

Préconisations sur les curares en réanimation (PEC des ARDS)

dans le cadre de la crise COVID

Saisine par la COMEDIMS

Rédaction par Marion DIDIER (MAR) et Mehdi MEZIDI (MIR)

Validation par les collèges lyonnais MAR/MIR le 27 mars 2020

	CIS-ATRACURIUM	ATRACURIUM	ROCURONIUM
Dérivé	benzilisoquinolinique	benzilisoquinolinique	aminostéroïde
Mécanisme d'action	Non dépolarisant	Non dépolarisant	Non dépolarisant
Durée d'action	Intermédiaire (45 à 60 min)	Intermédiaire (60 à 70 min)	Intermédiaire (40 à 70min)
Métabolisme	Voie d'Hofmann	Voie d'Hofmann	Hépatique et rénal
Métabolite	laudanosine (moins d'accumulation qu'avec l'atracurium) ¹	laudanosine (accumulation possible en cas d'insuffisance rénale avec risque d'épilepsie / hypotension / bradycardie) ¹	Aucun
AMM en perfusion continue pour SDRA	OUI	OUI RCP 28/2/12 : « Facilitation de la ventilation assistée chez les patients en unité de soins intensifs »	OUI RCP 30/3/15 « Chez l'adulte, le bromure de rocuronium est aussi indiqué pour faciliter l'intubation trachéale au cours de l'induction à séquence rapide et comme adjuvant en unité de soin intensif pour faciliter l'intubation et la ventilation mécanique. »

Effets secondaires	- Plus de réaction d'histamino-libération² - Risque d'accumulation du métabolite		- Plus de neuromyopathies de réanimation³ - Plus d'anaphylaxie (1 pour 2500 patients)⁴ - Risque de curarisation prolongée⁵
Antagonisation	Prostigmine + atropine	Prostigmine + atropine	Prostigmine + atropine Sugammadex (réversion complète)

LITTERATURE DANS LE SDRA

ROCURONIUM

Aucune donnée n'a été retrouvée en perfusion continue dans le cadre du SDRA de l'adulte. Une seule publication au bloc opératoire montrant une bonne stabilité de la curarisation sans effets secondaires mais les posologies n'étaient pas précisées⁶.

Dans les recommandations françaises (2008) comme américaines, il n'est pas recommandé d'utiliser le Rocuronium en perfusion continue du fait du risque d'accumulation⁷.

L'article *Continuous infusion of rocuronium in a paediatric intensive care unit*⁸ utilise chez une population de patient de 2 mois à 16 ans des posologies en continu de 0,6mg/kg/h après un bolus de 0,6mg/kg. Les posologies étaient adaptées selon le monitoring de la profondeur de la curarisation (augmentation ou diminution de 0,1mg/kg/h). Les posologies variaient entre 0,3 et 0,8mg/kg/h pour maintenir une réponse au TOF, sans effets adverses mis en évidence.

CISATRACURIUM

- le seul recommandé actuellement en perfusion continue en réanimation et dans le SDRA (recommandations Française et USA^{7,9})

- testé dans ACURASIS et ROSE à la dose de 37,5mg/h après un bolus de 20mg, sans monitoring

- testé dans TOF ARDS study à la dose initiale de 0,18mg/kg/h après un bolus de 0,2mg/kg de poids idéal théorique avec adaptation selon les réponses au TOF, avec une cible de TOF sur l'adducteur du pouce à 0. Dans cette étude la dose moyenne de cisatracurium utilisée était de 14±4 mg/h, soit une réduction de la dose de plus de 60% par rapport aux essais ACURASYS et ROSE.

ATRACURIUM

quelques articles dans le SDRA de l'adulte

- *Comparison of Cisatracurium Versus Atracurium in Early ARDS (2017)*¹⁰:

étude prospective comparant deux groupes de patients en SDRA modéré à sévère (P/F < 150) ayant reçu des curares dans les premières 72H de prise en charge. 25% des patients ont reçu de l'Atracurium, qui n'était utilisé qu'en cas de pénurie de Cisatracurium. Il n'y a pas eu de différence concernant le critère de jugement principal (P/F à 72h) ni sur les critères de jugements secondaires (durée de ventilation invasive, durée de séjour, mortalité intra-hospitalière). Aucun effet adverse n'a été rapporté dans le groupe Atracurium. Les doses moyennes d'Atracurium utilisées étaient de 1,9ug/kg/min soit 0,12mg/kg/h et de 2,5ug/kg/min soit 0,15mg/kg/h pour le Cisatracurium, les doses étant ajustées selon un protocole infirmier de monitoring de la curarisation (objectif de TOF à 2).

- Clinical assessment and train-of-four measurements in critically ill patients treated with recommended doses of cisatracurium or atracurium for neuromuscular blockade (2017)

Etude prospective comparant le jugement clinique et le monitoring de la curarisation dans deux groupes de patients en SDRA modéré sous Atracurium ou Cisatracurium (Cisatracurium : bolus 0,15 mg/kg puis 0,15mg/kg/h de poids idéal théorique, Atracurium : bolus de 0,5mg/kg puis 0,5mg/kg/h de poids idéal théorique).

Il n'y avait aucune différence concernant l'évolution du SDRA entre le groupe Atracurium et le groupe Cisatracurium. En revanche, il y avait plus de neuromyopathie de réanimation chez les patients « surdosés », c'est-à-dire ayant un TOF à 0.

INTERET DU MONITORING DU TOF

Plusieurs articles dont des recommandations de grade B^{7,9} recommandant un monitoring de la curarisation par surveillance de la réponse au train de quatre (objectif 2 réponses au niveau du muscle sourcilier).

- L'étude *TOF ARDS study* comparait le protocole utilisé dans Acurasys (bolus de 20mg puis 37,5mg/h) à un protocole associé au monitoring de la curarisation au niveau ulnaire chez des patients en SDRA sévère¹¹. Les posologies étaient fixées par le protocole (bolus de 0,2mg/kg puis débit continu de 0,18mg/kg/h). Le TOF (objectif TOF=0 au site ulnaire, intensité 60 mA) était contrôlé à H+1 et s'il y avait au moins une réponse, un nouveau bolus de 0,2mg/kg était réalisé, associé à une majoration de 20% du débit continu. Les doses-horaires ainsi que la consommation totale par patient du groupe « protocole » étaient significativement plus faibles (12mg/h vs 37,5mg/h ; 700 vs 2040mg pour la même période). Cette étude a permis de montrer qu'une diminution drastique des doses de curares étaient possibles sans entraîner pour autant d'asynchronies ni d'effets secondaires majeurs.
- *Clinical assessment and train-of-four measurements in critically ill patients treated with recommended doses of cisatracurium or atracurium for neuromuscular blockade: a prospective descriptive study*¹²: Il existe une très mauvaise corrélation entre appréciation clinique et la curarisation mesurée par un curamètre¹²

L'objectif de la curarisation dans le SDRA est de permettre une bonne synchronisation patient-ventilateur, permise par un bloc neuromusculaire profond. En pratique, cela correspond à 0 à 2 réponse au TOF réglé à 50mA au niveau du muscle adducteur du pouce¹¹.

A la différence de l'anesthésie, il n'y a pas de différence entre la stimulation du nerf facial au muscle sourcilier ou du nerf ulnaire (muscle adducteur du pouce) en réanimation (intéressants au bloc opératoire respectivement pour la curarisation avant intubation et la décurarisation).

A noter que le TOF peut être pris en défaut en cas d'œdèmes, de malposition des électrodes, d'hypothermie et de mauvais usage en l'absence de formation du personnel impliqué⁵. Il convient de changer tous les jours les électrodes.

Une sédation profonde doit également être associée et au mieux, monitorée à l'aide d'un BIS (objectif RASS – 4 ou RAMSAY 6 ou BIS entre 40 et 60%)⁷.

PROPOSITION DE PROTOCOLE DE CURARISATION

Parmi les molécules :

On peut proposer l'ordre suivant en fonction des disponibilités :

- 1/ Cisatracurium (le plus validé)
- 2/ L'Atracurium (étudié mais pas d'AMM)
- 3/ Le Rocuronium (peu étudié, pas d'AMM, mais antagonisable)

Pour chaque curare, en fonction des disponibilités, on peut envisager

1/ un protocole basé sur le monitoring (TOF)

2/ Sur l'asynchronie avec le ventilateur

1- Posologies selon les drogues

a. CISATRACURIUM :

- Bolus initial de 0,2mg/kg de poids idéal théorique
- Perfusion continue initiale à 0,18mg/kg/h de poids idéal théorique

b. ATRACURIUM :

- Bolus initial de 0,5mg/kg de poids idéal théorique
- Perfusion continue initiale à 0,5mg/kg/h de poids idéal théorique

c. ROCURONIUM :

- Absence de données dans la littérature en perfusion continue en réanimation adulte (Sparr BJA 1997 : 0,25-0,34mg/kg/h)
- Posologies éventuelles : bolus de 0,6mg/kg de poids réel puis perfusion continue initiale à 0,6mg/kg/h
- Plus d'effets indésirables : anaphylaxie, élimination rénale et hépatique...
- A réserver au bloc opératoire en cas de niveau de stock d'Atracurium ou de Cisatracurium critique puis en réanimation en troisième position après épuisement des stocks de cisatracurium puis d'atracurium

2- Schéma d'adaptation

a. TOF disponible dans chaque chambre

- Sédation profonde associée à la curarisation (RASS – 4 ou RAMSAY 6 ou BIS entre 40 et 60%)
- Adaptation selon le nombre de réponse au TOF positionné au niveau de l'adducteur du pouce à H+1 :
 - o Si 0 réponse et absence d'asynchrone : pas de modification de débit
 - o Si ≥ 1 ou asynchrone : augmentation du débit continu de curare de 20% précédé d'un bolus identique à celui administré en début de curarisation, puis recontrôle à H+1

b. TOF non disponible dans chaque chambre

- Sédation profonde associée à la curarisation (RASS – 4 ou RAMSAY 6 ou BIS entre 40 et 60%)
- Rechercher la présence d'asynchronie patient-machine, de désadaptation du respirateur et des pressions plateau > 30 cm H₂O justifiant une augmentation de la dose de curares. Les asynchronies sont suspectées devant :
 - o Une fréquence respiratoire mesurée supérieure à la fréquence respiratoire prescrite
 - o Des doubles déclenchements du respirateur détectés par une alarme de VT réglée à 1,5 fois le VT réglé en VAC
 - o Des dépressions anormales sur la courbe de pression

- Les asynchronies sont confirmées par des variations de pression, lors d'une pause télé-expiratoire, non liées à l'érithisme cardiaque.
- Adapter à la hausse la perfusion continue par palier de 20% précédé d'un bolus identique à celui administré en début de curarisation, puis recontrôle à H+1
- Durée initiale de curarisation 48 heures
- Reprise des curares après les 48 premières heures en cas d'asynchronies (désadaptation du respirateur) sous sédation, **persistant malgré adaptation des réglages ventilatoires**
- Réévaluation quotidienne de l'indication des curares après les 48 premières heures (arrêt systématique quotidien si PaO₂/FiO₂>100 mm Hg)

Enfin, il est décidé ce qui suit aux Hospices Civils de Lyon:

Le cisatracurium et l'atracurium sont dorénavant réservés aux secteurs de soins critiques. Les dotations des blocs opératoires sont ainsi modifiées : le rocuronium est maintenu en secteur d'anesthésie jusqu'à nouvel ordre.

Décision à effet immédiat

BIBLIOGRAPHIE

1. Fodale, V. & Santamaria, L. B. Laudanosine, an atracurium and cisatracurium metabolite. *EJA* **19**, 466 (2002).
2. Savarese, J. J. & Wastila, W. B. The future of the benzyloquinolinium relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* **106**, 91–93 (1995).
3. Price, D., Kenyon, N. J. & Stollenwerk, N. A fresh look at paralytics in the critically ill: real promise and real concern. *Ann Intensive Care* **2**, 43 (2012).
4. Reddy, J. I. & Hannam, J. A. Anaphylaxis Is More Common with Rocuronium and Succinylcholine than with Atracurium. *PERIOPERATIVE MEDICINE* **7**.
5. Mefford, B., Donaldson, J. C. & Bissell, B. D. To Block or Not: Updates in Neuromuscular Blockade in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Pharmacother* 106002802091013 (2020) doi:10.1177/1060028020910132.
6. Couto, M., Nunes, C., Vide, S., Amorim, P. & Mendes, J. Rocuronium Continuous Infusion for Profound Neuromuscular Blockade: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Neuropharmacology* **42**, 203–210 (2019).
7. Sedation and analgesia in intensive care (with the exception of new-born babies). *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **27**, 556–559 (2008).
8. Continuous infusion of rocuronium in a paediatric intensive care unit. **5**.

9. Murray, M. J. *et al.* Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: 2016 update-executive summary. *Am J Health Syst Pharm* **74**, 76–78 (2017).
10. Moore, L., Kramer, C. J., Delcoix-Lopes, S. & Modrykamien, A. M. Comparison of Cisatracurium Versus Atracurium in Early ARDS. *Respir Care* **62**, 947–952 (2017).
11. Hraiech, S. *et al.* How to reduce cisatracurium consumption in ARDS patients: the TOF-ARDS study. *Ann. Intensive Care* **7**, 79 (2017).
12. Bouju, P. *et al.* Clinical assessment and train-of-four measurements in critically ill patients treated with recommended doses of cisatracurium or atracurium for neuromuscular blockade: a prospective descriptive study. *Ann. Intensive Care* **7**, 10 (2017).

Le 27 mars 2020 à 12h.