SESSION IADE
CURARES

Indications des curares et nouvelles molécules

Dr Benoit Tavernier
Hopital Salengro
Pôle d'Anesthésie
CHRU de Lille

Diapositive
1

Indications des curares et nouvelles molécules

Benoit Tavernier
Pôle d'anesthésie réanimation
Hôpital Roger Salengro
CHRU de Lille

JLAR 2009

Diapositive
2

Indications des curares : la "base"

Conférence de Consensus SFAR 1999

1. L'intubation trachéale : les faits

- La curarisation facilite l'intubation (pas chez l'enfant) à condition de :
  - dose suffisante (DA95 X 2)
  - délai nécessaire à l'installation de l'effet maximal
- Les curares sont responsables de réactions anaphylactiques

Diapositive 3

Indications des curares : la "base"

Conférence de Consensus SFAR 1999

1. L'intubation trachéale : les recommandations

- En chirurgie programmée, pas d'ID prévisible
  - l'intubation peut se faire avec ou sans curare
  - sans curare, doses élevées → hypotension artérielle
  - succinylcholine (actes courts) ou autres
  - enfant : pas de curare (sauf si utile pour la chirurgie)

Diapositive 4

Indications des curares : la "base"

Conférence de Consensus SFAR 1999

1. L'intubation trachéale : les recommandations

- En chirurgie programmée, ID prévisible
  - Curare autorisé si
    - ventilation au masque possible
    - retour VS possible rapidement si intub impossible
    - = succinylcholine
- Patient à l'estomac plein : ISR (succinylcholine)

Diapositive 5

Indications des curares : la "base"

Conférence de Consensus SFAR 1999

2. Le maintien de la curarisation facilite l'acte opératoire

- Chirurgie abdominale et thoracique "à ciel ouvert"
- Chirurgie laparoscopique
- Orthopédie-traumato : réductions difficiles
- Maintien immobilité en situations hémodynamiques précaires

Diapositive 6

Anesthesiology 2000; 93:1392–7 © 2000 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Requirements for Muscle Relaxants during Radical Retropubic Prostatectomy

Melinda King, M.D., Nuntiya Sujirattanawimol, M.D.,† David R. Danielson, M.D.,‡ Brian A. Hall, M.D.,§ Darrell R. Schroeder, M.S.,‖ David O. Warner, M.D.#*

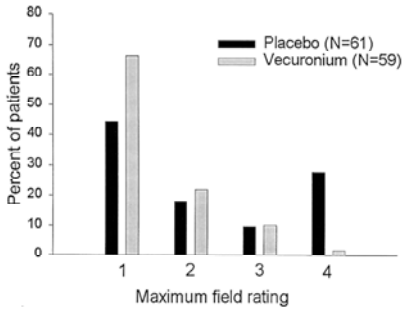


Fig. 2. Distribution of the maximum field rating recorded after fascial incision over the course of surgery for each patient.

Diapositive 7

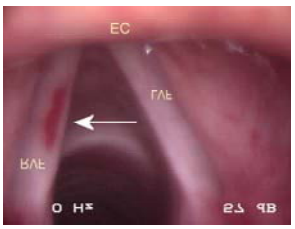
Anesthesiology 2003; 98:1049–56 © 2003 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

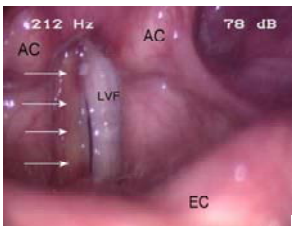
Laryngeal Morbidity and Quality of Tracheal Intubation

A Randomized Controlled Trial

Thomas Mencke, M.D., Mathias Echternach, M.D.,† Stefan Kleinschmidt, M.D.,* Philip Lux,‡ Volker Barth, M.D.,† Peter K. Plinkert, M.D.,§ Thomas Fuchs-Buder, M.D.‖*

- propofol-fenta vs. propofol-fenta-atracurium
- curarisation : conditions d'intubation "excellentes" = plus souvent
- curarisation : enrouements, lésions des CV = moins souvent





Diapositive 8

British Journal of Anaesthesia 99 (2): 276–81 (2007)
doi:10.1093/bja/aem147 Advance Access publication June 15, 2007

BJA

RESPIRATION AND THE AIRWAY

Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort[†]

X. Combes[1]*, L. Andriamifidy[2], E. Dufresne[2], P. Suen[1], S. Sauvat[1], E. Scherrer[1], P. Feiss[2], J. Marty[1] and P. Duvaldestin[1]

- Propofol 2.5 mg + alfentanil 15 µg + rocuronium 0.6mg

ou Propofol 2.5 mg + alfentanil 40 µg (150 x 2 pts)

- Conditions d'intubation : mieux avec curare
- Difficultés d'intubation : moins avec curare
- Hypotension-bradycardie : moins avec curare
- Enrouement/ mal à la gorge : 57% vs 43% (H2) et 38% vs 26% (H24)

Diapositive 9

Anesthesiology 2007; 107:245–52 Copyright © 2007, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Skin Reactions to Intradermal Neuromuscular Blocking Agent Injections

A Randomized Multicenter Trial in Healthy Volunteers

Paul Michel Mertes, M.D., Ph.D., Denise Anne Moneret-Vautrin, M.D., Ph.D.,† Francisque Leynadier, M.D.,‡ Marie-Claire Laxenaire, M.D.§*

Table 4. Reactive and Nonreactive Concentrations Compared with Current Guidelines

		Healthy Volunteers (n = 120)		
NMBA	mg/ml	Nonreactive Dilution	Reactive Dilution	SFAR Guidelines
Succinylcholine	20	10^{-3} M = 1:55	10^{-2} M = 1:5.5	1:100
Rocuronium	10	10^{-4} M = 1:164	10^{-3} M = 1:16.4	1:100
Vecuronium	2	10^{-4} M = 1:31	10^{-3} M = 1:3.1	1:10
Pancuronium	2	10^{-4} M = 1:27	10^{-3} M = 1:2.7	1:10
Atracurium	10	10^{-5} M = 1:804	10^{-4} M = 1:80.4	1:1,000
Mivacurium	2	10^{-5} M = 1:194	10^{-4} M = 1:19.4	1:1,000
Cisatracurium	2	10^{-4} M = 1:21	10^{-3} M = 1:2.1	1:100

Diapositive 10

INTUBATION AVEC CURARE

SYNTHESE

- plus souvent "conditions excellentes"
- moindre "morbidité laryngée"
- moins d'hypotension
- mais : E. I. des curares !

Indication au cas par cas (rapport bénéfice/risque)

- indication "chirurgicale" (abdo ++)
- patients ASA 3-4

Diapositive 11

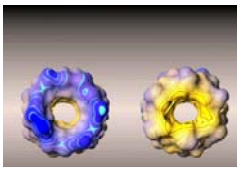
NOUVELLES MOLECULES ??

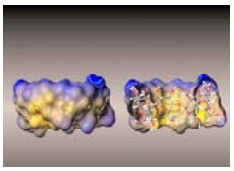
Diapositive 12

NOUVELLES MOLECULES ??

SUGAMMADEX

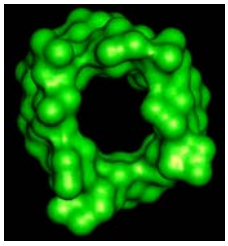
= γ-cyclodextrine modifiée



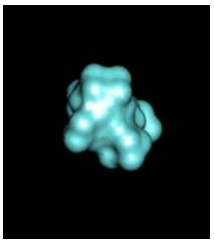


Diapositive 13

Deux molécules …..



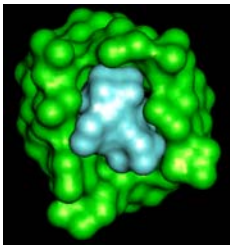
Sugammadex

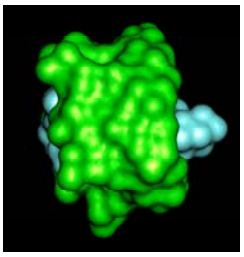


Rocuronium

Diapositive 14

….parfaitement complémentaires

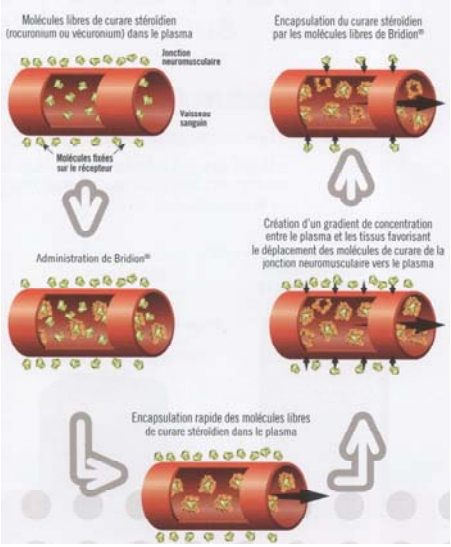




Encapsulation spécifique des molécules de curare stéroïdien

(rocu et vécuronium)

Diapositive 15



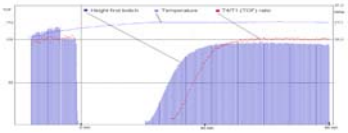
Diapositive 16

Anesthesiology 2005; 103:695–703 © 2005 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

First Human Exposure of Org 25969, a Novel Agent to Reverse the Action of Rocuronium Bromide

Francois Gijsenbergh, M.D., Steven Ramael, M.D.,† Natalie Houwing, M.Sc.,‡ Thijs van Iersel, M.D.§*

0.6 mg/kg rocuronium



Placebo (>45 min)

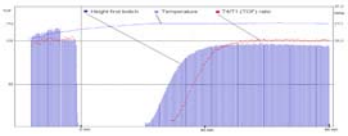
Diapositive 17

Anesthesiology 2005; 103:695–703 © 2005 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

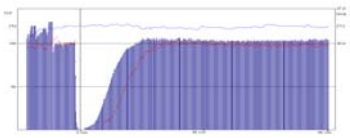
First Human Exposure of Org 25969, a Novel Agent to Reverse the Action of Rocuronium Bromide

Francois Gijsenbergh, M.D., Steven Ramael, M.D.,† Natalie Houwing, M.Sc.,‡ Thijs van Iersel, M.D.§*

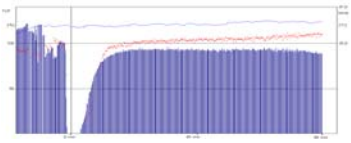
0.6 mg/kg rocuronium ; sugammadex 3 min après



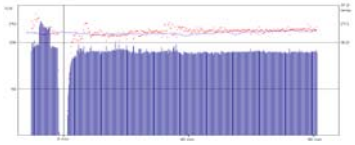
Placebo (>45 min)



1.0 mg/kg Org 25969 (23 min)



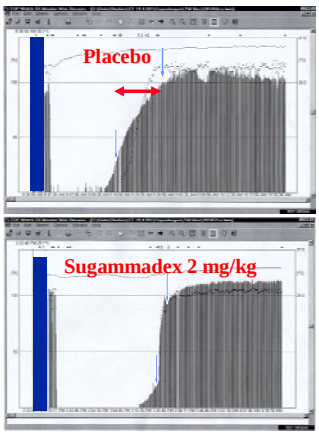
2.0 mg/kg Org 25969 (13 min)



4.0 mg/kg Org 25969 (3.2 min)

Diapositive 18

Décurarisation en routine : sugammadex injecté après réapparition spontanée de T2 au TOF



Dose (mg/kg)	Temps (min)
0.5	5:29 (4:50-11:26)
1.0	2:42 (1:49-3:40)
2.0	1:46 (1:00-2:31)
4.0	1:04 (0:57-2:19)
6.0	2:41 (1:08-3:56)

Shields *et al.*, Br J Anaesth 2006; 96: 36

Diapositive 19

Antagonisation du bloc profond: (1 – 2 PTC)

	Time to recovery of TOF ratio to 0.9 (min) Sugammadex dose group (mg/kg)				
	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0
Rocuronium 0.6 mg/kg					
n	3	2	5	2	4
Mean ± SD	44.2 ± 34.6	19.1 ± 20.0	5.4 ± 5.7	3.3 ± 1.6	1.5 ± 0.6
Range	22.4–84.1	5.0–33.2	1.8–15.2	2.2–4.7	1.0–2.1
Rocuronium 1.2 mg/kg					
n	1	3	3	2	4
Mean ± SD	20.6 ± 0.0	11.5 ± 11.6	4.3 ± 0.5	1.9 ± 0.7	1.0 ± 0.2
Range		4.5–25.0	3.8–4.8	1.5–2.4	0.8–1.3

Groudine *et al.*, Anesth Analg 2007; 104: 555

Diapositive 20

Sugammadex : "Cannot Intubate – Cannot Ventilate"

TdQ ≥ 0,9 (min)	Sugammadex (mg/kg)			
	0	4	8	16
Antagonisation à + 3 min				
Rocuronium				
* 0,6 mg/kg	52,1 ± 8,8	6,3 ± 9,0	1,8 ± 0,9	-
+ 1 mg/kg	108,4 ± 31,2	6,9 ± 2,9	2,4 ± 1,2	1,8 ± 1,1
+ 1,2 mg/kg	123,0 ± 28,5	13,8 ± 7,6	3,2 ± 1,0	1,3 ± 0,4
Antagonisation à + 15 min				
Rocuronium				
* 0,6 mg/kg	35,6 ± 9,1	2,1 ± 1,2	1,4 ± 0,2	-
+ 1 mg/kg	127,4 ± 92,8	5,5 ± 3,1	1,9 ± 0,6	0,9 ± 0,1
+ 1,2 mg/kg	139,6 ± 79,9	6,0 ± 2,5	2,3 ± 0,3	4,7 ± 6,7

Diapositive 21

Rocuronium, vécuronium et sugammadex

	Sugammadex (mg/kg)		
Rocuronium (0,6 mg/kg)	0	2	4
TdQ = 0,7 (min)	21,8 ± 12,9	1,4 ± 0,4	1,0 ± 0,2
TdQ = 0,9 (min)	31,8 ± 21,0	1,7 ± 0,6	1,1 ± 0,3
Vécuronium (0,1 mg/kg)			
TdQ = 0,7 (min)	33,7 ± 16,7	1,5 ± 0,3	1,2 ± 0,5
TdQ = 0,9 (min)	48,8 ± 27,9	2,3 ± 0,8	1,5 ± 0,5

Antagonisation à T2

SUY K. Anesthesiology 2007 ; 106 : 283-8

Diapositive 22

Anesthesiology 2009; 110:284-94
Copyright © 2009, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade with Sugammadex in Pediatric and Adult Surgical Patients

Benoît Plaud, M.D., Ph.D., Olli Meretoja, M.D., Ph.D.,† Rainer Hofmockel, M.D., Ph.D.,‡ Julien Raft, M.D.,§ Peter A. Stoddart, M.R.C.P., F.R.C.A.,|| Jacqueline H. M. van Kuijk, M.Sc.,# Yvonne Hermens, M.Sc.,** Rajinder K. Mirakhur, M.D., Ph.D., F.R.C.A.††*

Temps pour passer de T2 à TOF = 0,9

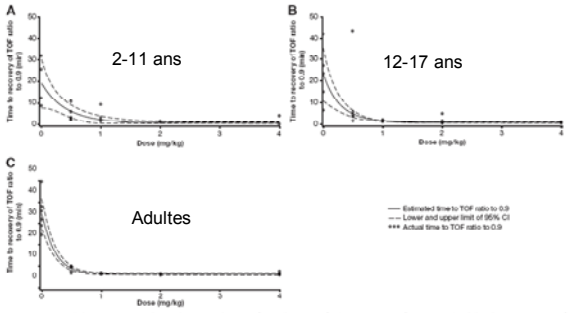


Fig. 1. Estimated dose-response relation between the time from the start of administration of sugammadex/placebo to recovery of the TOF ratio to 0.9 and the dose of sugammadex for (*A*) children (n = 22), (*B*) adolescents (n = 28), and (*C*) adults (n = 26) (per protocol group). CI = confidence interval; TOF = train-of-four.

Diapositive 23

Effets secondaires

- Aucune activité biologique intrinsèque
- Pas d'effets hémodynamiques
- Réactions de type allergique (?)
- Aucune affinité pour plus de 40 médicaments habituellement utilisés au cours de l'anesthésie
- Affinité pour le cortisol, l'hydrocortisone et l'aldostérone 120 plus faible que pour le rocuronium
- Déplacement partiel possible par acide fucidique, flucloxacilline ?
- Aucune affinité pour la succinylcholine, l'atracurium et le cisatracurium !

Diapositive 24

Antagonisation par le sugammadex
(après rocuronium et vécuronium seulement)

(B. Debaene et al.)

Evaluation tactile ou visuelle des réponses à une stimulation train de quatre sur l'adducteur du pouce (Nb de Réponses)

0 Réponse
- Tester le PTC à l'adducteur du pouce

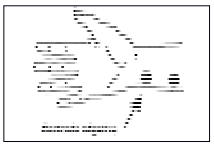
2 Réponses
- Sugammadex 2 mg/kg
- Efficacité (TdQ > 0,9) en moins de 5 min

PTC = 0
- Attendre et maintenir l'anesthésie
- Recontrôler le PTC plus tard

PTC = 1-3
- Sugammadex 4 mg/kg
- Efficacité (TdQ > 0,9) en moins de 5 min

ou

Indication de sauvetage
Cannot Intubate – Cannot Ventilate
Sugammadex 16 mg/kg
Efficacité (TdQ> 0,9) en moins de 5 min)



Diapositive 25

Conclusion

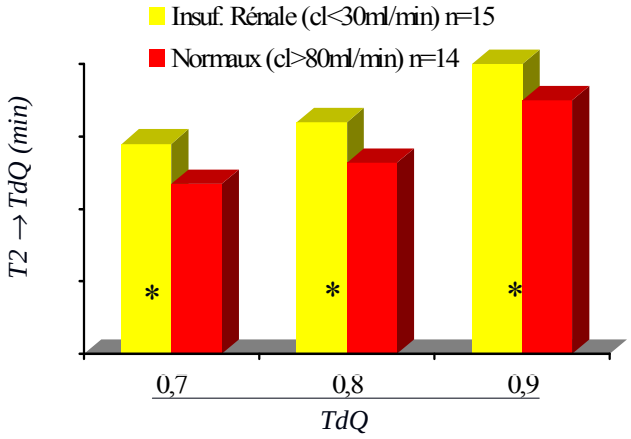
- Nouveau concept d'antagonisation de la curarisation
- Le sugammadex est un médicament liant spécifiquement les curares stéroïdiens
- Recul encore limité
- Quelle utilisation clinique ?
- Une ampoule = 200 mg = 75 €

Diapositive 26

Diapositive 27

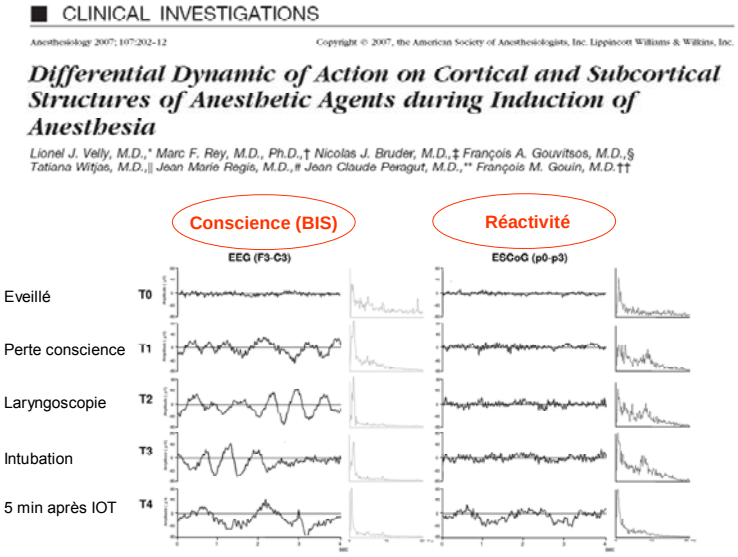
Sugammadex chez l'insuffisant rénal

(Staals LM. BJA 2008 ; 101 : 492-7)



Rocuronium 0,6 mg/kg (1 seule dose) ; sugammadex à T2

Diapositive 28



CLINICAL INVESTIGATIONS

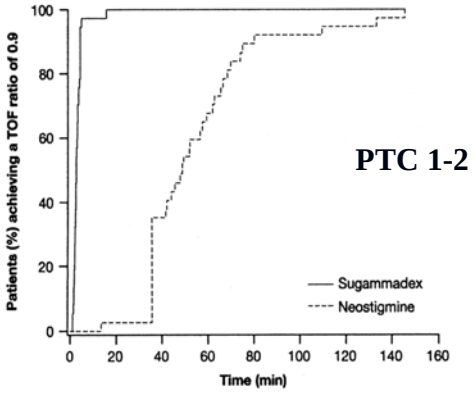
Anesthesiology 2007; 107:202-12 — Copyright © 2007, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Differential Dynamic of Action on Cortical and Subcortical Structures of Anesthetic Agents during Induction of Anesthesia

Lionel J. Velly, M.D., Marc F. Rey, M.D., Ph.D.,† Nicolas J. Bruder, M.D.,‡ François A. Gouvitsos, M.D.,§ Tatiana Witjas, M.D.,‖ Jean Marie Regis, M.D.,# Jean Claude Peragut, M.D.,** François M. Gouin, M.D.††*

Diapositive 29

Antagonisation du bloc profond : sugammadex *vs* néostigmine



Jones RK. Anesthesiology 2008 ; 109 : 816-24