

CONSIDERATIONS CLINIQUES SUR L'EMPLOI DE DEUX NOUVEAUX CURARISANTS DE SYNTHÈSE: LE BRÉVATONAL ET LE MÉDIATONAL

EUGENE ALLARD, M.D. et J. G. PATOINE, M.D.*

Le Brévatonal et le Médiatonal sont deux curarisants de synthèse mis sur le marché européen en 1952 mais encore très peu utilisés en Amérique du Nord, à notre connaissance du moins. Cependant, ils ont été le sujet de nombreuses recherches tant expérimentales que cliniques en Belgique, en France et en Italie.

Le Brévatonal est considéré comme un leptocurare bien qu'il ait une action plus tardive et plus prolongée que celle de la succinylcholine. Il a un temps de latence de 30 secondes à 3 minutes, une durée d'action de 20 à 30 minutes. Les phénomènes de curarisation passent par les étapes habituelles, il n'aurait ni effet central, ni effet histaminique, ni effet muscarinique si ce n'est de la sialorrhée et de la bronchorrhée occasionnelles qui apparaissent surtout à l'occasion des doses insuffisantes de curarisant. Il est dénué de toxicité et ne précipite pas lorsqu'on le mélange au penthiobarbital bien que l'on recommande de l'administrer isolément et quelques minutes avant le penthiobarbital afin de faire coïncider l'action maximum de chacun si l'on doit pratiquer l'intubation. Il n'est pas cumulatif et on peut répéter l'administration de doses efficaces au besoin.

Le Médiatonal s'apparente chimiquement au Brévatonal mais il en diffère considérablement dans ses effets. Il semble tenir à la fois du curarimimétique et de l'acétylcholinimétique puisqu'il associe les caractéristiques de l'un et de l'autre. Ainsi, il potentialise les leptocurares, mais il possède certains effets neurovégétatifs à l'instar des pachycurares, et pourtant, selon la plupart des auteurs, la prostigmine le potentialise au lieu d'en réduire l'action. C'est pourquoi, à la suite de Brodowski et Huguenard, plusieurs auteurs le considèrent comme un curarisant intermédiaire unique. Nous pouvons résumer les caractéristiques cliniques du Médiatonal en affirmant qu'il est doué d'un pouvoir potentialisateur extraordinaire. Il potentialise le thiobarbital fortement, les leptocurares à 300 pour cent et les pachycurares à 1000 pour cent. Il n'est pas toxique aux doses recommandées, soit à 30 à 40 mg intraveineux pour l'adulte sain mais il est fortement cumulatif si administré à moins de 30 minutes d'intervalle. Ce pouvoir potentialisateur est mis à profit dans l'association Brévatonal-Médiatonal. En effet, on peut, selon cette technique, réduire très considérablement et la quantité et la fréquence des doses de curarisants et obtenir quand même un relâchement musculaire prolongé tout en déprimant très peu la respiration.

Depuis quelque six mois, grâce à la générosité de l'Union Chimique Belge, nous avons eu l'opportunité d'observer les effets du Brévatonal et du Médiatonal dans une petite proportion de nos anesthésies pratiquées à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus. Aux fins de la présente étude, nous avons revu sans sélection ni exclusion aucune nos 106 premiers cas.

La nomenclature de ces 106 cas (tableau I) représente assez fidèlement la

*Service d'Anesthésie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec. Travail présenté le 5 mai à l'Hôpital Laval, à une réunion de la Société Canadienne d'Anesthésie, Section de Québec.

proportion habituelle des interventions couramment pratiquées dans nos milieux, exception faite de certaines qui requièrent une technique particulière comme les césariennes, les interventions de neurochirurgie et beaucoup d'autres faites sous anesthésie rachidienne.

TABLEAU I
OPÉRATIONS

| | |
|---------------------------------|-----|
| Cholécystectomies | 14 |
| Gastrectomies | 4 |
| Appendicectomies | 23 |
| Laparo-annexes, cottes, périnée | 14 |
| Hystérectomies | 5 |
| Resections intestinales | 4 |
| Herniotomies | 4 |
| Néphrectomies | 3 |
| Thyroidectomies | 2 |
| Plastie et stomatologie | 10 |
| Chirurgie oculaire | 2 |
| Abdomino-périnéale | 1 |
| Hémorroïdectomie | 1 |
| Cystectomie | 1 |
| Luxation de l'épaule | 1 |
| Amygdalectomies | 17 |
| Total | 106 |

Tableau II présente quelques détails sur les techniques suivies au cours de ces interventions. Dans tous les cas, nous avons pratiqué l'induction au Pentothal à la dose moyenne de 480 mg, après préparation préanesthésique au Nembutal ou Séconal, Démérol et Atropine. Nous avons utilisé le Brévatonal seul dans 65 cas, à la dose moyenne de 4.7 mg., le Médiatonal seul dans 13 cas à la dose moyenne de 19 mg. et l'association des deux dans 28 cas à la dose moyenne respective de 4 mg. et de 9.2 mg.

TABLEAU II
AGENTS ANESTHÉSIIQUES ET CURARISANTS

| | Nombre de cas | Dose max mg | Dose min mg | Dose moyenne mg |
|--|---------------|-------------|-------------|-----------------|
| Pentothal (Induction) | 106 | 1000 | 100 | 480 |
| Brévatonal | 65 | 10 | 1.5 | 4.7 |
| Médiatonal | 13 | 35 | 5 | 19 |
| Association | | | | |
| Brévatonal | 28 | 10 | 2 | 4 |
| Médiatonal | | 20 | 3 | 9.2 |
| N ² O + O ² | 84 | | | |
| N ² O + O ² + éther | 3 | | | |
| C ³ H ⁶ + O ² | 20 | | | |
| O ² seul | 2 | | | |

L'anesthésique complémentaire a été le protoxyde d'azote et oxygène dans 87 cas et le cyclopropane-oxygène dans 20 cas et de l'oxygène seul dans deux cas.

Sans tenir compte de la durée des interventions ou du degré de relâchement musculaire nécessaire, on constate dès maintenant que dans 81 pour cent des cas le protoxyde d'azote et oxygène associés à une très petite dose de Pentothal et aux myorésolutifs Brévatonal-Médiatonal, ont suffi pour maintenir une anesthésie adéquate.

Les appendicectomies, les amygdalectomies et les cholécystectomies (tableau III) sont les opérations où nous avons le plus souvent employé le Brévatonal ou le Médiatonal et ceci pour deux raisons. (1) parce que ce sont là des interventions fréquentes; (2) parce que insensiblement, sans nous en rendre bien compte, nous avons eu tendance à utiliser le Brévatonal et Médiatonal, là où ils rendaient le plus service.

TABLEAU III

| | Appendicectomies 23 cas | | | Amygdalectomies 17 cas | | | Cholécystectomies 14 cas | | |
|--|----------------------------|-----------|------|---------------------------|-----------|------|-----------------------------|-----------|-------|
| | Dose en mg | | | Dose en mg | | | Dose en mg | | |
| | Min | Moyenne | Max | Min | Moyenne | Max | Min | Moyenne | Max |
| Brévatonal | 1.5 | 3.8 | 9 | 3.5 | 4.8 | 10 | 5 | 8 | 12 |
| Médiatonal | | 20 | | | | | | 30 | |
| Association Brévat. cas Médiat | (1) cas | 2 | | | | | 2 | 5.3 | 8 |
| Pentothal | 200 | 350 | 700 | 350 | 418 | 500 | 400 | 540 | 1000 |
| Durée (min) | 20 | 37 | 49 | 20 | 29 | 40 | 65 | 90 | 170 |
| Age | 7 | 25 | 49 | 11 | 28 | 42 | 31 | 48 | 74 |
| N ² O + O ² | | 20 cas | | | 15 cas | | | 8 cas | |
| C ³ H ⁶ + O ² | | 3 cas | | | 0 | | | 6 cas | |
| Intubation | 5 cas | | 21% | 17 cas | | 100% | 14 cas | | 100% |
| Respiration | | Durée max | | | Durée max | | | Durée max | |
| Controlée | 4 cas | 17% | 10 m | 4 cas | 23% | 10 m | 6 cas | 42% | 40 m. |
| Assistée | 4 cas | 17% | 10 | aucun | | | 5 cas | 35% | 30 m |
| Complications | | | | | | | | | |
| Nausées et vomis | 8 cas | 23% | | 3 cas | 17% | | 5 cas | 35% | |
| Cathétérismes | 8 cas | 23% | | aucun | | | 7 cas | 5% | |
| Tachycardie, dyspnée avec température | | 1 cas | | | | | | | |

Appendicectomies Nous avons eu 23 appendicectomies dont l'âge varie de 7 à 49 ans (moyenne 25 ans) et la durée de 20 à 75 minutes (moyenne 37). Ils ont reçu de 200 à 700 mg de Pentothal (moyenne 350 mg), N²O et O² dans 20 cas, C³H⁶ et O² dans 3 cas. Cinq ont été intubés soit 21 pour cent. Dans 20 cas sur 23 nous avons donné le Brévatonal seul à la dose de 1.5 à 9 mg. (moyenne

3.8 mg), dans 2 cas le Médiatonal seul à 20 et 25 mg. Une seule fois nous avons associé 2 mg de Brévatonal et 10 mg de Médiatonal.

Nous avons dû contrôler la respiration dans 4 cas soit 17 pour cent pendant un maximum de 10 minutes et l'assister dans 4 autres cas pendant un maximum de 10 minutes également. Dans les suites opératoires nous avons noté des nausées et vomissements 8 fois, de la rétention urinaire 8 fois et une fois une épisode de tachycardie avec dyspnée et hyperthermie qui a d'ailleurs régressé seule et qui est difficilement imputable à la curarisation.

Nous avons été impressionné au cours de ces appendicectomies du relâchement abdominal parfait sans dépression respiratoire importante, c'est une constatation qui contraste un peu avec ce que nous avons obtenu avec les autres curares et que nous semble digne de mention. L'unique fois que nous avons associé le Brévatonal au Médiatonal, association que nous jugeons maintenant superflue pour une appendicectomie, il nous a fallu contrôler la respiration pendant 10 minutes alors que l'opération en a duré 50. Il est également bon de noter que, malgré une prémédication plutôt légère, une très faible dose de Pentothal associé au protoxyde d'azote a suffi pour des interventions dont la durée moyenne a été de 37 minutes.

Amygdalectomies. Nous avons fait 17 cas d'amygdalectomies en nous servant du Brévatonal pour l'intubation à la dose moyenne de 48 mg. La durée moyenne a été de 29 minutes. L'âge variait de 11 à 42 ans. Tous les patients ont été intubés après avoir reçu du Pentothal à la dose moyenne de 418 mg. et l'anesthésie a été complétée au protoxyde d'azote et oxygène. Nous avons contrôlé la respiration dans 4 cas, soit 23 pour cent pour un maximum de 10 minutes, 3 patients, soit 17 pour cent ont présenté des nausées ou vomissements dans les heures suivantes. Au cours des amygdalectomies, nous avons été frappés d'une part de la facilité de l'intubation, même après avoir administré la plupart de temps que la moitié de la dose de Brévatonal recommandée, d'autre part, du peu de dépression respiratoire. Le retour des réflexes est particulièrement précoce en fin d'intervention et le réveil est immédiat.

Cholécystectomies. Enfin, nous avons pratiqué 14 anesthésies pour cholécystectomies dont 5 au Brévatonal seul à la dose moyenne de 8 mg. (5-12), une au Médiatonal seul à la dose de 30 mg. et 7 avec l'association des deux avec une moyenne respective de 53 mg. et 9 mg. Tous les patients ont été intubés. La durée moyenne a été de 90 minutes et 6 patients, 42 pour cent ont reçu une respiration contrôlée pendant un maximum de 40 minutes et 5 cas, 35 pour cent une respiration assistée pendant une durée max. de 30 minutes.

Dans les suites opératoires, 5 malades ont présenté des nausées ou vomissements et 7 ont du être cathétérisés.

Nous avons été vraiment étonnés de constater que l'atonie des muscles de l'étage supérieur de l'abdomen pouvait persister aussi longtemps avec une seule dose ou de petites doses répétées de Brévatonal que nous avons employé seul dans cinq cas. Les autres patients ont reçu une association de Brévatonal et de Médiatonal et aucune dépression respiratoire ne s'est prolongée au point d'assister la respiration jusqu'à la fin de l'intervention. La quantité de Pentothal a été relativement faible et l'anesthésie a été complétée au protoxyde d'azote dans 8 cas et au cyclopropane dans 6 cas.

TABLEAU IV

INCIDENCE RESPIRATOIRE

| | Nombre de cas | Controlée | | | Assistée | | |
|-------------|------------------|-----------|------|-------|----------|------|-------|
| | | Nombre | % | Durée | Nombre | % | Durée |
| Brévatonal | 65 | 13 | 20 | 14 | 8 | 12.3 | 10 |
| Médiatonal | 13 | 1 | 7.7 | 15 | 3 | 23 | 25 |
| Association | | | | | | | |
| Brévatonal | 28 | 12 | 42.8 | 30 | 14 | 50 | 18 |
| Médiatonal | | | | | | | |
| Total | 106 | 26 | 24.6 | 20 | 25 | 24.5 | 18 |

Une étude de tableau IV nous permet de déduire que l'un ou l'autre de ces curarisants, employé seul, modifie peu la respiration mais que l'association des deux, même à dose très réduite, aboutit fréquemment à un arrêt respiratoire mais d'assez courte durée. Les chiffres de 20, 7.7 et 42.8 pour cent pour la respiration contrôlée et de 12.3, 23 et 50 pour cent pour la respiration assistée en sont des preuves évidentes. Cette brièveté d'atteinte des phénomènes respiratoires compense largement pour l'absence d'un antagoniste pharmacologique de ces deux produits.

Nous n'avons jamais observé de trémulations musculaires ou le tremblement caractéristique que l'on rencontre au moment de la dépolarisation avec le succinylcholine. Même si on injecte le Brévatonal avant le Pentothal, il est très rare que les patients se plaignent de sensation désagréable.

La sialorrhée pré-opératoire parfois rencontrée avec l'association des deux ne nous a pas semblé un inconvénient sérieux mais la forte incidence de rétention urinaire post-opératoire pourrait nous en faire restreindre l'usage chez les malades avec pathologie urinaire.

Pour ce qui est du Médiatonal seul, nous considérons qu'il a des indications très restreintes puisqu'il faut en administrer des doses très élevées pour obtenir un relâchement musculaire efficace. Par contre le Brévatonal occupe une place avantageuse entre les curares à action très brève et les curares à action prolongée. L'intubation est toujours facile, sans réflexes, avec une glotte béante moyennant que l'on attende 2 à 3 minutes avant de procéder.

L'association Brévatonal-Médiatonal, dans les interventions de moyenne et de longue durée, ne présente pas d'avantages appréciables sur les autres curares mais elle permet de réduire considérablement les doses respectives des curarisants et aussi des substances anesthésiques complémentaires.

En conclusion, nous ne saurions affirmer la nécessité du Médiatonal d'après le petit nombre d'observations faites mais par contre nous reconnaissons une place de choix au Brévatonal, en comblant une lacune de puissance et de temps dans la gamme des curarisants, pour les interventions de durée moyenne, toutes les fois qu'un effet myorésolutif s'impose soit pour intubation soit pour les opérations abdominales ou autres.

SUMMARY

Brevatonal and Mediatonal are two synthetic curare-like preparations used in Europe since 1952.

Brevatonal belongs to the leptocurare group, but compared to succinylcholine its action is slower and more prolonged. Its latent period is from one to three minutes, and its average duration is twenty minutes. It combines with thiobarbital without causing precipitation, and repeated doses do not have cumulative effect.

Mediatonal has a rapid and prolonged action. It brings into play, by trigger action, changes in the electrical potential of thiobarbital, the leptocurares to the extent of 300 per cent, and the pachycurares 1000 per cent. It is non-toxic, but has a cumulative action if the doses are repeated within thirty-minute intervals.

The electrical potential mediator property is used in the Brevatonal-Mediatonal combination in order to reduce, to an appreciable extent, the dosage of the curare-like substance, as well as the anaesthetics.

We have used these preparations 106 times for various operative procedures. Special attention was given to their use in the more common types of operations, such as cholecystectomies, appendectomies, and tonsillectomies. There are certain features which are worth noting.

A depolarization block due to Brevatonal is never accompanied by much fasciculation, even when administered prior to Pentothal induction. Respiratory depression was never very marked in our experience; and intubation was never a problem. In our opinion, this relaxant, as a curare-like agent of relatively long duration, should occupy an intermediate place between succinylcholine and decamethonium.

With Mediatonal alone, satisfactory muscular relaxation can be obtained with a fairly large dose; the association of Brevatonal and Mediatonal, however, procures long anaesthesia with relatively small doses of the curare-like substance when complementary anaesthetics are used.

Brevatonal fills a gap in the duration pattern, between succinylcholine and the curare-like substances of longer duration, it is admirably suited for operations that are neither too long nor too short, and especially suitable when intubation or muscular relaxation are required.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 BRODOSKI et HUGUENARD Une association curarisante potentialisée Brévatonal-Mediatonal *Anesthésie et analgésie* 10 (juin 1953)
2. ——— Note complémentaire au sujet d'une association curarisante *Anesthésie et analgésie* 10 (décembre 1953)
- 3 LADA T. Expérience personnelle sur l'emploi en anesthésiologie de deux nouveaux curarisants de synthèse, Brévatonal-Mediatonal *Anesthésie et analgésie* 11 (juin 1954).
4. TISTHOUD Considérations sur un curarisant à action brève, le Brévatonal *Anesthésie et analgésie* 10 (décembre 1953).
- 5 MUNDELER et LÉVIS. Essais d'un nouveau curarisant de synthèse *Acta anaesthésia belgica*, No 1 (1952)
- 6 MUNDELER. Etude clinique d'un nouveau curarisant. *Acta anaesthésia belgica*, No 2-3 (1952)
- 7 DAUNI et CAPORALE. Le Dichlorure de 5-5 bis-triméthylammonium dipentyl éther comme curarisant en anesthésiologie *Minerva anesthésiologica*, No 8 (1954).