

Relaxation musculaire et sa surveillance : Il faut beaucoup de connaissances

Julia Schild

L'introduction de médicaments qui causent un blocage de la transmission de l'influx nerveux aux muscles a révolutionné l'anesthésie moderne. En comparaison avec les premiers relaxants, la génération actuelle est plus contrôlable mais le myorelaxant idéal n'a pas encore été trouvé.

Avant l'introduction des relaxants musculaires, l'anesthésie était appliquée par inhalation ou hypnotiques administrés par voie intraveineuse et maintenue ainsi. L'intubation endotrachéale n'était pas encore très répandue, et la relaxation musculaire ne pouvait être atteinte que par l'approfondissement de l'anesthésie. Cela allait de pair avec des risques tels que l'insuffisance respiratoire, l'aspiration et la dépression circulatoire¹.

La recherche du relaxant idéal

À partir du curare, un certain nombre de médicaments relaxants ont été développés. La plupart n'arrivèrent à rien ou pas pour une utilisation clinique permanente chez l'homme. Il s'imposa une classification des substances selon le mode d'action en myorelaxants dépolarisants et non dépolarisants. Pour les relaxants musculaires dépolarisants, il n'y a qu'une seule décharge au niveau de la plaque motrice à la jonction entre le système nerveux et musculaire.

Actuellement, seule la succinylcholine est utilisée comme relaxant musculaire dépolarisant en application clinique. Pour les myorelaxants non-dépolarisants, on fait une distinction entre les dérivés de stéroïdes et les benzyloquinolines, qui sont basés sur une structure chimique spécifique. On peut reconnaître à quel groupe appartient chaque myorelaxant non-dépolarisant par sa désignation :

les dérivés stéroïdiens se terminent en -curonium (rocuronium, vécuronium, pancuronium),
les benzyloquinolines se terminent en -acurium (atracurium, cisatracurium, mivacurium).

Depuis l'époque de Henry Griffith, on a cherché le relaxant musculaire idéal mais il n'a toujours pas été trouvé. Il devrait comporter un certain nombre de propriétés : le blocage neuromusculaire devrait se produire rapidement, il ne devrait y avoir aucune accumulation en cas d'administration de doses multiples, il devrait être non-dépolarisant, d'une courte durée d'action, avoir un temps de récupération rapide et être sans effets secondaires importants. Enfin et surtout, il devrait être stockable à température ambiante et d'un coût aussi bas que possible pour des raisons logistiques et économiques. A ce stade, sans vouloir entrer dans les détails de chaque substance, le tableau suivant devrait apporter une vue d'ensemble des avantages et les inconvénients des différents représentants des groupes de substances.

La surveillance est délicate

Chaque personne menant une anesthésie sait que le maintien d'une relaxation et de son arrêt au bon moment à la fin d'une opération est tout sauf évident. Pour le dosage correct de la relaxation, il faut non seulement une bonne connaissance des propriétés pharmacologiques de la substance mais aussi du cours de l'opération. En comparaison avec les premiers relaxants, la génération actuelle est plus contrôlable. Il n'y a plus de dégradation active de métabolites lors de l'évacuation, ce qui fait que même chez les patients ayant une fonction organique avec facultés affaiblies, une élimination plus fiable est possible. Néanmoins, l'entrée en action et la durée dépendra de divers facteurs individuels tels que les co-morbidités, les interactions médicamenteuses ou des facteurs génétiques.

D'un côté il faut créer un environnement optimal pour nos partenaires de la chirurgie et de l'autre éviter un bloc neuromusculaire résiduel postopératoire (BNRP). Le monitoring neuromusculaire offre la possibilité de mieux contrôler l'utilisation des myorelaxants. La réponse d'un muscle à la stimulation du nerf associé peut être mesurée et sert d'indication du degré de relaxation du patient. La stimulation du nerf cubital et la mesure de la contraction du muscle adducteur du pouce est le type le plus commun de monitoring neuromusculaire. Premièrement, cette entité nerf-muscle est facilement accessible et visible lors d'une opération standard avec les bras étendus. Deuxièmement, le nerf est éloigné, dans l'espace, du côté du petit doigt du muscle du pouce correspondant, de sorte que la stimulation directe du muscle peut être évitée. Les deux électrodes sont collées à une distance de 2,5 à 4 cm sur la partie distale de l'avant-bras, sur le parcours du nerf ulnaire. La borne négative (noire) fixée à l'électrode distale, la borne positive (rouge ou blanche) à la proximale. Une autre possibilité est de stimuler le nerf tibial postérieur au niveau de la malléole interne et ainsi le muscle flexor hallucis brevis (fléchisseur) du gros orteil. En outre, une stimulation du nerf facial et par dérivation la contraction de différents muscles du visage est possible. Pourtant, à la fois la mesure au pied et au visage peuvent amener à une stimulation directe du muscle et ainsi fausser le résultat. La quantité de relaxation résiduelle ne peut être mesurée de manière fiable avec ces dérivations.

L'anesthésiste doit être conscient du fait que les groupes de muscles réagissent à la relaxation de manière sensiblement différente. Il y a 200 ans, le chirurgien Benjamin Brodie a fait l'expérience suivante: il a frotté du curare dans une plaie fraîche d'un cochon. Dix minutes plus tard, l'animal ne pouvait plus se tenir debout sur ses pattes et quelques minutes encore plus tard, il était immobile sur le sol mais respirait. Il a conclu que le diaphragme nécessite une plus grande dose de curare pour être paralysé. En effet, il s'est avéré que le diaphragme et les muscles du pharynx sont les plus résistants aux curares. Par rapport à l'adducteur du pouce, il faut une dose 1,5 à 2 fois plus élevée pour atteindre le blocage neuromusculaire complet du diaphragme. En raison de la bonne circulation sanguine, le délai d'installation est plus rapide de 60 secondes et la durée d'action de 20 à 30% plus courte. A l'opposé, la paralysie des muscles du pharynx et de la langue responsables de la déglutition, s'installe à faible dose déjà et sa durée d'action est plus longue.

Différents modes de stimulation

Il a été mis au point divers modes de stimulation. Dans la pratique clinique quotidienne, le Train-of-four («TOF»), le Double-Burst et la stimulation tétanique se sont imposés.

Le plus commun est le TOF. Ici, quatre impulsions de 0,2 secondes sont livrées dans des intervalles de 0,5 secondes et avec un courant de 40 à 60 mA. Lors d'une relaxation résiduelle avec des myorelaxants non-dépolarisants, on peut voir un "fading", c'est-à-dire une diminution de la contraction musculaire à chaque impulsion. Les réponses musculaires du premier au quatrième stimulus sont mises en relation les unes avec les autres. Par exemple, si la quatrième contraction est à moitié aussi forte que la première, on parle d'un rapport de TOF de 50%. Dans la pratique quotidienne, diverses méthodes ont été établies pour calculer le rapport TOF³. Au début, on évaluait subjectivement la contraction musculaire par la vision ou le toucher. Cependant, des études ont montré que ces méthodes ne sont pas exactes. Jorgen Viby-Mogensen a démontré en 1985 que même les anesthésistes expérimentés estimaient que la force musculaire était entièrement récupérée avec un TOF de 40-50%. Une étude menée par le même groupe de recherche dans les années 90 a confirmé ces résultats. Dans le groupe ouvert seulement à l'évaluation subjective du rapport TOF, au moins 15% des patients avaient une relaxation résiduelle⁹. Alors que Mogensen considérait qu'un rapport de TOF de 70% était adéquat pour l'extubation, aujourd'hui, on requiert un ratio d'au moins 90%⁴. C'est seulement à ce moment là

que les patients peuvent coordonner la musculature du pharynx en toute sécurité, pour tenir une spatule en bois avec leur langue ou pour avaler les liquides. Le risque d'aspiration est donc dans la zone grise entre en apparence un «bon» TOF et relaxation résiduelle réellement existante³.

En plus du blocage neuromusculaire, les myorelaxants influencent la boucle de régulation entre l'hypoxie et la stimulation des voies respiratoires: Jusqu'à un rapport de TOF de 70% les récepteurs des artères carotides qui actionnent par réflexe la musculature respiratoire en cas de taux d'oxygène sanguin bas sont affaiblis.

Enfin, un blocus neuromusculaire résiduel en post-opératoire cause un inconfort pour le patient. Dans une étude, presque tous les volontaires se sont plaints de malaises à un ratio de TOF moins de 75%, principalement en raison de troubles des articulation et de la déglutition.

À ce jour, il n'a pu être développé aucune méthode dans laquelle il serait possible de faire une estimation sûre en combinant la stimulation et l'évaluation subjective de la relaxation résiduelle. Dans les années 1980, en complément de la méthode TOF, on a développé la stimulation Double-Burst (deux séries de stimuli téaniques de 50 Hertz avec un espacement de 0,75 secondes). Ici également, on peut au plus sentir cliniquement un « fading », qui correspond à un rapport de TOF de 60-70%.

On peut objectiver le rapport TOF en utilisant différentes méthodes de mesure. La méthode de l'accélérométrie est maintenant largement utilisée. Un cristal piézoélectrique est placé sur le pouce et bouge en même temps que la stimulation musculaire. En utilisant des formules arithmétiques spéciales, le stimulateur, lorsqu'il est utilisé correctement, peut déterminer le ratio TOF de manière très fiable. À une époque où la sécurité des patients est notre priorité absolue, cette méthode très simple à mettre en œuvre devrait faire partie de toute anesthésie d'un patient myorelaxé.

L'antagoniste du futur?

Un des principaux objectifs à la fin de l'anesthésie est que le patient quitte la salle d'opération sans blocage neuromusculaire résiduel. Parfois, il est nécessaire de recourir à une levée médicamenteuse de la relaxation avant l'extubation.

Jusqu'à il y a quelques années, il n'existait qu'un seul groupe de substances à cet effet: les inhibiteurs de la cholinestérase. Le principe pharmacologique ici est d'empêcher la dégradation du neurotransmetteur acétylcholine à la jonction neuromusculaire. Ainsi, la concentration d'acétylcholine augmente et la relation particules de myorelaxant et particules de neurotransmetteur est déplacée du côté du neurotransmetteur de sorte qu'un transfert à la synapse est à nouveau possible. Il est donc important qu'il y ait moins de myorelaxant que de neurotransmetteur, bien que le nombre absolu de particules ne diminue pas. Ce n'est que lorsqu'une certaine concentration est atteinte par l'évacuation naturelle que l'effet de l'antagoniste se fait remarquer. Cela a donc un désavantage important puisque un bloc profond ne peut pas être antagonisé. Il a été constaté dans de nombreux cas que, même avec une dose suffisante d'inhibiteur de la cholinestérase, la valeur requise du TOF de 90% n'était que très lentement voire souvent pas du tout atteinte.

Les inhibiteurs de la cholinestérase utilisés ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique en raison de leur structure moléculaire mais ont un effet stimulant sur le système nerveux parasympathique. C'est ce qui explique les effets secondaires indésirables de ce groupe de substances: chez les patients avec un système bronchique hyperréactif, un broncho-spasme peut être déclenché, les bradycardies peuvent être augmentées. Même après une chirurgie abdominale, dans laquelle par exemple une anastomoses gastro-intestinale a été réalisée, il faut prêter une

attention particulière puisque l'activation du système parasympathique conduit à une augmentation du péristaltisme dans le domaine gastro-intestinal. Pour atténuer ces effets secondaires ou les empêcher, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent être combinés avec un parasympatholytique. C'est le cas de la préparation combinant Robinul® et néostigmine.

Une toute nouvelle catégorie de substance

En 2004 dans le journal professionnel « Der Anaesthetist », la substance "Org25969" qui appartient à une classe entièrement nouvelle est présentée pour la première fois. Il s'agit d'un produit fabriqué synthétiquement, spécialement conçu d'une liaison de sucre en forme d'anneau. En janvier 2010, le principe actif sugammadex est finalement autorisé en Suisse sous le nom commercial de Bridion®.

En fait, le mode d'action diffère totalement de celui des antagonistes utilisés jusque-là. Le Sugammadex lie fortement les myorelaxants de la famille des stéroïdes par des interactions chimiques au milieu de la molécule. Une particule de sugammadex lie en faisant cela une particule de la famille des relaxants musculaires dérivés de stéroïde. Le fabricant nomme cette procédure "encapsuler" et commercialise son produit avec ce néologisme. Le sugammadex possède une affinité de liaison différente pour chaque substance. C'est le rocuronium qui est le mieux capturé, suivi du vécuronium puis du pancuronium avec une affinité beaucoup plus faible. Le complexe résultant de la liaison du relaxant musculaire et de la molécule de sugammadex est excrété par les reins. L'utilisation du sugammadex chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris les patients dialysés (créatinine clearance <30ml/min) n'est actuellement pas recommandé par le fabricant. L'avantage par rapport aux inhibiteurs de la cholinestérase, est que même une relaxation très profonde peut être rapidement et complètement levée. Une des situations que nous redoutons le plus est l'urgence cannot ventilate cannot intubate, qui peut survenir au cours d'une induction à séquence rapide. En cas d'urgence, une dose d'induction de rocuronium pourrait être antagonisée rapidement et en toute sécurité. Est-ce qu'effectivement après utilisation d'hypnotiques et d'opiacés une respiration adéquate spontanée peut recommencer, cela reste une question ouverte.

En raison de différences dans le mode d'action par rapport aux inhibiteurs de la cholinestérase, le profil des effets secondaires est également différent. Il n'y a pas de libération accrue d'acétylcholine ni les réactions décrites ci-dessus. Dans le cadre des examens d'autorisation, divers effets secondaires ont été observés. La réaction indésirable la plus courante chez les volontaires éveillés était une perturbation du goût. Cela s'est produit pour environ un patient sur dix. Des réactions allergiques isolées ont été observées sur la substance sugammadex. Il s'agissait de paresthésies auto-limitées, de troubles visuels, d'éruption cutanée transitoire, de nausées et de tachycardie, qui n'ont pas nécessité de traitement. Pour 2 patients sur 86, un broncho-spasme est survenu au moment de l'extubation. Lors du traitement des patients avec du sugammadex, quelques cas d'« awareness » ont été signalés. Il n'est pas clairement établi si cela a effectivement un lien avec l'administration de sugammadex.

Le prix joue un rôle

Le sugammadex, comme on l'a dit, lie les relaxants musculaires avec une structure stéroïde. Comme d'autres médicaments sont également basés sur cette structure moléculaire, on peut supposer que l'encapsulation par sugammadex peut avoir lieu à des degrés divers. Cela conduit donc théoriquement d'une part à une diminution des taux plasmatiques de chaque médicament et de l'autre au déplacement du myorelaxant hors de la molécule de sugammadex et donc à une reprise de la relaxation. Jusqu'à présent, trois substances qui présentent pharmacologiquement ce

potentiel de déplacement ont été identifiées: d'abord, le torémifène, un agent chimiothérapeutique utilisé dans le traitement du cancer du sein. Deuxièmement, la flucloxacilline, un antibiotique qui est commercialisé sous le nom Floxapen[®], et troisièmement l'acide fusidique, un antibiotique utilisé en surface sur les yeux et la peau. Une interaction avec les contraceptifs hormonaux n'a pas pu être exclue par le fabricant⁷. Bien que le sugammadex élargisse certainement l'arsenal de l'anesthésiste pour lutter contre le blocage neuromusculaire résiduel, l'utilisation généralisée de ce nouveau médicament sera fortement influencée par le prix. Actuellement, l'antagonisation avec le sugammadex est, selon le prix d'achat, de 50 à 100 fois plus cher qu'avec une levée de blocage neuromusculaire comparable avec des anticholinergiques classiques. C'est pourquoi, jusqu'à présent dans la plupart des hôpitaux, le sugammadex est uniquement utilisé comme un médicament d'urgence¹⁰.

Du bassin de l'Amazone à la salle d'opération

Les chroniques d'expéditions espagnoles du XVI^e siècle parlent d'une mystérieuse substance que les Indiens d'Amazonie extraient à partir de plantes, mettent sur leurs flèches et qui conduit à la mort rapide des humains et des animaux. Ce poison existait sous des noms différents: "poison volant" woorare, urare ou curare.

En 1804, Charles Waterton, un excentrique noble britannique, quitte le domaine familial du Yorkshire pour partir en expédition en Amérique du Sud. Il en ramène des échantillons de flèches empoisonnées. De retour en Angleterre, il invite un public sélectionné pour une présentation très spéciale: Il injecte le poison dans l'épaule d'un âne qui s'effondre et meurt. Chez un deuxième âne, un garrot est placé sur sa jambe et on y injecte le poison. Une fois le garrot retiré, l'âne meurt. Le troisième eut plus de chance. Après que ses muscles ont été paralysés et que sa mort semblait inévitable, il a été ventilé avec un soufflet jusqu'à ce que l'effet relaxant ait disparu. Cet âne a survécu et devint une célébrité locale: après que son décès naturel apparut dans la rubrique nécrologique du journal local dans lequel il fut félicité pour son engagement involontaire pour la science^{5,6}.

Dès lors, la recherche a été accélérée, la substance curare identifiée et isolée à partir du mélange de poison de flèche. Il y a 70 ans, les premières applications cliniques ont lieu. L'anesthésiste canadien Henry Griffith utilise le curare pour la relaxation d'un jeune homme lors d'une appendicectomie. Avec la généralisation de la gestion des voies aériennes par intubation endotrachéale, la relaxation musculaire est devenue une partie intégrante de l'anesthésie générale. La triade classique de l'«hypnose-analgésie-relaxation» était établie⁸.

(Image 1: timbre commémoratif Harold Griffith) ²Timbre commémoratif pour marquer le 100^e Anniversaire de Harold Griffith (Royalty free stock photos)

Sources et sources d'images :¹Barash, P.G. (2009). *Clinical Anesthesia*. Lippincott Williams, Philadelphia.

²Bildquelle Online im Internet: <http://www.rtf123.com>

³Fuchs-Buder, T. (2010). *Neuromuscular Monitoring in Clinical Practice and Research*. Springer, Heidelberg.

⁴Khünl-Brady, K. (2010). Restrelaxation ist gefährlich. *Wiener klinisches Magazin*, 13(2):18-23

⁵Raghavendra, T. (2002). Neuromuscular blocking drugs. Discovery and development. *Journal of the royal society of medicine*, 97(7):363-366

⁶Shafer, S.L. (2011). From d-Tubocurarine to Sugammadex: the contributions of Cecil T. Gray to modern Anesthesia. *British journal of anaesthesia* 107(1):97-102

⁷Sparr, H.J. (2009). *Sugammadex*. *Der Anaesthesist* 58(1):66-80

⁸Sykes, K. (1993). Harold Griffith memorial lecture: The Griffith legacy. *Can J Anaesth*, 40(4):365-74.

⁹Viby-Mogensen, J. (1985). Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anaesthesiology* 63(4):440-442

¹⁰White, P.F. (2010). Facilitating recovery from anesthesia: Assessing the costs and benefits of anesthetic Drugs. *Anesthesia & Analgesia* 110(2):273-275

Contact :Julia SchildMédecin assistante, Département d'anesthésiologie, Hôpital Universitaire de Zurichjulia.schild@usz.ch