



Nouveautés dans les antagonistes des curares

Pr Christophe Baillard
Service Anesthésie-réanimation
Unité de surveillance continue
CHU Avicenne Bobigny, AP-HP



A stylized illustration of red curtains with black outlines and yellow tassels, framing the central text. The curtains are drawn back, revealing a white background.

Acte 1

Etat des lieux

Pourquoi antagoniser les curares?

La Curarisation Résiduelle !

- La récupération du bloc neuromusculaire

Elle est complète lorsque :

- au Td4 à l'AP: $T4/T1 \geq 90\%$

- diminution de la sensibilité à l'hypoxie,
- la présence de symptômes de curarisation résiduelle,
- la présence de fausses routes

Incidence en France de la curarisation résiduelle

568 patients consécutifs sur période de 3 mois

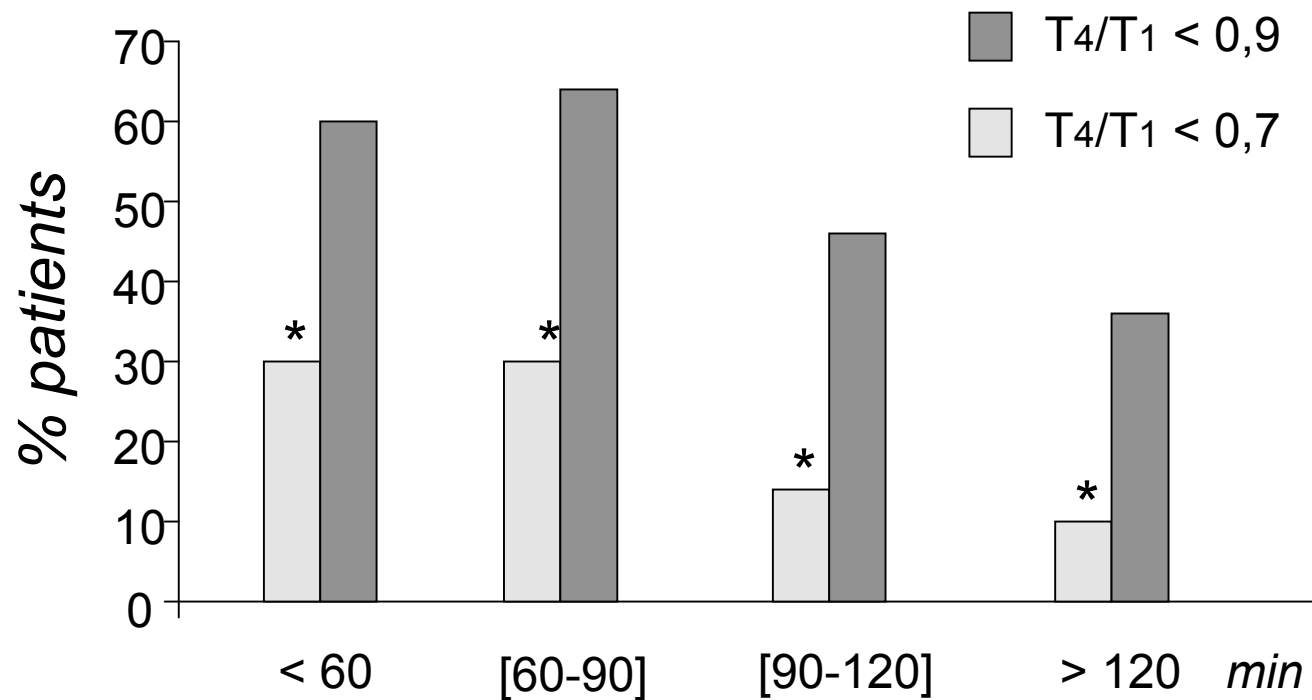
extubation au bloc = 435

$\frac{T_4/T_1 < 0,7 \text{ en SSPI}}{\longrightarrow}$ 145 (33%)

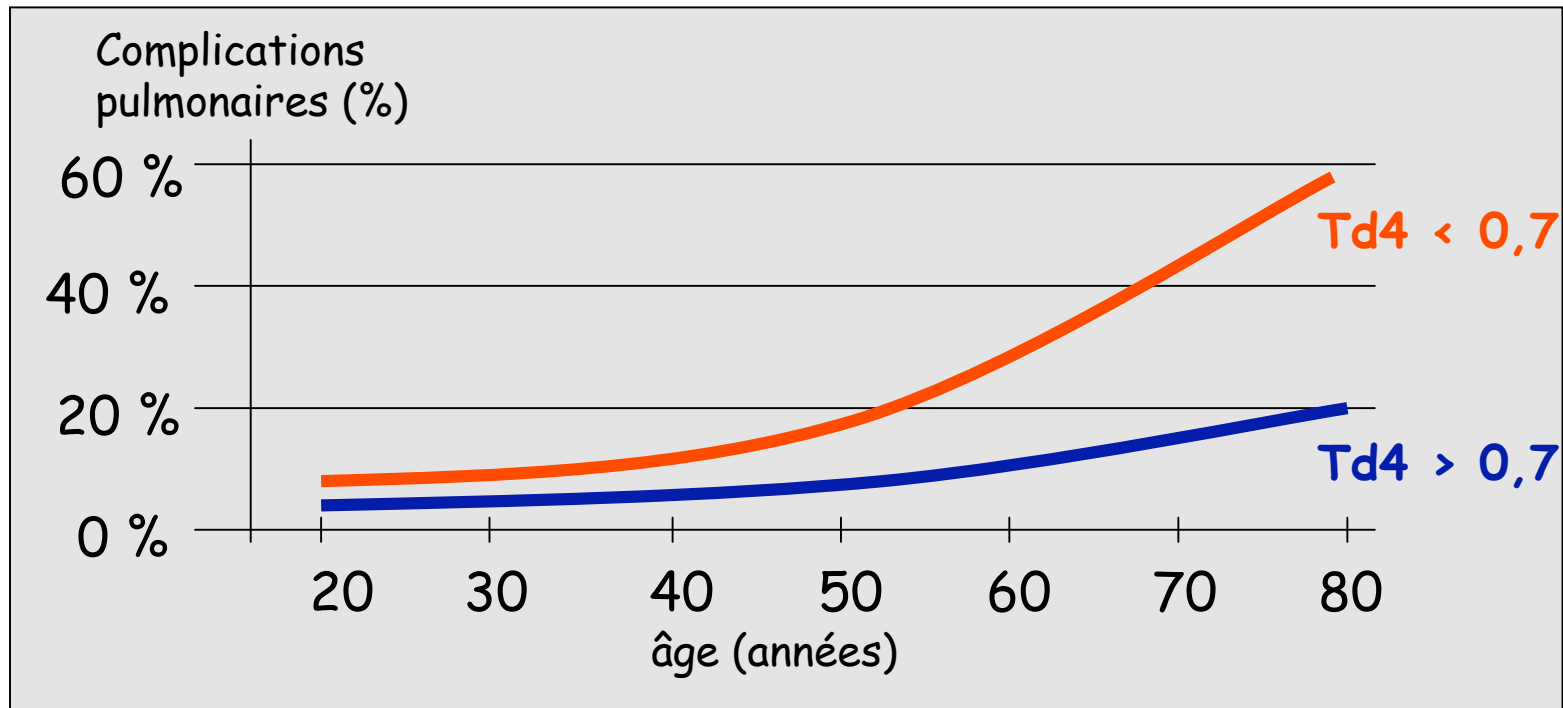
$\frac{T_4/T_1 < 0,9 \text{ en SSPI}}{\longrightarrow}$ 271 (62%)

Incidence en France de la curarisation résiduelle

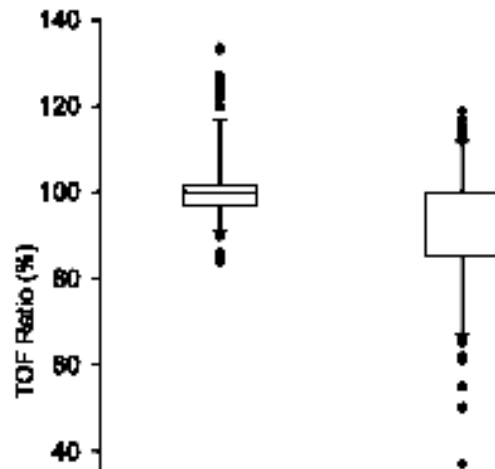
526 patients consécutifs sur période de 8 mois



La curarisation résiduelle est un facteur de risque de complications respiratoires postopératoires.



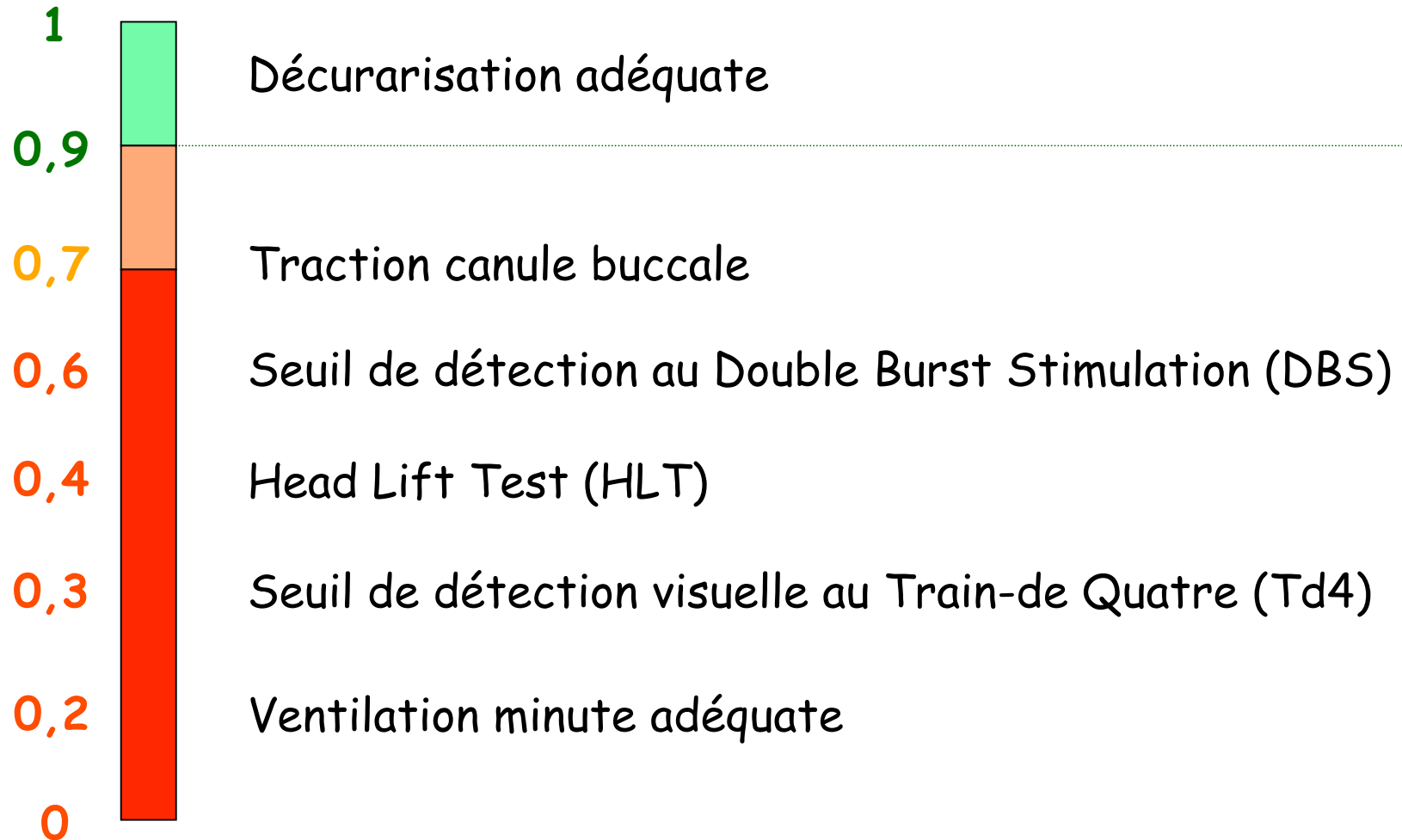
La curarisation résiduelle est un facteur de risque de complications respiratoires postopératoires.



	Acceleromyography Group	Conventional TOF Group	Difference (99% CI)	P Value
Number	89	90	—	—
No. with episodes of Sp _o ₂ 90-93% during transport	9 (10.1%)	17 (18.9%)	-8.8% (-23.0% to 5.1%)	0.14
No. with episodes of Sp _o ₂ < 90% during transport	0 (0%)	19 (21.1%)	-21.1% (-34.0% to -12.2%)	< 0.0001
Lowest Sp _o ₂ during transport, %	96 (90-100)	94 (78-100)	2 (1 to 4)	< 0.0001
No. requiring airway maneuver during transport	0 (0%)	10 (11.1%)	-11.1% (-22.4% to -3.8%)	0.002

Peut on éviter la curarisation résiduelle ?

T4/T1



Peut on éviter la curarisation résiduelle ?

« Les tests cliniques ne suffisent pas à garantir l'absence de curarisation résiduelle ; le monitoring instrumental constitue l'élément principal du suivi de la décurarisation »

Conférence de consensus : (1999)

Indications de la curarisation en anesthésie

Enquête Nationale « curare » 2006

Si l'extubation est réalisée sans administration préalable de Néostigmine, vérifiez-vous l'absence de curarisation résiduelle à l'aide d'un moniteur de curarisation ?

	CHG	CHU	PSPH	Privé	Global
Après dose unique	60%	61%	65%	31%	52%
Après dose répétée	81%	84%	87%	55%	74%

Antagonistes des myorelaxants

Objectif :

- Accélérer la vitesse de décurarisation afin d'
- Eviter la présence d'une curarisation résiduelle postopératoire, source de complications respiratoires.

Molécule utilisée en France : Prostigmine (Néostigmine®)

Mécanisme d'action : Inhibition de l'acétylcholinestérase

↑ Acétylcholine fente synaptique

↑ compétition avec les myorelaxants au niveau des récepteurs cholinergiques

Antagonistes des myorelaxants

Prostigmine (Néostigmine®)

Mécanisme d'action : Inhibition de l'acétylcholinestérase

- ≠ de la notion habituelle d'antagoniste (BZD- opioïdes)
- Délai d'action +++ (effet non immédiat) : 7-11 minutes
- ↑ de l'Ach disponible au niveau des récepteurs nicotiniques (objectif recherché)
- ↑ de l'Ach disponible au niveau des récepteurs muscariniques (à l'origine des effets indésirables)

Décurarisation pharmacologique

Antagonistes des myorelaxants

Prostigmine (Néostigmine®)

→ Délai d'action dépend de :

- La profondeur du bloc au moment de l'antagonisation
- La dose de l'antagoniste
- La durée d'action du myorelaxant
- La présence ou non d'un halogéné
- De l'antagoniste

Peut on éviter la curarisation résiduelle ?

« La décurarisation pharmacologique est recommandée si la décurarisation complète ne peut être affirmée. Il n'existe pas de contre-indication à la décurarisation pharmacologique, en dehors de circonstances exceptionnelles »

Conférence de consensus : (1999)

Indications de la curarisation en anesthésie

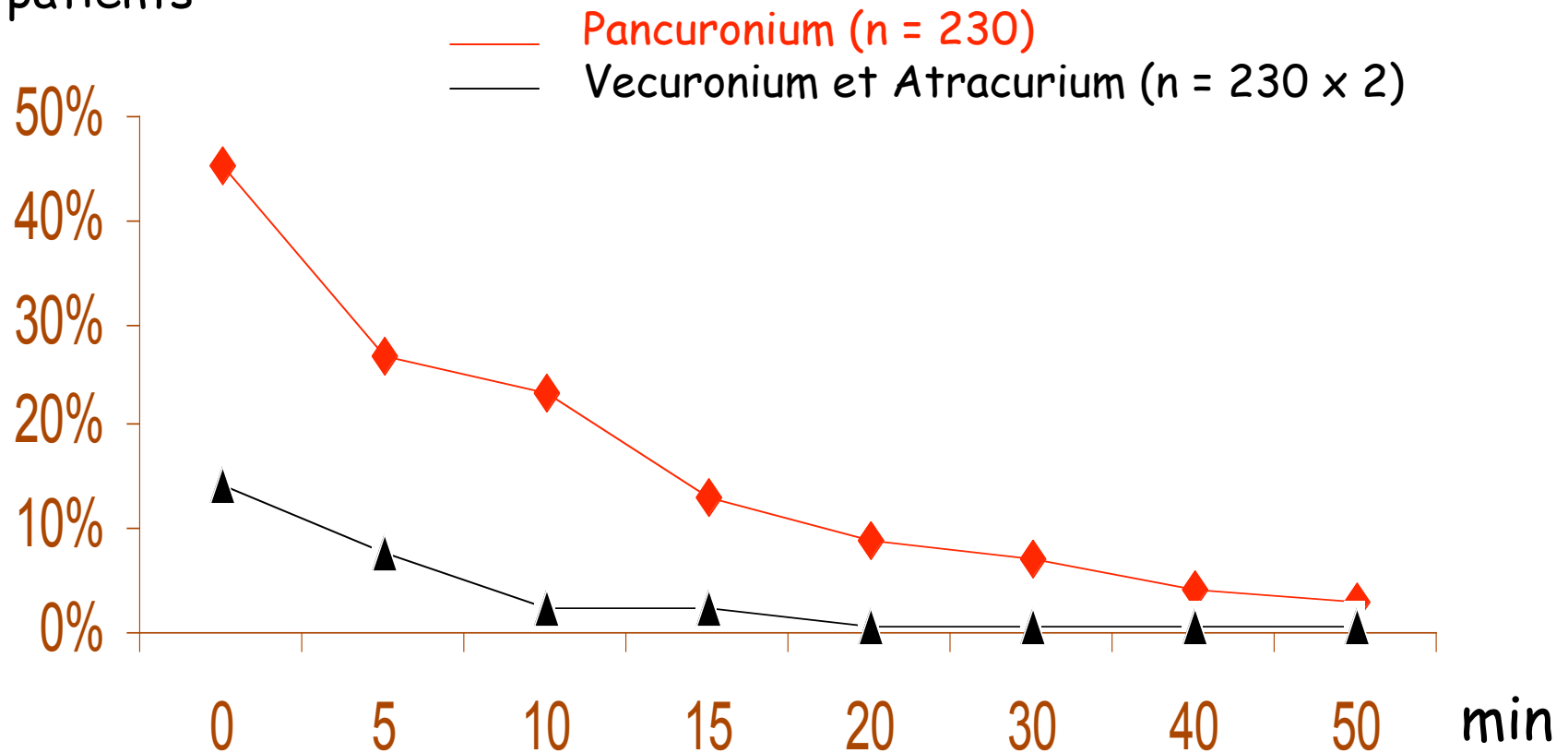
Enquête Nationale « curare » 2006

En fin d'intervention après l'utilisation d'un curare non dépolarisant, réalisez-vous une antagonisation de la curarisation par la néostigmine ?

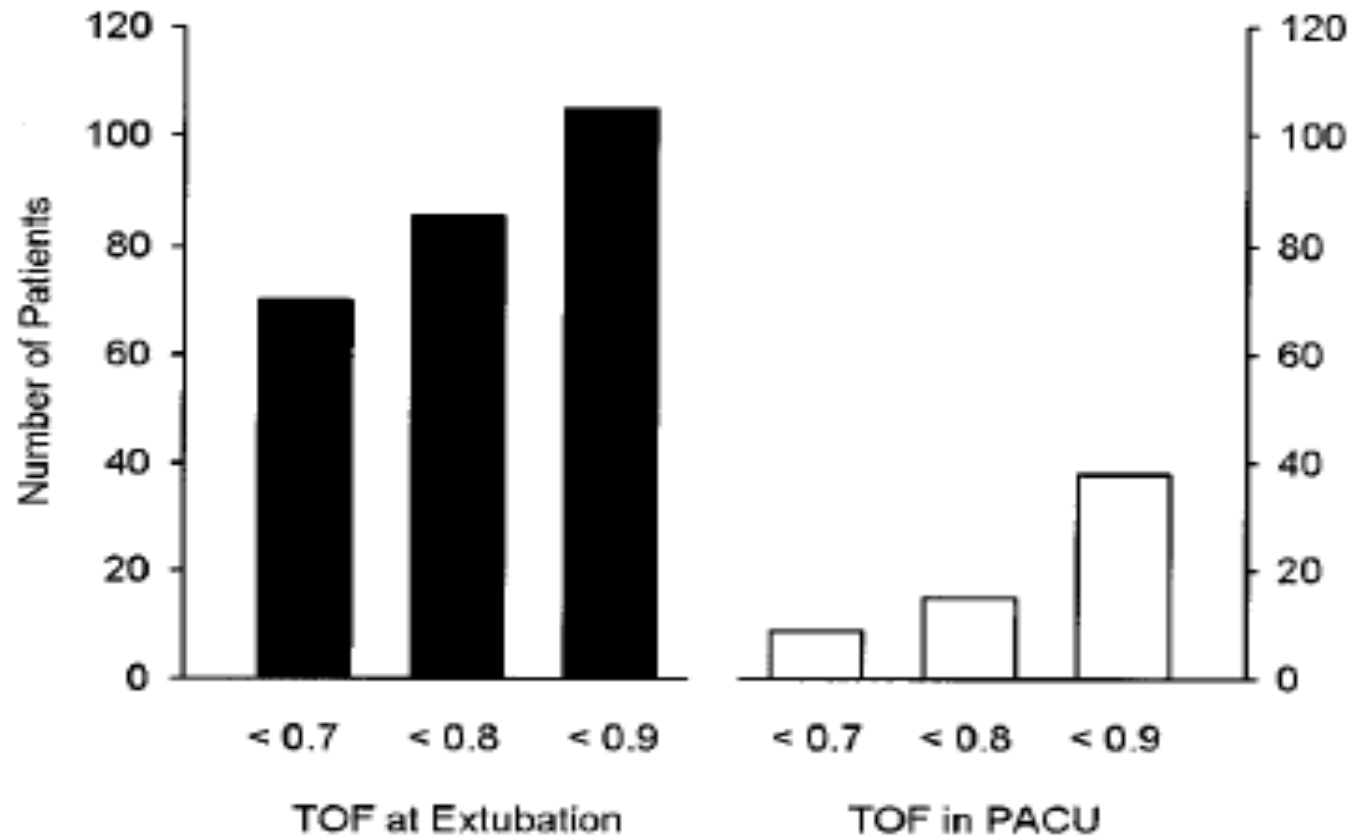
Fréquence d'utilisation de la néostigmine	Proportion
Toujours	6%
Souvent	26%
Parfois	55%
Jamais	13%

Nombre de patients (%)
présentant un Td4 (T4/T1) < 80 %
15 ' après antagonisation

% patients

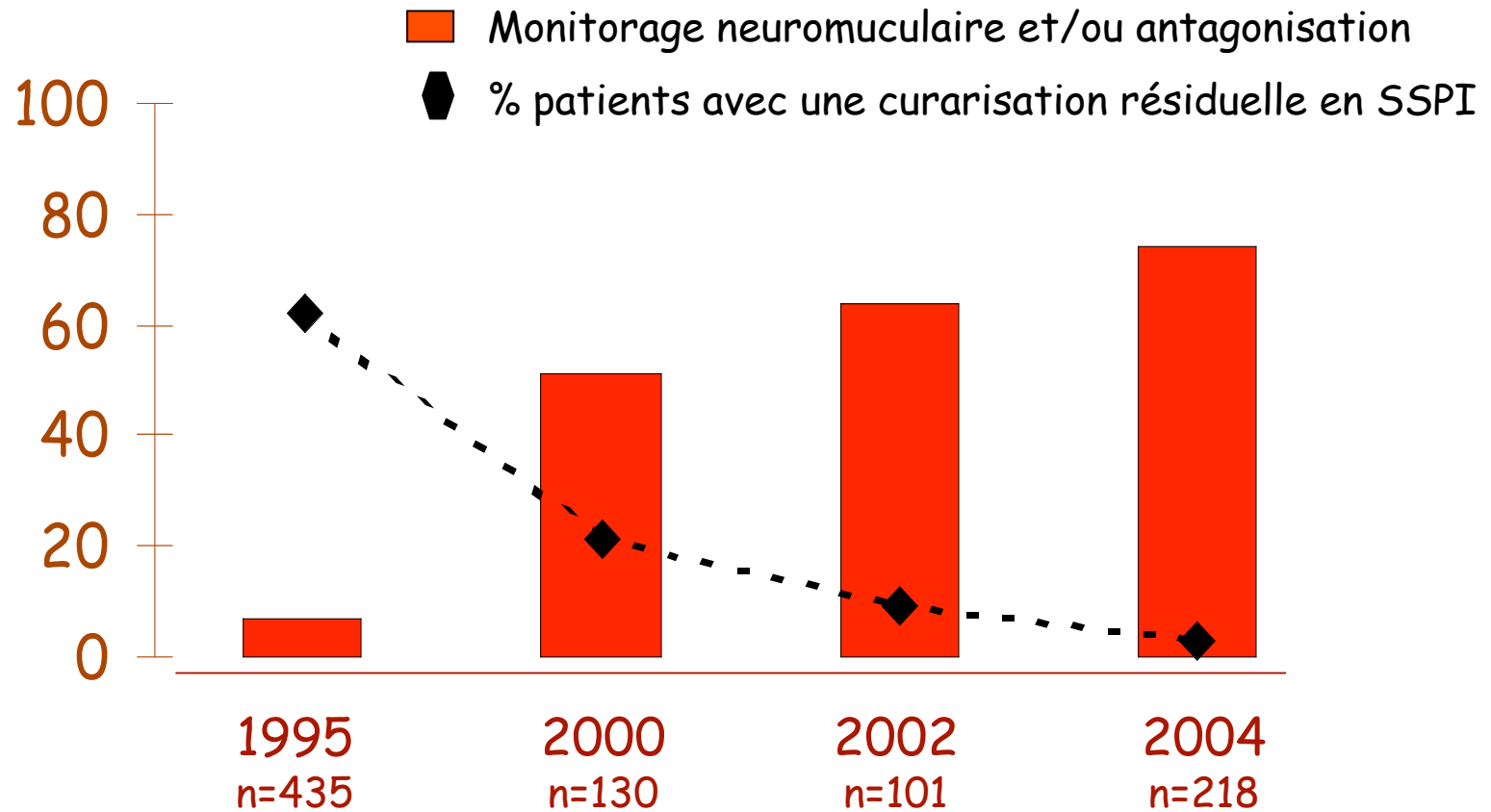


La curarisation résiduelle est toujours présente en pratique clinique quotidienne.



Intérêt du monitoring neuromusculaire et de l'antagonisation

% patients

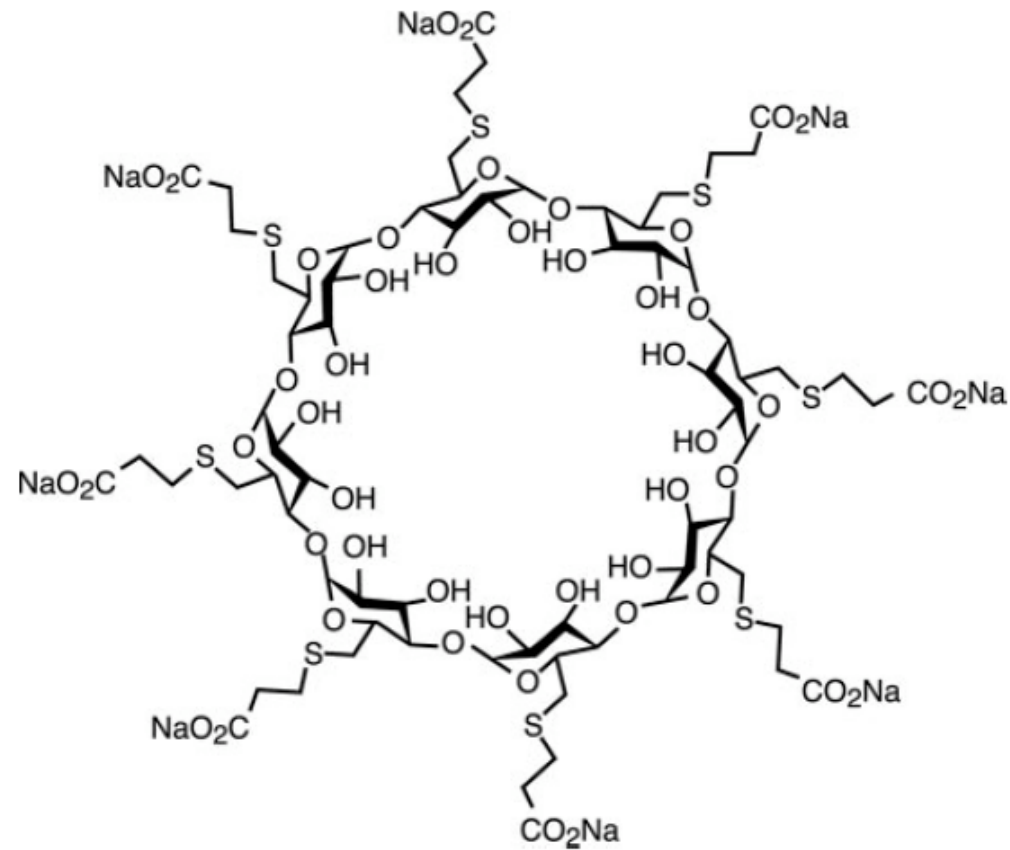


The image features a stylized illustration of red curtains with black outlines and yellow tassels. The curtains are drawn back, framing the central text. The tassels are yellow with black outlines and are attached to the bottom of the curtains. The background is white.

Acte 2

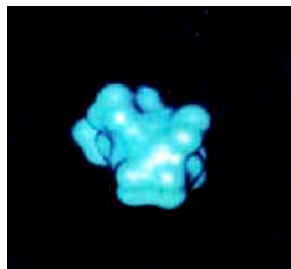
Le Sugammadex
(Bridion®)

Le sugammadex



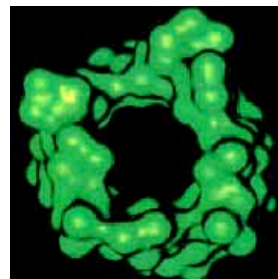
Gamma cyclodextrine

Sugammadex: A Revolutionary Approach to Neuromuscular Antagonism



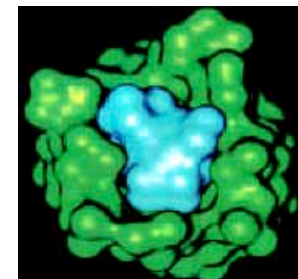
Curare stéroïde

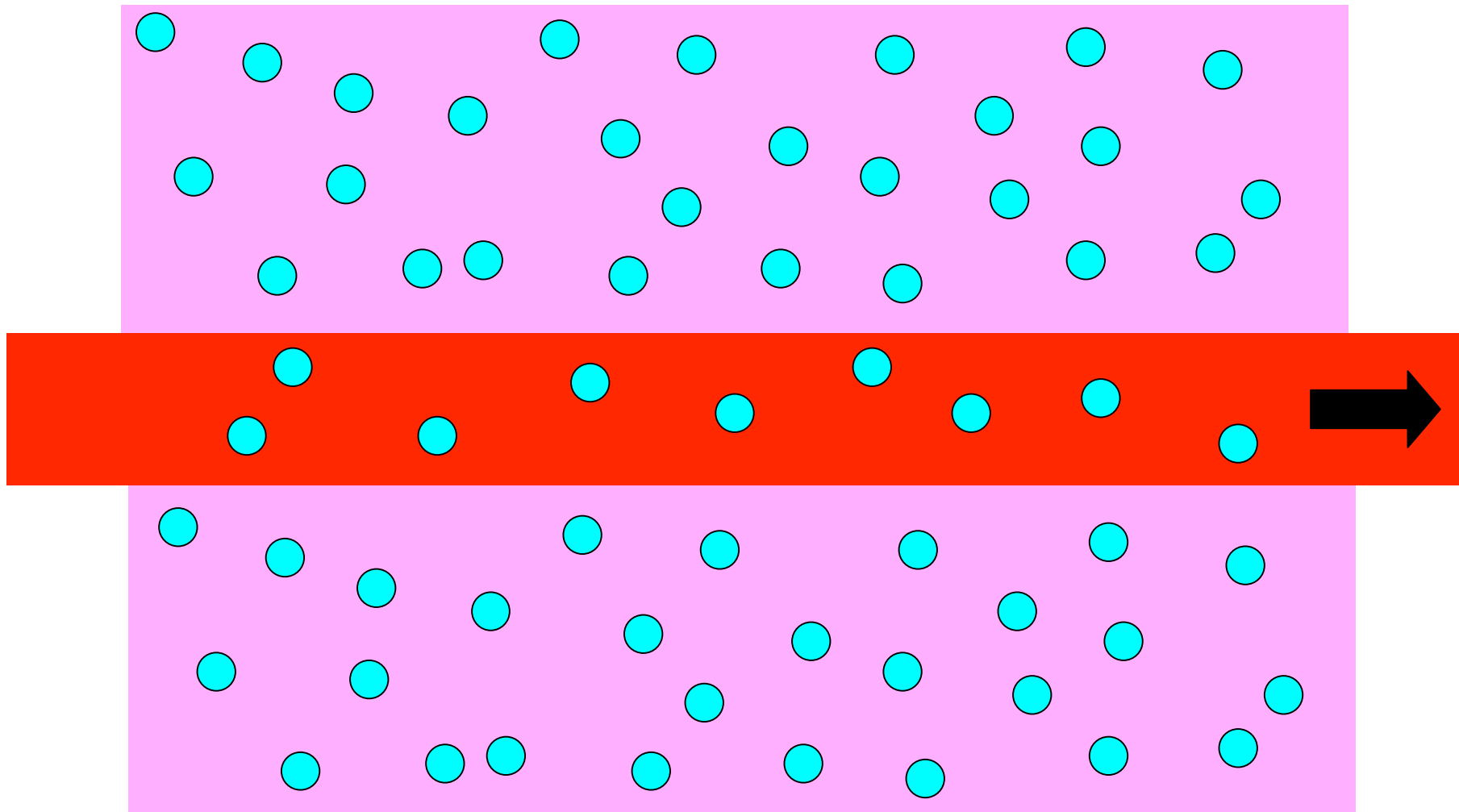
+



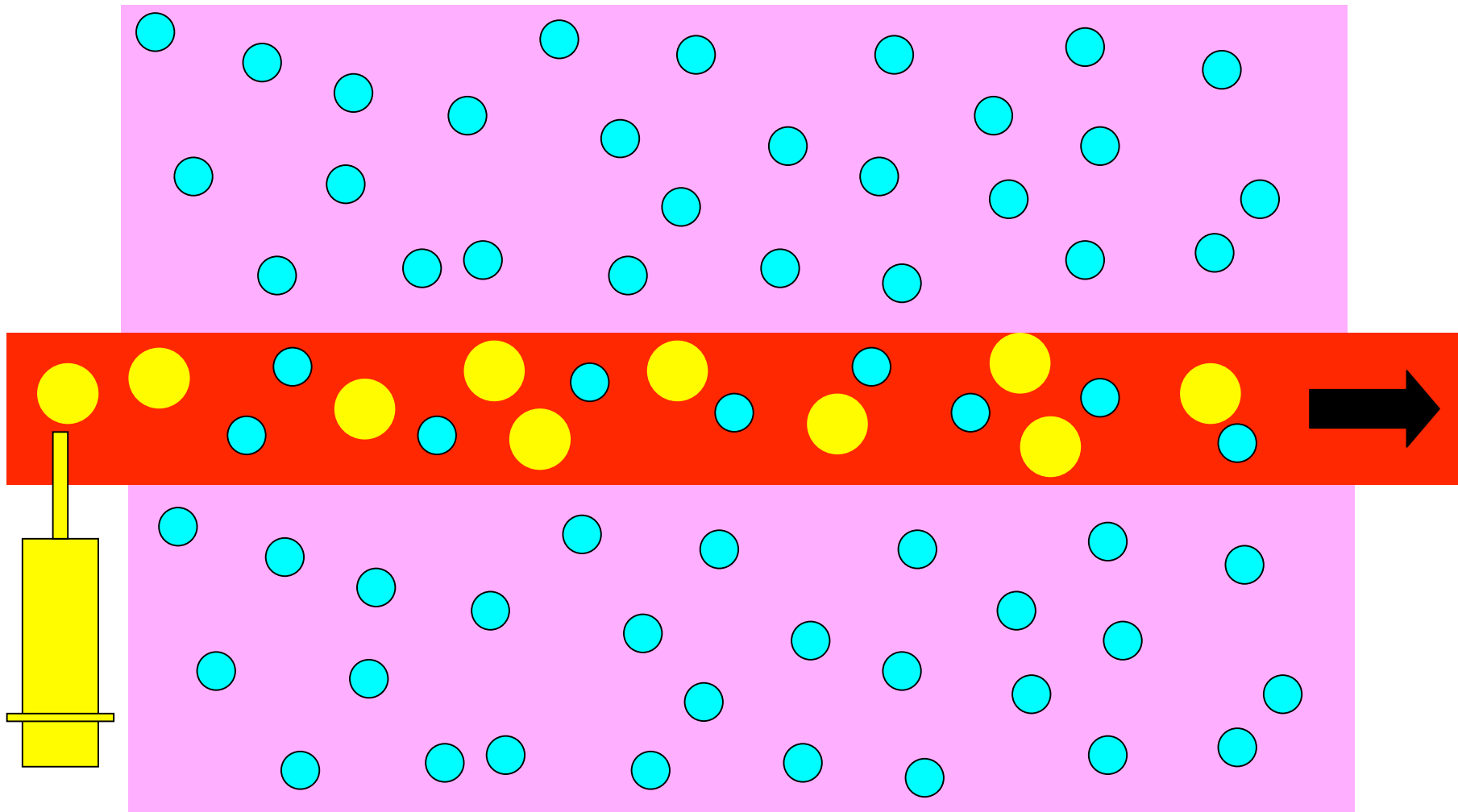
Bridion ®

=

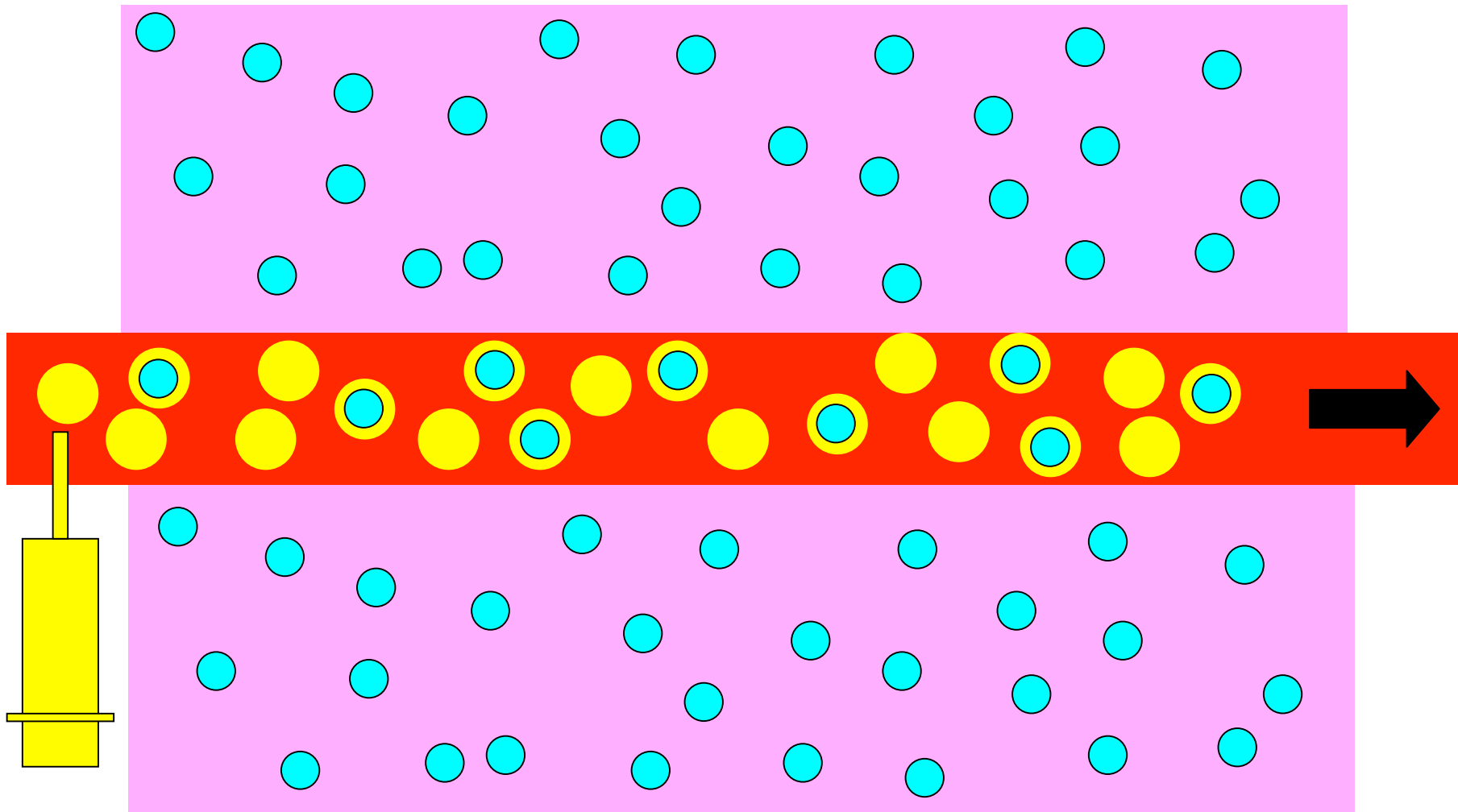




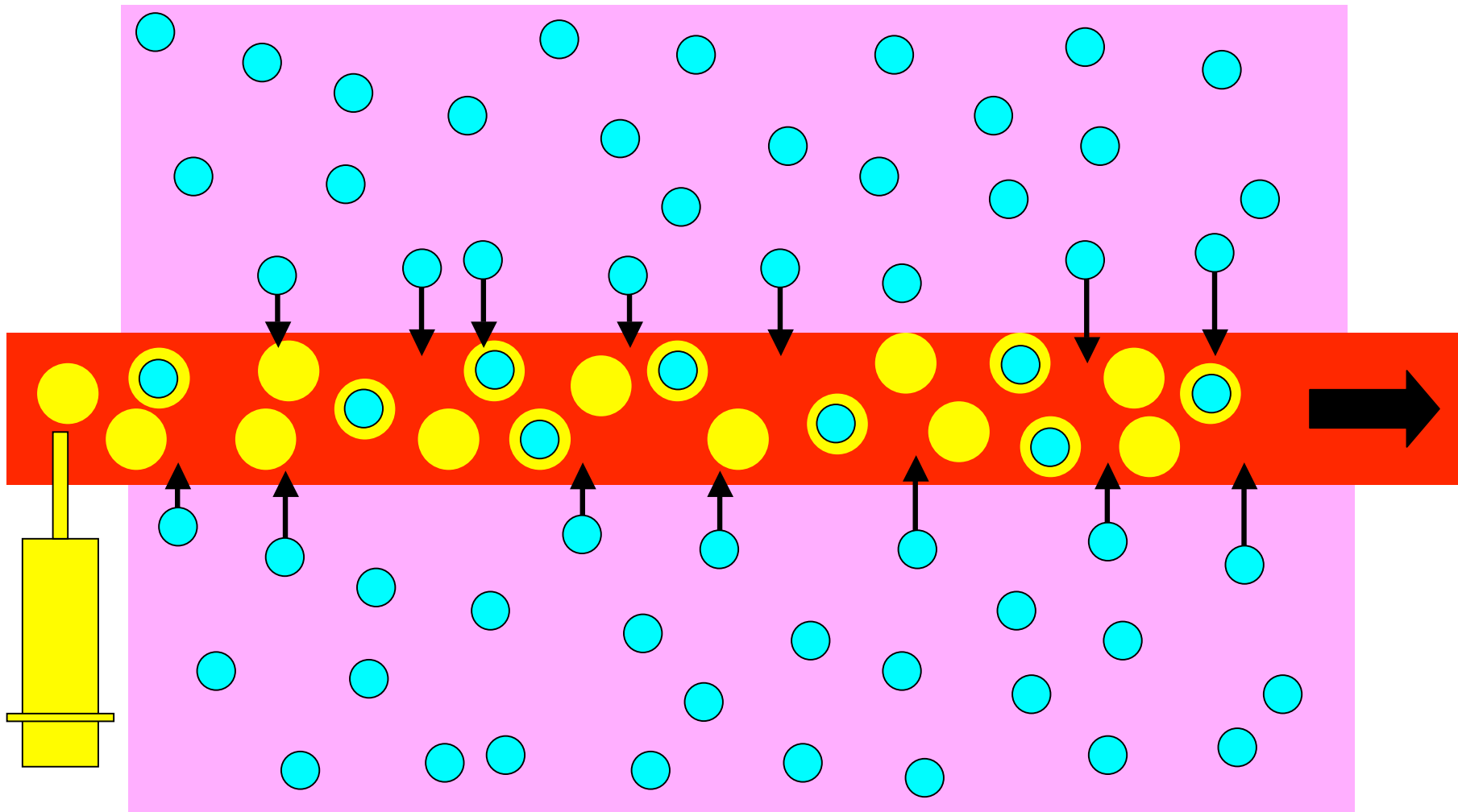
plasma rocuronium in equilibrium with tissue



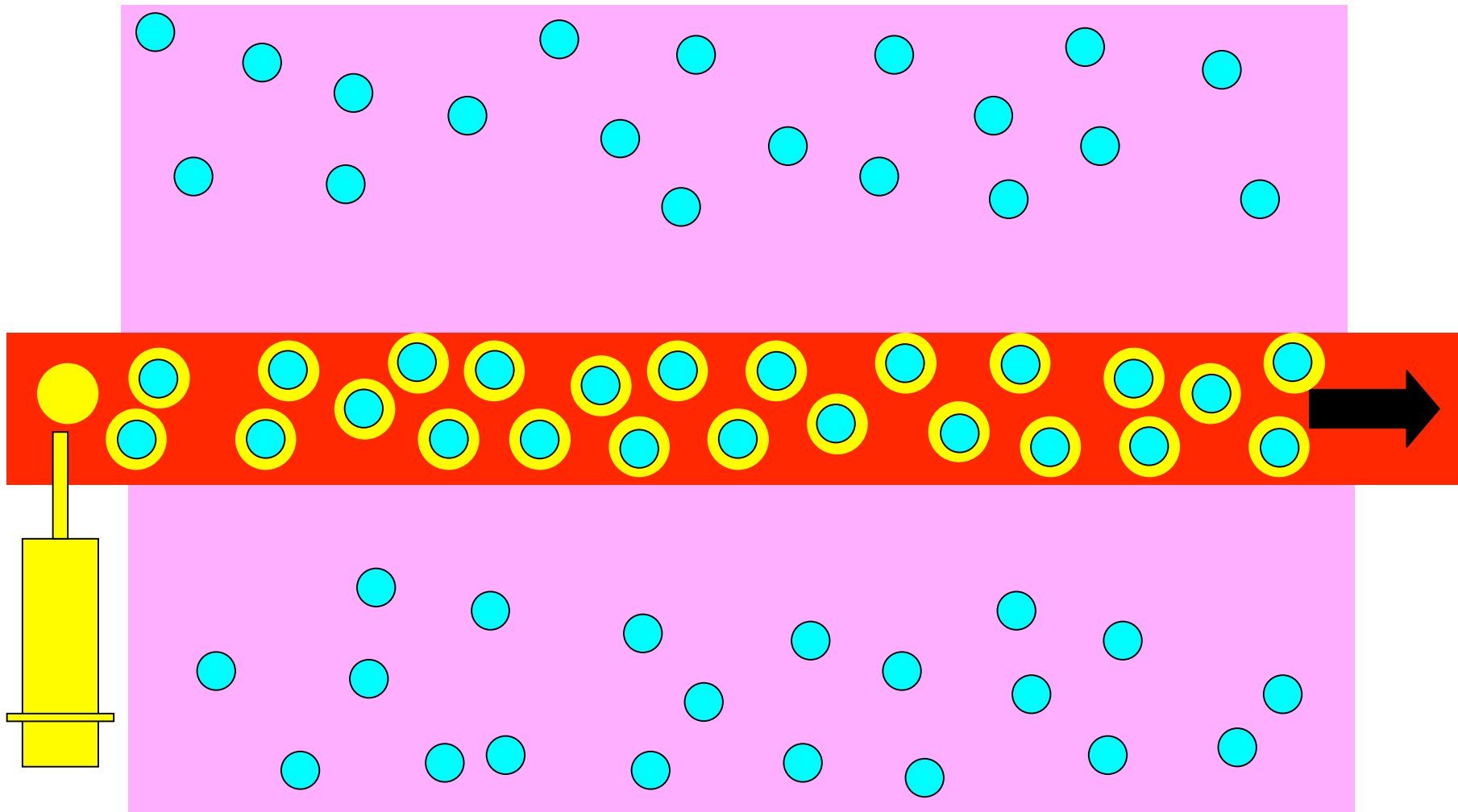
start of injection of Sugammadex



plasma concentration of free rocuronium molecules = 0



this creates a gradient between tissue and plasma

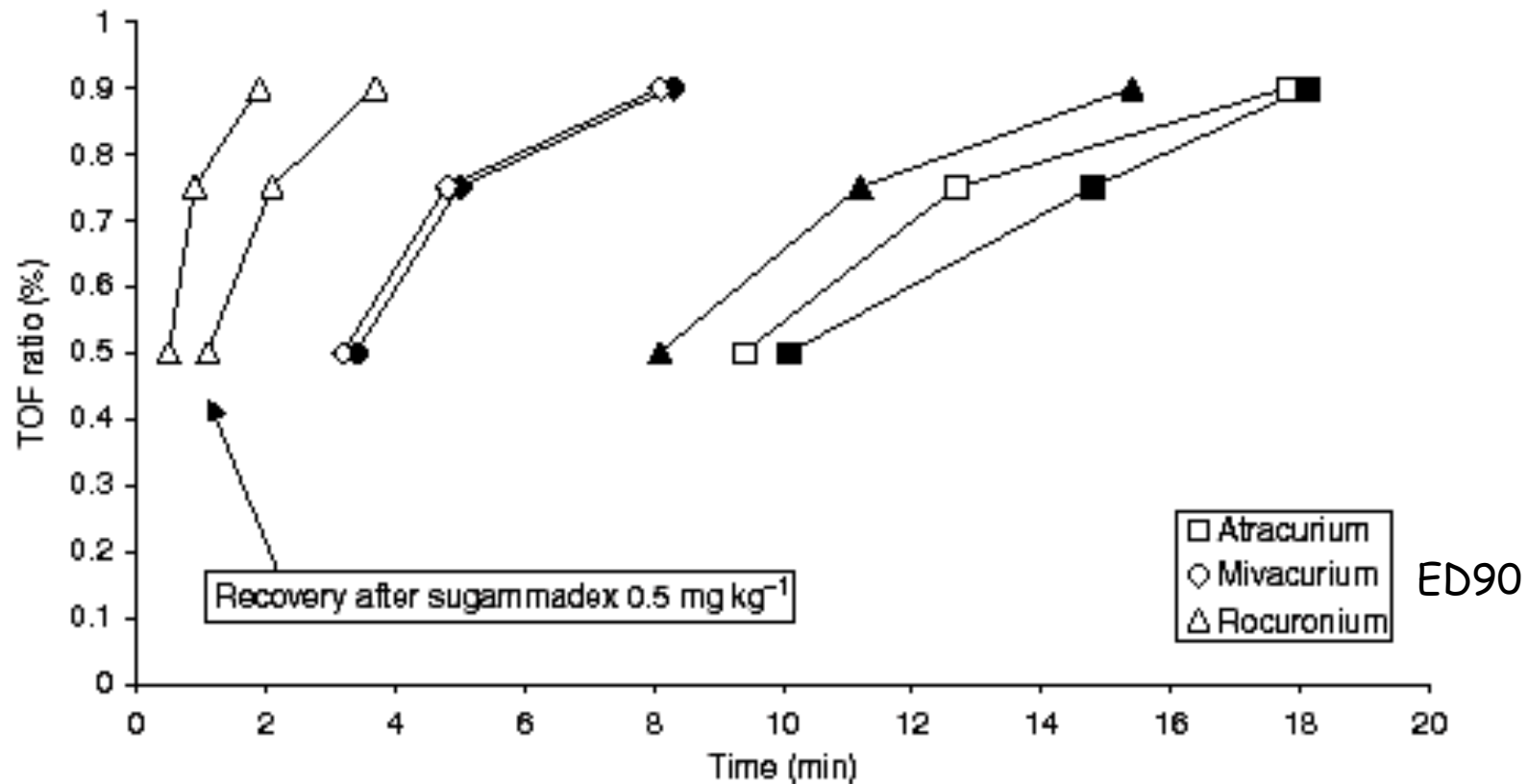


more rocuronium molecules are bound to Sugammadex

Avril 2006

Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in the anaesthetized Rhesus monkey†

H. D. de Boer^{1*}, J. van Egmond¹, F. van de Pol¹, A. Bom² and L. H. D. J. Booij¹



Bridion®
et bloc modéré

Fev 2007

Effective Reversal of Moderate Rocuronium- or Vecuronium-induced Neuromuscular Block with Sugammadex, a Selective Relaxant Binding Agent

Koen Suy, M.D.,* Karl Morias, M.D.,* Guy Cammu, M.D., Ph.D.,* Pol Hans, M.D.,† Wilbert G. F. van Duijnhoven, M.Sc.,‡ Marten Heeringa, Ph.D.,§ Ignace Demeyer, M.D.*

Table 2. Summary of Mean (SD) Recovery Times (in Minutes) for the T_4/T_1 Ratios after Sugammadex Administration: Per-protocol Population

NMBA Group	Placebo	Sugammadex					
		0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	3.0 mg/kg	4.0 mg/kg	8.0 mg/kg
Rocuronium (0.60 mg/kg), n	3	8	7	8	3	8	—
T_4/T_1 ratio to 0.9	31.8 (21.0)*	3.7 (1.0)	2.3 (0.6)	1.7 (0.6)	1.9 (1.2)	1.1 (0.3)	—
T_4/T_1 ratio to 0.8	26.8 (17.5)*	2.7 (0.5)	1.8 (0.6)	1.4 (0.4)	1.6 (1.0)	1.0 (0.2)	—
T_4/T_1 ratio to 0.7	21.8 (12.9)*	2.3 (0.5)	1.5 (0.4)	1.4 (0.4)	1.4 (0.9)	1.0 (0.2)	—
Vecuronium (0.10 mg/kg), n	4	7	8	8	—	7	4
T_4/T_1 ratio to 0.9	48.8 (27.9)	7.7 (2.6)†	2.5 (0.8)	2.3 (0.8)	—	1.5 (0.5)	1.4 (0.5)
T_4/T_1 ratio to 0.8	44.8 (28.2)	5.3 (1.8)†	1.9 (0.5)	1.7 (0.4)	—	1.3 (0.5)	1.3 (0.5)
T_4/T_1 ratio to 0.7	33.7 (16.7)	3.7 (1.0)	1.7 (0.4)	1.5 (0.3)	—	1.2 (0.5)	1.2 (0.3)

2 réponses au Td4

Fev 2007

Effective Reversal of Moderate Rocuronium- or Vecuronium-induced Neuromuscular Block with Sugammadex, a Selective Relaxant Binding Agent

Koen Suy, M.D.,* Karl Morias, M.D.,* Guy Cammu, M.D., Ph.D.,* Pol Hans, M.D.,† Wilbert G. F. van Duijnhoven, M.Sc.,‡ Marten Heeringa, Ph.D.,§ Ignace Demeyer, M.D.*

Table 2. Summary of Mean (SD) Recovery Times (in Minutes) for the T_4/T_1 Ratios after Sugammadex Administration: Per-protocol Population

NMBA Group	Placebo	Sugammadex					
		0.5 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	3.0 mg/kg	4.0 mg/kg	8.0 mg/kg
Rocuronium (0.60 mg/kg), n	3	8	7	8	3	8	—
T_4/T_1 ratio to 0.9	31.8 (21.0)*	3.7 (1.0)	2.3 (0.6)	1.7 (0.6)	1.9 (1.2)	1.1 (0.3)	—
T_4/T_1 ratio to 0.8	26.8 (17.5)*	2.7 (0.5)	1.8 (0.6)	1.4 (0.4)	1.6 (1.0)	1.0 (0.2)	—
T_4/T_1 ratio to 0.7	21.8 (12.9)*	2.3 (0.5)	1.5 (0.4)	1.4 (0.4)	1.4 (0.9)	1.0 (0.2)	—
Vecuronium (0.10 mg/kg), n	4	7	8	8	—	7	4
T_4/T_1 ratio to 0.9	48.8 (27.9)	7.7 (2.6)†	2.5 (0.8)	2.3 (0.8)	—	1.5 (0.5)	1.4 (0.5)
T_4/T_1 ratio to 0.8	44.8 (28.2)	5.3 (1.8)†	1.9 (0.5)	1.7 (0.4)	—	1.3 (0.5)	1.3 (0.5)
T_4/T_1 ratio to 0.7	33.7 (16.7)	3.7 (1.0)	1.7 (0.4)	1.5 (0.3)	—	1.2 (0.5)	1.2 (0.3)

2 réponses au Td4

Reversal of Rocuronium-Induced Neuromuscular Block with the Novel Drug Sugammadex Is Equally Effective Under Maintenance Anesthesia with Propofol or Sevoflurane

(Anesth Analg 2007;104:583-8)

Mars 2007

Table 2. Time (min) From Start of Administration of Rocuronium (0.6 mg/kg) to Reappearance of the Second Twitch (T_2 ; Per Protocol Population)

	Treatment group	
	Propofol (<i>n</i> = 21)	Sevoflurane (<i>n</i> = 20)
Mean (SD)	33.0 (8.8)	51.8 (22.7)*
Range	18.1–51.6	23.8–111.3

* *P* = 0.002 versus propofol (Student's *t*-test).

Table 3. Time (min) From Administration of Sugammadex (2.0 mg/kg) to Recovery of the Train-of-Four (TOF) Ratio (Per Protocol Population)

	Treatment group	
	Propofol (<i>n</i> = 21)	Sevoflurane (<i>n</i> = 20)
Time to recovery of TOF ratio to 0.9	1.8 (0.7) [0.9–3.4]*	1.8 (0.7) [1.1–4.5]
Time to recovery of TOF ratio to 0.8	1.5 (0.5) [0.9–2.9]	1.5 (0.3) [1.1–2.1]
Time to recovery of TOF ratio to 0.7	1.3 (0.5) [0.8–2.4]	1.3 (0.3) [0.7–1.9]

Sugammadex Reversal of Rocuronium-Induced Neuromuscular Blockade: A Comparison with Neostigmine–Glycopyrrolate and Edrophonium–Atropin

Mars 2007

(Anesth Analg 2007;104:569 –74)

Time to administering reversal after last bolus of rocuronium (min)		40 ± 16	35 ± 18	41 ± 19
Initial twitch height in TOF when reversal drug was administered (%)	→	12 ± 8	12 ± 14	6 ± 7

Table 2. The Times from Reversal Administration to Achieve a Train-of-Four (TOF) Ratio of 0.7, 0.8, and 0.9, as well as the Percentage of Patients who Achieved a TOF of 0.9 in ≤2 min and ≤5 min in the 3 Reversal Groups

	Edrophonium (n = 20)	Neostigmine (n = 20)	Sugammadex (n = 20)
Time to achieve TOF ratio (s) ^a			
0.7	202 ± 171*	625 ± 341*	71 ± 25
0.8	248 ± 132*	990 ± 456*	79 ± 33
0.9	331 ± 27*	1044 ± 590*	107 ± 61
No. of patients achieved TOF ratio			
0.7	7	9	20
0.8	5	5	20
0.9	2	5	20
No. of patients achieved TOF ratio of 0.9			
≤2 min	0 (0%)*	0 (0%)*	15 (75%)
≤5 min	0 (0%)*	1 (5%)*	20 (100%)

^a Values are expressed as means ± sd.

* P < 0.05 when compared with sugammadex group.
4mg/kg

Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function

Juillet 2008

BJA Advance Access published July 23, 2008

Rocuronium (0.6 mg/kg) was given, followed by a single i.v. dose of sugammadex (2.0 mg/kg) at reappearance of the second twitch of the TOF.

	Patient group		
	$CL_{CR} < 30 \text{ ml min}^{-1}$ (n=15)	$CL_{CR} \geq 80 \text{ ml min}^{-1}$ (n=14)*	ANOVA
Recovery to TOF ratio 0.7, mean (SD)	1.45 (0.47)	1.17 (0.38)	NS
Recovery to TOF ratio 0.8, mean (SD)	1.60 (0.57)	1.32 (0.45)	NS
Recovery to TOF ratio 0.9, mean (SD)	2.00 (0.72)	1.65 (0.63)	NS

Bridion® et bloc profond

Ou

Ce que ne peut pas faire la prostigmine

Mars 2007

A Randomized, Dose-Finding, Phase II Study of the Selective Relaxant Binding Drug, Sugammadex, Capable of Safely Reversing Profound Rocuronium-Induced Neuromuscular Block

Groudine SB et al.

(Anesth Analg 2007;104:555-62)

Variabilité si <4mg/Kg

Table 2. Time from Start of Administration of Sugammadex to Recovery of the Train-of-Four (TOF) Ratio to 0.9 by Dose Group (Per-Protocol Population)

	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					
<i>n</i>	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					
<i>n</i>	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

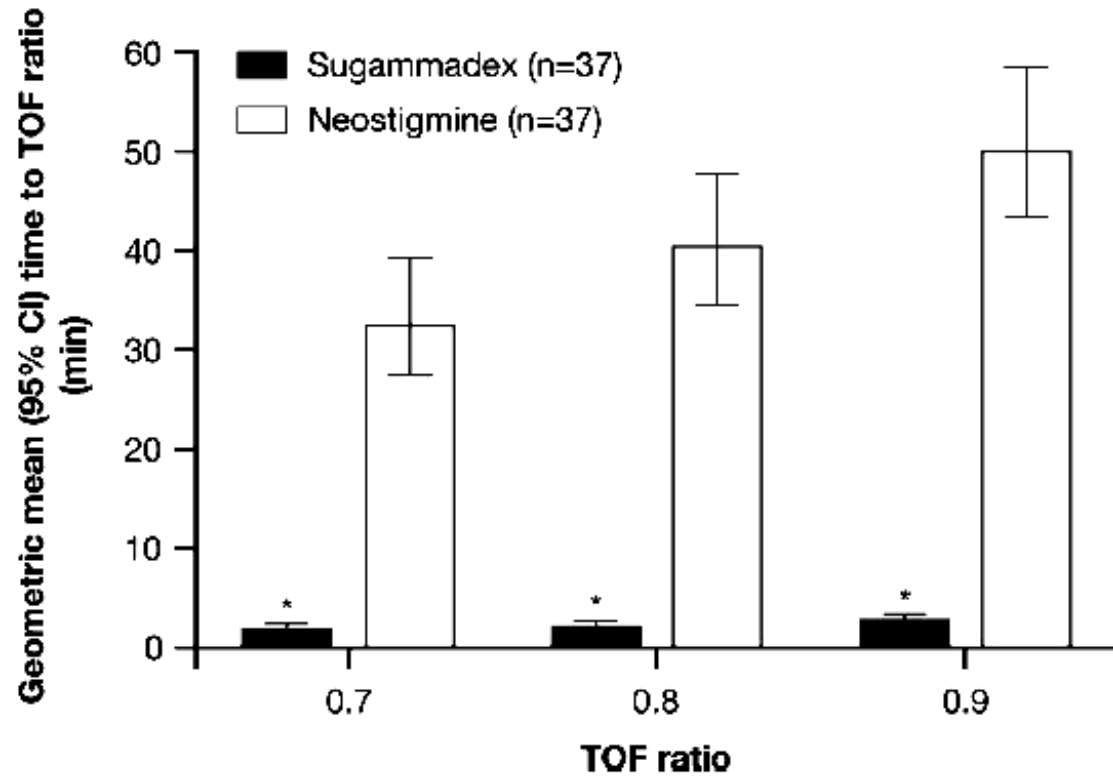
→ PTC:1-2

Nov 2008

Reversal of Profound Rocuronium-induced Blockade with Sugammadex

A Randomized Comparison with Neostigmine

R. Kevin Jones, M.D.,* James E. Caldwell, M.B., Ch.B.,† Sorin J. Brull, M.D.,‡ Roy G. Soto, M.D.§



→ PTC:1-2

Mai 2007

Early Reversal of Profound Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade by Sugammadex in a Randomized Multicenter Study

Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics

Harald J. Sparr, M.D.,* Karel M. Vermeyen, M.D.,† Anton M. Beaufort, M.D.,‡ Henk Rietbergen, M.Sc.,§
 Johannes H. Proost, Pharm.D.,|| Vera Saldien, M.D.,# Corinna Velik-Salchner, M.D.,** J. Mark K. H. Wierda, M.D.††

Table 2. Time Interval (Minutes) from Administration of Sugammadex or Placebo to a Train-of-four Ratio of 0.7, 0.8, and 0.9 for the Various Time and Dose Groups (Per-protocol Population)

Time of Administration of Sugammadex or Placebo	Time to Train-of-four Ratio	Placebo	Sugammadex Dose Group, mg/kg				
		(n = 3)	1.0 (n = 6)	2.0 (n = 6)	4.0 (n = 6)	6.0 (n = 6)	8.0 (n = 6)
3 min	0.7	46.0 (8.0)	17.8 (8.8)	4.1 (1.3)*	2.1 (0.5)	1.3 (0.5)†	1.2 (0.3)†
	0.8	48.2 (8.0)	20.0 (10.7)	4.5 (1.5)*	2.3 (0.6)	1.6 (0.5)†	1.2 (0.4)†
	0.9	52.1 (8.8)	22.7 (11.6)	4.9 (1.3)*	6.3 (9.0)	1.9 (0.6)†	1.8 (0.9)†
5 min	0.7	45.2 (7.8)	22.8 (5.9)	4.8 (1.3)	1.8 (0.7)	1.4 (0.5)	1.1 (0.3)
	0.8	46.8 (8.4)	24.8 (5.7)	6.4 (3.1)	2.0 (0.7)	1.7 (0.7)	1.1 (0.3)
	0.9	51.7 (13.1)	27.4 (6.4)	8.9 (7.8)	2.3 (0.7)	2.1 (0.9)	1.5 (0.6)
15 min	0.7	31.2 (6.6)	4.7 (1.3)	2.2 (0.6)	1.2 (0.3)‡	1.1 (0.5)	1.1 (0.1)
	0.8	33.4 (8.1)	5.5 (1.4)	2.4 (0.7)	1.3 (0.5)‡	1.2 (0.5)	1.2 (0.2)
	0.9	35.6 (9.1)	6.5 (1.7)	2.7 (0.7)	2.1 (1.2)	2.1 (2.0)	1.4 (0.2)

Rocuronium 0,6mg/kg

Reversal of Profound, High-dose Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade by Sugammadex at Two Different Time Points

An International, Multicenter, Randomized, Dose-finding, Safety Assessor-blinded, Phase II Trial

Friedrich K. Pühringer, M.D.,* Christopher Rex, M.D.,† Andreas W. Sielenkämper, M.D.,‡ Casper Claudius, M.D.,§ Per Bo Larsen, M.D.,|| Martine E. Prins, M.Sc.,# Matthias Eikermann, M.D.,** Karin S. Khuenl-Brady, M.D.††

April 2008

Table 4. Recovery Times after an Initial Bolus Dose of 1.2 mg/kg Rocuronium, with Sugammadex or Placebo Given 3 min after Rocuronium

	Placebo	Sugammadex Dose				
		2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	12 mg/kg	16 mg/kg
Recovery to TOF 0.7, min						
n	5	10	8	11	10	11
Mean (SD)	122.9 (36.2)	54.4 (17.3)	7.5 (2.8)	2.4 (0.9)	1.6 (0.8)	1.2 (0.2)
Median	107.5	53.5	7.4	2.6	1.3	1.3
Min-max	81.3-173.1	33.6-92.5	2.8-11.5	0.8-4.0	1.0-3.6	0.8-1.5
Recovery to TOF 0.9, min						
n	4	9	8	11	10	11
Mean (SD)	123.0 (28.5)	65.7 (24.6)	13.8 (7.6)	3.2 (1.0)	2.1 (0.9)	1.3 (0.4)
95% CI for the mean	[78; 168]	[47; 85]	[7.4; 20.2]	[2.6; 3.9]	[1.5; 2.7]	[1.0; 1.6]
Median	124.3	63.3	11.3	3.6	1.9	1.3
Min-max	87.3-156.1	36.3-117.2	5.3-28.5	1.5-4.7	1.2-4.1	0.8-2.3

Reversal of Profound Neuromuscular Block by Sugammadex Administered Three Minutes after Rocuronium

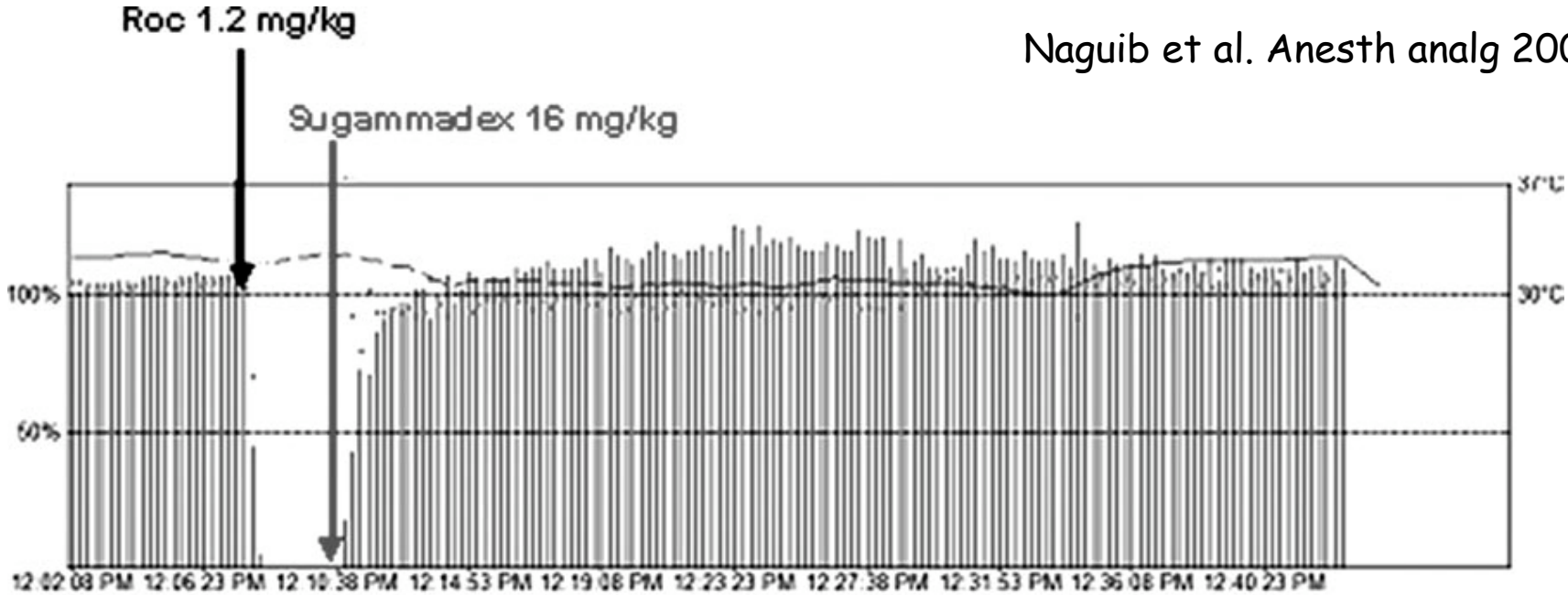
16mg/Kg

A Comparison with Spontaneous Recovery from Succinylcholine

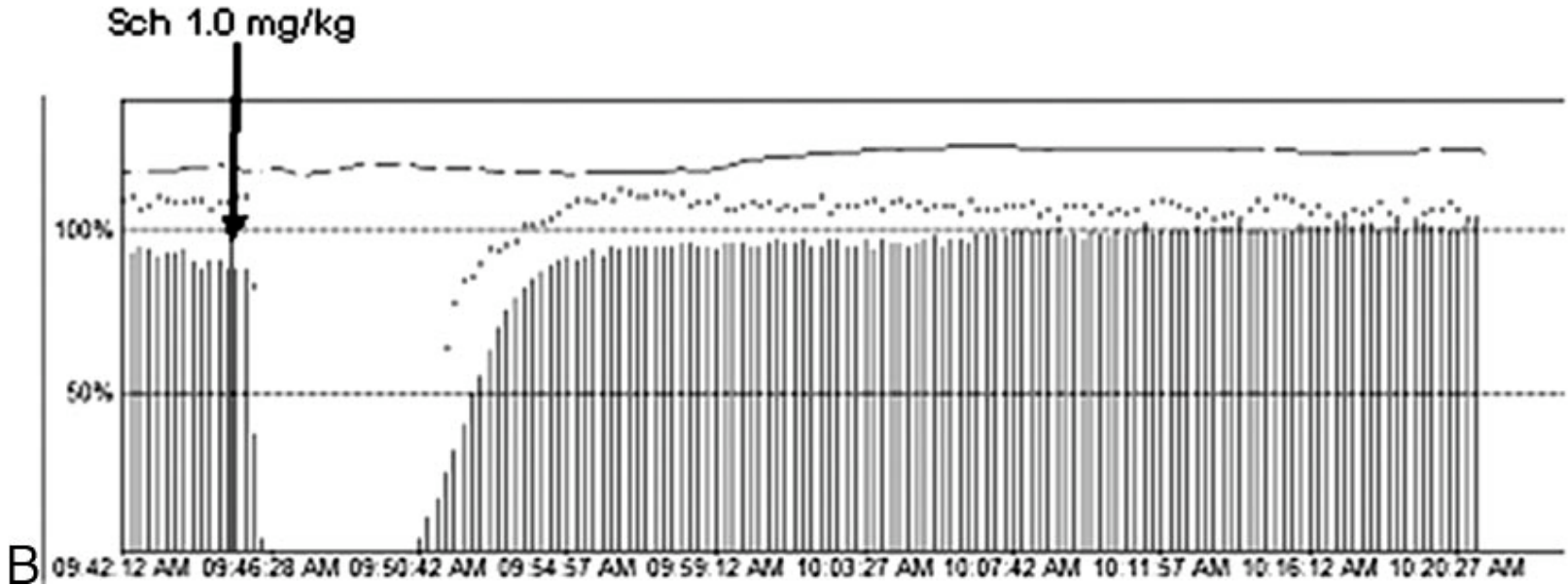
Chingmuh Lee, M.D.,* Jonathan S. Jahr, M.D.,† Keith A. Candiotti, M.D.,‡ Brian Warriner, M.D.,§
Mark H. Zornow, M.D.,|| Mohamed Naguib, M.D.¶

Table 1. Time (min) from Start of Administration of Neuromuscular Blocking Agent to Recovery of T₁ to 10% and T₁ to 90%

	Treatment Group	
	Rocuronium + Sugammadex* (n = 55)	Succinylcholine Only (n = 55)
Recovery to T ₁ 10% (primary endpoint)		
Mean (SD)	4.4 (0.7)	7.1 (1.6)†
Median	4.2	7.1
Min-max	3.5-7.7	3.8-10.5
<u>Recovery to T₁ 90%</u>		
Mean (SD)	6.2 (1.8)	10.9 (2.4)†
Median	5.7	10.7
Min-max	4.2-13.6	5.0-16.2



A 3 min



B 09:42:12 AM 09:46:28 AM 09:50:42 AM 09:54:57 AM 09:59:12 AM 10:03:27 AM 10:07:42 AM 10:11:57 AM 10:16:12 AM 10:20:27 AM

Les effets indésirables

1. Interaction avec les hormones stéroïdiennes et médicaments de structure stéroïdienne.

- Affinité entre 120 et 700 fois inférieur
- Tamoxifène (fixation 17%)
- Norethindrone (progestatif) (fixation 14%)
- Flucloxacilline - acide fusidique

2. Réaction de type allergique (rash cutané)

3. Allongement du QT

4. Dysgueusie

Les bons médicaments
ne remplacent pas
les bonnes pratiques

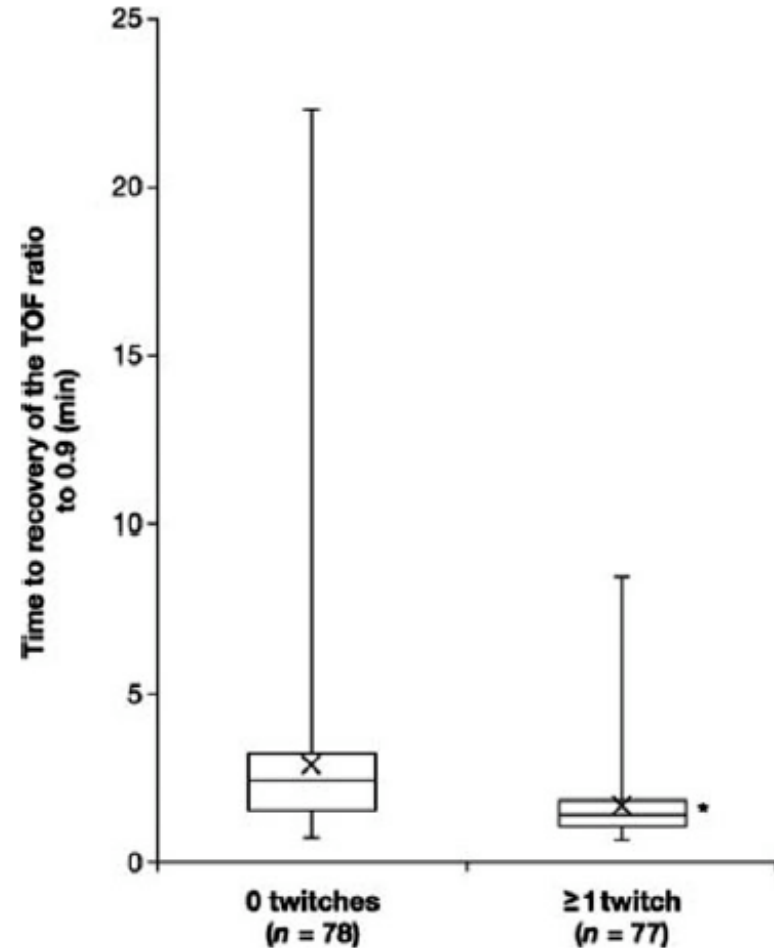
De l'importance du monitoring en pratique clinique

Rocuronium 0,6 mg/Kg puis 0,15 mg/kg
< 2 réponses au Td4 à l'AP (n= 77)

Antagonisation par Bridion® (4 mg/kg)
15 min après la dernière dose de rocuronium

!

Délai de récupération d'un T4/T1 à 0,9
dépendant du degré de curarisation
au moment de l'antagonisation



De l'importance du monitoring en pratique clinique

Rocuronium 0,6 mg/Kg puis 0,15 mg/kg
< 2 réponses au Td4 à l'AP (n=37)

Antagonisation par Bridion® (4 mg/kg)
PTC 1-2

Récupération d'un T4/T1 à 0,9 en 2,7 (1,2-16,1 min)

!

Délai de récupération d'un T4/T1 à 0,9
présente une grande variabilité
interindividuelle

Bridion®

en pratique

Résumé

Sugammadex: A Revolutionary Approach to Neuromuscular Antagonism

- Le Bridion® est un nouvel antagoniste de la curarisation
- Ne concerne que les blocs induits par les curares stéroïdes : rocuronium, vecuronium.

Sugammadex: A Revolutionary Approach to Neuromuscular Antagonism

- L'efficacité du Bridion® est supérieure à la prostigmine en terme de délai d'action, de maniabilité (profondeur du bloc NM), et d'effets indésirables.
- L'efficacité du Bridion® n'est pas modifiée sous sévoflurane.
- Les effets indésirables possibles du Bridion® sont encore insuffisamment évalués.

En pratique

Rocuronium (Esmeron®)	Bloc modéré (≥ 2 réponses au Td4 à l'AP)	2 mg/kg
Ou		
Vécuronium (Norcuron®)	Bloc profond (≥ 2 réponses au PTC à l'AP)	4 mg/kg

Rocuronium (Esmeron®)	Décurarisation immédiate	16 mg/kg
--------------------------	-----------------------------	----------

Merci de votre attention



FIN

De la curarisation résiduelle ?