LES RELAXANTS MUSCULAIRES

Docteur Ph. PENDEVILLE

UCL 2005

Relaxants Musculaires

- **Première partie :**
  Transmission Neuromusculaire.
- **Deuxième partie :**
  Classes de Curares.
- **Troisième partie :**
  Anti Cholinestérases.
- **Quatrième partie :**
  Monitoring Curarisation.

Première partie :

Transmission Neuromusculaire

UCL 2005

Transmission NeuroMusculaire

I. Anatomie jonction neuromusculaire

A. Motoneurones et unités motrices

- noyau situé dans substance grise corne ventrale moelle épinière
- axone continu jusque jonction neuromusculaire
- axone entouré par gaine myéline (interrompue par nœuds Ranvier)
- cellule musculaire innervée par un axone mais axone innerve plusieurs cellules musculaires

axone + fibres musculaires innervées = UNITE MOTRICE

Transmission Neuromusculaire

B. Plaque motrice

(1) Axone perd sa gaine myéline à l'approche de fibre musculaire

(2) Fibre nerveuse et myocyte séparés par fente synaptique (± 50 nm)

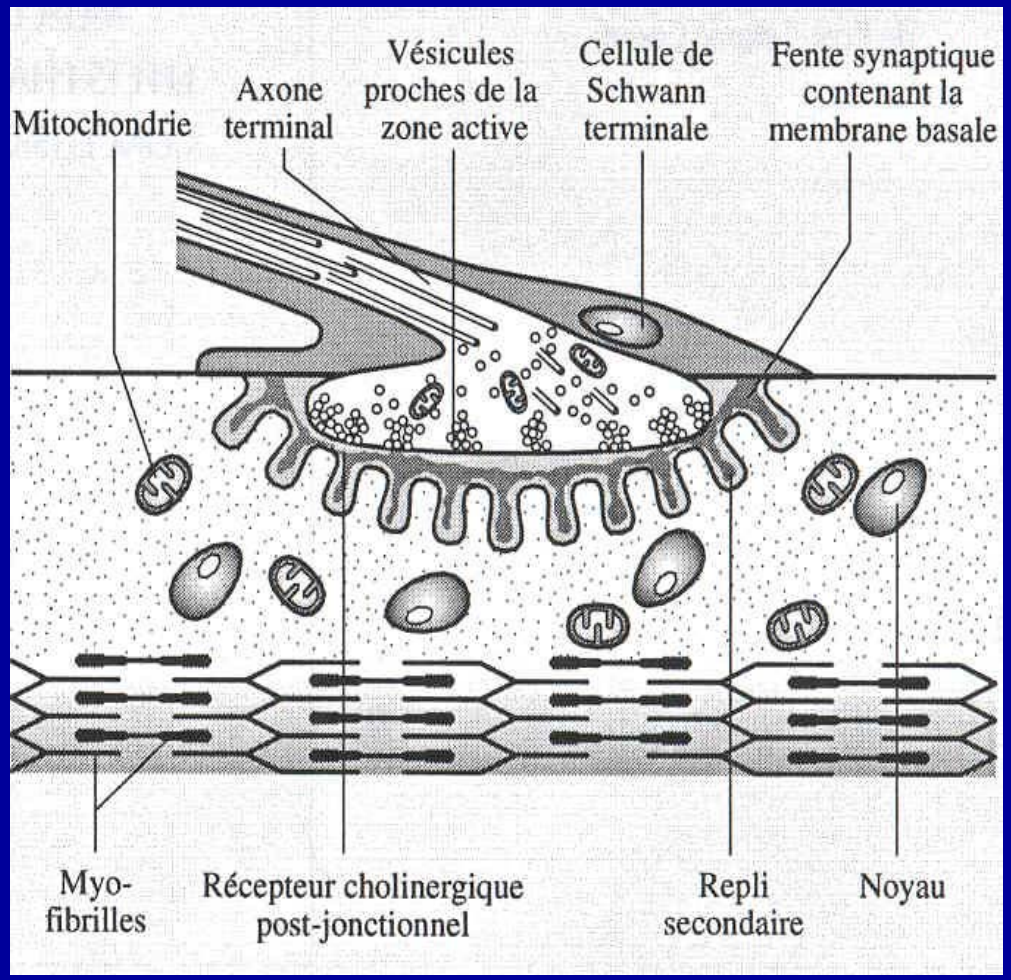
(1) + (2) = jonction neuromusculaire.

Jonction neuromusculaire :

- 20 à 50 nm de grand axe
- forme ovale
- le plus souvent une plaque motrice par cellule musculaire
- habituellement située dans partie médiane de la cellule musculaire

Transmission neuromusculaire

- Jonction recouverte de **cellules de Schwann**
- Membrane basale + **filaments protéiques** → stabilité structure
- Partie musculaire présente des **invaginations**
- **Récepteurs cholinergiques** situés au niveau des crêtes des replis
- En moyenne 2.10^6 récepteurs par plaque motrice
- Fond des replis = riche en **canaux ioniques sodiques** → rôle dans transmission potentiels action



Transmission neuromusculaire

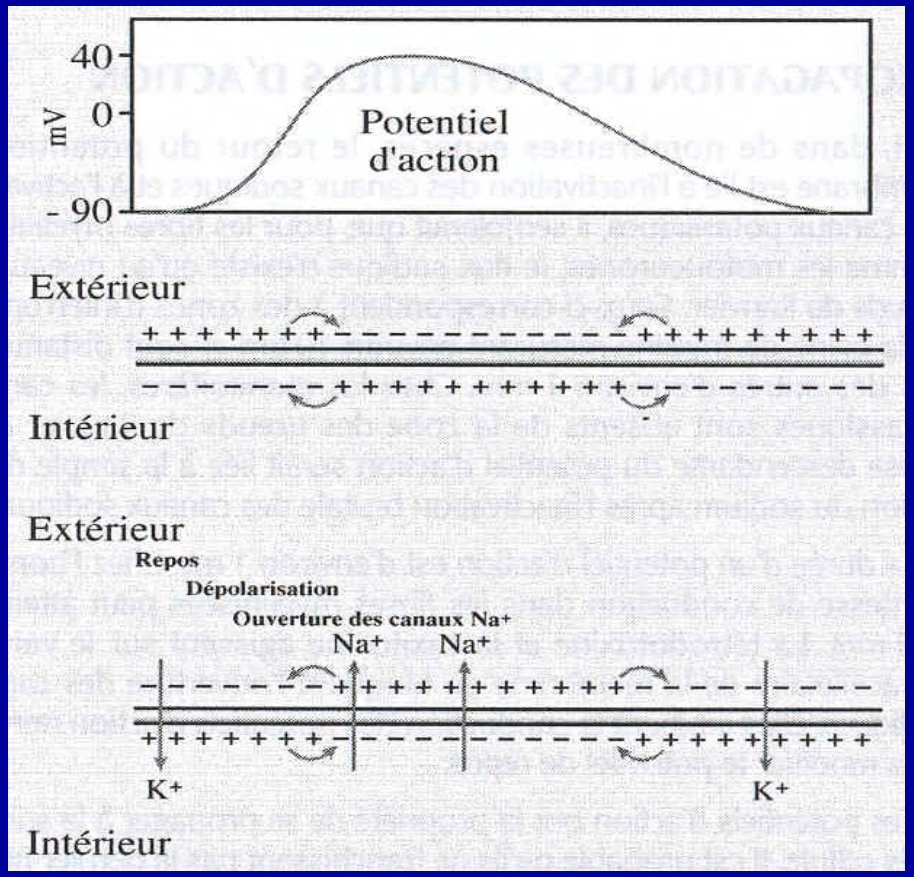
II. Potentiels d ’action nerveux

A. Polarisation membranaire

- neurones et fibres musculaires sont excitables
- cellules musculaires contiennent plus de K^+ que de Na^+ et environnement est riche en Na^+ ➔ différence de potentiel (-70 à -90 mV) transmembranaire
- Maintien gradients ioniques assuré par pompe Na^+- K^+ ATPase
- SNC déclenche les potentiels d’action nerveux
- Potentiels se propagent tout au long du nerf
- Potentiels d’action sont déclenchés par des variations (- 15 mV) de potentiel intracellulaire ➔entrée de Na^+

Transmission neuromusculaire

- **Phase ascendante** : conductance Na dépasse conductance K → augmentation potentiel (→pic)
- **Repolarisation** : inversion du flux
- **Période réfractaire**
- **Flux sodique** uniquement au niveau **nœuds de Ranvier**
- **Activation des canaux calciques** au niveau terminaison nerveuse

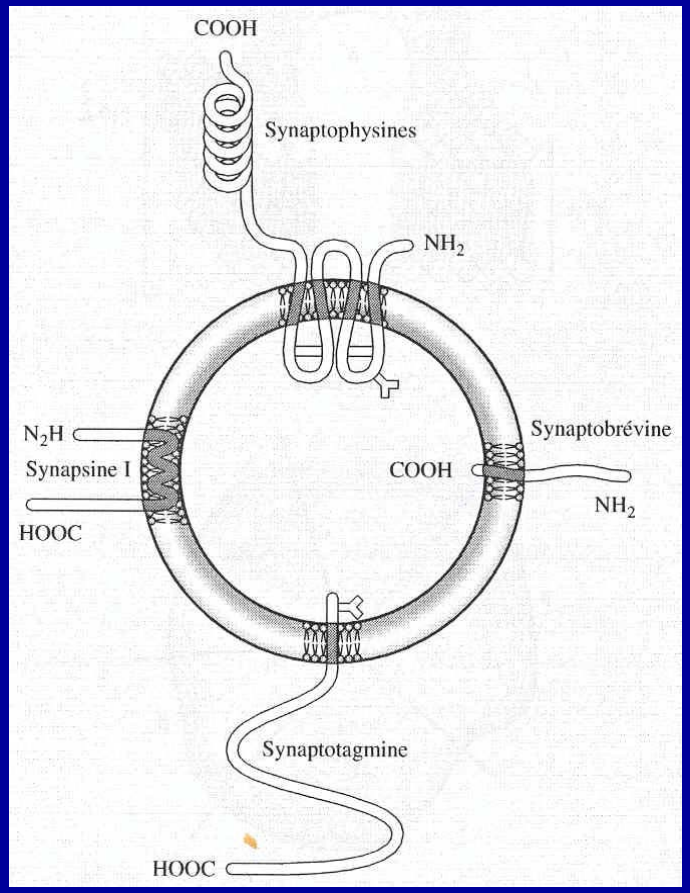


Transmission neuromusculaire

III. Mode d 'action de l 'Acétylcholine

A. Stockage et libération Ach.

- Vésicules de 45 nm
- 10 à 12.000 molécule Ach / vésicule
- Concentrées dans terminaison nerveuse en face des crêtes
- forment des bandes orientées // aux crêtes
- 1% des vésicules sont immédiatement disponibles
- Vésicules de réserve mobilisées si stimulations répétées



Transmission neuromusculaire

B. Libération de l ’acétylcholine

- Acétylcholine libéré en permanence hors stimulation dans la fente synaptique → faible dépolarisation sans contraction musculaire (MEPP = miniature endplate potential) . Ce MEPP est inhibé par les curares
- ∃ récepteurs nicotiniques préjonctionnels à Acholine.

  Ces récepteurs seraient impliqués dans « Fading » et sont stimulés uniquement quand stimulation à + haute fréquence (1- 50Hz) *(Koelle et Bowman).*

Transmission neuromusculaire

Rôle des protéines de la membrane des vésicules:

1. Protéine G :

- **ancrage des vésicules sur terminaison nerveuse.**
- **rôle essentiel de pilotage et de choix du site de libération Ach par vésicules.**
- **rôle dans recrutement de nouvelles vésicules en cas de stimulations répétitives.**

Transmission neuromusculaire

2. Synaptotagmine, synaptophysine et synaptobrévine

→ **Synaptobrévine et Synaptophysine** : arrimage des vésicules sur sites de libération et formation du pore de libération.

Nb: toxine botulique empêche libération Ach en détruisant la synaptobrevine.

→ **Synaptotagmine** (fixation de Ca^{2+}) : régulation libération contenu vésicules et ouverture pores de la terminaison nerveuse.

Nb: α latrotoxine (venin araignée noire) compétition avec synaptotagmine = hyper libération Ach et pas régénération de vésicules.

3. Synapsine I (phosphoprotéine) : permet arrimage vésicules dans réserve ; si stimulations répétées ➔ phoshorylation et libération des vésicules vers zone active

Transmission neuromusculaire

Rôle du peptide CGRP ***(calcitonine gene related peptide)***

contenu par des vésicules + grosses (LDCV) présentes à côté des vésicules à Ach. (1:100 en n)

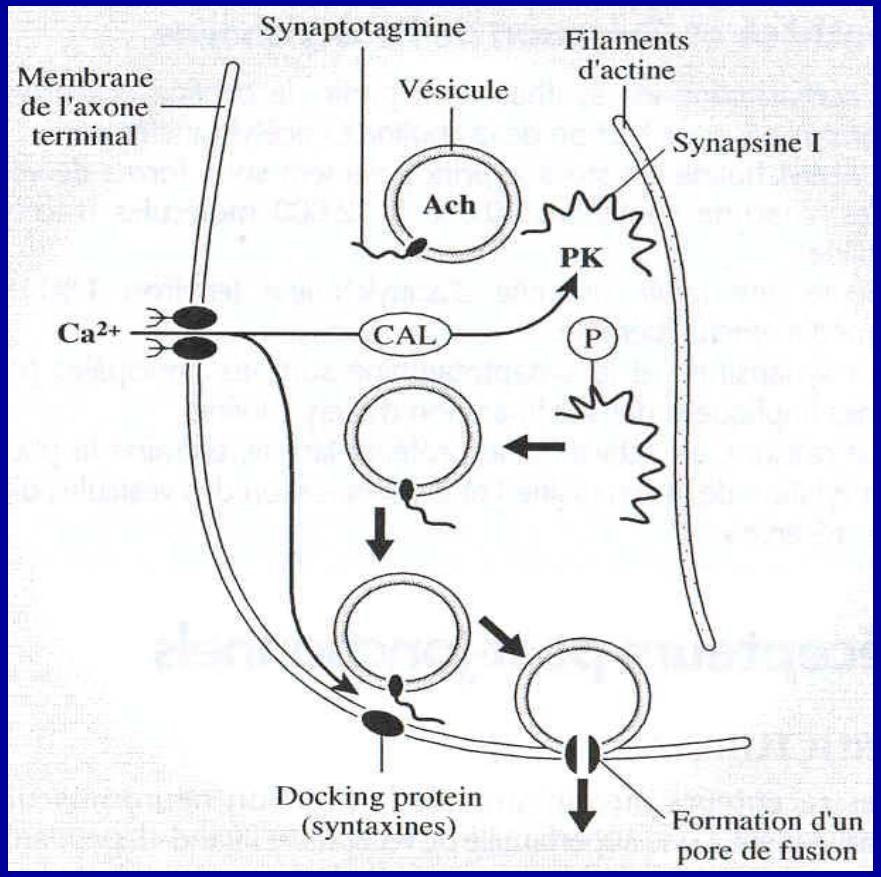
- **Stimulation pompe Na^+/K^+ → hyper polarisation membrane.**

- **↗ contractilité rapide du muscle.**
- **↗ facilitation post-tétanique et ↗ libération Acholine par nerf.**
- **↗ synthèse de récepteurs à Ach et rôle régulateur de ces récepteurs.**

Transmission neuromusculaire

Libération Ach.

- Nécessite Ca^{++} intracellulaire
- Fixation Ca^{++} sur synaptotagmine
  - changement conformation
  - fusion membrane des vésicules
  - libération contenu



Transmission neuromusculaire

IV. Récepteurs nicotiniques pré-jonctionnels

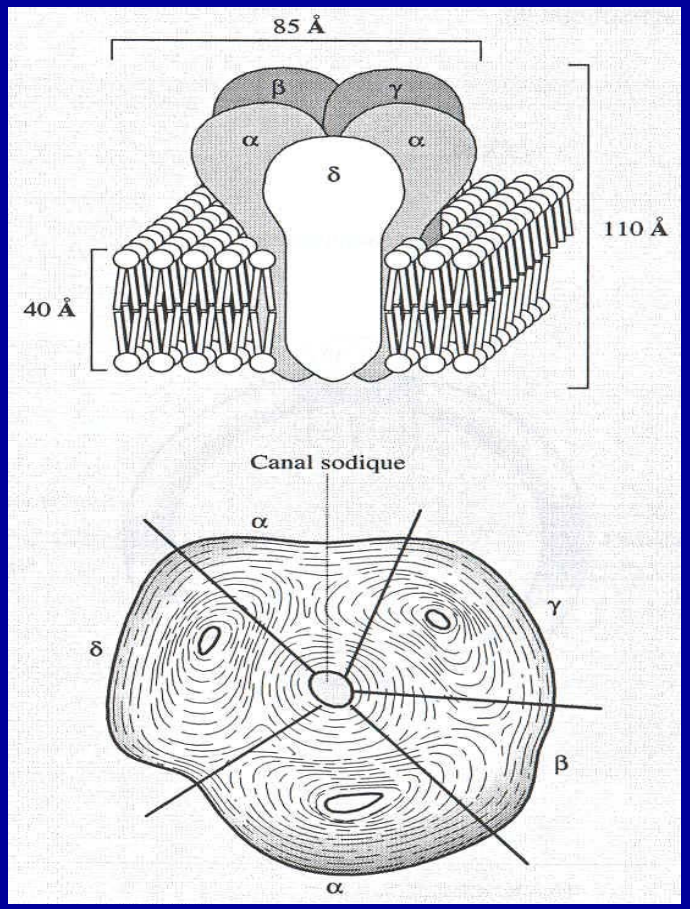
- différents des post-jonctionnels (non bloqués par α-bungarotoxine)
- impliqués dans mécanisme du FADING par ↘ de libération pré-jonctionnelle d'Acétylcholine en présence de curares non dépolarisants.
- stimulés uniquement quand utilisation de stimulations à fréquence + élevée (1 à 50 Hz)
- rôle de rétrocontrôle positif pour faciliter la libération d 'Ach. par vésicules de réserve

Transmission neuromusculaire

V. Récepteurs post-jonctionnels

A. Structure

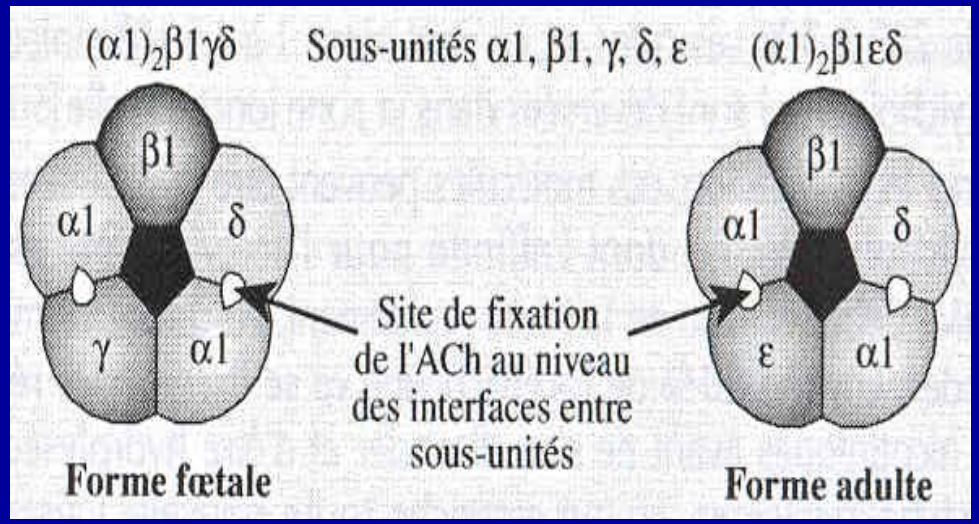
- **structure pentamérique: 5 sous-unités protéiques (α, β, ε ou γ et δ) dont 2 identiques (α)**
- **récepteurs matures = 2α - 1β - 1ε et 1δ**
- **en position transmembranaire**
- **partie extracellulaire plus volumineuse**



Transmission neuromusculaire

B. Classification et maturation

- **récepteurs jonctionnels** ou matures (ε) situés au niveau plaque motrice
- **récepteurs extrajonctionnels** ou immatures (γ)
  - chez fœtus + période néonatale
  - situés à la surface de fibre musculaire chez adulte (faible nombre)
  - réapparition post dénervation, curarisation USI … (up regulation)
  - plus sensible à succinylcholine mais résistance aux non dépolarisants



Transmission neuromusculaire

C. Activation des récepteurs à Ach.

quantité d 'Ach libérée et nombre de récepteurs activés >> quantité nécessaire pour déclencher potentiel action : 200 à 300 vésicules contenant chacune 10^4 molécules Ach.

➔➔ entrée massive de Na^+ et dépolarisation de plaque motrice ➔ contraction fibre musculaire.

SAUF EN CAS DE :

Maladie de Eaton-Lambert (myasthénie) : ↘ libération Ach

Myasthénie gravis : ↘ récepteurs à Ach.

Transmission neuromusculaire

D. Devenir de l 'Acétylcholine

- Acétylcholine rapidement hydrolysée par **acétylcholinesterase** → *choline* + *acétate.*
- Acétylcholinesterase = cholinesterase spécifique (# pseudocholinesterases).
- Enzyme stocké près des récepteurs à Ach.
- **Repolarisation** membrane plaque motrice suite à fermeture canaux ioniques.
- Calcium reséquestré dans réticulum sarcoplasmique.
- **Relaxation musculaire**.

Deuxième partie :

CLASSES DE CURARES

CLASSES DE CURARES

DEPOLARISANTS

- Succinylcholine
  (= Myoplegine)

NON DEPOLARISANTS

- **Stéroïdes**

- Pancuronium
- Vecuronium
- Rocuronium
- Rapacuronium

- **Benzylisoquinolines**

- Atracurium
- Cis- Atracurium
- Mivacurium

CURARES DEPOLARISANTS (DRs) (Succinylcholine)

Mécanisme d 'action(1)

➔ dépolarisation prolongée :

- en restant dans JNM (pas métabolisé par acétylcholinestérases).

- fixation répétée sur subunités α des récepteurs Ach.

- **Agonistes(affinité supérieure) des récepteurs Acholine**
  → dépolarisation → Potentiel d 'action musculaire.
- **Occupation des récepteurs = paralysie flasque = *« phase 1 depolarizing block »***

DRs (Succinylcholine)

Mécanisme d ’action(2)

- **très actif ÷ muscles laryngés qui possèdent bcp Ach récepteurs (fibres contraction rapide ↔ fibres du diaphragme)**

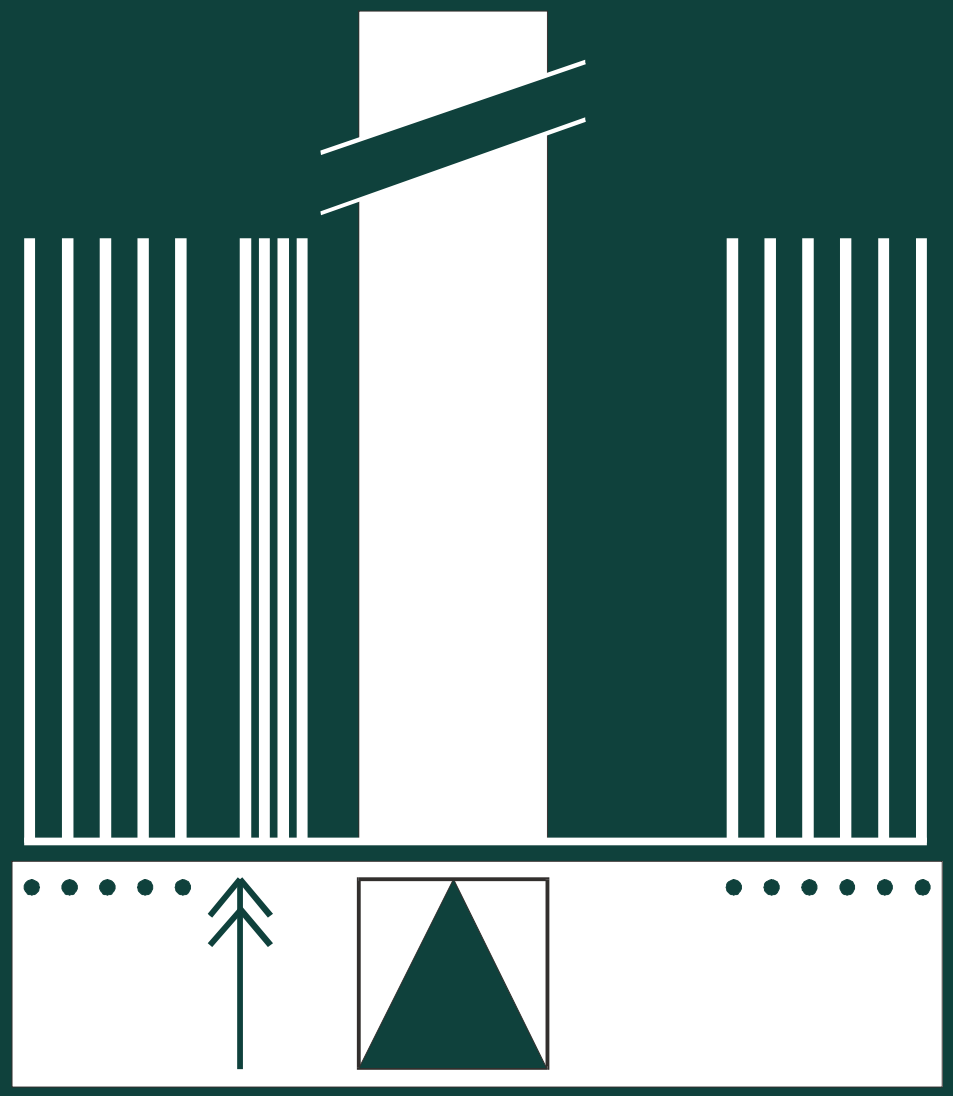
- **Si dénervation traumatique :**
  ↗ récepteurs Ach (immatures) → hypersensibilité à succinylcholine et résistance aux NDRs (up regulation).

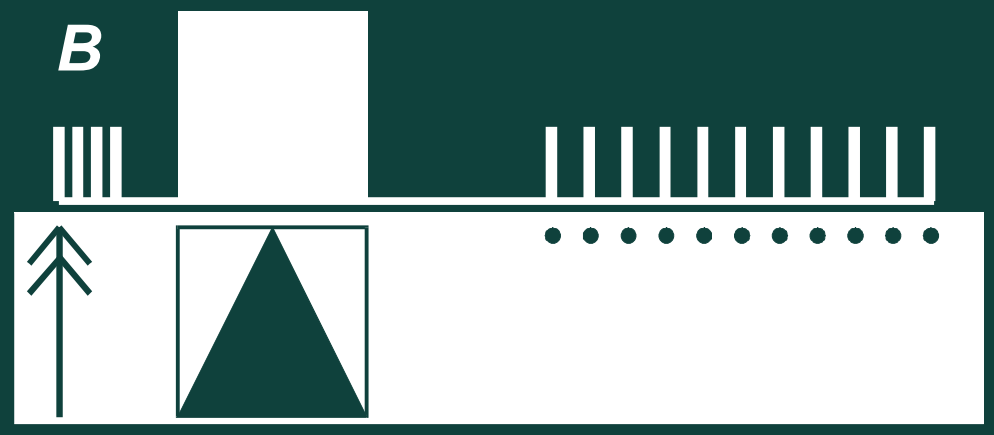
DRs (Succinylcholine)

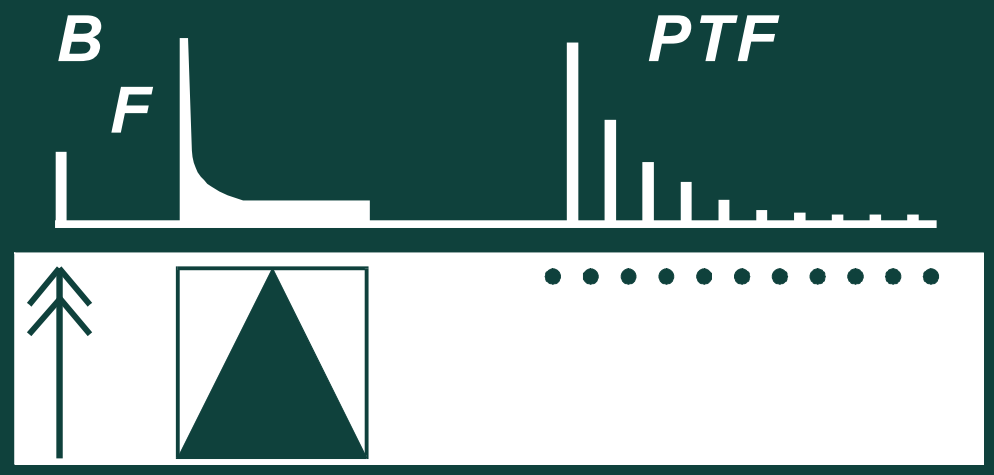
Blocs NeuroMusculaires phases 1 et 2.

Bloc phase 1 = mécanisme classique après un single shot

- dépression hauteur Twitch I sans fatigue (Fading)
  indépendamment fréquence de stimulation (# NDRs où fading > T4 ou Tetanos avant ↓ T1).
- Pas de facilitation post-tétanique.
- Potentialisé par administration d 'anticholinestérases (néostigmine)


Control


BL6, during recovery
B
Depolarizing NMB


B
F
PTF
Non Depolarizing NMB

DRs (Succinylcholine)

Blocs NM de phases 1 et 2

Bloc de phase 2

- Si exposition prolongée à DRs → transformation bloc 2
- Bloc phase 2 = similitudes avec blocs des NDRs
  (∃ fading, facilitation post-tétanique)

- Observé si :
  - Déficit en pseudo cholinestérases
  - Exposition prolongée aux DRs.
  - Surdosage DRs.
  - Administration simultanée d 'Halogénés.

DRs (Succinylcholine)

Métabolisme de Sch.

- 2 étapes catalysées par pseudo cholinestérases :

  1. hydrolyse Sch → choline + succinylmonocholine (pouvoir curarisant faible)
  2. Succinylmonocholine → choline + acide succinique.

- Vitesse élimination proportionnelle à concentration plasmatique Sch.
- Redistribution = rôle dans terminaison du bloc.
- Excrétion rénale et hydrolyse alcaline = rôles mineurs.

DRs (Succinylcholine)

Pseudocholinestérases ou cholinestérases plasmatiques

- synthèse hépatique.
- sous contrôle du gêne cholinesterase situé sur le chromosome 3 (chromosome site 3 q 26)
- Variantes :

1. Forme normale : $E_1^u E_1^u$ *u = usual*
2. Hétérozygotes : $E_1^u E_1^a$ *a = atypical dibucaïne résistant.*
3. Homozygotes : $E_1^a E_1^a$
4. Formes rares : $E_1^f E_1^f$ et $E_1^s E_1^s$ *dans la race indoue*

f = fluoride résistant et s = silent

DRs (Succinylcholine)

TEST à la DIBUCAINE

Mesure de la quantité d 'enzymes inhibés par Dibucaïne (anesthésique local) = Dibucaïne Number = DN.

- sujet normal : DN = 80

- hétérozygote : DN = 40-60 (1 / 480)

- homozygote : DN = 10-25 (1 / 3200 - 5000)

Possibilité d 'administrer des cholinestérases humaines (45 à 135 mg)

DRs (Succinylcholine)

Effets secondaires principaux

- **cardiovasculaire** : stimulation du système parasympathique ➔ chute TA et bradycardie.
  La succinylmonocholine stimule récepteurs cholinergiques du nœud sino auriculaire → Bradycardie.
- **Fasciculations et douleurs musculaires**
- **Augmentation des pressions** intra gastrique (40 cmH_2O) et intra oculaire (faible 5-10 minutes).
- **Hyperkaliémie** (lésions neurologiques centrales = up-régulation - brûlés, crush syndromes …)
- **légère ↗ ICP** (↗ blood flow) : 4.9 mmHg en moyenne

DRs (Succinylcholine)

Effets secondaires principaux

- **Hyperthermie Maligne (HTM)**
- **Risques de rhabdomyolyse, hyperkaliémie et arrêt cardiaque si myopathies non diagnostiquées**
  ➔ prudence chez enfants et adolescents

Curares Non Dépolarisants (NDRs)

Mécanisme d 'action (1)

- **Bases fortes** contenant 1 à 3 radicaux ammonium quaternaires.
- A pH physiologique = **ionisés et hydrosolubles** (peu de passage hémato méningé ou placentaire)
- Partiellement **liés aux protéines plasmatiques** (30 - 60%)
- **Mécanisme compétitif avec Ach** pour subunités α récept.

  → entrave dépolarisation membrane post synaptique.
- **Action pré synaptique** limitant le largage Ach et recaptage Choline

NDRs

Mécanisme d ’action (2)

- Durée action fonction de :
  - décroissance concentrations synaptique et plasmatique.
  - propriétés pharmacocinétiques intrinsèques.

NDRs

Métabolisme et Élimination

- Pancuronium et Vecuronium : métabolisés ÷ foie et rein → dérivés 3 OH, 17 OH et 3-17 OH très peu relaxants musc.
- Rocuronium : captation hépatique et élimination biliaire drogue inchangée.
- Atracurium et cis-Atracurium : auto dégradation plasmatique soit par hydrolyse aspécifique (Atracurium) soit par réaction de Hoffmann.
- Mivacurium : dégradé par pseudo cholinestérases à raison de 88% de Myoplégine + hydrolyse enzymatique.

NDRs

Caractéristiques pharmacologiques générales

Interactions :

- **Hypothermie:** prolonge BNM en ↘ métabolisme (Miva+Atrac) ou en retardant élimination (Pancu).
- **Équilibre Acide-Base :** Acidose respiratoire potentialise BNM et empêche sa réversibilité ➔ danger hypoventilation post-op.
- **Troubles électrolytiques :**
  - ↓ K^+ et Ca^{++} ⇒ ↑ NDRs bloc
  - ↑ Mg^{++} ⇒ ↑ NDRs bloc par compétition avec Ca^{++}
  - ↑ Ca^{++} ⇒ ??

NDRs

Caractéristiques pharmacologiques générales

Interactions

- **Age :** Nné (→ 3 mois) + sensibles car JNM immature mais Volume de Distribution ↑ ⇒ dosages ± équivalents.
- **Pathologies associées :** musculaires, neurologiques, hépatiques (VD↑), rénales.
- **Différents groupes musculaires :**
  Adducteur Pouce (S) →→→ Diaphragme et cordes vocales (R).

NDRs

Caractéristiques pharmacologiques générales

Interactions Médicamenteuses:

A. Effet augmenté par:

- **Antibiotiques:** polymixine, aminoglycoside, vancomycine, lincomycine, clindamycine, tétracycline, métronidazole.
- **Anticonvulsifs :** carbamazépine et phénitoïne (en aigu).
- **Lithium.**
- **Anesthésiques locaux**
- **Halogénés**
- **Sulfate de Mg^{++} , β bloquants et anti-calciques.**
- **Dantrolène**
- **β_2 agonistes : Salbutamol**
- **Furosémide (< 10 µg / kg)**

NDRs

Caractéristiques pharmacologiques générales

Interactions médicamenteuses :

B. Effet diminué par :

- **Anticholinestérases**
- **Administration chronique de carbamazépines ou phénitoïne (↑ liaison protéique et upgrading récepteurs post synaptiques)**
- **Furosémide (> 1- 4 mg/kg)**
- Effet du Calcium peu connu

Troisième partie :

ANTI CHOLINESTERASES

ANTI CHOLINESTERASES

- **Anticholinestérases :** néostigmine, pyridostigmine et edrophonium + … les organophosphorés (irréversibles).
- **Mode d 'action :** inhibition de l 'acétylcholinestérase.
- **Neurotransmetteurs :** 2 types :

  Acétylcholine (para Σ) $\leftrightarrow$ Noradrénaline (ortho Σ)
- **Récepteurs cholinergiques :** 2 groupes :

  Muscariniques et Nicotiniques.
- **Métabolisme :** Clearance liée au métabolisme hépatique et à l 'excrétion rénale.

ANTI CHOLINESTERASES

Caractéristiques des Récepteurs Cholinergiques

	Nicotiniques	Muscariniques
Localisation	- Muscles striés squelettiques - Ggl. Para Σ - Ggl. SN autonome	- Glandes lacr. Saliv. et gastr. - Muscles lisses bronches ,Vx et Gastrointest. - Cœur : nœuds SA et AV
Agonistes	Acétylcholine Nicotine	Acétylcholine Muscarine
Antagonistes	NDRs	Atropine Scopolamine Glycopyrrolate

ANTI CHOLINESTERASES

Mécanismes d 'action

1. Inhibition de l 'acétylcholinestérase par liaison réversible avec enzyme (± long).

   Durée d 'action dépend surtout de clearance plasmatique.
2. Néostigmine = faible agoniste direct des récepteurs nicotiniques.
3. Augmentation libération et mobilisation Ach. (effet pré synaptique)

ANTI CHOLINESTERASES

Interaction avec Succinylcholine

Prolongation du Bloc par 2 mécanismes :

- ↑ acétylcholine → ↑ dépolarisation JNM.
- Inhibition des pseudo cholinestérases surtout par Neostigmine (! Mivacurium aussi quoique inhibition acétylcholinestérases domine).

Fortes doses de Néostigmine ➔ faible pouvoir DRs.

ANTI CHOLINESTERASES

NEOSTIGMINE :

- ne passe pas la barrière hémato encéphalique.
- ampoule de 0.5 mg/ml.
- effet en 5 minutes et durée de ± 45 min à 60 min.
- association avec anticholinergique obligatoire.
- 1 mg (Fading 3 et T4 = 4) à 2.5 mg (Fading 3 et T4 = 3).
- aussi utilisé dans R/ atonie vésicale, iléus paralytique et myasthénie gravis.

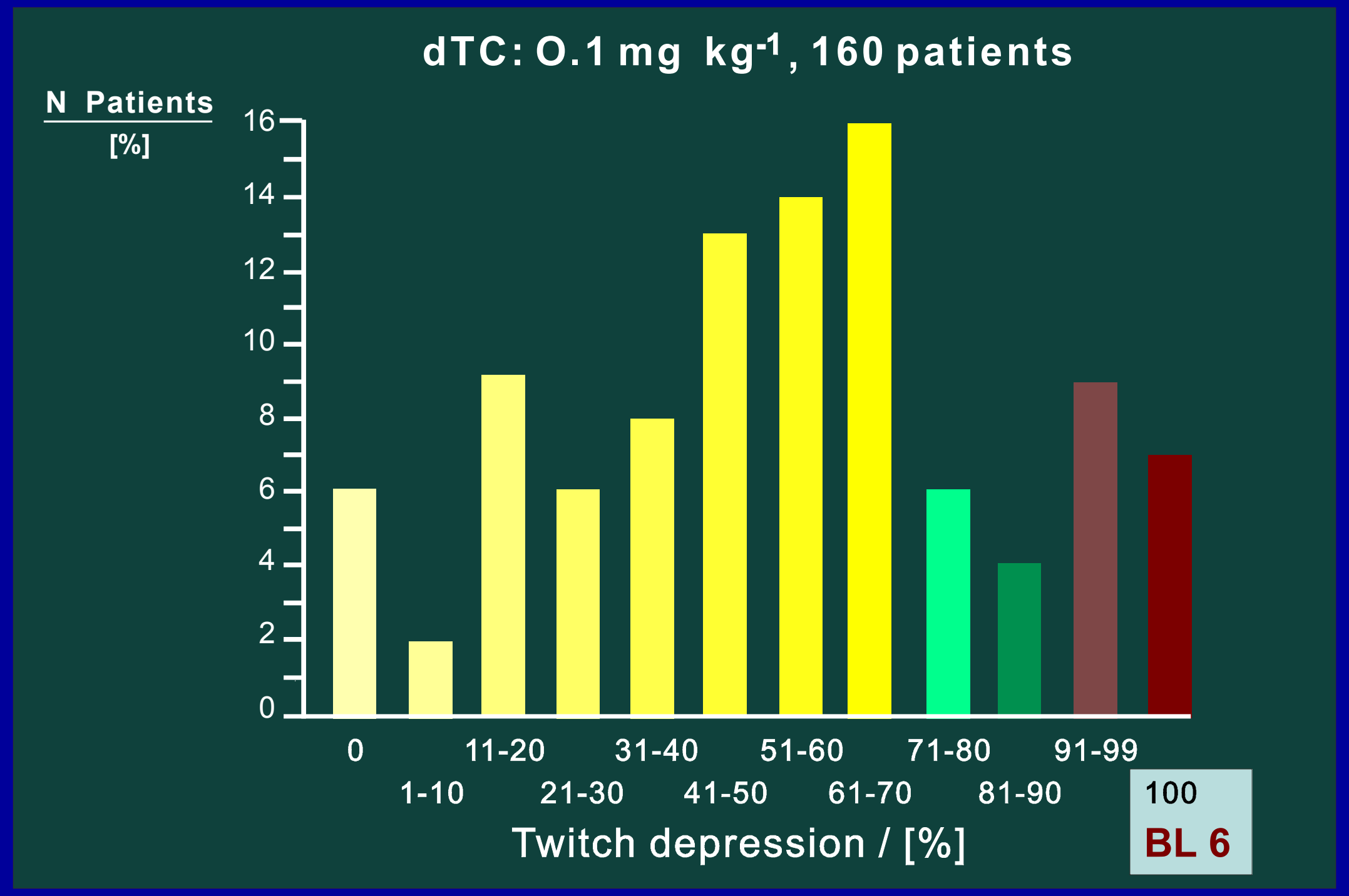
Quatrième partie :

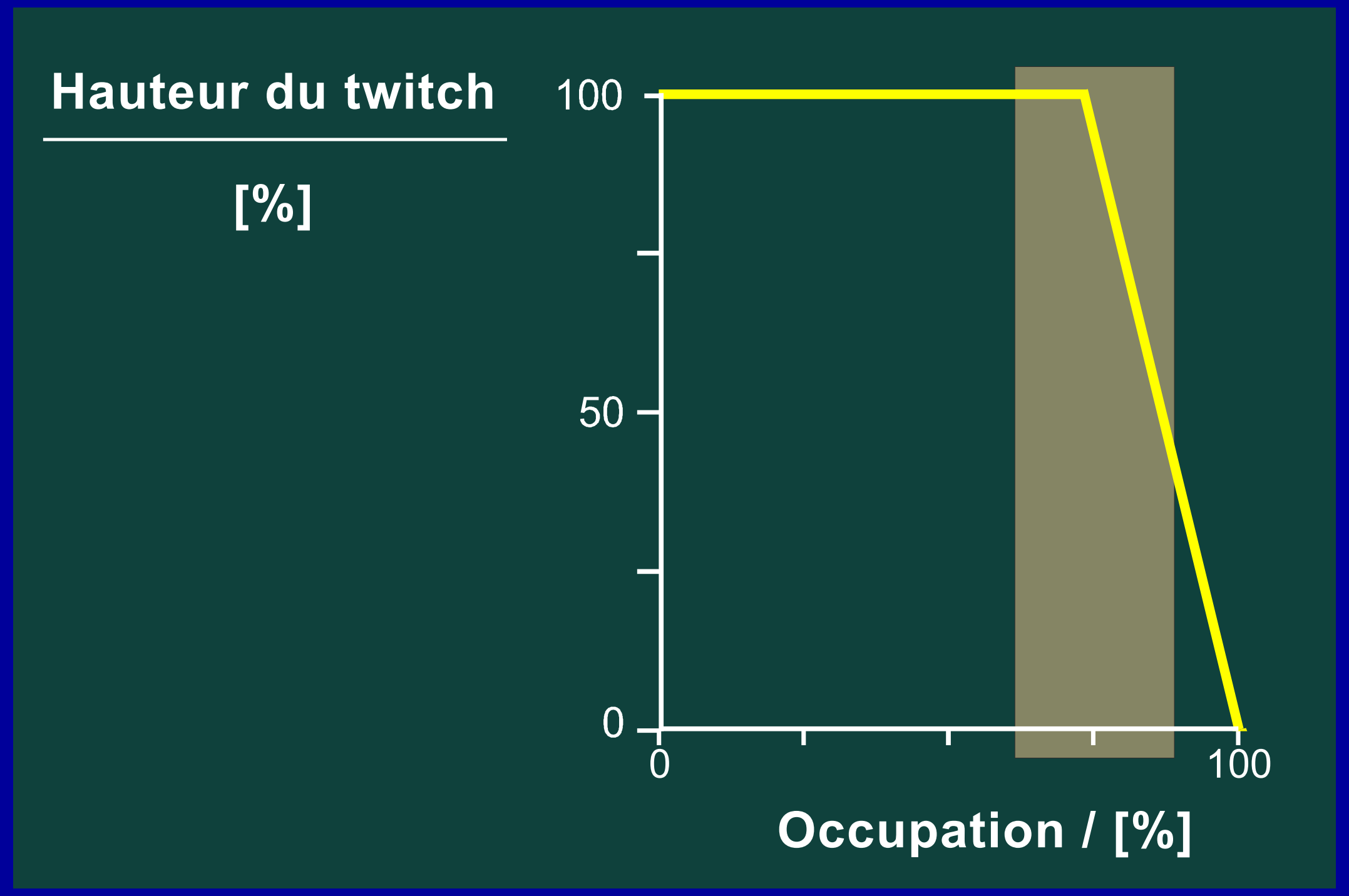
Monitoring de la curarisation

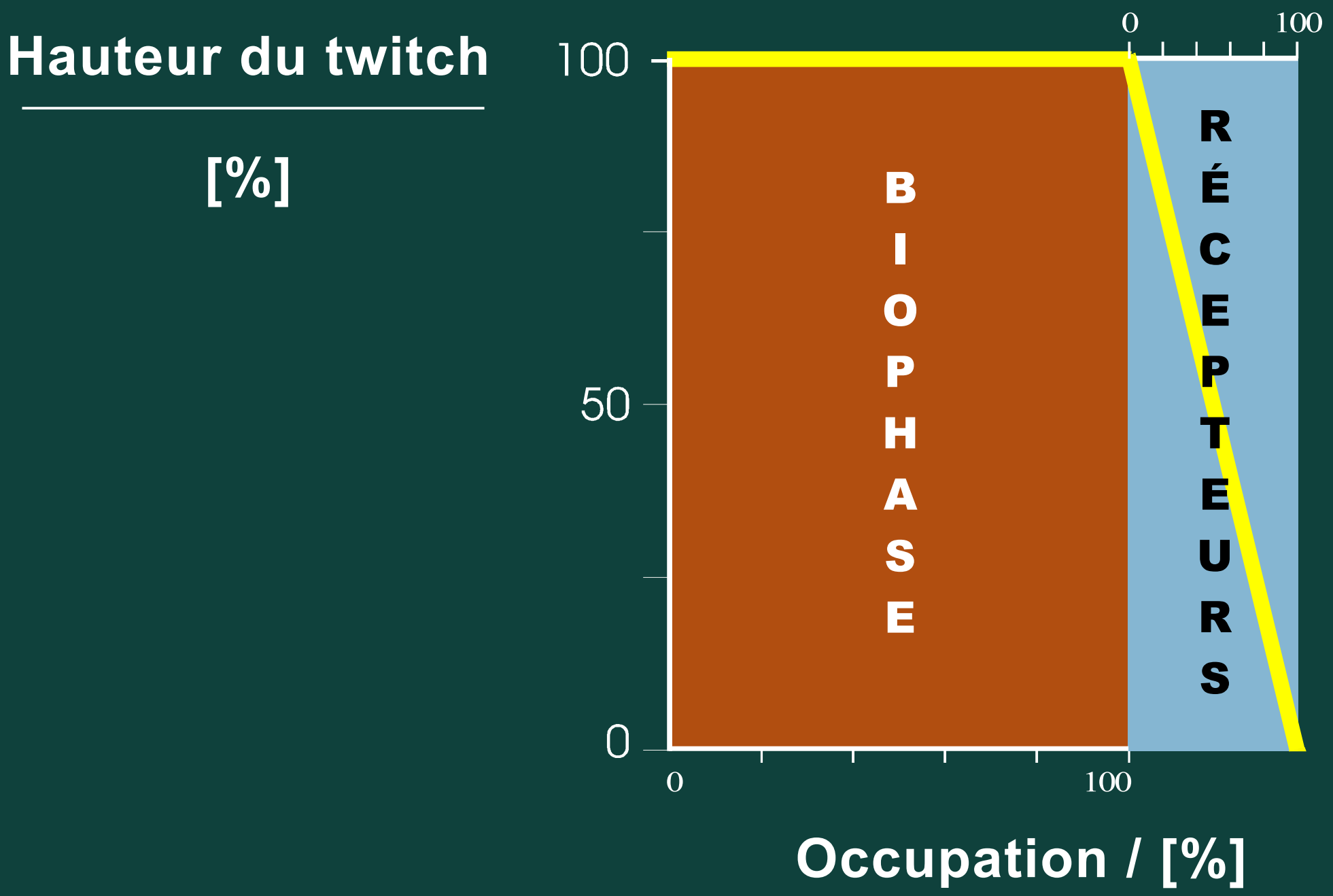
ANESTHÉSIE À L'ÉTHER

Guedel 1937
Modifié BFG

STADES	Respi.	R.Cil.	R.Lar.	ØP.	R.P.	Tonus Musculaire
I 1 Analgésie	Nle	+	+	•		
2 + Amnésie					+	
II Excitation	irrég.	−	+	●		
III Chirurgie 1	Tang.		−	•		
2	+				−	
3	+ + +			●		
4	faible				−	
IV Paralysie Médullaire	*Arrêt*		*Paralysie*	●		*Atonie*


dTC: O.1 mg kg-1, 160 patients
N Patients
[%]
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
1-10
11-20
21-30
31-40
41-50
51-60
61-70
71-80
81-90
91-99
100
Twitch depression / [%]
BL 6


Hauteur du twitch
[%]
100
50
0
0
100
Occupation / [%]


Hauteur du twitch
[%]
100
50
0
0
100
0
100
BIOPHASE
RÉCEPTEURS
Occupation / [%]

Monitoring curarisation

Sensibilité des groupes musculaires

Muscles	Sensibilité
Cordes vocales	Résistant
Diaphragme	
Grands droits abdomen	
Orbiculaire de l 'œil	
Base de langue	
Masséter	
Paroi postérieure pharynx	
Adducteur du pouce	Sensible

Monitoring curarisation

Sites de Monitorage

Induction : adducteur du pouce.

= reflet muscles laryngés résistants.

En cours opération : orbiculaire de l 'œil

= reflet muscles diaphragme **(chir. abdom.)**

Réveil : adducteur du pouce

= reflet muscles respiratoires **sauf**

muscles des voies aériennes supérieures (+ tard)

Monitoring curarisation

Sites de Stimulation

- **Stimulation du nerf cubital (60 mA) :**

  ⇒ flexion des 4 derniers doigts de la main + adducteur du pouce.

- **Stimulation du nerf tibial postérieur (60 mA) :**

  ⇒ flexion du gros orteil

- **Stimulation du nerf facial (30 mA) :**

  ⇒ contraction de l ’orbiculaire de l ’œil .

Monitoring curarisation

Caractéristiques des stimulations

1. Intensité du courant :

Intensité supra maximale de 30 à 60 mA (courbe en « S »)
➡ contraction de toutes les fibres musculaires dépendant du nerf.

Pour dé curarisation, 20 mA suffisent (courant DBS, p.ex)

2. Forme et durée des stimulations :

- monophasique et rectangulaire (ondes carrées) pour éviter stimulations répétitives.
- impédance 40 - 200 µs ➡ durée impulsion recommandée : 40 µs.

Monitoring Curarisation

Caractéristiques des stimulations

3. Fréquence des stimulations :

- **Single Twitch :** > 0.1 ou 0.15 Hz → ↓ réponse par ↓ acétylcholine au niveau JNM → <u>surestimation Bloc N M</u>
- **Tétanos :** 50 Hz = niveau effort musculaire maximum volontaire.

>>> 50 Hz → fading spontané sans curare.

P.ex: 150 Hz = fading en 2 sec.

300 Hz = fading en 1 sec.

<u>En pratique :</u>

- ST et TOF : intervalles min. de 10 s (15-20s pour TOF)
- Tétanos : 50 Hz ou 100 Hz → intervalles de (2) 5 ou 10 min

SIGNS FOR REPETITIVE STIMULATIONS

in NDNMB, all of them showing fading

Train Of Four, 2Hz
= TOF = T4
4 twitches in 2s

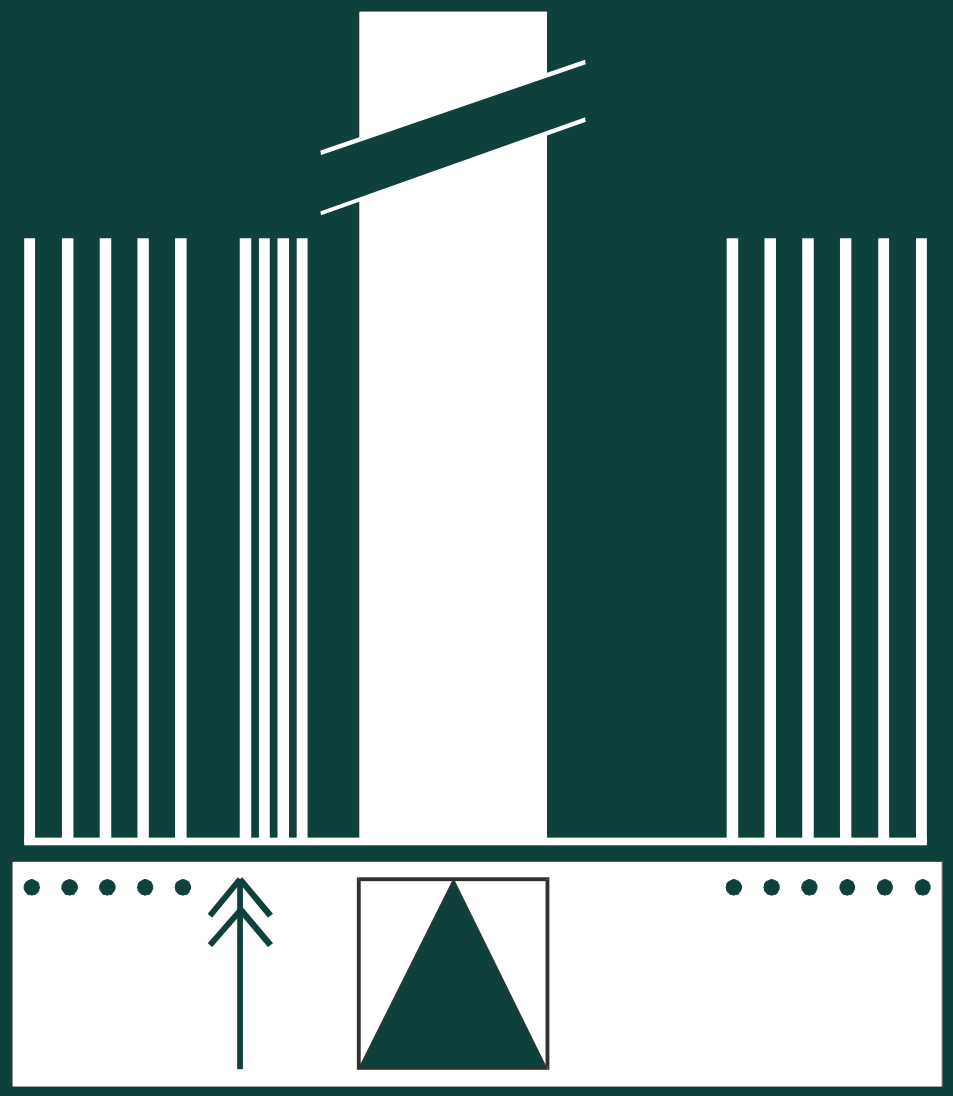
Double Burst Stimulation
= $DBS_{3,3}$
- 3 stimulations 50Hz
- Blank 750ms
- 3 stimulations 50Hz

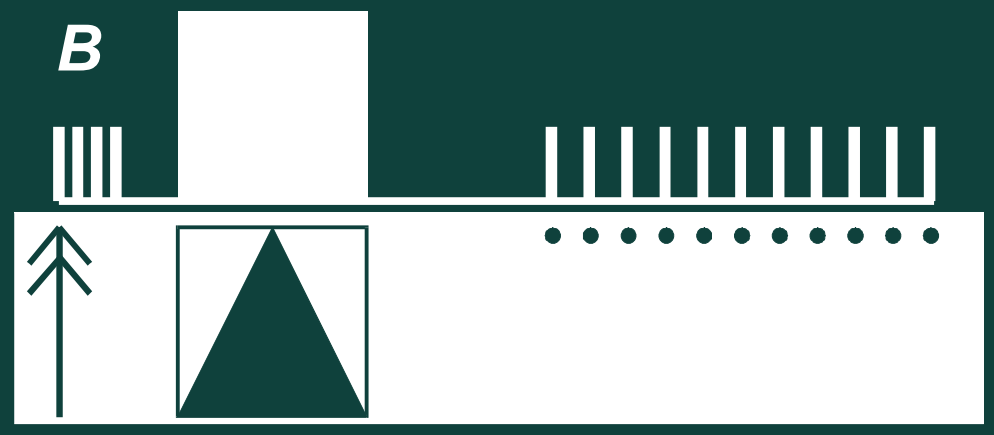
Tetanus, 50Hz, 5s

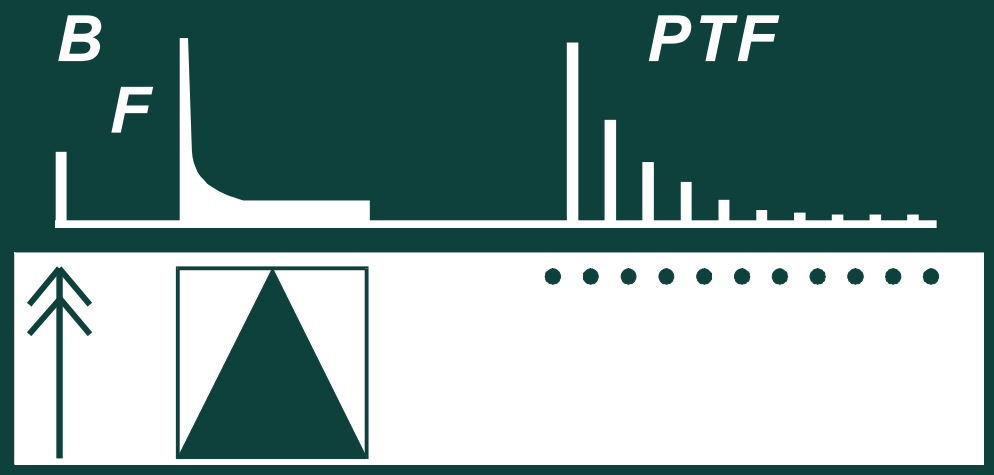
Tetanus, 100Hz, 5s

Single Twitch, 1 Hz

Post Tetanic Count automatic sequence
= Tetanus 50Hz 5s → Blank 5s → Single Twitch 1Hz


Control


BL6, during recovery
B
Depolarizing NMB


B
F
PTF
Non Depolarizing NMB

Monitoring Curarisation
Stades (3) et Degrés (9)

- **Stade Maximum (ULTIMATE)**

  degrés 9, 8 et 7 : curarisation chirurgicale profonde.
- **Stade Chirurgical (SURGERY)**

  degrés 6, 5 et 4 : curarisation chirurgicale habituelle.
- **Stade de Récupération (RECOVERY)**

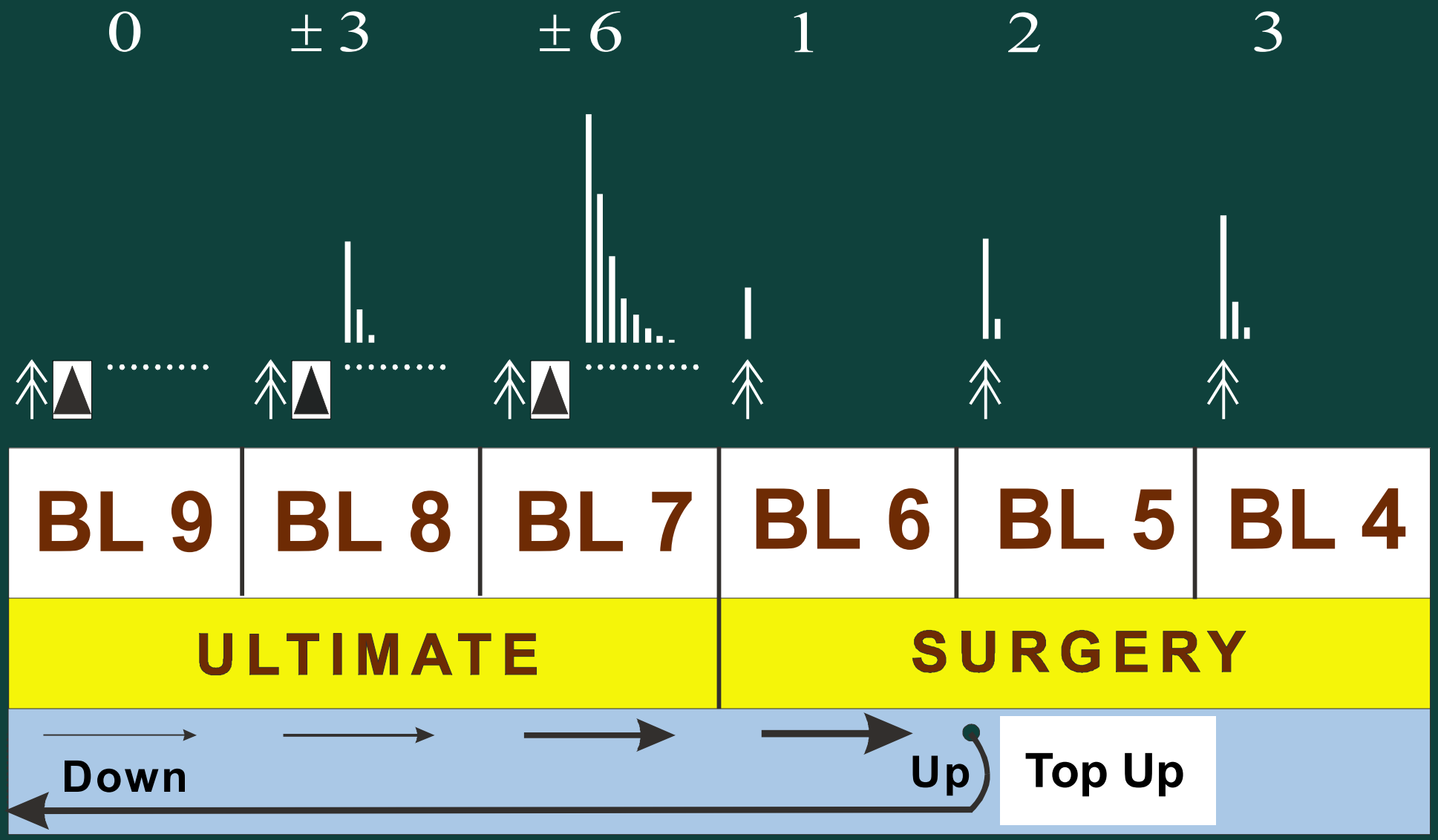
  degrés 3, 2 et 1 : dé curarisation spontanée et pharmacologique.

Post Tetanic Count

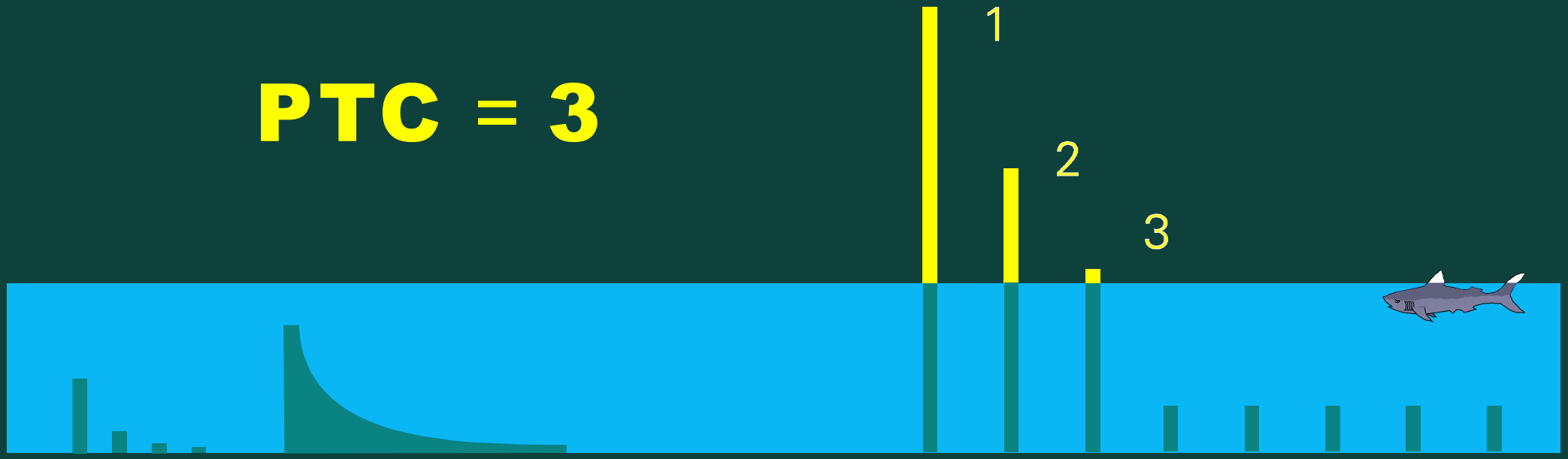
Adductor Pollicis Muscle

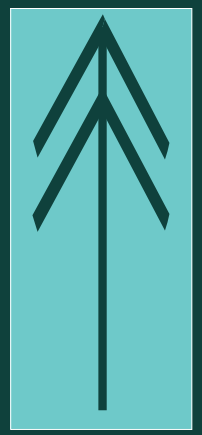
Train Of Four

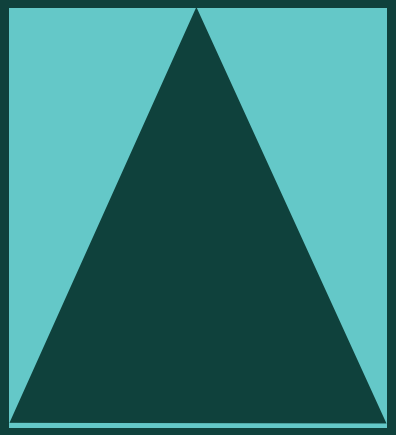
Adductor Pollicis Muscle



PTC = 3





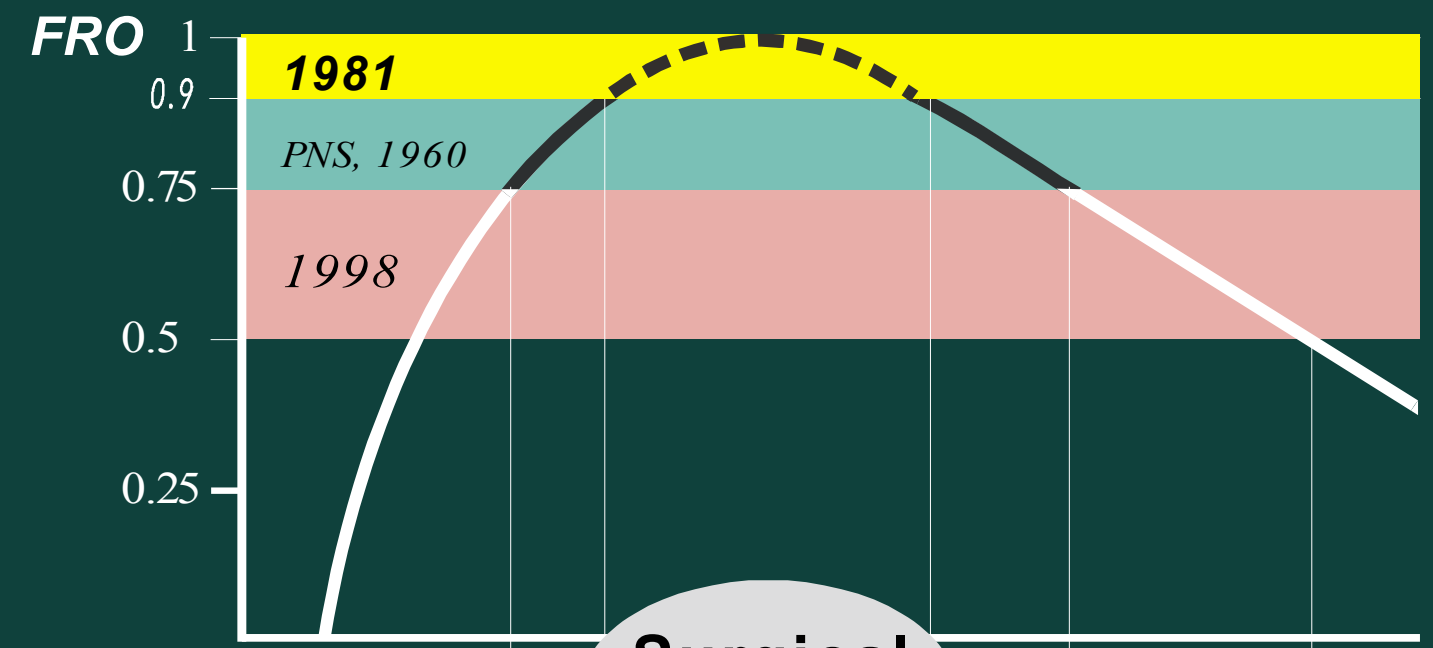


At BL 8, PNS (PTC) ➡

three evoked movements,
emerging from

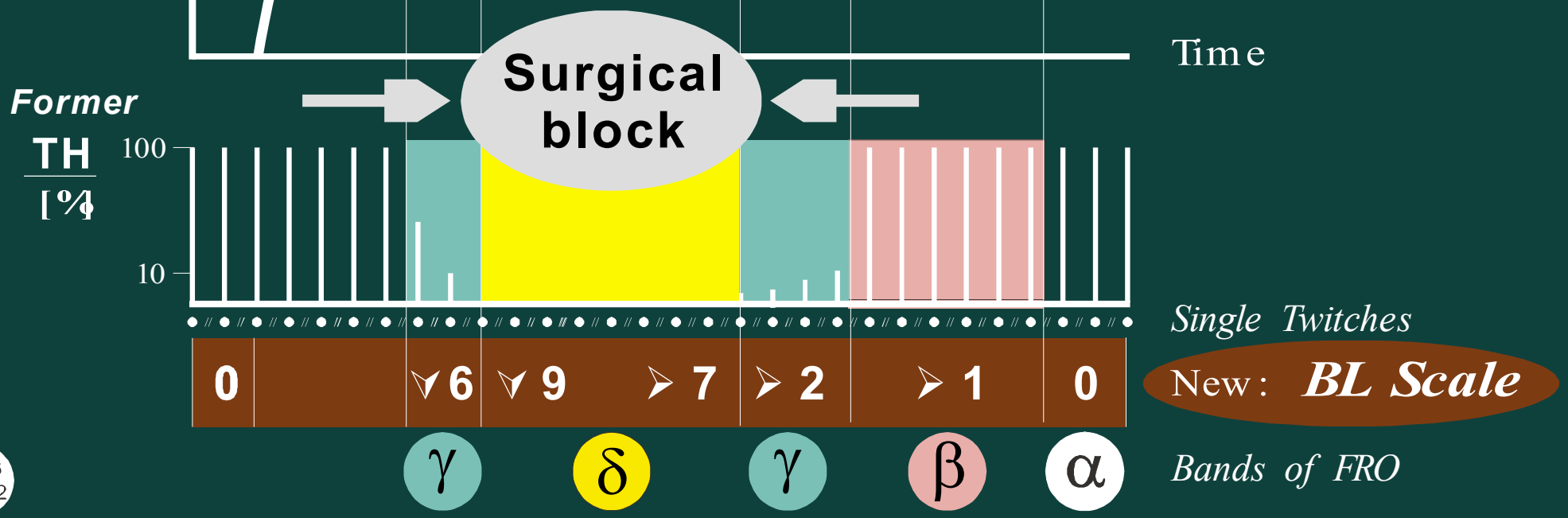
a sea of curarization

FRO ICEBERG AND TH MONITORING LIMITATIONS



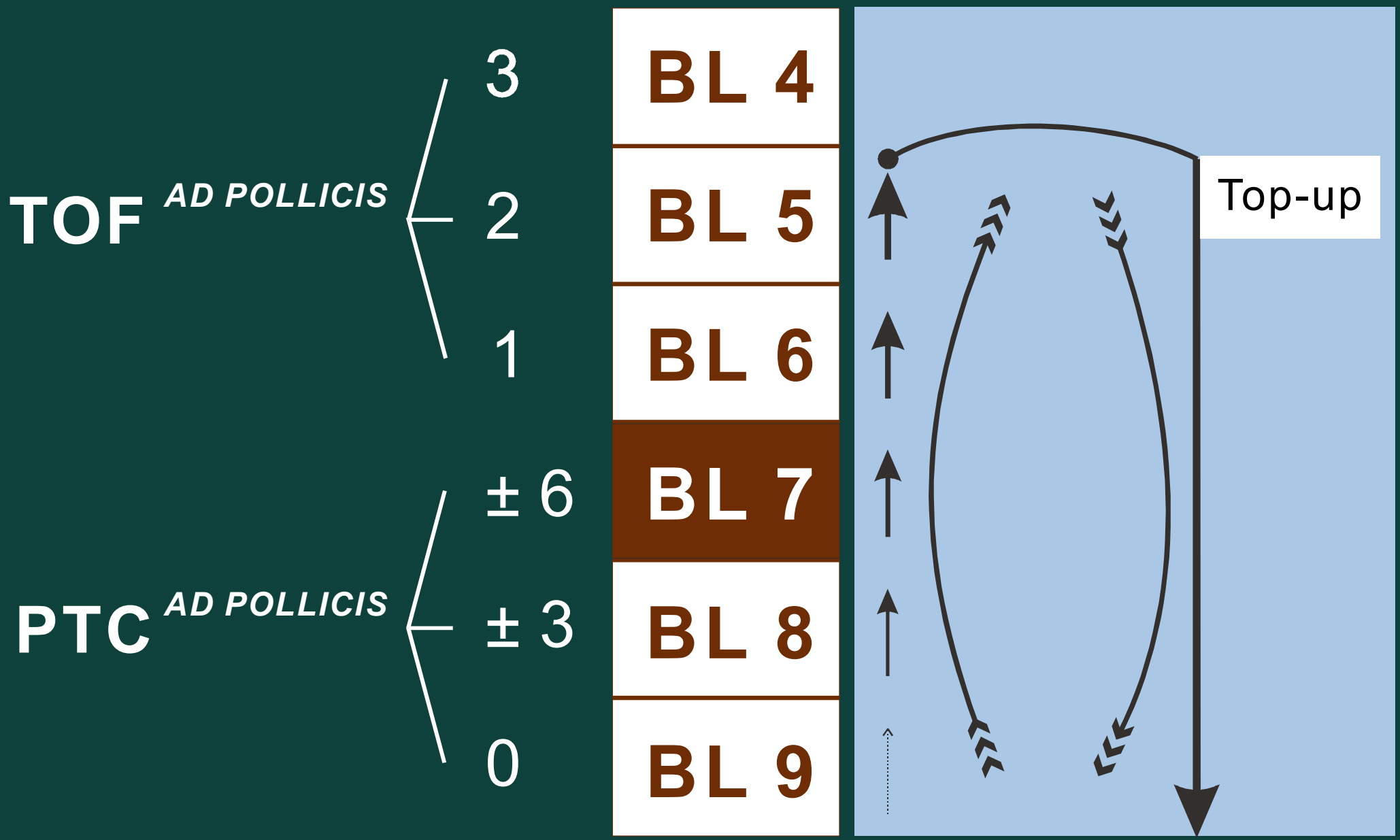
New Stimulations

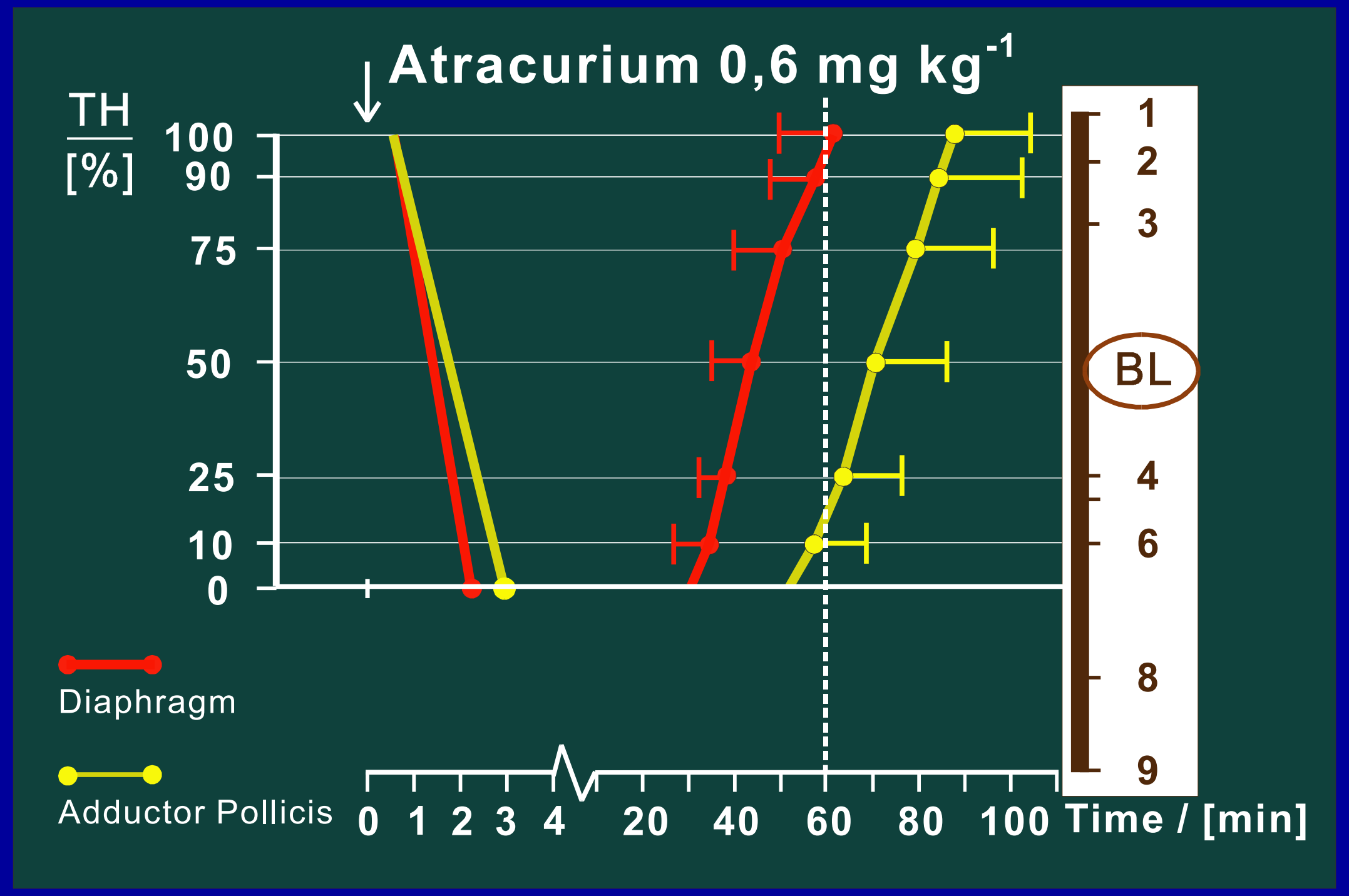
PTC	⮝	δ
TOF	⮝	γ
TET *100Hz*	⮝	β
None	⮝	α



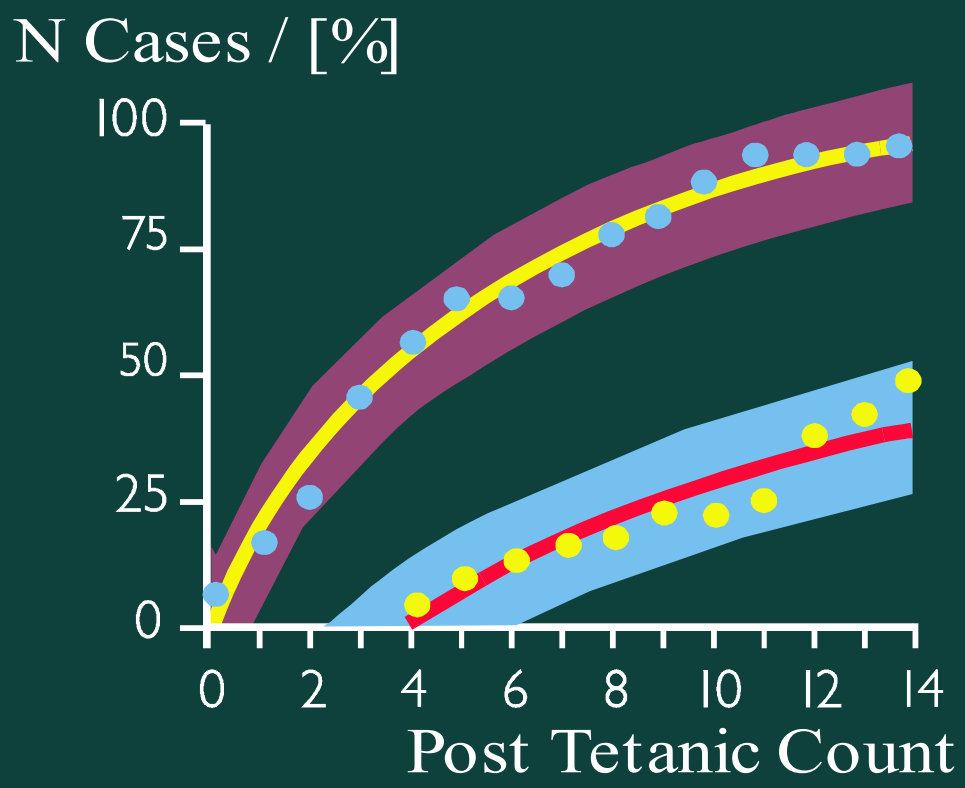
BFG 1A22

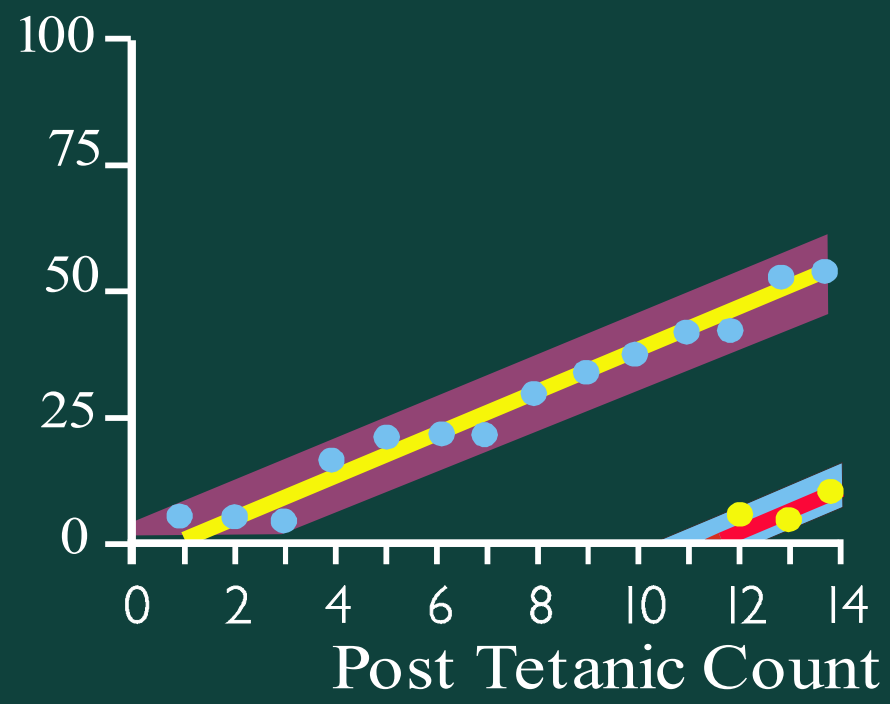
CONTROLLING MR = GOING UP AND DOWN




Atracurium 0,6 mg kg-1
TH
[%]
100
90
75
50
25
10
0
1
2
3
BL
4
6
8
9
Diaphragm
Adductor Pollicis
0 1 2 3 4 20 40 60 80 100
Time / [min]

PTC AND CARINAL STIMULATION





BL 8	BL 7	BL 6

N_2O and Fentanyl

BL 8	BL 7	BL 6

N_2O and Fentanyl + Halogenated agent

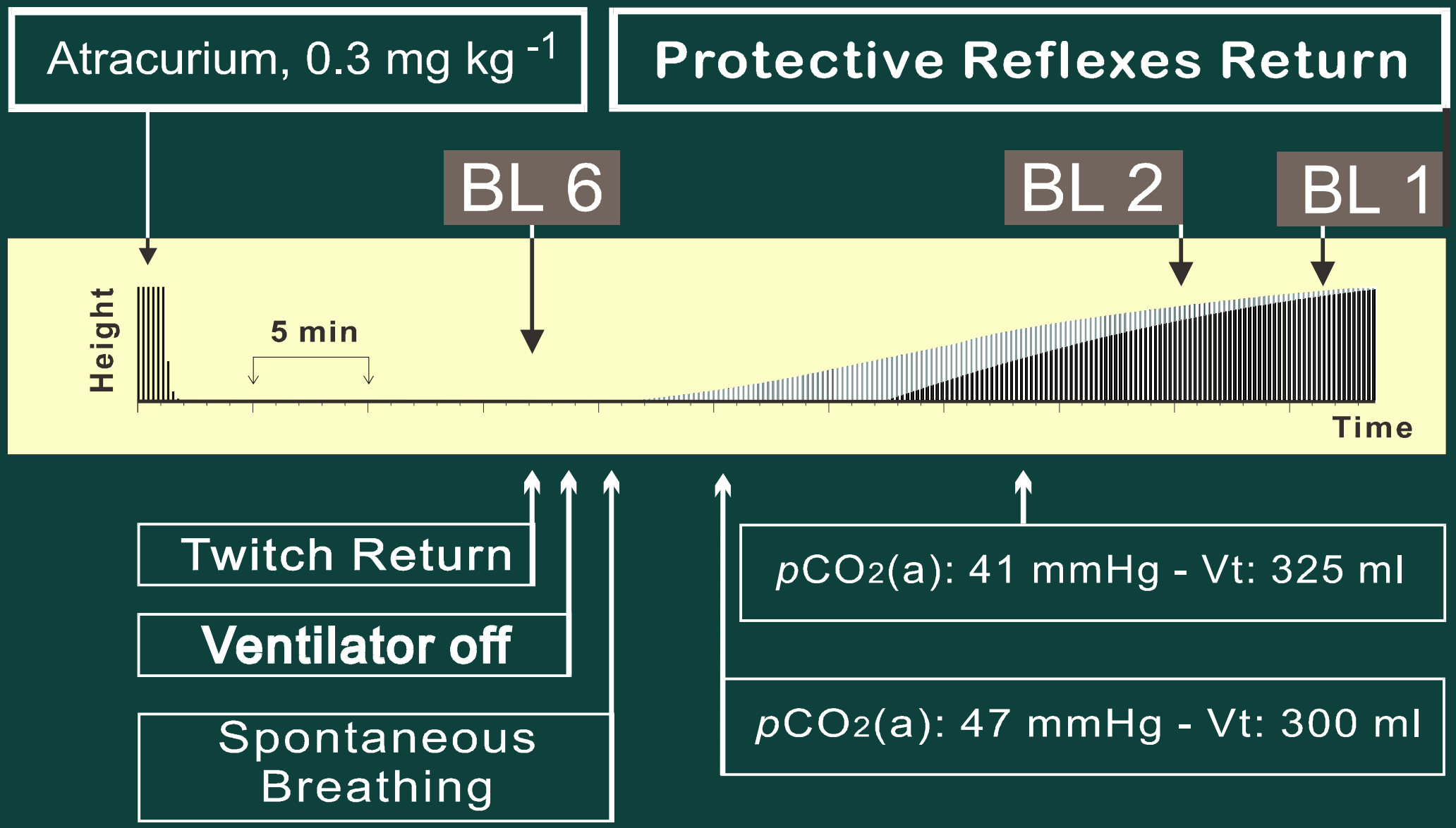
Total responses | Severe responses

Monitoring Curarisation
Modes de Stimulation (1)

- **Single-Twitch (ST) 0.1 Hz :**
  contrôle curarisation pour intubation
- **Train de quatre (T4) :**
  contrôle de la curarisation légère.
- **Post Tetanic Count (PTC):**
  contrôle de la curarisation chirurgicale profonde
  = Tétanos 50 Hz 5 sec puis ST 1 Hz :
- 0 réponse = CI 9
- 2 ou 3 réponses = CI 8
- plusieurs réponses = CI 7

Monitoring Curarisation
Modes de Stimulation (2)

- **Dubble Burst Stimulation (DBS) :**
  contrôle de la dé curarisation
  = 2 salves de 60 msec 50 Hz tétanos séparées par 750 msec (muscle relaxé entre 2 salves)
  permet distinction fadings 0.4 et 0.7
  si absence fading → Tétanos.
- **Tétanos 100 Hz :**
  si Tétanos 100 Hz 5 sec non suivi de fading → équivaut à T4/T1 ~ 90% (88%).



Peripheral Nerve Stimulation: Tetanus 50Hz - 1s - 83 mHz

Monitoring Curarisation

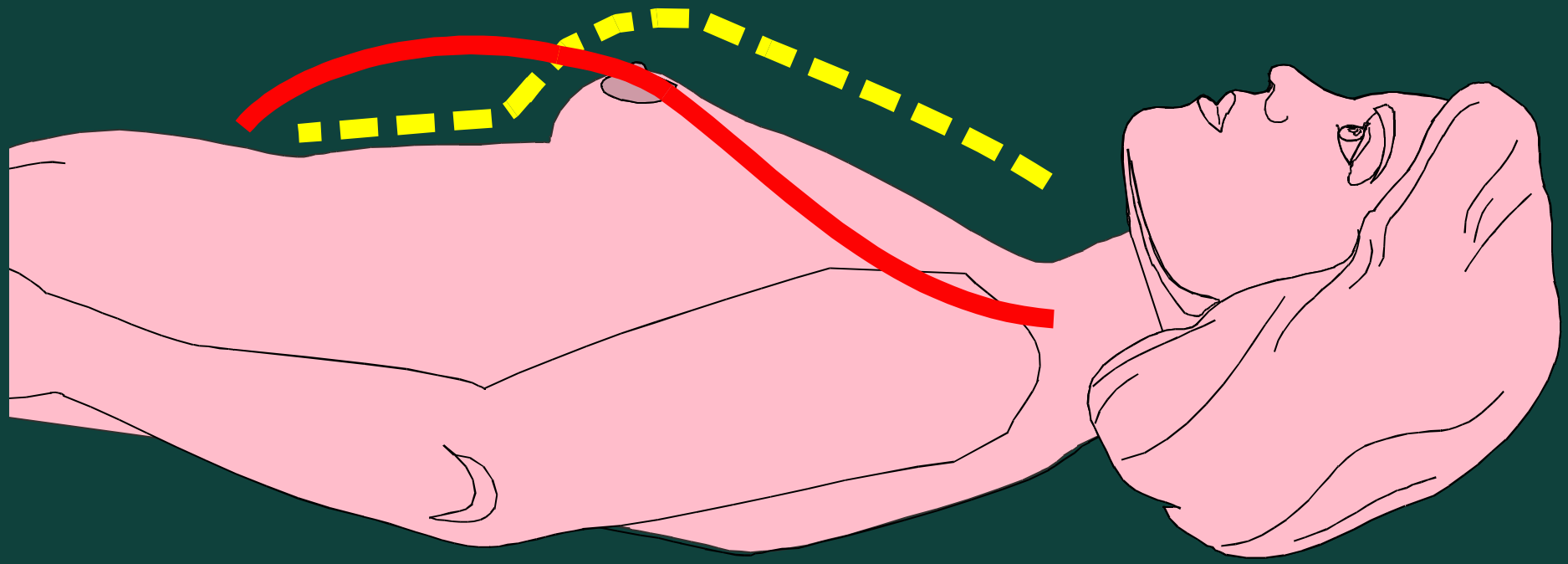
Contrôle de la Dé Curarisation

1. Respiration spontanée
2. État de conscience suffisant :

   pouvoir ouvrir les yeux, serrer les dents et déglutir.
3. Absence de tangage à l ’inspiration.
4. Calme et bien-être :

   concomitant réflexes protecteurs des voies aériennes supérieures.

MVTS À L'INSPIRATION PROFONDE



BL 1

BL 3 Tangage