



COMMENT MAÎTRISER L'EMPLOI DES CURARES ?

Thomas Fuchs-Buder, Denis Schmartz

Pôle d'Anesthésie-réanimation, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU NANCY, Hôpitaux de Brabois, 54511 Vandœuvre-Les-Nancy. E-mail : t.fuchs-buder@chru-nancy.fr

INTRODUCTION

En anesthésie les curares sont utilisés principalement afin de faciliter l'intubation trachéale, relâcher les muscles abdominaux et de réduire, voire supprimer, des mouvements du patient pendant la chirurgie. Leurs indications doivent reposer sur une analyse risque-bénéfice méticuleuse. Les clés pour un usage sûr de ces molécules sont principalement le monitoring de la curarisation et, si nécessaire, l'antagonisation pharmacologique, afin d'éviter toute curarisation résiduelle à la fin de l'intervention [1].

1. LES PRINCIPAUX RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DES CURARES

Ils sont la réaction allergique peranesthésique, la curarisation résiduelle et en plus pour la succinylcholine hyperthermie maligne, hyperkaliémie, le spasme des masséters ainsi que des fasciculations et des myalgies.

1.1. RÉACTION ALLERGIQUE

Selon les recommandations formalisées d'experts de 2011, l'hypersensibilité immédiate allergique per-anesthésique a été évaluée en France à 1/13 000 anesthésies générales et locorégionales, toutes substances responsables confondues [2]. L'incidence de l'anaphylaxie aux curares a été estimée à 1/6 500 anesthésies ayant comporté un curare en France. Toujours selon ce texte court, tous les curares peuvent être à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité immédiate et les réactions peuvent survenir dès la première administration. Le curare le plus fréquemment impliqué dans les réactions immédiates allergiques est la succinylcholine ; une sensibilisation croisée entre différents curares est possible.

1.2. CURARISATION RÉSIDUELLE

Pendant des nombreuses années un train de quatre (Td4) de 0,7 à l'adducteur de pouce était considéré comme une récupération neuromusculaire suffisant permettant l'extubation du patient. Ceci était principalement basé sur la récupération fonctionnelle de deux paramètres ventilatoires, c'est-à-dire la force inspiratoire maximale et la capacité vitale [3]. Néanmoins ces deux paramètres

dépendent essentiellement de la décurarisation du muscle le plus résistant qu'est le diaphragme. Les autres muscles plus sensibles n'étaient pas forcément déjà décurarisés :

- Le muscle génioglosse joue un rôle important dans le maintien des voies aériennes supérieures. En conséquence, tout dysfonctionnement du muscle génioglosse peut entraîner une obstruction inspiratoire des voies aériennes supérieures. Une telle obstruction peut être observée, même pour des faibles niveaux de curarisation résiduelle, et ce risque persiste jusqu'à une récupération de Td4 supérieure à au moins 0,9. Ce muscle est caractérisé par une sensibilité accrue aux curares dépolarisants ou non dépolarisants.
- Les muscles pharyngés : Eriksson et al. ont étudié les conséquences de la curarisation résiduelle sur la fonction pharyngée [4]. Ils ont pu démontrer un dysfonctionnement important des muscles pharyngés qui persiste jusqu'à ce que le Td4 récupère à des valeurs supérieures à 0,9. C'est cette atteinte des muscles pharyngés qui est finalement à l'origine des troubles de la déglutition et d'une mauvaise protection des voies aériennes, elle favorise ainsi des fausses routes et des inhalations pulmonaires et prépare finalement le terrain pour des complications respiratoires postopératoires telles que des atélectasies ou encore des pneumonies.
- L'incidence de la curarisation résiduelle a été évaluée par Debaene et al. Ils retrouvent une fréquence importante de patients ayant une curarisation résiduelle en SSPI, même deux heures après l'administration unique d'une seule dose d'intubation d'un curare non dépolarisant de durée d'action intermédiaire [5].

1.3. EFFETS SECONDAIRES DE LA SUCCINYLBCHOLINE (HORS RISQUE ALLERGIQUE)

- Fasciculations et myalgies : Jusqu'à 90 % des patients montrent des fasciculations après succinylcholine et à peu près 50 % souffrent dans les premières 24 h de myalgies. Selon une méta-analyse de Schreiber et al. [6]. Une pré-curarisation avec un curare non dépolarisant est plutôt dangereuse comme elle ne réduit pas l'incidence des myalgies mais expose le patient au risque d'une curarisation partielle avec des conséquences potentiellement négatives pour le contrôle des voies aériennes supérieures et les respirations.
- Hyperkaliémie : elle est transitoire et liée aux fasciculations et atteint 0,5 – 1,0 mEq.l⁻¹. Dans certaines situations (dénervation dans les atteintes pyramidales, hémiplégie, paraplégie, affections neurodégénératives, dystrophies musculaires, brûlures étendues > 48 h, immobilisations prolongées) elle est plus marquée avec un réel risque de fibrillation ventriculaire.
- Hyperthermie maligne : la succinylcholine peut provoquer une hyperthermie maligne ainsi que des spasmes des masséters.

2. LES PRINCIPAUX BÉNÉFICES

Les principaux bénéfices de l'utilisation des curares sont l'amélioration des conditions d'intubation ainsi que des conditions chirurgicales, notamment pour la chirurgie (coelioscopique) abdominale.

2.1. FAUT-IL CURARISER POUR INTUBER ?

Bien que le propofol à dose suffisante et l'administration du morphinique permettent d'intuber, les conditions d'intubation ne peuvent pas être comparées à la

qualité de l'intubation obtenue lorsqu'une dose efficace de curare non-dépolarisant est administrée [7]. De plus, il a pu être démontré que l'intubation sans curare expose particulièrement au risque de la voix rauque postopératoire ainsi qu'à la survenue des lésions laryngées traumatiques [7]. Combes et al. ont pu démontrer que l'intubation sans curares est associée à un taux d'intubation difficile élevé par rapport à une technique incluant un curare non-dépolarisant [8]. Ce message vient d'être renforcé par une étude danoise, qui a identifié l'intubation sans curare comme facteur de risque indépendant d'intubation difficile [9]. Ces études démontrent objectivement que l'utilisation de curare facilite l'intubation endotrachéale et permet de diminuer de façon significative la survenue d'anomalies de la voix ou de lésions séquellaires des cordes vocales en postopératoires.

Classiquement, la succinylcholine est utilisée pour une induction en séquence rapide, en raison de la rapidité d'installation du bloc neuromusculaire et de sa faible durée d'action. Les effets secondaires de la succinylcholine ont fait rechercher des alternatives à celle-ci. On a pu montrer qu'une augmentation de la dose de rocuronium de 0,6 mg.kg⁻¹ (dose classique de 2 fois la dose ED95) à 1,2 mg.kg⁻¹ donne un délai d'installation et des conditions d'intubation comparables à la succinylcholine. Cependant, la récupération spontanée du bloc neuromusculaire est de plus de 2 heures. Une situation de « impossible à ventiler - impossible à intuber » est donc ingérable. La disponibilité du sugammadex et sa capacité à antagoniser un bloc profond rend l'utilisation du rocuronium à 1,2 mg.kg⁻¹ tout à fait possible pour une induction en séquence rapide où l'utilisation de la succinylcholine peut ou doit être évitée. Il est important de noter que non seulement la récupération du bloc neuromusculaire, mais également la récupération d'une ventilation spontanée efficace sont plus rapides après rocuronium-sugammadex qu'après succinylcholine [10]. Ainsi, les patients mettaient en moyenne 406 s après succinylcholine et 216 s après rocuronium-sugammadex pour récupérer une ventilation spontanée suffisante. Cette récupération plus rapide prend toute son importance chez des patients avec une faible tolérance à l'apnée, par exemple les patients obèses ou les patientes enceintes. Cependant, cela suppose que le sugammadex est immédiatement disponible pour injection en cas de problème. Il est donc conseillé d'avoir le sugammadex prêt en salle d'opération.

2.2. CURARE POUR FACILITER LA CHIRURGIE ?

De multiples études essayent actuellement de répondre à la question de savoir si un bloc neuromusculaire (profond, c'est-à-dire pas de réponse au Td4 mais au moins une réponse au PTC) peut diminuer les complications chirurgicales. Comparée à un bloc neuromusculaire modéré (au moins une réponse au Td4) la réponse reste controversée. L'analyse actuelle de cette question est très bien résumée dans un pro - con de Kopman et al. et Madson et al. [11, 12]. Par contre les choses sont plus claires si on compare la situation sans curare avec l'utilisation de curare, notamment pour la chirurgie de la vésicule biliaire par coelioscopie. Selon une étude de Blobner et al. une curarisation appropriée réduit les complications chirurgicales de plus que 40 % [13].

3. COMMENT ÉVITER LA CURARISATION RÉSIDUELLE ?

Le monitoring neuromusculaire et l'antagonisation pharmacologique sont des éléments clés pour éviter toute curarisation résiduelle à la fin de l'intervention chirurgicale. C'est ainsi que l'incidence de curarisation résiduelle a pu être réduite

d'initialement 60 % à seulement 3 % comme le rapporte C. Baillard dans une enquête publiée dans le British Journal of Anaesthesia [1]. Des résultats similaires ont été récemment rapportés aux Etats-Unis par l'équipe de Todd. Dans les deux rapports la disponibilité directe d'un curamètre quantitatif dans chaque salle d'opération, accompagnée d'une formation conséquente des MAR et IADE, a considérablement amélioré l'acceptation du monitoring de la curarisation et puis ainsi favoriser son utilisation régulière, voire routinière. Dans le rapport de Todd la curarisation résiduelle modérée, définie comme un T4/T1 entre 0,7 et 0,9, a diminué initialement de 17 % à seulement 5 % grâce à l'utilisation des curamètres. De plus des niveaux profonds de curarisation résiduelle ($T4/T1 < 0,7$) ont pu être éliminés complètement. Et finalement, aucune complication majeure liée une récupération incomplète du bloc neuromusculaire a été rapportée.

3.1. MONITORAGE DU BLOC NEUROMUSCULAIRE

3.1.1. TESTS CLINIQUES

Encore jusqu'au jour d'aujourd'hui des signes cliniques sont fréquemment utilisés pour évaluer la récupération neuromusculaire. Bien que ces tests fournissent des informations utiles qui peuvent contribuer à la décision de l'anesthésiste d'extuber un patient ou pas, ces tests ne fournissent aucune information quantitative sur le degré de la récupération neuromusculaire et donc ne permettent en aucun cas d'anticiper les décisions. De plus, ces tests sont finalement peu fiables ce qui limite d'avantage leur signifiante. Les signes cliniques le plus suivants utilisés sont

- « Head Lift Test » : l'épreuve clinique la plus connue et la plus utilisée dans le dépistage de la curarisation résiduelle. Ce test a été proposé en 1961 par Dam et Guldman [14]. Les muscles cervicaux responsables du décollement de la tête du plan du lit sont suffisamment sensibles à l'action des curares pour donner des indications sur la curarisation résiduelle. Il a été démontré que lever la tête pour au moins 5 s correspond à un T4/T1 d'environ 0,5. Mais en pratique cet intervalle de 5 s n'est que rarement respecté et des intervalles plus courts ont encore moins de pertinence. De nombreux patients ont donc un « Head Lift Test » positif alors qu'ils sont encore partiellement curarisés.
- « Tongue Depressor Test » : il s'agit d'un autre test clinique qui évalue la force musculaire des masséters en demandant au patient de serrer un abaisse langue entre les incisives. Ce test est actuellement considéré comme le test clinique le plus sensible pour détecter une curarisation résiduelle en fin d'intervention. Il permet, au moins en théorie, de détecter des niveaux de curarisation résiduelle correspondant à un $T4/T1 < 0,8$. Néanmoins, ce test nécessite aussi une collaboration active du patient et il est difficilement applicable (voire pas applicable du tout) en présence d'une sonde d'intubation.

Les tests cliniques n'éliminent pas une curarisation résiduelle, d'autant plus qu'ils ne sont pas spécifiques. En effet, il existe différentes raisons pour qu'un patient ne puisse pas soulever la tête ou serrer une abaisse langue entre les incisives. Certes il peut s'agir d'une curarisation résiduelle mais aussi d'un effet résiduel des anesthésiques. De plus ces tests ne permettent pas d'anticiper la curarisation résiduelle. Le seul intérêt des tests cliniques est d'apporter une information supplémentaire en plus du monitoring instrumental.

3.1.2. MONITORAGE INSTRUMENTAL

Selon l'évaluation de la réponse, des curamètres peuvent être classés en deux catégories : des stimulateurs de nerfs simples qui ne permettent qu'une estimation

subjective, soit tactile ou visuelle, de la réponse musculaire et des curamètres quantitatifs qui permettent de mesurer objectivement le niveau de récupération neuromusculaire [15].

- Stimulateurs de nerfs simples : ces appareils simples permettent de suivre l'installation du bloc neuromusculaire, de surveiller en mode compte post-tétanique (CPT) des blocs-moteurs profonds ainsi que de s'assurer si le niveau de récupération spontanée est suffisant pour pouvoir antagoniser le bloc-moteur. Par contre ils ne permettent pas de détecter une éventuelle curarisation résiduelle avec suffisamment de précision. En effet, à partir d'un T4/T1 de 0,4 - 0,5 l'évaluation tactile ou visuelle du Td4 ne permet plus de détecter une fatigue musculaire. Même si le DBS fait mieux que le Td4, il ne permet pas d'exclure une curarisation résiduelle au-delà d'un T4/T1 de 0,7. Malheureusement des niveaux de curarisation résiduelle entre en T4/T1 de 0,7 et 0,9 peuvent être associés à une morbidité respiratoire importante.
- Les stimulateurs quantitatifs : ces dispositifs permettent à l'anesthésiste de mesurer objectivement la réponse musculaire, et donc de détecter de façon fiable même de faibles niveaux de curarisation résiduelle. A condition de les utiliser correctement, ces appareils permettent d'exclure toute curarisation résiduelle. Le TOF Watch® est le stimulateur de nerf le plus souvent utilisé en France, le TOFScan® est le moniteur le plus récent de cette catégorie

3.2. ANTAGONISATION PHARMACOLOGIQUE DU BLOC NEUROMUSCULAIRE

3.2.1. LES ANTICHOLINESTÉRASIQUES

Pendant plusieurs décennies, seul des anticholinestérasiques permettaient d'antagoniser l'action des curares non-dépolarisants et l'unique agent anticholinestérasique autorisé en France dans ce contexte reste la néostigmine. Néanmoins, son début d'action est plutôt lent et parfois imprévisible. Il est fortement recommandé d'attendre le retour de la 4^{ème} réponse du Td4 avant de l'utiliser et il ne peut en aucun cas antagoniser des blocs profonds. Afin d'éviter ces effets parasympathomimétiques, la néostigmine doit être obligatoirement associée à un agent parasympatholytique comme l'atropine.

3.2.2. LA MISE AU MARCHÉ DU SUGAMMADEX

Elle a considérablement élargi les options thérapeutiques dans ce contexte. Cette molécule est spécifique pour des curares non-dépolarisants de type stéroïdien et là, notamment le rocuronium. Son mécanisme d'action est complètement différent de celui de la néostigmine. Le sugammadex encapsule directement le curare et entraîne ainsi une diminution de la concentration libre du curare non-dépolarisant. Ce nouveau mécanisme d'action permet aussi d'antagoniser des blocs profonds.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Baillard C, Clech'h C, catineau J, Salhi F, Gehan M, Samama CM. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. Br J Anaesth 2005;95:622-6.
- [2] Prévention du risque allergique per anesthésique. Recommandations formalisées d'experts. Texte court. AFAR2011;30:212-22.
- [3] Ali HH, Utting JE, Gray TC. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. Br J Anaesth 1979;42:967-78.

- [4] Eriksson et al. Functional assesement of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans. *Anesthesiology* 1997;87:1035-1043.
- [5] Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of non-depolarizing muscle relaxant with intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003;98:1042-48.
- [6] Schreiber JU, Lysakowski C, Fuchs-Buder T, Tramèr MR. Prevention of succinyl-induced fasciculation and myalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103:877-84.
- [7] Mencke T, Eschternach M, Kleinschmidt S, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2003;98:1049-56.
- [8] Combes X, Andriamifidy L, Dufresne E, et al. Comparison of two induction regimes using or not muscle relaxant : impact on postoperative airway discomfort. *Br J Anaesth* 2007;99:276-81.
- [9] Lundström LH, Møller AM, Rosenstock C, et al. Avoidance of neuromuscular blocking agents may increase the risk of difficult tracheal intubation: a cohort study of 103,812 consecutive adult patients recorded in the Danish Anaesthesia Database. *Br J Anaesth* 2009;103:283-90.
- [10] Sørensen MH, Bretlau C, Gätke M, et al. Rapid sequence induction and intubation with rocuronium-sugammadex compared with succinylcholine: a randomized trial. *Br J Anaesth* 2012;108:682-89.
- [11] Kopman AF, Naguib M. Is deep block beneficial in laparoscopic surgery. No, probably not. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60:717-22.
- [12] Madsen MV, Gätke MR. Is deep block beneficial in laparoscopic surgery. Yes, probably. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60:710-6.
- [13] Blobner M, Frick CG, Stäubli RB, et al. Neuromuscular blockade improves surgical conditions (NISCO). *Surg Endosc.* 2015;26:627-36.
- [14] Dam WH, Guldman N. Inadequate postoperative ventilation. *Anesthesiology* 1961;22:699-707.
- [15] Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C. monitoring neuromuscular block: an update *Anaesthesia* 2009;64(Suppl 1) 82-89.