L'INFLUENCE DES TROUBLES DE L'HEMODYNAMIQUE SUR L'ACTION DES MYORESOLUTIFS PENDANT LA NARCOSE ET L'OPERATION*

V A KOVANEFF, DOCTEUR ÈS SCIENCES MÉDICALES,
ET I M CHMELESKYI, CANDIDAT ÈS SCIENCES MÉDICALES

DANS LA LITTÉRATURE COURANTE DE LA SPÉCIALITÉ, de nombreux travaux sont publiés concernant l'influence des troubles de la circulation, des échanges gazeux, du métabolisme et d'autres facteurs sur l'action des substances myoparalysantes,¹⁻¹¹ mais on a étudié la plupart de ces problèmes sur l'animal seulement, la confirmation clinique se fait encore attendre. De plus, nous tenons à souligner toute l'importance pour l'anesthésiste de connaître ces interactions particulièrement au cours des narcoses compliquées (hypotension artérielle prolongée, collapsus, œdème pulmonaire, hémorragie, ventilation inadéquate, etc). Toutes ces complications entraînent un ralentissement de la circulation périphérique, des modifications des échanges gazeux, de l'hypoxémie artérielle, de l'hypoxie et de l'acidose tissulaire, des troubles qui peuvent exercer une certaine influence sur l'action des substances curarisantes.

Au cours de notre travail, nous avons cherché à préciser jusqu'à quel point les troubles de l'hémodynamique et les troubles des métabolismes tissulaires qui les accompagnent peuvent influencer la profondeur et la durée du blocage neuromusculaire provoqué par les curares non dépolarisants. Alors, nous avons observé minutieusement l'évolution de la narcose et du relâchement musculaire chez 22 malades opérés pour des affections cardiaques et vasculaires, dont l'évolution post-opératoire a présenté différentes complications :

- œdème pulmonaire, 9 malades,
- arrêt cardiaque, jusqu'à 3 minutes, 5 malades,
- réduction du tonus vasculaire, 8 malades

Nous avons utilisé comme témoins trente malades dont la narcose et l'opération n'ont présenté aucune complication.

Ainsi, nous avons pu comparer l'évolution du relâchement musculaire lorsqu'il existe des troubles de l'hémodynamique et lorsque la circulation est normale.

Chez tous les malades, nous avons fait l'induction en donnant, par voie endoveineuse, de 15 à 25 ml d'une solution de thiopentone à 2,5 pour cent ou de l'hexénale. Pour réaliser l'intubation, nous avons injecté, par la même voie, de 80 à 100 ml de lystenon (succinylcholine). Nous avons fait une ventilation manuelle ou mécanique avec un mélange de $N_2O + O_2$ (3/1) ou d'air et d'oxygène et d'éther (5% avec l'appareil EMO).

Nous avons procuré le relâchement musculaire en injectant de la gallamine.

*Travail effectué dans l'Institut de chirurgie cardio-vasculaire de l'Académie des Sciences Médicales de l'URSS—Directeur Prof S A Kolesnikoff, activiste émérite des Sciences—Dirigeant scientifique Prof A N Bakouloff, membre de l'Académie.

(flaxédil) ou de la D tubocurarine à la dose de 3.41 ± 0.42 et 0.49 ± 0.07 mg par kilo de poids corporel respectivement. Nous avons évalué la profondeur du blocage neuro-musculaire en employant l'électromyographie qui est devenue notre principal critère dans l'interprétation des résultats et dans l'établissement des conclusions. Nous avons étudié les potentiels bioélectriques des muscles de la région hypothenaire en déclenchant une excitation surmaximale sur le nerf cubital par des courants rectangulaires d'une durée de $\frac{1}{2}$ de milliseconde et à une fréquence de 1-3-5-10-20 et plus par seconde. L'étude de la labilité physiologique neuro-musculaire déterminée par les indices optimum-pessimum de la fréquence de l'excitation nous a permis de comparer les courbes électromyographiques et d'établir de formuler quelques lois régissant l'évolution du relâchement musculaire chez les malades sous narcose.

Chez tous les malades au cours de la narcose et de l'opération nous avons suivi l'étude de l'électrocardiographie. Nous avons noté la tension artérielle à toutes les 3 à 5 minutes et de temps en temps nous avons vérifié l'équilibre acide-base avec l'instrumentation d'Astrup.

Chez les malades où nous n'avons pas observé de complications au cours de la narcose et de l'opération alors que nous maintenions une alcalose respiratoire moyenne (pH 7.46 à 7.52, $p\text{CO}_2$ 15 à 30 mm Hg) la dose de myorésolutifs a été de 4.40 ± 0.15 $\mu\text{g/Kg}$ de poids par minute pour la D tubocurarine et 30.9 ± 2.80 $\mu\text{g/Kg}$ de poids corporel par minute pour le flaxédil (la durée de l'apnée a été de 112.2 ± 10.2 minutes).

Généralement chez tous les malades après l'injection de la substance curarisante principale (de 25 à 30 mg de D tubocurarine ou de 200 à 250 mg de flaxédil) nous avons observé une brusque réduction de la labilité neuro-musculaire et après 10 à 15 minutes nous avons observé une augmentation insignifiante des potentiels musculaires obtenue par une seule stimulation ce qui nous indique un degré marqué du blocage neuro-musculaire (Fig. 1). De 60 à 90 minutes après le début du relâchement musculaire nous avons observé habituellement un retour de la transmission neuro-musculaire par l'augmentation de l'amplitude des potentiels solitaires signalant une réponse aux stimulations répétées (Fig. 2) et

FIGURE 1. EMG avant la narcose: (a) pendant l'induction (b) et 15 minutes après l'injection intraveineuse de 30 mg de D tubocurarine (0.5 mg/Kg corps) (c) Stimulation 5/sec (a, b) et 1/sec (c)

FIGURE 2 EMG 90 minutes après l'injection intraveineuse de la D tubocurarine Stimulation 1/séc

FIGURE 3 EMG pendant la période du re tablissement progressif de la conductibilité neuro musculaire

a b EMG 120 minutes après le commencement de la relaxation Stimulation 5/sec et 20/séc

c EMG 180 minutes après le commencement de la relaxation à la fin—l'intensification post tetanique du potentiel Stimulation 5/sec

d EMG 240 minutes après l'injection de 0.5 mg/Kg D tubocurarine Stimulation 20/séc

après 90 à 130 minutes réapparaissent les mouvements du diaphragme. En même temps à l'électromyogramme nous observons une dépression évidente de l'amplitude des potentiels musculaires en réponse à la stimulation du nerf à une fréquence de 3 à 5 excitations par seconde ou plus nous démontrant la persistance du blocage neuro musculaire. Après cela deux heures à 2 h et 30 minutes après le retour de la respiration spontanée et la fin de la narcose nous avons pu observer sur l'électromyogramme l'existence d'un blocage non dépolarisant (dépression de l'amplitude des potentiels après une stimulation rapide et augmentation de la réaction après une stimulation tétanique de courte durée (Fig 3). Ce n'est qu'à 4 heures ou 4 h 30 après l'injection de la D-tubocurarine ou le flaxedil que la transmission neuro musculaire est redevenue normale (Fig 3).

La disparition du relâchement musculaire des malades dont la narcose et

FIGURE 6 Fiche de l'anesthésie du malade "K" (Diagnostic stenose mitrale IV degré) mV les données de l'EMG sur le degré du blocage neuro musculaire eu gros tiret est indiquée la valeur de l'amplitude des potentiels comme réaction à la première excitation, la ligne interrompue indique le degré de la dépression de l'amplitude après une stimulation répétée, dont la fréquence est indiquée en schéma

FIGURE 5 EMG pendant la période de disparition progressive du blocage neuro musculaire chez la même malade

a EMG 135 minutes après le commencement de la relaxation et 15 minutes après l'injection intraveineuse de 500 mg de panthoténate de Calcium. A la fin de l'enregistrement—l'intensification post-tétanique du potentiel unique

b c EMG 15 et 30 minutes après l'injection intraveineuse de 0.5 mg atropine et 1 mg proserine

d e EMG 200 minutes après le commencement de la relaxation. A la fin du dernier enregistrement—l'intensification post-tétanique du potentiel unique. Stimulation a b c aux intervalles de 0.2 à 1/sec d 5/sec e 20/sec

observe de signes cliniques d'augmentation du relâchement musculaire et ce n'est que par le contrôle de l'excitabilité musculaire indirecte et l'enregistrement de l'électro-myogramme que nous avons réussi à établir le diagnostic. Mais après l'opération et la fin de la narcose nous avons observé chez ces malades une apnée prolongée (même une insuffisance respiratoire) et une persistance du blocage neuro-musculaire malgré l'injection de la proserine (neostigmine).

La prolongation de l'action des myorésolutifs non dépolarisants en présence d'hypotension artérielle est démontrée par la consommation de D-tubocurarine et de flaxédil (qui a été respectivement de $3.30 \pm$ et de $21.05 \pm 3.02 \mu\text{g/Kg}$ par minute et par la durée de l'apnée (150.0 ± 11.1 minutes). La différence entre ces indices et les indices similaires du groupe contrôle est significative ($p < 0.05\%$).

L'étude parallèle ou simultanée du degré de relâchement par l'électro-myogramme et de l'équilibre acide-base du sang capillaire a démontré que

l'augmentation du blocage synaptique n'est pas survenue immédiatement après la réduction de la pression artérielle, mais seulement chez les malades où l'hypotension avait déclenché l'apparition de l'acidose métabolique. En présence d'une acidose prononcée (pH moins de 7.30) nous avons observé une dépression complète de l'excitabilité musculaire indirecte (absence de potentiel d'action à l'électromyogramme) après l'injection de doses habituelles de myorésolutifs. L'injection par voie endoveineuse de bicarbonate de soude (100 à 150 ml d'une solution à 5%) a amélioré non seulement les tampons du sang mais aussi la transmission neuro-musculaire. Tous ces faits sont des indices que l'augmentation du blocage neuro-musculaire en présence d'hypotension artérielle est en relation avec l'apparition de l'acidose métabolique qui est une conséquence obligatoire de l'hypotension prolongée.

Le rôle principal des troubles métaboliques dans les modifications de la transmission neuro-musculaire est démontré par les faits suivants observés en clinique. Chez 9 malades, après l'induction de la narcose, alors que la tension artérielle était relativement stable (80/50 à 90/60 mm Hg) nous avons vu apparaître un œdème aigu du poumon. Chez deux malades seulement, l'œdème a été arrêté immédiatement après son apparition. Les valeurs de l'équilibre acide-base chez ces deux malades sont demeurées dans les limites de la normale (pH 7.35 à 7.42, $p\text{CO}_2$ 30 à 38 mm Hg, BE -2.5/4.8) et les modifications de la curarisation ont été minimales. Chez les sept autres malades, malgré la disparition des signes cliniques de l'œdème pulmonaire, après un court laps de temps, un état d'acidose métabolique s'est installé (pH 7.22 à 7.30; $p\text{CO}_2$ 20 à 35, BE 9/14.5). En même temps nous avons constaté l'augmentation et la prolongation de l'activité de la D-tubocurarine et du flaxédil. La consommation de ces substances a été respectivement de 3.3 à 3.8 et 22 à 24 $\mu\text{g/Kg}$ par minute et la durée de l'apnée de 130 à 150 minutes.

L'installation d'un état marqué d'acidose métabolique, chez des malades opérés pour des affections cardiaques, a été plus fréquemment, la conséquence de trouble de l'hémodynamique. Mais, parfois (5 observations) l'acidose s'est installée alors que la tension artérielle était normale et que la ventilation artificielle du poumon était adéquate. En ces circonstances, l'acidose nous a démontré que chez ces malades, les réactions compensatrices du système tampon étaient réduites ou faibles. Le contrôle dynamique de l'électromyogramme chez ces malades nous a permis de constater que les modifications de la profondeur du blocage neuro-musculaire se faisaient de façon parallèle à celles de l'équilibre acide-base. Pour illustrer cette affirmation, nous présentons les schémas du réveil de la narcose et de la disparition du relâchement musculaire du malade K, chez qui une acidose métabolique s'était installée et du malade L, qui a présenté une alcalose respiratoire modérée (Fig 6 et 7). La comparaison des résultats démontre une augmentation et une prolongation du blocage neuro-musculaire en présence de l'acidose.

Chez les malades en acidose métabolique, il faut souligner de façon particulière la diminution de l'efficacité de la prosérine (néostigmine) comme antidote du curare. Nous avons observé, chez les malades en acidose métabolique décurarisés avec la prosérine, une intensification secondaire du blocage neuro-musculaire.¹²

FIGURE 7 La fiche de l'anesthésie du malade "L" (Diagnostic sténose mitrale IV degré Légende identique à celle de la Figure 6)

C'est pourquoi, chez de semblables malades, il faut pratiquer une ventilation artificielle prolongée et corriger l'acidose métabolique, car ce n'est seulement après la mise en œuvre de ces moyens et l'amélioration du système tampon du sang qu'il devient possible de décurariser ces malades avec l'aide de la proserin (néostigmine) ou d'autres antidotes du curare

La cause de l'augmentation du relâchement musculaire en présence d'acidose métabolique n'est pas claire. Nous soumettons deux principales hypothèses :

l'acidose modifie la transmission neuro-musculaire qu'un myorésolutif soit présent ou non, ou l'acidose augmente l'activité des substances curarisantes. La première possibilité découle du fait que, chez les malades présentés, l'acidose a été plus fréquemment la conséquence de l'hypoxie tissulaire, l'hypoxie exerce une influence négative sur les processus d'échange qui nécessitent une grande quantité d'énergie (resynthèse de l'ATP, synthèse de l'acétylcholine, etc.) De plus, l'acidose trouble ou modifie les échanges des électrolytes qui participent au processus de transmission de l'excitabilité neuro-musculaire¹³⁻¹⁶. Toutes ces modifications rendent difficile la repolarisation de la membrane des cellules musculaires et prolongent la durée de la transmission neuro-musculaire et augmente l'amplitude de la réponse (Gamstorp, Viannars⁵). Toutefois, ces mêmes auteurs⁷ étudiant sur des lièvres la réaction électrique du muscle gastrocnémien, en réponse à l'excitation du grand sciatique, n'ont pas réussi à démontrer des modifications évidentes de l'électromyogramme en présence d'acidose qu'il provoquait chez l'animal, par l'injection endoveineuse d'acide chlorhydrique 0.5 N.

La seconde hypothèse que nous avons mentionné fait allusion à des modifications de l'action du curare en présence de troubles de l'équilibre acide-base. Cette conception est basée sur l'affirmation de Kalow³ : il a trouvé que le degré d'ionisation et, en conséquence, l'intensité d'action dans la région des synapses neuro-musculaire, dépend du pH du milieu. Une explication similaire de l'intensité de l'activité de la D-tubocurarine chez les animaux a été acceptée par Baisset et collaborateurs⁴ et Gamstorp et Vinnar⁶. Toutefois il faut souligner que, par cette hypothèse, il n'est pas possible d'expliquer l'intensité du blocage neuro-musculaire produit par le flaxedil, chez le malade en acidose, car le flaxedil est complètement ionisé et, en conséquence, ne peut être influencé par les modifications locales du pH.

Au cours des dernières années, les recherches ont établi que la D-tubocurarine est liée partiellement aux protéines du sang¹⁷ et qu'elle n'est pas fixée exclusivement dans la région des synapses neuro-musculaires, mais aussi dans les récepteurs des autres organes et des autres tissus¹⁸. La liaison de la D-tubocurarine avec les dits "récepteurs non spécifiques" est mobile et se modifie avec le pH du milieu¹¹. Cette observation nous permet d'établir une corrélation avec les résultats de Gamstorp et Vinnars⁶ au sujet de l'acidose métabolique, les données cliniques de Dundee (1952), Scurr,¹⁹ Gray et Fenten²⁰ sur l'hyperventilation et de Bendixen et coll (1959) sur l'hypercapnie et leur influence sur la transmission neuro-musculaire.

L'augmentation de l'intensité et de la durée d'action des curares chez les malades en acidose métabolique est un fait indiscutable, toutefois, il faudra faire d'autres recherches expérimentales pour résoudre les problèmes théoriques de cette question.

CONCLUSIONS

- 1 Les troubles de l'hémodynamique pendant la narcose et l'opération (hypotension prolongée, œdème aigu pulmonaire, arrêt cardiaque de courte durée) sont associés à l'acidose métabolique, cela conduit inévitablement à l'augmentation de l'intensité et de la durée d'action de la D-tubocurarine et du flaxedil.

2 Le degré d'augmentation de la curarisation chez de tels malades dépend du degré d'acidose métabolique. C'est pourquoi la conduite de l'anesthésiste doit se limiter à la ventilation artificielle prolongée et à la correction de l'acidose. On ne doit recourir à l'utilisation de la proserine (néostigmine) chez les malades, que lorsque leur équilibre acide-base est normal.

RÉSUMÉ

Les auteurs, à la suite d'études clinico-électromyographiques, ont démontré l'augmentation de l'intensité et de la durée d'action des curares non dépolarisants (D-tubocurarine et flaxédil) chez des malades opérés pour des affections cardiovasculaires et qui présentent au cours de la narcose et de l'opération des troubles de l'hémodynamique et des modifications de l'équilibre acide-base du sang. Le principal facteur responsable de l'augmentation de l'intensité du blocage neuromusculaire est le degré d'acidose métabolique.

SUMMARY

By clinical electromyographic studies the authors have demonstrated augmentation of the intensity and duration of action of non-depolarizing muscle relaxants (D-tubocurarine and gallamine) in patients operated on for cardio-vascular disease, and who during the course of anaesthesia and operation presented haemodynamic problems and modifications in acid-base balance. The principal factor responsible for increase in the intensity of the neuromuscular block is the degree of metabolic acidosis.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 VORONTZOFF, V. N. Obezvregivanie iadov v peregivaiouschix mischtzax Konethnoster Journev (1912)
- 2 CHURCHILL-DAVIDSON, H. C. & RICHARDSON, A. T. Decametonium Iodide (C¹⁰). Some Observations on its Action Using Electromyography Proc Roy Soc Med 45 179 (1952)
- 3 KALOW, W. Influence of pH on the Ionization and Biological Activity of D-Tubocurarine J Pharmacol et Exper Therap 110 433 (1954)
- 4 BAISSET, A., LARENG, L., & PUIG-LESBRE, B. Chlorhydrate d'heptamind et curarisation Thérapie 16 635 (1961)
- 5 GAMSTORP, I. & VINNARS, E. Influence on Neuromuscular Transmission of Hyperpotasemia Acta physiol scandinav 53 151 (1961)
- 6 ——— Influence of Changes in Blood and pH and Carbon Dioxide Tension on the Effect of Tubocurarine and Dimethyl Tubocurarine Acta physiol scandinav 53 160 (1961)
- 7 ——— Studies in Neuromuscular Transmission. I. Influence on Neuromuscular Transmission of Alkalosis and Acidosis Acta physiol scandinav 53 142 (1961)
- 8 TRECHINSKYI, A. I. & NIKOLAEV, I. A. Faktori i uslovia sposobstvouiouchie ougloubleniou i oudlneniu deistvia michechinix relaxantox Materiali po vsesoiuz Simp Michechin Relaxant Moscow (1963)
- 9 COHEN, E. W. Blood-Brain Barrier to D-Tubocurarine J Pharmacol et exper Therap 141 356 (1963)
- 10 FELDMAN, S. A. Neostigmin Resistant Curarisation Anaesthesia 18 106 (1963)
- 11 UTTING, J. pH as a Factor Influencing Plasma Concentrations of D-Tubocurarine Brit J Anaesth 35 706 (1963)

- 12 KOVANEFF, V A & CHMELESKYI, IA M Nekotore dannie o mexanizme vozniknovenia tak nazivaemoi rekuratzii Exp Chir i Anest 4 80 (1964)
- 13 UTEVSKAIA, L B & ROUMBERG, R A Vliania atzidoza i anoxia na fiziko-chimicheskie svoistva spinomozgovoï jidkosti i sivorotki Bul Eksp Biol i Med 9 251 (1940)
- 14 BURNELL, J M & SCRIBNER, B H Serum Potassium Concentration as a Guide to Potassium Need J A M A 164. 959 (1957)
- 15 SIMMONS, D N & AVEDON, M Acid-base Alterations and Plasma Potassium Concentration Am J Physiol 197 319 (1959)
- 16 LADE, R I & BROWN, E B Movement of Potassium Between Muscle and Blood in Response to Respiratory Acidosis Am J Physiol 204 761 (1963)
- 17 ALADEMEFF, L, DICKESTEIN, S, & SHAFRIR, E The Binding of D-Tubocurarine Chloride to Plasma Proteins J Pharmacol et Exper. Therap. 123: 43 (1958)
- 18 BOVET, D & BOVET-NITTI Pharmacological Investigations of Succinylcholine and "Short Acting" Curare-Like Substances The Mechanism of Potentiation by "Prestorage" and by Competition for Nespecific Receptors Farmacolog and Toxicolog 3 201 (1959)
- 19 SCURR, C F Carbon Dioxide Retention Simulating Curarization Brit Med J 1 565 (1954)
- 20 GRAY, T C & FENTON, E S N Carbone Dioxide Retention Simulating Curarization Brit Med J 1 820 (1954)