CURARES ET INTUBATION CHEZ L'ENFANT

Isabelle Constant

Anesthésie Réanimation, CH enfant Armand Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75571 Paris. E-mail : isabelle.constant@aphp.fr

1. L'INTUBATION SANS CURARE : UNE PRATIQUE HISTORIQUE EN ANESTHÉSIE

L'utilisation de curares pour la réalisation de l'intubation est historiquement très faible. Ainsi, lors de la conférence de consensus ayant trait à l'utilisation des curares [1], il était énoncé en 1999, que « chez l'enfant sans difficulté prévisible d'intubation, lorsque la curarisation n'est pas nécessaire en peropératoire, l'intubation trachéale est le plus souvent réalisée sans curarisation préalable, que l'induction soit faite par inhalation ou par voie intraveineuse.

Cette utilisation très restreinte des curares dans les milieux pédiatriques se justifiait par l'obtention de bonnes conditions d'intubation à l'issue de l'induction par inhalation. Néanmoins, cette technique lorsqu'elle était utilisée avec l'halothane comme agent d'induction, pouvait conduire à des surdosages générateurs de collapsus ou d'arrêt cardiaque, car la profondeur d'anesthésie requise était très proche du surdosage lié aux effets délétères inotropes et chronotropes négatifs de l'halothane.

Actuellement, l'halothane a disparu en France, mais l'utilisation d'un curare pour faciliter l'intubation trachéale chez l'enfant reste une pratique très minoritaire chez les anesthésistes français, ainsi dans une enquête réalisée en 2010, chez 1 025 MAR concernés par l'anesthésie pédiatrique, seulement 5 % d'entre eux utilisaient un curare chez l'enfant entre 1 et 3 ans et 8 % chez l'enfant de 3 à 10 ans [2].

1.1. INTUBATION SANS CURARE, SOUS SÉVOFLURANE

L'avènement du sévoflurane dans les années 1990 à 2000, a permis de pérenniser cette approche d'intubation sans curare, dans des conditions hémodynamiques bien meilleures compte tenu de la très bonne tolérance cardiovasculaire du nouvel agent halogéné. Ainsi sous sévoflurane en anesthésie profonde, condition requise pour pouvoir réaliser l'intubation trachéale sans curare, on observe une baisse des résistances périphériques par inhibition sympathique comme pour la plupart des agents anesthésiques, mais celle-ci

est associée à une élévation importante de la fréquence cardiaque par inhibition parasympathique, la résultante de ces effets est un maintien du débit cardiaque, par ailleurs très dépendant de la fréquence cardiaque chez le jeune enfant.

Les modalités de l'induction par inhalation de sévoflurane ont fait l'objet de nombreuses études cliniques visant à préciser les concentrations inspirées à utiliser, les temps d'inhalation, les différents modes ventilatoires possibles, les critères de profondeur d'anesthésie compatible avec le geste de l'intubation, les facteurs prédictifs de réussite ou d'échec de cette technique. Dans une étude incluant 65 enfants âgés de 2 à 10 ans, lors d'une induction utilisant une fraction inspirée de sévoflurane de 7 %, la perte de conscience est obtenue autour de 1 à 2 minutes selon que la fraction inspirée est maximale d'emblée (induction rapide) ou progressivement augmentée (induction progressive), les pupilles sont visualisées en position centrale entre 4 et 5 minutes d'inhalation, ce qui permet une intubation trachéale au terme de 5 à 6 minutes d'inhalation. L'adjonction de 50 % de protoxyde d'azote réduit l'incidence de l'agitation, dans le cadre de l'induction rapide et accélère légèrement la vitesse d'obtention du stade pupilles centrées [3]. Les conditions d'intubation obtenues dans ces schémas d'induction sont jugées bonnes dans 92 à 100 % des cas. Explorer en conditions stationnaires (ce qui diffère des conditions cliniques de l'induction), la concentration alvéolaire du sévoflurane nécessaire pour inhiber la réponse en mouvement lors de l'intubation trachéale chez 95 % des enfants (72 enfants âgés de 1 à 7 ans), est de $3,54 \pm 0,25$ % ; l'adjonction de 33 % ou 66 % de N_2O , réduit cette valeur de 18 et 40 %, respectivement [4], en cohérence avec l'effet additif du N_2O sur la MAC. On peut noter que dans cette étude aucun laryngospasme ne fut observé au-delà de 2 % de Fe de sévoflurane. Dans les conditions cliniques de l'induction, c'est-à-dire en période non stationnaire, Politis retrouve chez des enfants âgés de 1 à 8 ans ($n = 153$) une Fe de sévoflurane à 6,9 % pour réussir l'intubation trachéale chez 95 % des enfants recevant 8 % de sévoflurane ; dans cette étude le taux de succès augmente (logiquement) avec le temps d'inhalation de sévoflurane et les auteurs montrent que la persistance d'une ventilation spontanée est un facteur prédictif d'échec d'intubation [5]. Dans une étude incluant 120 enfants (3 à 12 ans), Blair compare les conditions d'intubation après une induction sévoflurane - N_2O (8 % et 60 %), propofol - succinylcholine (3 mg.kg^{-1} et 1 mg.kg^{-1}) et propofol - alfentanil (3 mg.kg^{-1} et $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$) ; les auteurs retrouvent respectivement 87, 97 et 52 % de conditions acceptables et concluent que, en dehors du contexte d'urgence, l'induction au sévoflurane est une bonne alternative à l'induction propofol succinylcholine. Dans cette étude la Fe de sévoflurane avant intubation était de 4,2 % et le temps moyen d'inhalation de 3 minutes [6].

Dans tous les cas la technique d'intubation sous sévoflurane sans adjonction de curares requiert à la fois une maîtrise de la technique d'intubation trachéale du jeune enfant mais aussi la connaissance des critères cliniques d'évaluation de la profondeur d'anesthésie sous sévoflurane. Schématiquement, on peut retenir que la suppression de la réponse motrice lors de la laryngoscopie requiert une inhibition des structures cérébrales sous-corticales [7], ce qui se traduit

cliniquement par la visualisation des pupilles en position centrale conséquence de l'inhibition des structures oculomotrices localisées au niveau du tronc cérébral (structures sous corticales). L'apparition des pupilles centrées, est donc le critère le plus souvent utilisé pour initier le geste de l'intubation trachéale.

On peut noter que toutes ces études réalisées dans le début des années 2000, décrivent une fraction inspirée de sévoflurane élevée de 7 à 8 %, la mise en évidence des effets épileptogènes dose dépendants du sévoflurane, conduit actuellement de nombreuses équipes à utiliser une fraction inspirée maximale de 6 %, avec une induction progressive. Compte tenu de ces éléments, le temps d'inhalation pour obtenir le centrage des pupilles est donc plus long que celui décrit par les études américaines, de l'ordre de 5 à 6 minutes. L'administration d'un bolus d'alfentanil est fréquente dans le cadre de l'intubation sous sévoflurane, l'ED95 calculée lors de l'induction avec 5 % de sévoflurane est de $11 \mu\text{g.kg}^{-1}$ en 100 % d' O_2 et de $6 \mu\text{g.kg}^{-1}$ avec un mélange $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ (60-40) [8].

L'adjonction de rémifentanil diminue de façon dose dépendante la MACTI du sévoflurane [9], l'ED95 du rémifentanil calculée chez des enfants de 3 à 10 ans recevant 5 % de sévoflurane en 100 % d' O_2 est de $0,75 \mu\text{g.kg}^{-1}$. La dexmedetomidine administrée en un bolus suivi d'un débit continu permet également de diminuer de façon dose dépendante la MACTI du sévoflurane [10].

1.2. INTUBATION SANS CURARE SOUS PROPOFOL

L'intubation sans curares peut également être réalisée en utilisant du propofol associé à un morphinique mais avec cet hypnotique IV les conditions d'intubation sont significativement moins bonnes qu'avec le sévoflurane [6, 11].

Schématiquement, les doses requises pour assurer des conditions d'intubation correctes sont élevées ; dans ce sens la dose de propofol associée à $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ d'alfentanil, permettant prédire le succès de l'intubation trachéale dans 90 % des cas chez des enfants âgés de 2 à 8 ans, est de l'ordre de 8mg.kg^{-1} (données non publiées Simon, SFAR 2002).

Associé au rémifentanil ($1,25 \mu\text{g.kg}^{-1}$), le propofol (4mg.kg^{-1}) permet une intubation sans adjonction de curare mais les conditions d'intubation sont moins favorables avec notamment des épisodes de toux, que lorsqu'il est associé à la succinylcholine (1mg.kg^{-1}) chez l'enfant âgé de 2 à 16 ans [12]

1.3. INTUBATION SANS CURARES AVEC UNE CO-INDUCTION SÉVOFLURANE PROPOFOL

La co-induction, c'est-à-dire l'induction anesthésique associant l'inhalation de sévoflurane et l'adjonction d'un bolus IV de propofol, est une pratique qui s'est largement développée depuis le début des années 2000, ainsi en France en 2010, 37 %, 55 % et 60 % des anesthésistes réalisaient l'intubation trachéale sous sévoflurane associé à un bolus de propofol chez respectivement, les enfants de 1 à 3 ans, de 3 à 10 ans et de 10 à 15 ans [2]. La publication d'un certain nombre d'études internationales visant à préciser cette technique de co-induction démontre que cette tendance n'est pas propre à la France.

Le sévoflurane et le propofol ont des effets différents et complémentaires sur les voies aériennes, ainsi les effets inhibiteurs du sévoflurane s'exercent plus particulièrement sur les muscles lisses des VA au niveau trachéo-bronchique avec notamment un effet bronchodilatateur bien démontré, alors que le propofol inhibe plus particulièrement la mobilité des cordes vocales. La co-induction, permet donc, au moins en théorie, d'obtenir de bonnes conditions d'intubation (propofol) associées à une relaxation de l'arbre trachéo-bronchique évitant la toux liée à la présence de la sonde d'intubation dans la trachée (sévoflurane) [13].

Lermann et al. évaluent 4 doses de propofol (0,5, 1, 2 et 3 mg.kg⁻¹) et concluent que le meilleur compromis entre les conditions d'intubation et le délai d'apnée est obtenu par l'adjonction d'un bolus de 1 à 2 mg.kg⁻¹ de propofol chez des enfants âgés de 2 à 8 ans, bénéficiant d'une induction par inhalation de 8 % de sévoflurane dans un mélange O₂-N₂O (30-70) [14] ; dans ces conditions la perte de conscience survient entre 40 et 60 secondes, la voie veineuse est mise en place à la deuxième minute d'induction, le bolus de propofol est injecté entre la deuxième et la troisième minute et la laryngoscopie est réalisée environ 40 secondes après le bolus de propofol. Les profils hémodynamiques ne diffèrent pas entre les 4 doses de propofol, aucun laryngospasme n'est observé dans cette étude.

Les doses optimales de propofol pour obtenir d'excellentes conditions d'intubation ont été déterminées pour différentes concentrations de sévoflurane (3 %, 3,5 % et 4 %) chez des enfants âgés de 0,5 à 5 ans par l'équipe coréenne de Jo et al. [15]. Les auteurs concluent que l'adjonction de 1,5 à 2 mg.kg⁻¹ procure d'excellentes conditions d'intubation chez des enfants présentant une fraction expirée de sévoflurane de 3 à 4, sans utiliser de curare, aucun laryngospasme n'est observé dans cette étude.

Dans une étude prospective randomisée en double aveugle, Gera et al. retrouvent des conditions et des temps d'intubation, similaires chez des enfants âgés de 2 à 8 ans, recevant une co-induction sévoflurane -propofol (1,5 mg.kg⁻¹) versus sévoflurane associé à un curare (rocuronium 0,6 mg.kg⁻¹) [16].

L'ED50 de propofol utilisé en adjonction lors d'une induction au sévoflurane (5 %) pour obtenir de bonnes conditions d'intubation chez les enfants de 1 à 6 ans, diminue avec le temps d'inhalation pour atteindre des valeurs quasi nulles au-delà de 4 minutes d'inhalation de sévoflurane ; par ailleurs dans cette population l'administration d'un bolus de propofol est associé à une baisse de la pression artérielle dose dépendante. Ces deux effets ne sont pas observés chez l'enfant plus grand (6-11 ans) [17].

2. UTILISATION DES CURARES POUR L'INTUBATION

Concernant les particularités pédiatriques de la pharmacologie des curares, la puissance des curares est augmentée dans les premiers mois de vie - la dose active nécessaire pour produire 95 % de dépression de la force musculaire au niveau du pouce (DA95) baisse et le délai d'action s'allonge - du fait des particularités structurelles de la jonction neuromusculaire et de la réduction

de l'élimination. Cependant, la puissance dans ce groupe d'âge s'associe à une grande variabilité interindividuelle. Chez l'enfant de plus de 1 an, la DA95 est à l'inverse augmentée, avec une durée d'action diminuée et un index de récupération souvent plus court que chez l'adulte, secondaire à l'augmentation du volume de distribution et des débits régionaux. Ensuite, à partir de l'âge de 8 ans environ, la DA95 va progressivement s'approcher de celle de l'adulte.

L'utilisation des curares permet d'obtenir d'excellentes conditions d'intubation, les caractéristiques des différents curares utilisables chez l'enfant sont résumées sur le tableau I. Schématiquement si l'on se place en dehors de l'estomac plein, donc en dehors des indications de la succinylcholine, on dispose en France de cinq produits : le vécuronium, l'atracurium, le cisatracurium, le mivacurium et le rocuronium. D'une façon générale, le délai d'action ainsi que la durée d'action sont conditionnés par la dose utilisée, et il est classique de considérer qu'une dose de 2 DA95 procure d'excellentes conditions d'intubation, mais actuellement certains produits tel que le rocuronium sont utilisés à 3 voire 4 DA95 dans le but de raccourcir le délai d'action, le corollaire de ces doses élevées est un allongement de la durée d'action dont il faut tenir compte dans la gestion de l'anesthésie. Dans la totalité des études comparant les conditions d'intubation chez des enfants recevant un curare versus ceux n'en recevant pas, les conditions d'intubation ne sont jamais inférieures à celles observées sans curares, et, si l'on ne retient que les conditions évaluées comme excellentes, celles-ci sont plus souvent observées après administration de curare.

2.1. LE MIVACURIUM

Il est le seul curare non dépolarisant d'action courte, il est métabolisé par des pseudocholinestérases plasmatiques. Son profil pharmacocinétique se caractérise par une grande variabilité interindividuelle lié au polymorphisme génétique des déficits en pseudocholinestérases plasmatiques, dont l'incidence se situe entre 1 sur 2 000 et 1 sur 4 000 pour sa forme homozygote et autour de 1 sur 500 pour la forme hétérozygote [18]. Les populations caucasiennes de l'Europe et de l'Amérique du Nord ainsi que certains Inuits sont particulièrement concernés [19]. Son utilisation expose donc au risque de curarisation résiduelle, et requiert impérativement la mise en place d'un monitoring de la curarisation.

Schématiquement, une dose de $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ (= 2 DA95) permet d'obtenir des conditions d'intubation satisfaisantes chez 98 % des enfants, dans un délai de 90 secondes, pour une durée d'action d'environ 15 minutes [20].

2.2. L'ATRACURIUM ET LE CISATRACURIUM

Ils sont des curares non dépolarisants de durée d'action intermédiaire de la famille des benzylisoquinolines, qui se caractérisent par un métabolisme indépendant des fonctions rénales et hépatiques, et donc une durée d'action assez prévisible. L'atracurium est métabolisé aux deux tiers par des estérases plasmatiques non spécifiques (différentes des pseudocholinestérases) et au tiers par la voie d'Hoffmann ; le cisatracurium est la forme purifiée d'un des dix isomères de l'atracurium, il est métabolisé à 80 % par la voie d'Hoffmann, et il est 3 fois plus puissant que l'atracurium. Les deux produits produisent un

métabolite, la laudanosine qui présente un effet neuro-excitateur et qui contre-indique leur utilisation en perfusion continue chez le jeune enfant notamment en réanimation ; ces restrictions concernent surtout l'atracurium, qui produit environ 3 fois plus de laudanosine que le cisatracurium. Contrairement à l'atracurium, le cisatracurium n'entraîne pas de libération d'histamine [21].

Chez des enfants âgés de 2 à 10 ans anesthésiés à l'halothane et 50 % N_2O , l'administration d'atracurium à la dose de 0,25, 0,3 ou 0,4 $mg.kg^{-1}$ permet d'obtenir 100 % de conditions acceptables à respectivement 150, 120 ou 90 secondes après l'injection [22].

Administré à la dose de 0,15 $mg.kg^{-1}$ chez des enfants âgés de 1 mois à 12 ans, le cisatracurium permet d'obtenir des conditions d'intubation acceptables dans 98 à 94 % selon que l'induction soit réalisée avec de l'halothane ou du thiopental [23].

2.3. LE VÉCURONIUM

Il est un curare non dépolarisant, d'action intermédiaire de la famille des aminostéroïdes. Métabolisé au niveau hépatique, il conduit à un métabolite actif, qui est éliminé par voie rénale et par voie biliaire. Ce curare est largement utilisé compte tenu de son faible prix, et de son caractère neutre en termes d'histamine-libération et d'effet hémodynamiques ; néanmoins sa durée d'action est prolongée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, ainsi que chez le nouveau-né et le jeune nourrisson par immaturité métabolique. Ainsi la dose de vécuronium nécessaire pour l'intubation trachéale est dose dépendante, les valeurs de la DA_{95} varient entre 22 et 103 $\mu g.kg^{-1}$ [24] ; cette variabilité impose le monitoring de la curarisation associée à l'utilisation de ce produit.

2.4. LE ROCURONIUM

Il est le curare le plus récemment commercialisé en France, et il est également le plus étudié ; il appartient à la même famille que le vécuronium, avec une puissance huit fois moindre. Il est métabolisé par le foie et éliminé par voie biliaire et urinaire sous une forme inchangée, sa durée d'action augmente de 25 % en cas d'insuffisance rénale. Il est dépourvu d'effets histamine-libérateurs et hémodynamiques.

Dans une étude incluant 100 enfants âgés de 3 à 7 ans anesthésiés au thiopental et alfentanil, Fuchs-Buder retrouve à 60 secondes, 100 % de conditions acceptables aux deux doses 0,6 et 0,9 $mg.kg^{-1}$; la dépression maximale du twitch, était respectivement retrouvée 193 et 118 secondes [25].

Lorsque la laryngoscopie est réalisée 60 secondes après l'injection de rocuronium à deux ED_{95} (0,6 $mg.kg^{-1}$), les conditions d'intubation sont comparables à celles obtenues après suxaméthonium (1 $mg.kg^{-1}$) chez des enfants de 3 à 15 ans recevant 3 à 4 $mg.kg^{-1}$ de propofol [26]. Utilisé à 0,3 $mg.kg^{-1}$, lors d'une induction avec du sévoflurane 8 %, le rocuronium permet d'obtenir des conditions d'intubation acceptables dans 95 % des cas, deux minutes après l'injection [27].

Dans une étude prospective randomisée incluant 60 enfants âgés de 18 à 72 mois, recevant soit du rocuronium ($0,56 \text{ mg.kg}^{-1}$), du vécuronium ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$) ou de l'atracurium ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$), Scheiber et al. retrouvent des conditions acceptables dans 100 % des cas, après un délai respectivement de 60, 120 et 180 secondes [28].

Chez l'enfant âgé de 1 à 10 ans recevant une induction avec du thiopental (5 mg.kg^{-1}) associé à $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ d'alfentanil, et bénéficiant d'une laryngoscopie réalisée 30 secondes après l'injection, le rocuronium administré à 3 ou 4 ED95 ($0,9 \text{ mg.kg}^{-1}$ ou $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$), permet d'obtenir des conditions d'intubation comparables au suxamethonium ($1,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) ; le délai de récupération à 100 % est alors dans ces conditions de l'ordre de 40 à 60 minutes [29, 30]. L'émergence du Sugammadex qui reverse la curarisation induite par les curares stéroïdiens (rocuronium et vécuronium), avec un mécanisme original qui diffère des inhibiteurs de l'acetylcholinestérase pourrait permettre de remettre en perspective les principes de la curarisation dans les procédures d'induction rapide. Ce produit semble pouvoir être utilisé chez l'enfant ($2 \text{ à } 4 \text{ mg.kg}^{-1}$), avec comme chez l'adulte une efficacité possiblement supérieure à celle de la néostigmine tout en induisant moins de bradycardie [31].

3. INTUBATION AVEC OU SANS CURARE : QUID DE LA MORBIDITÉ ?

3.1. MORBIDITÉ DE L'INTUBATION SANS CURARE

Comme nous l'avons vu plus haut, la technique d'intubation sans curares est largement prédominante en anesthésie pédiatrique en France [2]. Contrairement à l'adulte, il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude de grande ampleur permettant d'objectiver les effets délétères possibles de l'intubation sans curare. Les principales complications attribuées à cette technique sont les échecs d'intubation et les complications respiratoires qui en découlent de type désaturation et laryngospasme qu'elles soient per ou postopératoire.

Si l'on analyse les différentes cohortes de patients inclus dans des études prospectives comparant l'intubation avec et sans curares, on ne retrouve pas de différence en termes de complications respiratoires à l'exception d'une seule que nous détaillerons plus loin. A titre d'introduction, Murat et al. rapportent un recueil prospectif d'incidents critiques sur 2,5 ans soit 24 165 anesthésies générales chez l'enfant, avec un taux moyen de complications respiratoires de l'ordre de 2 % [32]. Si l'on se focalise sur les patients intubés de 0 à 7 ans ($n = 9 875$) tous intubés sans curare sauf contexte d'estomac plein, on retrouve une incidence d'évènements respiratoires de l'ordre de 2 % lors de l'induction, et de 3 % lors du séjour en SSPI, ce qui correspond à une incidence relativement faible de complications respiratoires en anesthésie pédiatrique notamment par rapport à la cohorte de patients rapportée par von Ungern-Sternberg et al. qui retrouvent une incidence de 8 % de complications respiratoires chez des enfants sains [33].

Aouad reprend dans sa revue de 2012, les études comparant les conditions d'intubation avec et sans curares, chez des enfants anesthésiés au sévoflurane

ou au propofol [34]. On retrouve un total de 696 enfants intubés sous sévoflurane seul ou avec un adjuvant mais sans curares, chez qui sont décrits 43 « adverse events », néanmoins il est intéressant de noter que sur ces 43 « adverse events », 35 sont observées dans une seule étude [38]. Dans cette dernière, comparant 3 groupes de jeunes enfants (1-24 mois) intubés sous sévoflurane seul (8 %) ou associé à 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ d'alfentanil ou associé à du rocuronium (0,3 mg.kg^{-1}), les auteurs relèvent un total de 35 évènements dont 11 laryngospasmes survenant sur des patients intubés sous sévoflurane seul ou associé à l'alfentanil, ce qui conduit chez ces patients ne recevant pas de curare, à une incidence très élevée de laryngospasme de 22 % [35]. On peut noter que ces résultats diffèrent considérablement de ceux des autres études présentées dans la revue de Aouad, et totalisant un nombre de 8 « adverse events » survenant chez 621 enfants intubés sous sévoflurane sans curare.

À côté de ces études réalisées sous sévoflurane, Aouad reprend également les études comparant les conditions d'intubation chez des enfants anesthésiés au propofol associé à un morphinique avec et sans curares. Comme attendu, en absence de curarisation, les évènements critiques sont plus fréquemment observés lors de l'intubation sous propofol que lors de l'intubation sous sévoflurane, ainsi 67 « adverse events » sont observés chez 945 enfants.

Une méta-analyse récente conclut que l'utilisation de curares pourrait améliorer la qualité des conditions d'intubation chez l'enfant [36]. Néanmoins cette méta-analyse ne regroupe que sept études dont 5 sous propofol, une sous halothane et une sous sévoflurane, dont le taux de complications est particulièrement élevé par rapport au reste de la littérature (voir plus haut). Si les résultats de cette méta-analyse peuvent être cohérents concernant l'intubation sous propofol, il semble très difficile d'extrapoler une conclusion concernant les conditions d'intubations sans curare lors de l'induction au sévoflurane seul ou associé au propofol.

3.2. MORBIDITÉ LIÉE À L'UTILISATION DES CURARES

Si l'utilisation des curares permet d'obtenir de bonnes ou très bonnes conditions d'intubation, elle impose néanmoins une contrainte incontournable, représentée par le monitoring de la curarisation. Ce monitoring est d'autant plus important chez l'enfant, qu'il existe des variations de maturité physiologique et métabolique influant sur le profil PKPD des curares chez le jeune enfant ; ainsi ces derniers présentent une variabilité de 25 % par rapport à la moyenne des réponses, qu'il s'agisse des délais d'action, de la durée d'action ou du temps de récupération à 100 %, et ce quels que soient les curares [37]. Cette variabilité interindividuelle majore les risques de curarisation résiduelle, ce d'autant que, comme chez l'adulte, l'évaluation clinique de la décurarisation n'est pas fiable chez l'enfant [38, 39]. L'incidence de la curarisation résiduelle majorée notamment par l'utilisation d'halogénés ou l'hypothermie, est importante lorsque l'on utilise un curare d'action intermédiaire chez l'adulte comme chez l'enfant [40], et cette curarisation résiduelle peut être responsable d'épisodes d'obstruction des voies aériennes et/ou d'hypoxie [41]. Malgré ces risques non négligeables, les

anesthésistes français, mais aussi anglais, italiens, allemands, moyen-orientaux ou asiatiques évaluent principalement la décurarisation sur des signes cliniques et semblent relativement peu utiliser le monitoring des curares [42-47] ; d'une façon générale la connaissance des principes physiopathologiques impliqués dans les processus de curarisation et décurarisation semble limitée.

On peut souligner que cette nécessité de monitoring de la dépression musculaire induite par la curarisation se heurte encore à l'heure actuelle à l'absence de dispositif fiable de monitoring chez l'enfant de moins d'un an. Cette difficulté reste un point important complexifiant l'utilisation large des curares chez le jeune enfant.

Le deuxième point important concernant la morbidité potentielle des curares est représenté par le risque allergique.

L'incidence globale des réactions d'hypersensibilité aux agents anesthésiques est estimée en France autour de 1 sur 5 000 procédures anesthésiques. Les curares sont responsables d'environ deux tiers des réactions anaphylactiques correspondant à une incidence de 1 sur 6 200 administrations [48]. Cette incidence est probablement sous-estimée compte-tenu de la sous déclaration possible [49]. La réaction d'hypersensibilité aux curares est le plus souvent médiée par des IgE spécifiques dirigées contre les ions ammoniums quaternaires [48]. Une sensibilisation préalable peut être objectivée dans 70 à 85 % des cas ; dans d'autres cas cette sensibilisation préalable peut être induite par des produits induisant des réactions croisées à IgE tels que la phoscoline, des cosmétiques ou des désinfectants [48].

L'incidence des réactions anaphylactiques aux curares semble en augmentation ces dix dernières années, le suxamethonium est le curare le plus impliqué (64 % des cas), mais rapporté aux données de commercialisation, l'incidence des réactions anaphylactiques pour le suxamethonium et le rocuronium sont respectivement 10 et 13 fois plus élevées que pour les autres curares [50].

On peut noter qu'une augmentation importante de l'utilisation des curares chez l'enfant, par exemple pour l'intubation, pourrait faire apparaître un risque de sensibilisation, exposant possiblement à des réactions d'hypersensibilité à l'âge adulte.

CONCLUSION

En France, l'intubation trachéale chez l'enfant est le plus souvent réalisée sans utilisation de curare. En effet l'utilisation d'une induction au sévoflurane éventuellement associée à l'injection d'une faible dose de propofol, permet d'obtenir des conditions d'intubation satisfaisantes sans morbidité évidente. Les avantages de cette technique, outre sa simplicité, sont essentiellement représentés par sa maniabilité et sa réversibilité, de plus elle permet d'éviter l'utilisation de curares lorsque le geste chirurgical ne requiert pas en lui-même de relaxation musculaire profonde.

Néanmoins, chez les enfants ne présentant pas de contre-indication à leur utilisation, l'administration de curare pour la réalisation de l'intubation

trachéale procure, in fine, d'excellentes conditions d'intubation. Cependant leur utilisation impose un monitoring de la dépression musculaire et de façon quasi systématique une antagonisation avant l'extubation, compte-tenu des risques de curarisation résiduelle ; enfin elle expose aux risques de sensibilisation aux ions ammoniums quaternaires.

Tableau I

	Age (ans)	DA95	Dose d'intubation	Délai d'intubation	Récupération % TOF	Dose entretien
Mivacurium	<1 1-12	65-94 µg.kg ⁻¹ 90-106 µg.kg ⁻¹	0.15-0.20 mg.kg ⁻¹ 0.20-0.25 mg.kg ⁻¹	1.5 à 2 min	15 min	0.6-0.8 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹ 0.8-0.9 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹
Atracurium	Neo né <1 1-12	100-120 µg.kg ⁻¹ 160-170 µg.kg ⁻¹ 180-240 µg.kg ⁻¹	0.4-0.5 mg.kg ⁻¹ 0.4-0.5 mg.kg ⁻¹ 0.4-0.5 mg.kg ⁻¹	2-3 min	52 min	0.4 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹ 0.4-0.5 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹ 0.4-0.6 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹
Cisatracurium		50 µg.kg ⁻¹	0.15 à 0.2 mg.kg ⁻¹	2.5 min		0.20 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹
Vecuronium	<1 3-10	50 µg.kg ⁻¹ 80 µg.kg ⁻¹	0.07 mg.kg ⁻¹ 0.15 mg.kg ⁻¹	2-2.5 min	45-75 min	0.12 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹
Rocuronium	<1 1-12	250 µg.kg ⁻¹ 400 µg.kg ⁻¹	0.3 mg.kg ⁻¹ 0.6 mg.kg ⁻¹ 0.9 mg.kg ⁻¹ 1.2 mg.kg ⁻¹	2 min 1 min 1 min 30 sec	24 min 40-50 min 40-60 min 40-60 min	0.3-0.6 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Duvaldestin P. Indications de la curarisation en anesthésie: Conférence de consensus de la SFAR. *Annales Françaises D'anesthésie Et De Réanimation*. 2000;19:337-472.
- [2] Constant I, Louvet N, Guye M-L, Sabourdin N. [General anaesthesia in children: a French survey of practices]. *Ann Fr Anesth Reanim*. sept 2012;31(9):709-23.
- [3] Dubois MC, Piat V, Constant I, Lamblin O, Murat I. Comparison of three techniques for induction of anaesthesia with sevoflurane in children. *Paediatr Anaesth*. 1999;9(1):19-23.
- [4] Swan HD, Crawford MW, Pua HL, Stephens D, Lerman J. Additive contribution of nitrous oxide to sevoflurane minimum alveolar concentration for tracheal intubation in children. *Anesthesiology*. sept 1999;91(3):667-71.
- [5] Politis GD, Frankland MJ, James RL, ReVille JF, Rieker MP, Petree BC. Factors associated with successful tracheal intubation of children with sevoflurane and no muscle relaxant. *Anesth Analg*. sept 2002;95(3):615-20, table of contents.
- [6] Blair JM, Hill DA, Bali IM, Fee JP. Tracheal intubating conditions after induction with sevoflurane 8% in children. A comparison with two intravenous techniques. *Anaesthesia*. août 2000;55(8):774-8.
- [7] Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, Gouvitsos FA, Witjas T, Regis JM, et al. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology*. août 2007;107(2):202-12.
- [8] Kwak HJ, Kim JY, Min SK, Kim JS, Kim JY. Optimal bolus dose of alfentanil for successful tracheal intubation during sevoflurane induction with and without nitrous oxide in children. *Br J Anaesth*. mai 2010;104(5):628-32.
- [9] He L, Wang X, Zhang X-F, Tang S-R. Effects of different doses of remifentanil on the end-tidal concentration of sevoflurane required for tracheal intubation in children. *Anaesthesia*. août 2009;64(8):850-5.
- [10] He L, Wang X, Zheng S. Effects of dexmedetomidine on sevoflurane requirement for 50% excellent tracheal intubation in children: a randomized, double-blind comparison. *Paediatr Anaesth*. sept 2014;24(9):987-93.
- [11] Rajan S, Gotluru P, Andrews S, Paul J. Evaluation of endotracheal intubating conditions without the use of muscle relaxants following induction with propofol and sevoflurane in pediatric cleft lip and palate surgeries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. juill 2014;30(3):360-5.
- [12] Morgan JM, Barker I, Peacock JE, Eissa A. A comparison of intubating conditions in children following induction of anaesthesia with propofol and suxamethonium or propofol and remifentanil. *Anaesthesia*. févr 2007;62(2):135-9.
- [13] Oberer C, von Ungern-Sternberg BS, Frei FJ, Erb TO. Respiratory reflex responses of the larynx differ between sevoflurane and propofol in pediatric patients. *Anesthesiology*. déc 2005;103(6):1142-8.
- [14] Lerman J, Houle TT, Matthews BT, Houck J, Burrows FA. Propofol for tracheal intubation in children anesthetized with sevoflurane: a dose-response study. *Paediatr Anaesth*. mars 2009;19(3):218-24.
- [15] Jo YY, Jun NH, Kim EJ, Choi EK, Kil HK. Optimal dose of propofol for intubation after sevoflurane inhalation without neuromuscular blocking agent in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. mars 2011;55(3):332-6.
- [16] Gera S, Dali JS, Sharma KR, Garg R, Arya M. Evaluation of intubating conditions in children after sevoflurane induction using propofol or rocuronium bromide--a randomised, prospective, double blind study. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2015;66(4):25-30.
- [17] Politis GD, Stemland CJ, Balireddy RK, Brockhaus J, Hughes KR, Goins MD, et al. Propofol for pediatric tracheal intubation with deep anesthesia during sevoflurane induction: dosing according to elapsed time for two age groups. *J Clin Anesth*. févr 2014;26(1):25-35.
- [18] Østergaard D, Viby-Mogensen J, Rasmussen SN, Gätke MR, Pedersen NA, Skovgaard LT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium in patients phenotypically heterozygous for the usual and atypical plasma cholinesterase variants (JA). *Acta Anaesthesiol Scand*. nov 2003;47(10):1219-25.
- [19] Bissonnette B, éditeur. *Cholinesterase Deficiency*. In: *Syndromes: rapid recognition and perioperative implications*. 1st ed. New York: McGraw-Hill, Medical Publ. Div; 2006.
- [20] McCluskey A, Meakin G. Dose-response and minimum time to satisfactory intubation conditions after mivacurium in children. *Anaesthesia*. mai 1996;51(5):438-41.

- [21] Fodale V, Santamaria LB. Laudanosine, an atracurium and cisatracurium metabolite. *Eur J Anaesthesiol.* juill 2002;19(7):466-73.
- [22] Ved SA, Chen J, Reed M, Fleming N. Intubation with low-dose atracurium in children. *Anesth Analg.* mai 1989;68(5):609-13.
- [23] Meakin GH, Meretoja OA, Perkins RJ, Waite I, Taivainen T, Wirtavuori K, et al. Tracheal intubating conditions and pharmacodynamics following cisatracurium in infants and children undergoing halothane and thiopental-fentanyl anesthesia. *Paediatr Anaesth.* févr 2007;17(2):113-20.
- [24] Meretoja OA, Wirtavuori K, Neuvonen PJ. Age-dependence of the dose-response curve of vecuronium in pediatric patients during balanced anesthesia. *Anesth Analg.* janv 1988;67(1):21-6.
- [25] Fuchs-Buder T, Tassonyi E. Intubating conditions and time course of rocuronium-induced neuromuscular block in children. *Br J Anaesth.* sept 1996;77(3):335-8.
- [26] Stoddart PA, Mather SJ. Onset of neuromuscular blockade and intubating conditions one minute after the administration of rocuronium in children. *Paediatr Anaesth.* 1998;8(1):37-40.
- [27] Eikermann M, Hunkemöller I, Peine L, Armbruster W, Stegen B, Hüsing J, et al. Optimal rocuronium dose for intubation during inhalation induction with sevoflurane in children. *Br J Anaesth.* août 2002;89(2):277-81.
- [28] Scheiber G, Ribeiro FC, Marichal A, Bredendiek M, Renzing K. Intubating conditions and onset of action after rocuronium, vecuronium, and atracurium in young children. *Anesth Analg.* août 1996;83(2):320-4.
- [29] Cheng CAY, Aun CST, Gin T. Comparison of rocuronium and suxamethonium for rapid tracheal intubation in children. *Paediatr Anaesth.* févr 2002;12(2):140-5.
- [30] Woolf RL, Crawford MW, Choo SM. Dose-response of rocuronium bromide in children anesthetized with propofol: a comparison with succinylcholine. *Anesthesiology.* déc 1997;87(6):1368-72.
- [31] Liu G, Wang R, Yan Y, Fan L, Xue J, Wang T. The efficacy and safety of sugammadex for reversing postoperative residual neuromuscular blockade in pediatric patients: A systematic review. *Sci Rep.* 18 juill 2017;7(1):5724.
- [32] Murat I, Constant I, Maud'huy H. Perioperative anaesthetic morbidity in children: a database of 24,165 anaesthetics over a 30-month period. *Paediatr Anaesth.* févr 2004;14(2):158-66.
- [33] von Ungern-Sternberg BS, Boda K, Chambers NA, Rebmann C, Johnson C, Sly PD, et al. Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study. *Lancet.* 4 sept 2010;376(9743):773-83.
- [34] Aouad MT, Yazbeck-Karam VG, Mallat CE, Esso JJ, Siddik-Sayyid SM, Kaddoum RN. The effect of adjuvant drugs on the quality of tracheal intubation without muscle relaxants in children: a systematic review of randomized trials: Adjuvants for tracheal intubation in children. *Pediatric Anesthesia.* juill 2012;22(7):616-26.
- [35] Devys JM, Mourisoux G, Donnette FX, Plat R, Schavliège F, Le Bigot P, et al. Intubating conditions and adverse events during sevoflurane induction in infants. *British Journal of Anaesthesia.* févr 2011;106(2):225-9.
- [36] Julien-Marsollier F, Michelet D, Bellon M, Horlin A-L, Devys J-M, Dahmani S. Muscle relaxation for tracheal intubation during paediatric anaesthesia: A meta-analysis and trial sequential analysis. *European Journal of Anaesthesiology.* août 2017;34(8):550-61.
- [37] Meretoja OA. Neuromuscular blocking agents in paediatric patients: influence of age on the response. *Anaesth Intensive Care.* nov 1990;18(4):440-8.
- [38] Meretoja OA, Gebert R. Postoperative neuromuscular block following atracurium or alcuronium in children. *Can J Anaesth.* oct 1990;37(7):743-6.
- [39] Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg.* juin 2005;100(6):1840-5.
- [40] Ledowski T, O'Dea B, Meyerkort L, Hegarty M, von Ungern-Sternberg BS. Postoperative Residual Neuromuscular Paralysis at an Australian Tertiary Children's Hospital. *Anesthesiol Res Pract.* 2015;2015:410248.
- [41] Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg.* juill 2008;107(1):130-7.
- [42] Fuchs-Buder T, Meistelman C. [Monitoring of neuromuscular block and prevention of residual paralysis]. *Ann Fr Anesth Reanim.* sept 2009;28 Suppl 2:S46-50.

- [43] Grayling M, Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia*. août 2007;62(8):806-9.
- [44] Della Rocca G, Iannuccelli F, Pompei L, Pietropaoli P, Reale C, Di Marco P. Neuromuscular block in Italy: a survey of current management. *Minerva Anesthesiol*. juill 2012;78(7):767-73.
- [45] Fuchs-Buder T, Fink H, Hofmockel R, Geldner G, Ulm K, Blobner M. [Application of neuromuscular monitoring in Germany]. *Anaesthesist*. sept 2008;57(9):908-14.
- [46] Eldawlatly A, El-Tahan MR, MMM-Anaesthesia Group Collaborators. A survey of the current use of neuromuscular blocking drugs among the Middle Eastern anesthesiologists. *Saudi J Anaesth*. avr 2013;7(2):146-50.
- [47] Teoh WH, Ledowski T, Tseng PS. Current Trends in Neuromuscular Blockade, Management, and Monitoring amongst Singaporean Anaesthetists. *Anesthesiol Res Pract*. 2016;2016:7284146.
- [48] Moneret-Vautrin A, Mertes PM. Anaphylaxis to General Anesthetics. *Anaphylaxis*. 2010;95:180-9.
- [49] Malinovsky J-M, Decagny S, Wessel F, Guilloux L, Mertes PM. Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. févr 2008;52(2):175-81.
- [50] Petitpain N, Argouillon L, Masmoudi K, Fedrizzi S, Cottin J, Latache C, et al. Neuromuscular Blocking Agents induced anaphylaxis: Results and trends of a French Pharmacovigilance survey from 2000 to 2012. *Allergy*. 13 avr 2018;