



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université



**AER**  
ACTUALITÉS EN RÉANIMATION

Hôpitaux  
Universitaires  
de Marseille | ap.  
hm

# Quelle place pour les curares dans la prise en charge du SDRA en 2022?

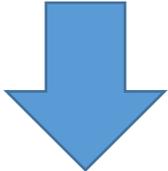
**Pr Sami HRAIECH**

Médecine Intensive Réanimation, APHM, CHU Nord

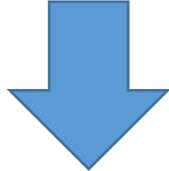
Centre d'Etudes et de Recherches sur les Services de Santé et qualité de vie (CEReSS) Aix-Marseille Université

- **Intérêts financiers :**
- **Liens durables ou permanents :**
- **Interventions ponctuelles :**  
Participation Symposium SHIONOGI Congrès SRLF 2022
- **Intérêts indirects :**

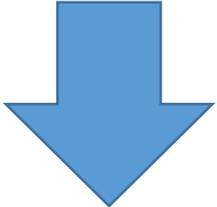
## CURARISATION AU COURS DU SDRA



Pourquoi ?



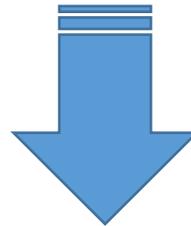
Comment ?



Pour quels patients ?

## ***Phase précoce, SDRA les plus graves:***

- Hypoxémie
- Hypercapnie permissive
- Anxiété, défaut de sédation
- Inflammation, sévérité de l'atteinte pulmonaire



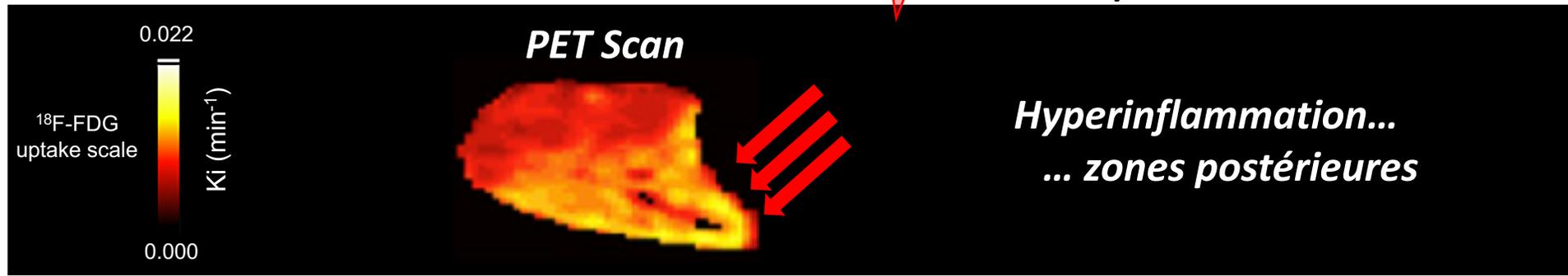
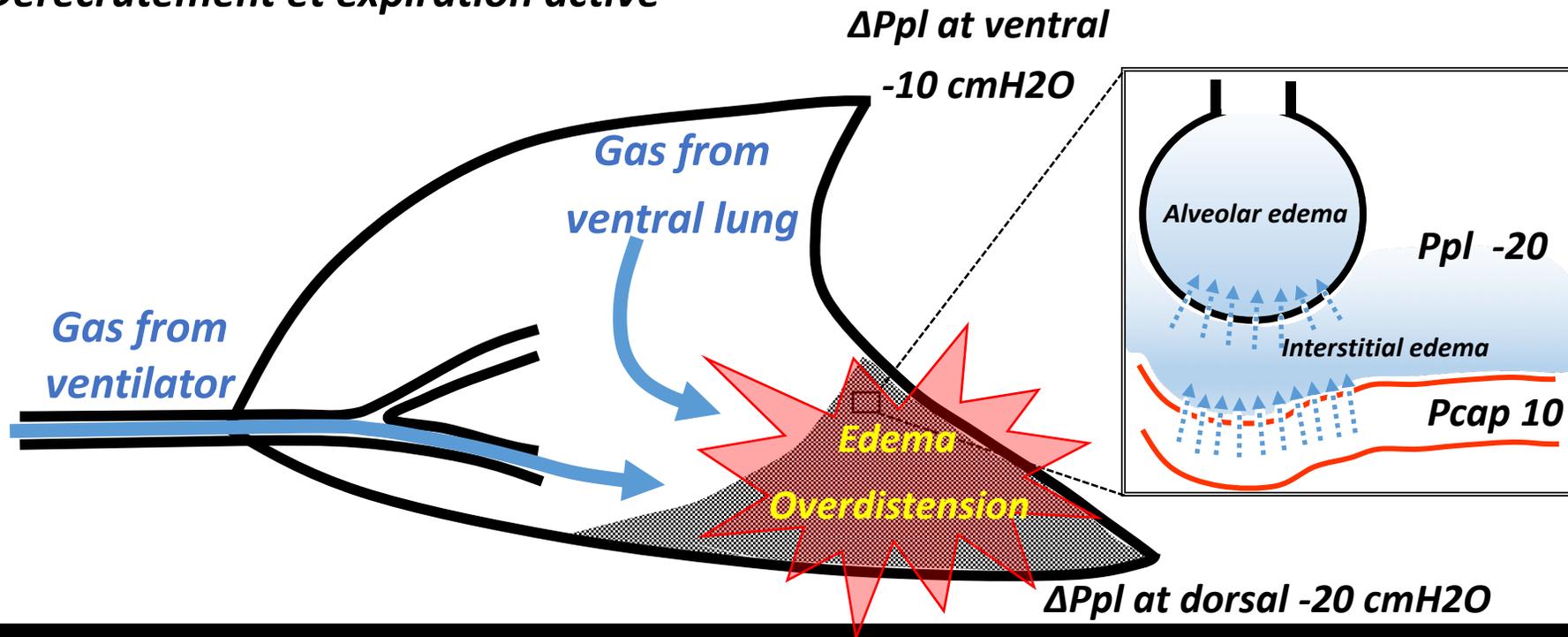
***Efforts ventilatoires importants et asynchronies patient-ventilateur***

***Ventilation non protectrice***

# Efforts ventilatoires importants et asynchronies patient-ventilateur

With courtesy of Pr T. Yoshida, ICM 2020

- *Surdistension, non contrôle du  $V_t$*
- *Distribution inhomogène du stress pulmonaire, elevation de la  $PtP$  à l'inspiration*
- *Augmentation de la perfusion et de l'oedème pulmonaire dans les zones dépendantes*
- *Dérecrutement et expiration active*



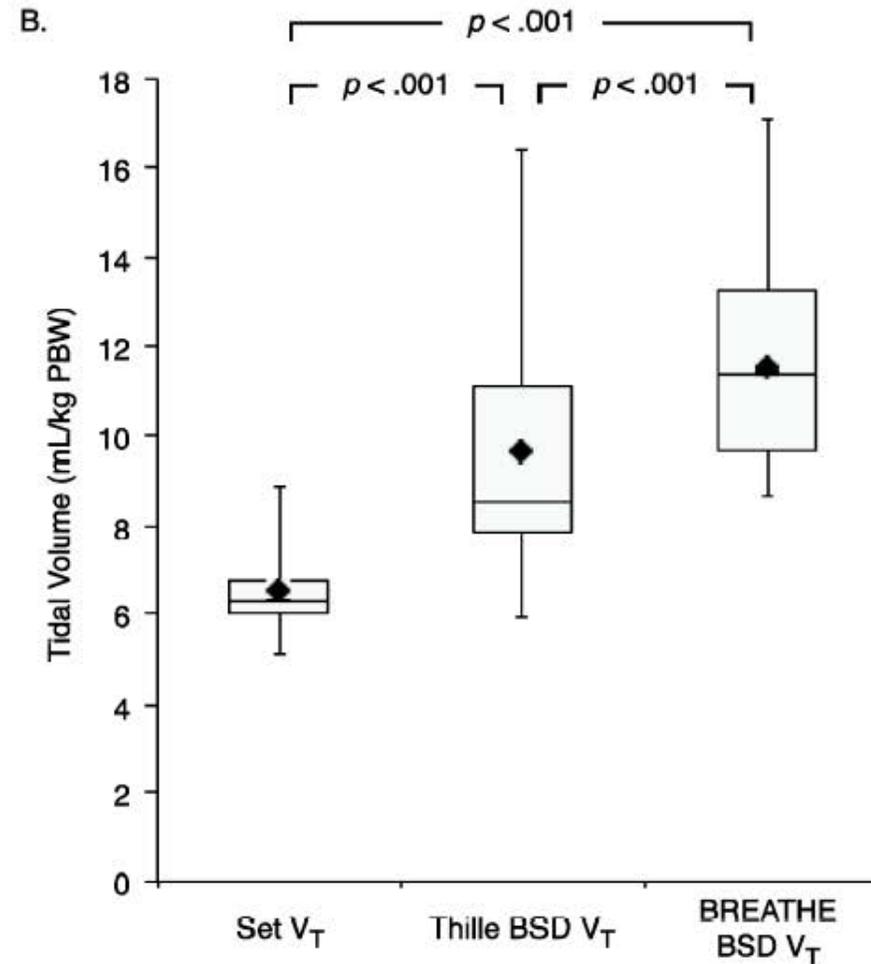
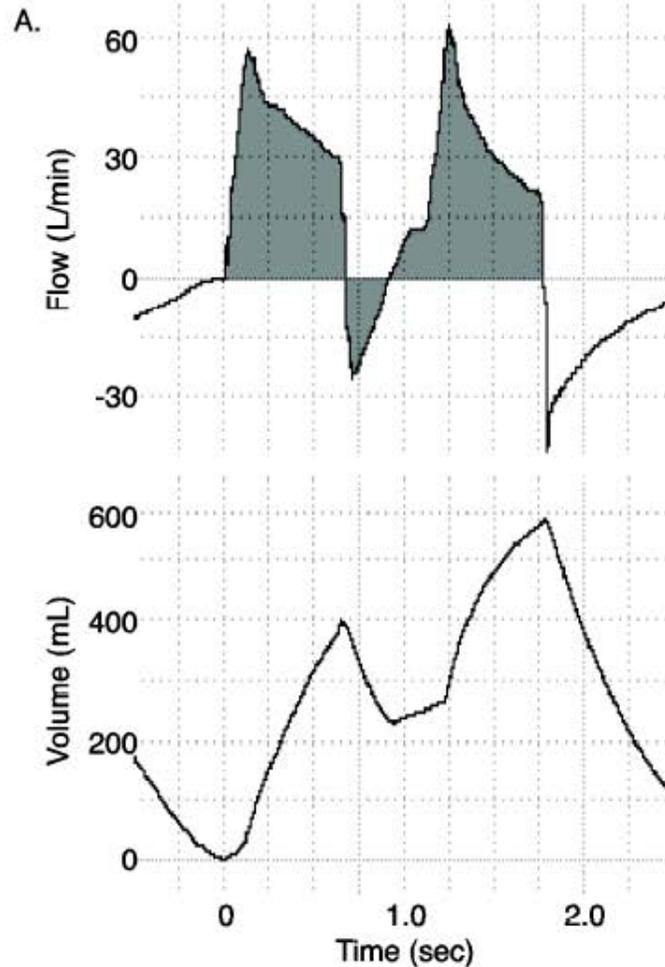
# Occult breath stacking

## Quantifying unintended exposure to high tidal volumes from breath stacking dyssynchrony in ARDS: the BREATHE Criteria

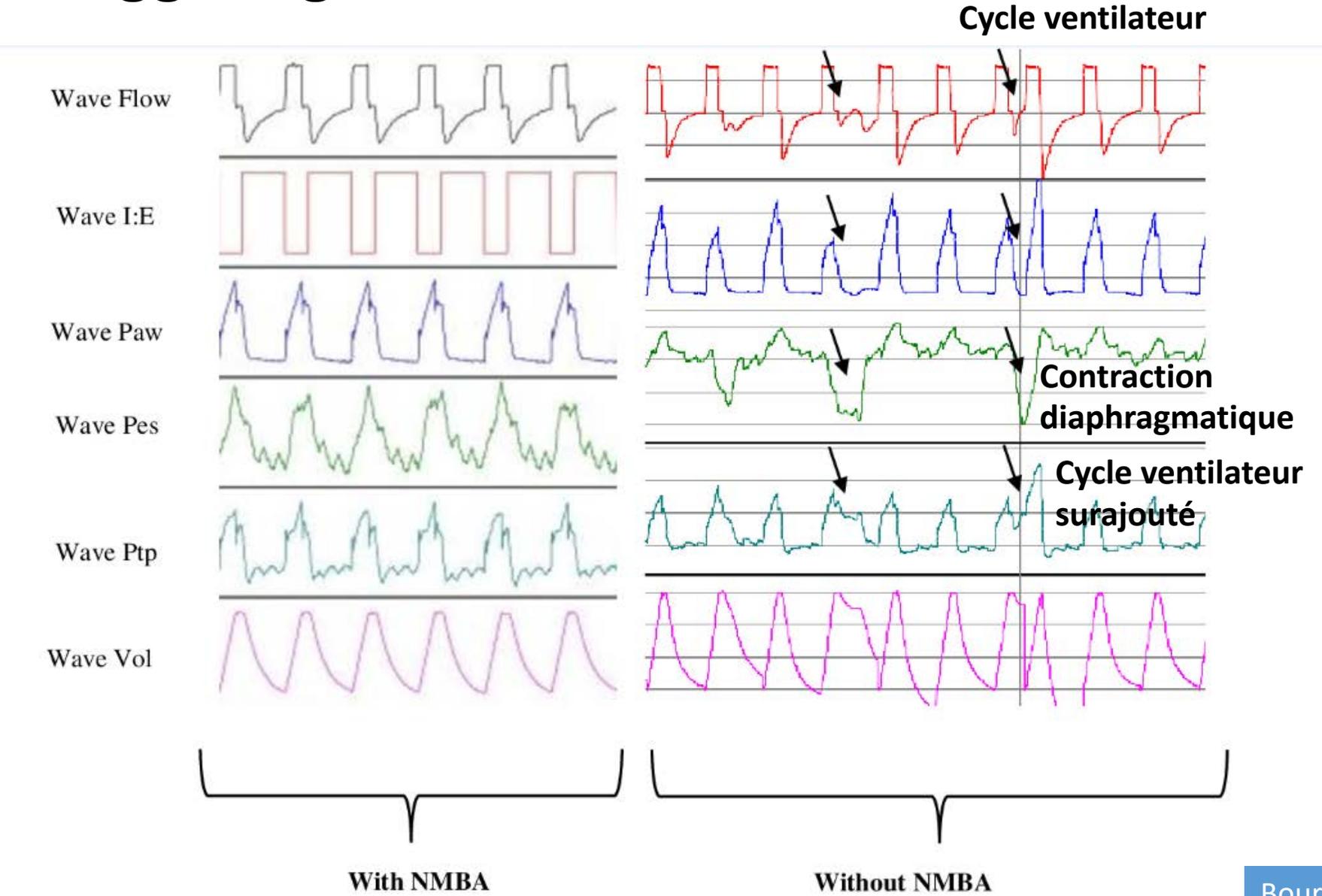
Jeremy R. Beitler, MD, MPH<sup>1</sup>, Scott A. Sands, PhD<sup>2,3</sup>, Stephen H. Loring, MD<sup>4</sup>, Robert L. Owens, MD<sup>1</sup>, Atul Malhotra, MD<sup>1</sup>, Roger G. Spragg, MD<sup>1</sup>, Michael A. Matthay, MD<sup>5</sup>, B. Taylor Thompson, MD<sup>6</sup>, and Daniel Talmor, MD, MPH<sup>4</sup>

Vt réglé

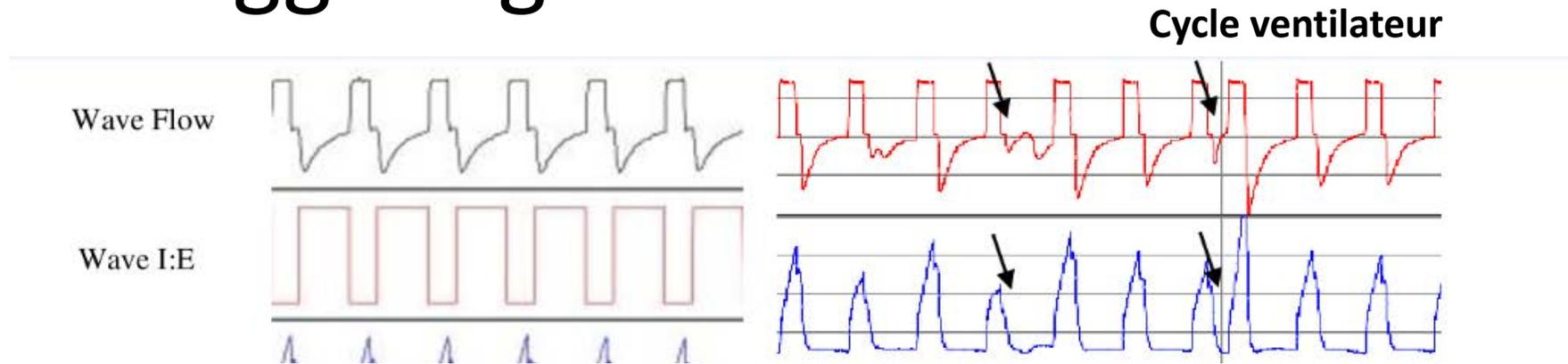
Vt réel > 6 ml/kg



# Reverse triggering



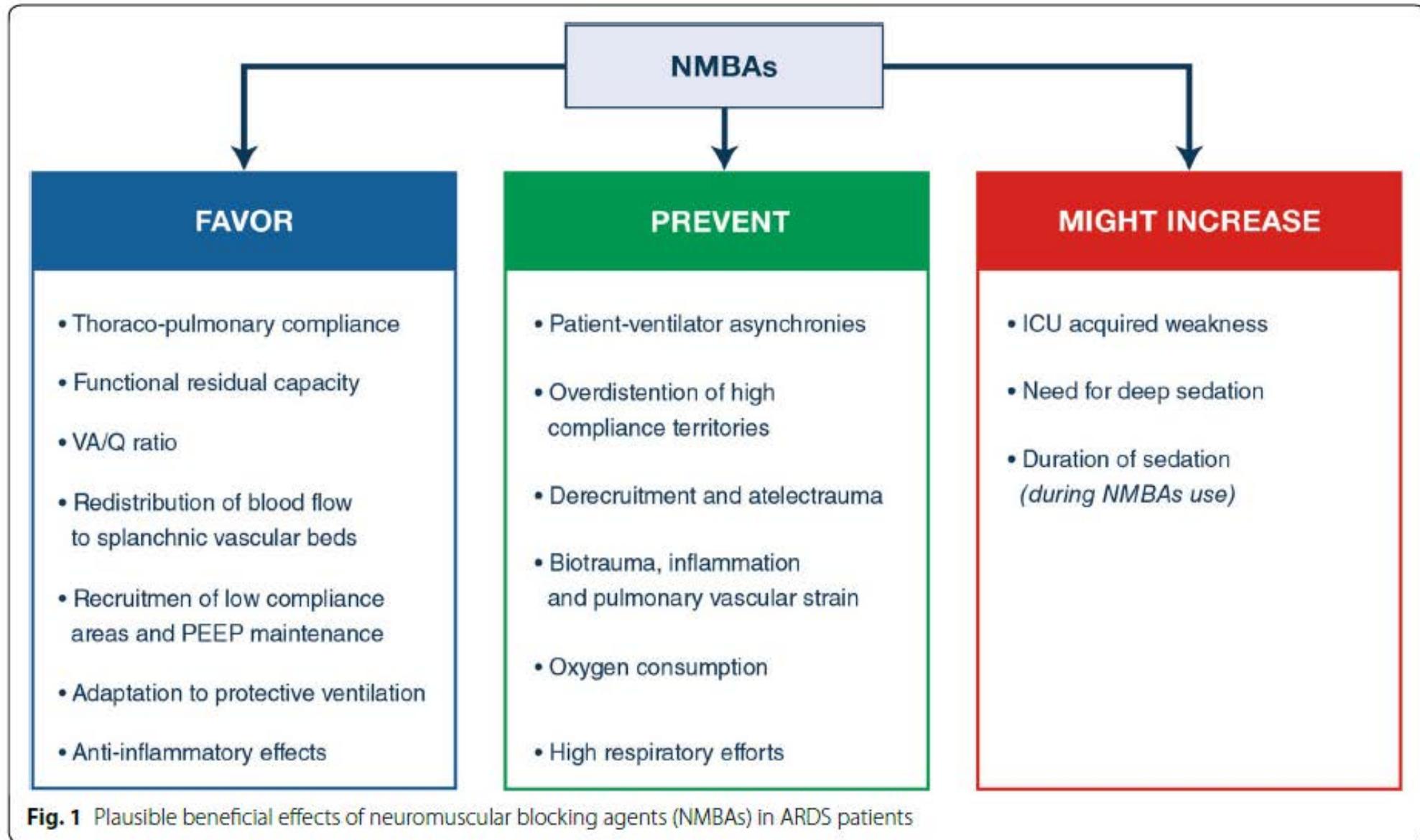
# Reverse triggering



Cohorte de 100 patients

50 % des patients en SDRA modérés à sévère et non-curarisés présentent un reverse triggering à la phase initiale (<24 heure) sur un enregistrement de 30 minutes

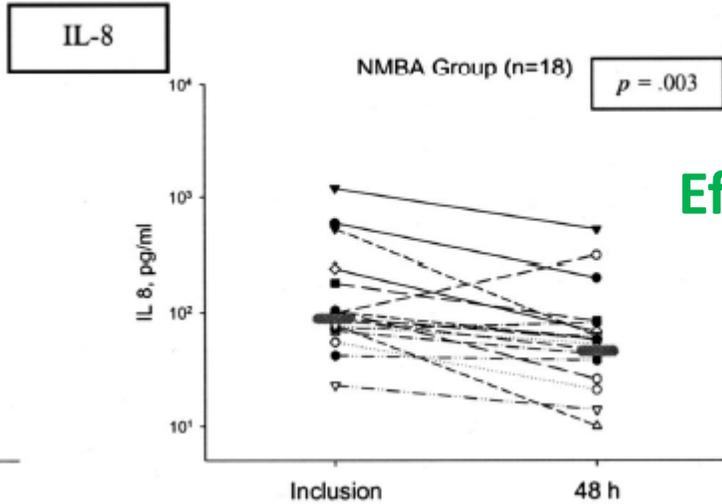
- Bas Vt
- Faibles doses d'opioïdes



# 36 patients en SDRA P/F < 200

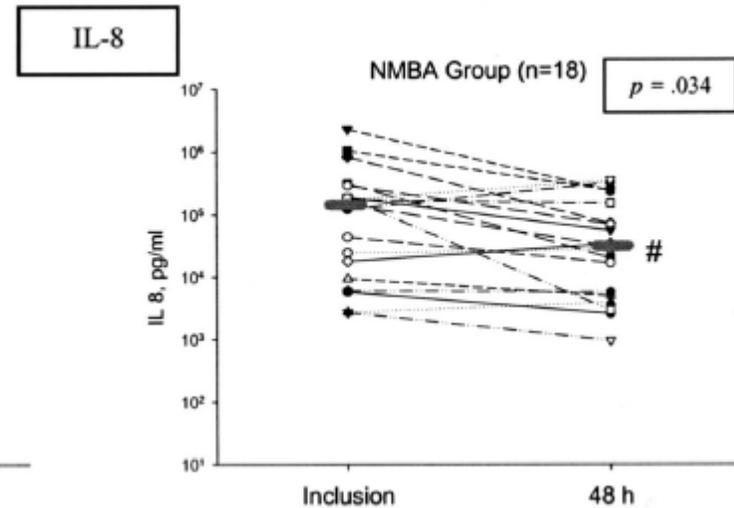
Forel et al, CCM 2006

## Sérum



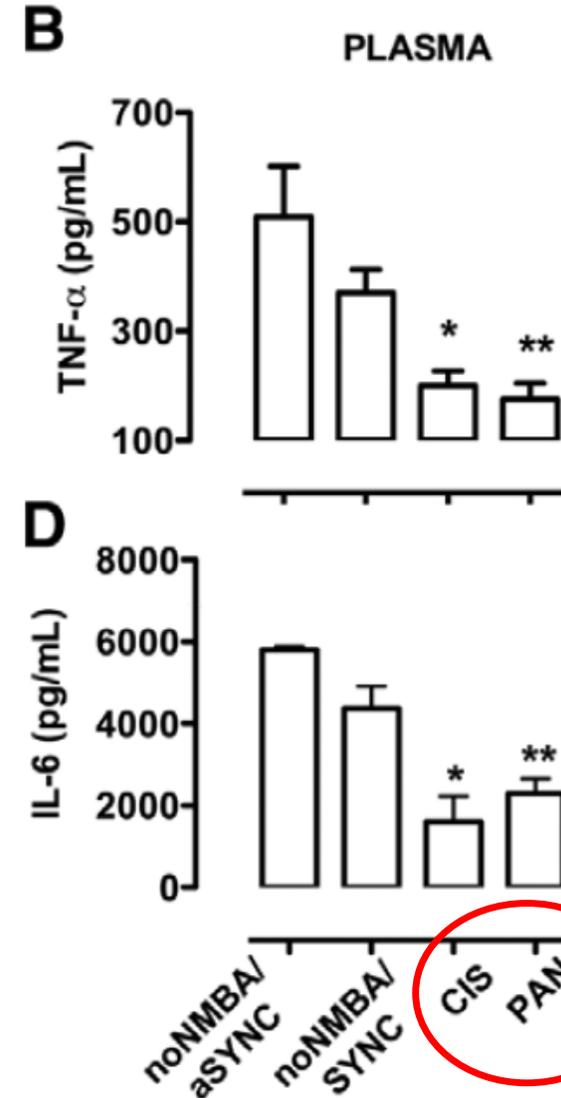
Effets anti-inflammatoires propres des curares ?

## LBA



# Modèle SDRA rats

Fanelli et al, Anesthesiology 2016



Blocage du récepteur nicotinique  $\alpha 1$  à l'ACh

## Cisatracurium attenuates LPS-induced modulation of MMP3 and junctional protein expression in human microvascular endothelial cells

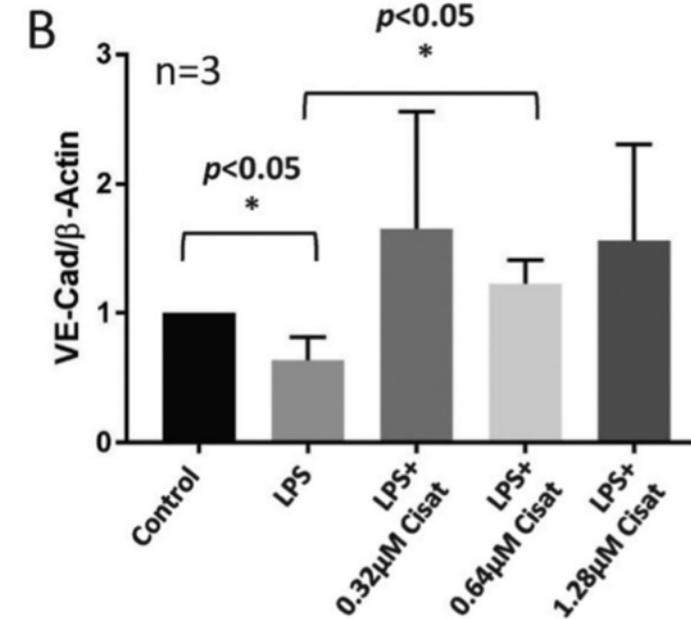
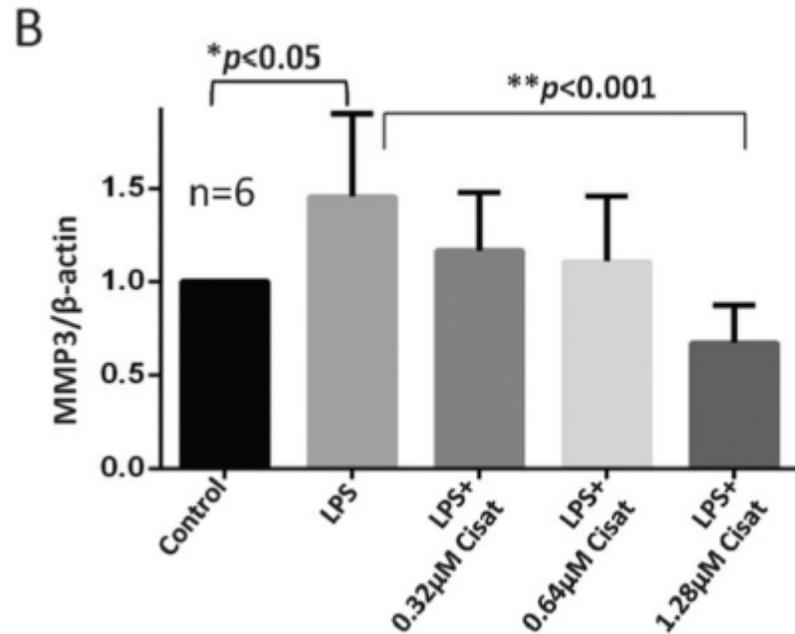
Rana W. Kadry, Mir S. Adil, Andrea Sikora Newsome\*, Payaningal R. Somanath\*

Clinical and Experimental Therapeutics, University of Georgia, and Charlie Norwood VA Medical Center, Augusta, GA, USA.

Cisatracurium diminue la production de métallo-protéinases (destruction des jonctions inter-cellulaires)

Effets anti-inflammatoires propres?

Cisatracurium restaure les protéines de jonctions endothéliales



## Essentiellement des questions en suspens:

- Quelle molécule: cisatracurium vs. autres ?
- Quelle posologie: fixe ou adaptée et si oui à quoi ?
- Continu ou intermittent (bolus)?
- Quelle durée ?
- Quels objectifs: clinique ou monitoring instrumental ?

## Protocole Infirmier de Curarisation

Taille :    cm

Poids idéal :   kg

Dose bolus :   mg

Dose entretien initiale :

### Initiation de la curarisation :

Sédation: RASS < -4 ou BIS < 60

Cisatracurium bolus : 0,20 mg/KG IVD

### Entretien de la curarisation :

Cisatracurium (300mg/60 ml): 0,24 mg/kg/h

Mesure du TOF 1 heure après le début de la curarisation

#### Mesure du TOF Adducteur du pouce

Objectif : TOF à 0 réponse

#### Mesure du TOF Sourcilier

Objectif : TOF  $\leq$  2 réponses

#### TOF dans la cible

Poursuite à la même vitesse  
Contrôle du TOF toutes les 4H

#### TOF > cible

Bolus de 0,2 mg/kg  
Augmenter la vitesse de 20%  
Contrôle du TOF à UNE heure

Contrôle à QUATRE heures

Contrôle à UNE heure

#### SI SURVENUE d'un épisode de désadaptation :

Faire un bolus de 0,20 mg/KG  
Augmenter la vitesse de 20%  
Prévenir le médecin

## Des éléments de réponse (issus de notre pratique):

- Cisatracurium
- Monitoring clinique **ET** instrumental (Train of Four)
- Piloté par l'IDE formé(e) au protocole
- Posologie initiale adaptée au poids
- En continu **ET** en intermittent
- 24 à 48 h et arrêt dès amélioration (P/F>120-150, ventilation protectrice)

# Protocole Infirmier de Curarisation

Taille :    cm

Poids idéal :   kg

Dose bolus :   mg

Dose entretien initiale :

## Initiation de la curarisation :

Sédation: RASS < -4 ou BIS < 60

Cisatracurium bolus : 0,20 mg/KG IVD

## Entretien de la curarisation :

Cisatracurium (300mg/60 ml): 0,24 mg/kg/h

Mesure du TOF 1 heure après le début de la curarisation

### Mesure du TOF Adducteur du pouce

Objectif : TOF à 0 réponse

### Mesure du TOF Sourcilier

Objectif : TOF  $\leq$  2 réponses

### TOF dans la cible

Poursuite à la même vitesse  
Contrôle du TOF toutes les 4H

### TOF > cible

Bolus de 0,2 mg/kg  
Augmenter la vitesse de 20%  
Contrôle du TOF à UNE heure

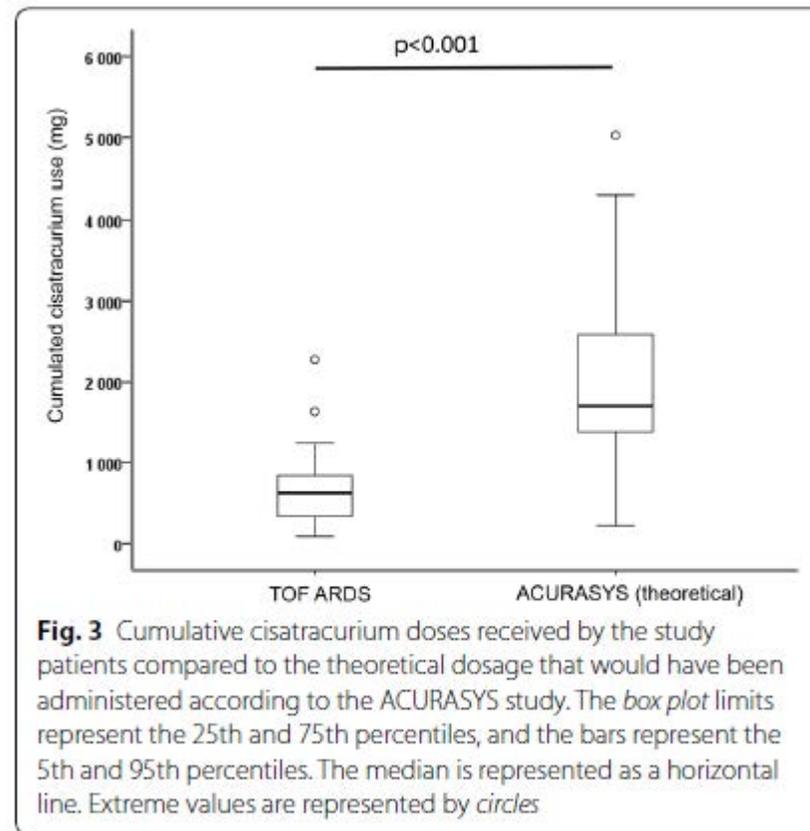
Contrôle à QUATRE heures

Contrôle à UNE heure

### SI SURVENUE d'un épisode de désadaptation :

Faire un bolus de 0,20 mg/KG  
Augmenter la vitesse de 20%  
Prévenir le médecin

↳ consommation de cisatracurium  
Bloc neuromusculaire efficace atteint dès la 1<sup>ère</sup> heure



# Neuromuscular Blockade Monitoring in Acute Respiratory Distress Syndrome: Randomized Controlled Trial of Clinical Assessment Alone or With Peripheral Nerve Stimulation

Saïda Rezaigui-Delclaux, MD,\* Florent Laverdure, MD,\* Thibaut Genty, MD,\* Audrey Imbert, MD,\* Catherine Pilorge, MD, PhD,\* Priscilla Amaru, MD,\* Céline Sarfati, PT,† and François Stéphan, MD, PhD\*

Anaesth Analg 2021

## Majoration de la posologie de curares groupe TOF

**Table 3. Primary Outcome: Atracurium Dose Throughout Neuromuscular Blockade**

Characteristics	C + TOF Group	C Group	P
Patients, n	38	39	
Cumulative atracurium dose, mg/kg/h	1.06 (0.75–1.30)	0.65 (0.60–0.89)	<.001
Atracurium dose day 1, mg/kg/h	0.86 (0.64–1.17)	0.68 (0.61–0.82)	
N pts	38	39	
Atracurium dose day 2, mg/kg/h	1.02 (0.67–1.32)	0.65 (0.61–0.75)	
N pts	36	38	
Atracurium dose day 3, mg/kg/h	1.00 (0.73–1.20)	0.68 (0.58–0.93)	
N pts	23	23	
Atracurium dose day 4, mg/kg/h	1.07 (0.90–1.28)	0.78 (0.66–0.94)	
N pts	15	14	

Mortalité 22% groupe clinique 27% groupe TOF (P = NS)

Durée de VM? DV?

Jugement Clinique/2h (suffisant?)

Evaluation de l'Atracurium (idem cisatracurium ?)

### Plus généralement

Interactions médicamenteuses nombreuses des curares

# Curares au cours du SDRA: POUR QUI ?

---

**ACURASYS**

339 patients  
**P/F<150 sous PEP≥5 cm H2O**

Papazian et al. NEJM 2010

Cisatracurium 48h vs. placebo (sédation profonde dans les 2 groupes)

ACURASYS

339 patients  
P/F < 150 sous PEP ≥ 5 cm H<sub>2</sub>O

Papazian et al. NEJM 2010

Cisatracurium 48h vs. placebo (sédation profonde dans les 2 groupes)

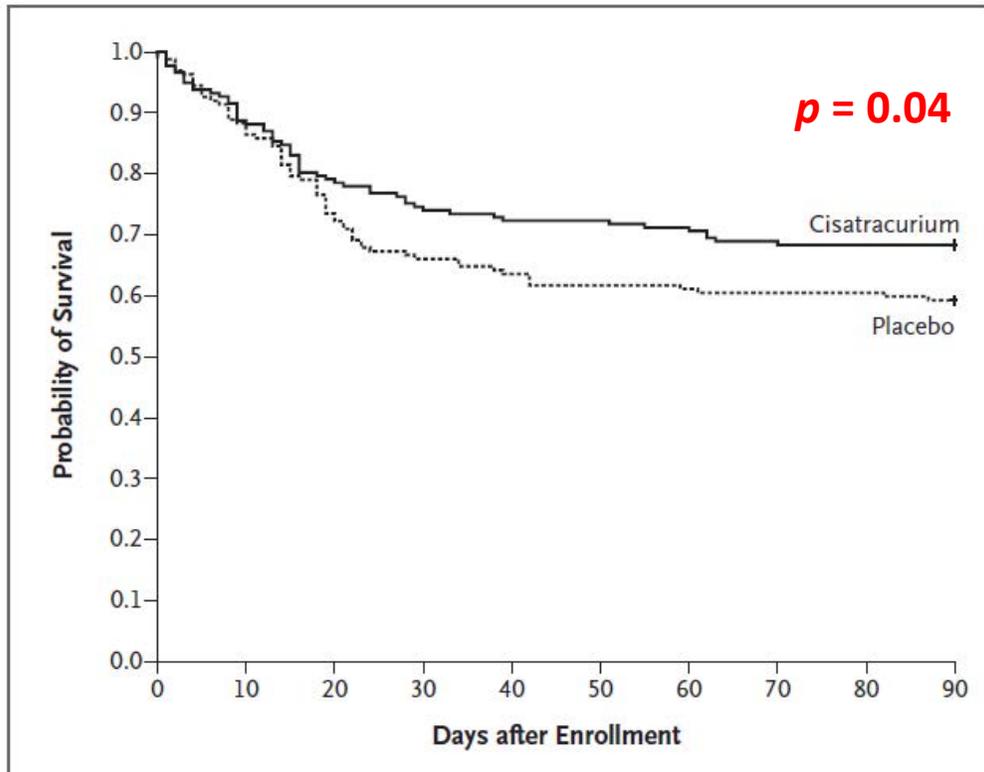
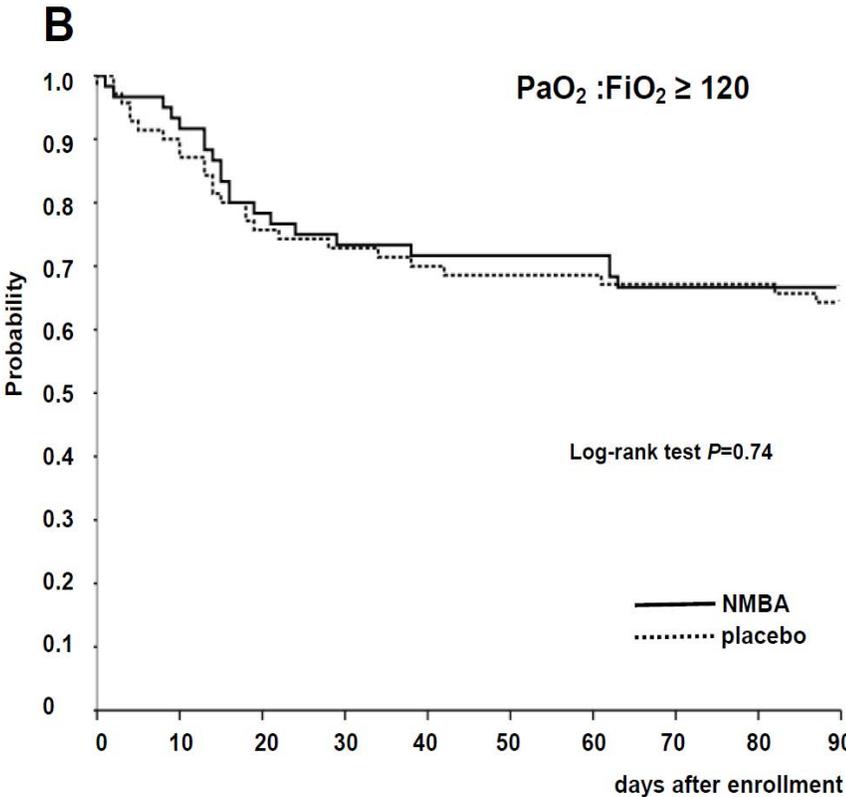
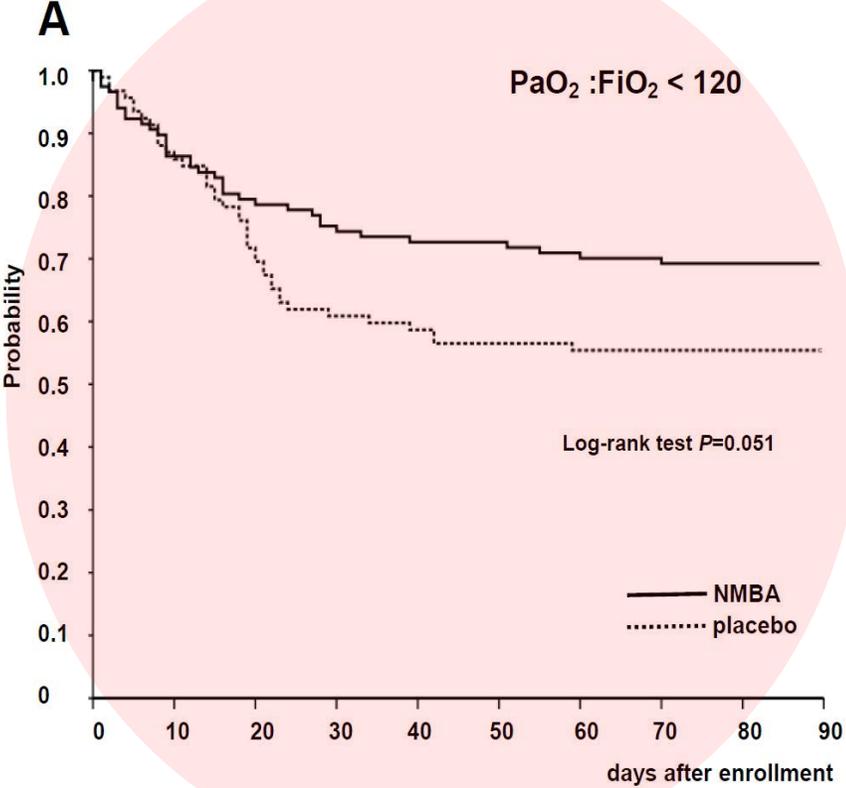


Figure 2. Probability of Survival through Day 90, According to Study Group.

### PaO2/FiO2 < 120

### PaO2/FiO2 > 120



**ROSE**

SDRA P/F <150 PEP ≥ 8 cm H<sub>2</sub>O

Cisatracurium 48h vs. sédation légère 500 patients par bras

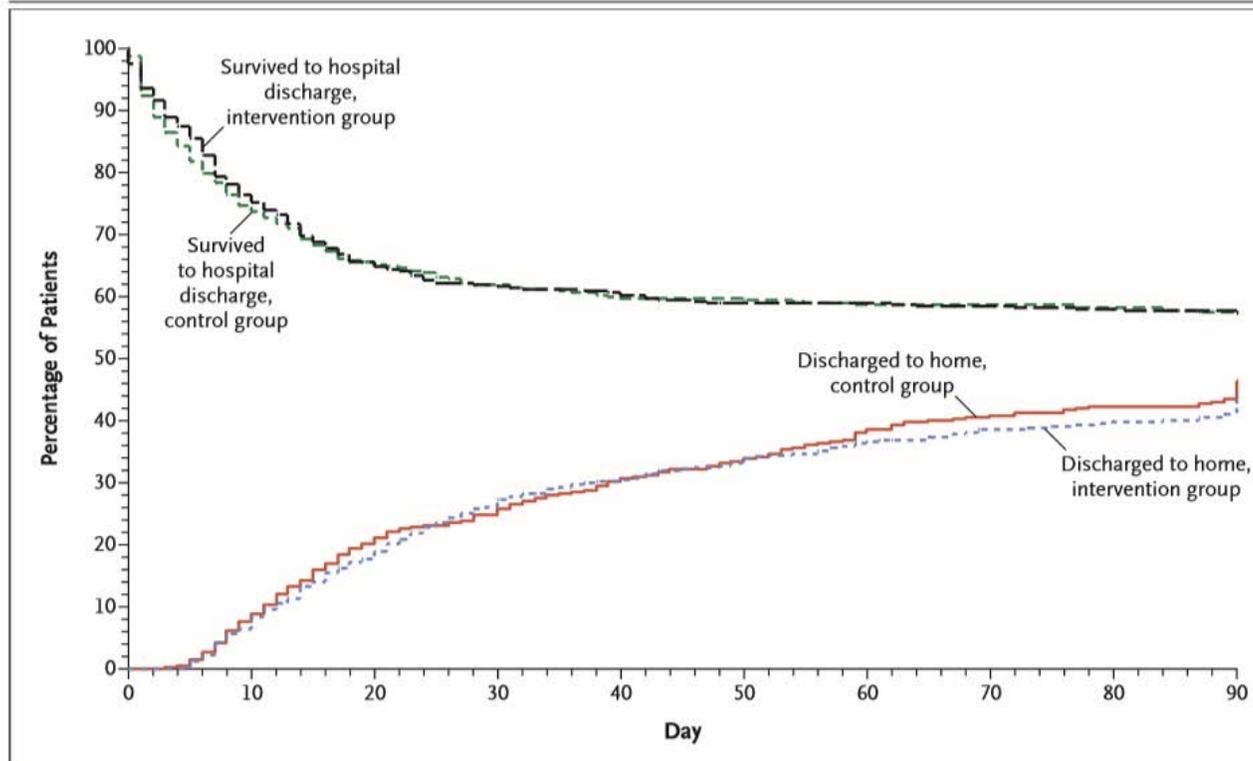
Moss et al. NEJM 2019

SDRA P/F <150 PEP ≥ 8 cm H<sub>2</sub>O

Moss et al. NEJM 2019

Cisatracurium 48h vs. sédation légère 500 patients par bras

ROSE



**Figure 3.** Patients Who Survived to Hospital Discharge and Were Discharged Home during the First 90 Days after Randomization.

The period of hospitalization included transfer to other health care facilities.

## ACURASYS

Délai médian du diagnostic de SDRA à l'inclusion  
16 heures

Réglage de la **PEP**

Table FiO<sub>2</sub> PEP étude ARMA

- PEP médiane 9 cmH<sub>2</sub>O

Posture en **Décubitus Ventral**

- Bras contrôle: 29%
- Bras cisatracurium: 28%

## ROSE

Délai médian du diagnostic de SDRA à l'inclusion  
7 heures

**OPTIMISATION sédation et VM avant inclusion ?**

Réglage de la **PEP**

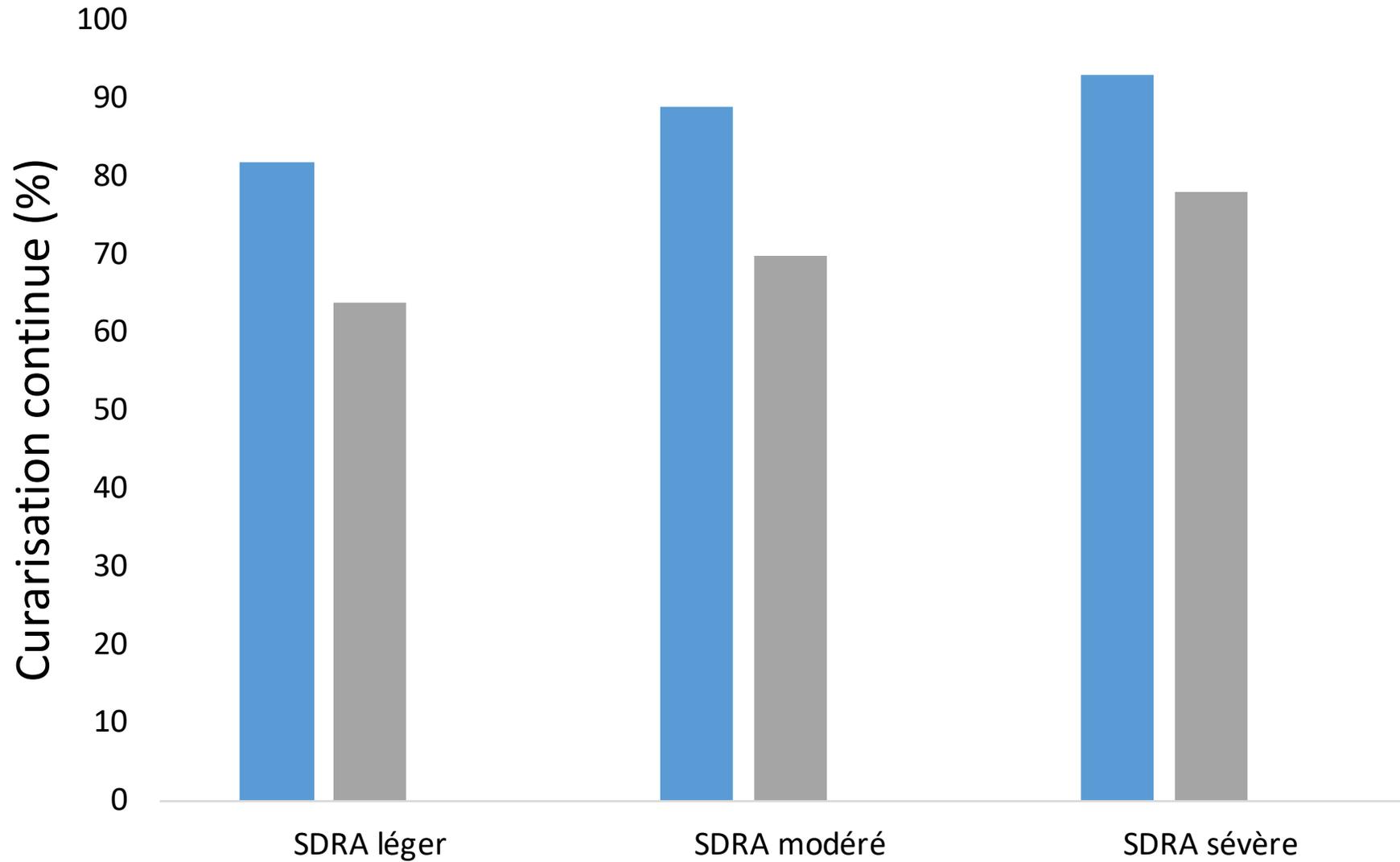
Etude EXPRESS bras PEP haute

- PEP médiane 12,6 cmH<sub>2</sub>O

Posture en **Décubitus Ventral**

- Bras contrôle: 14,9%
- Bras cisatracurium: 16,8%



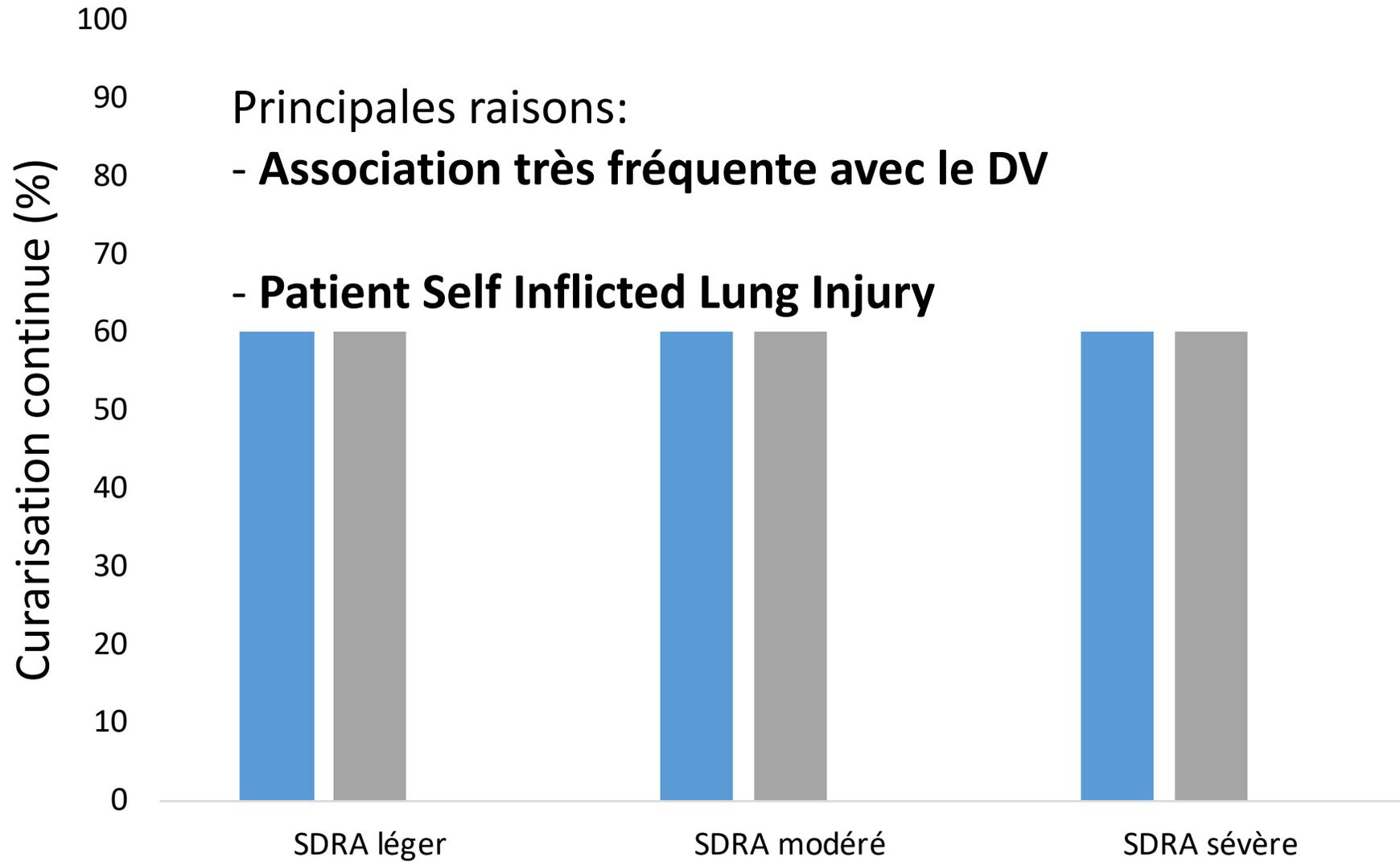


Schmidt et al. Intensive Care Med 2020

■ COVID ICU

■ SPANISH ICU

Ferrando et al. Intensive Care Med 2020



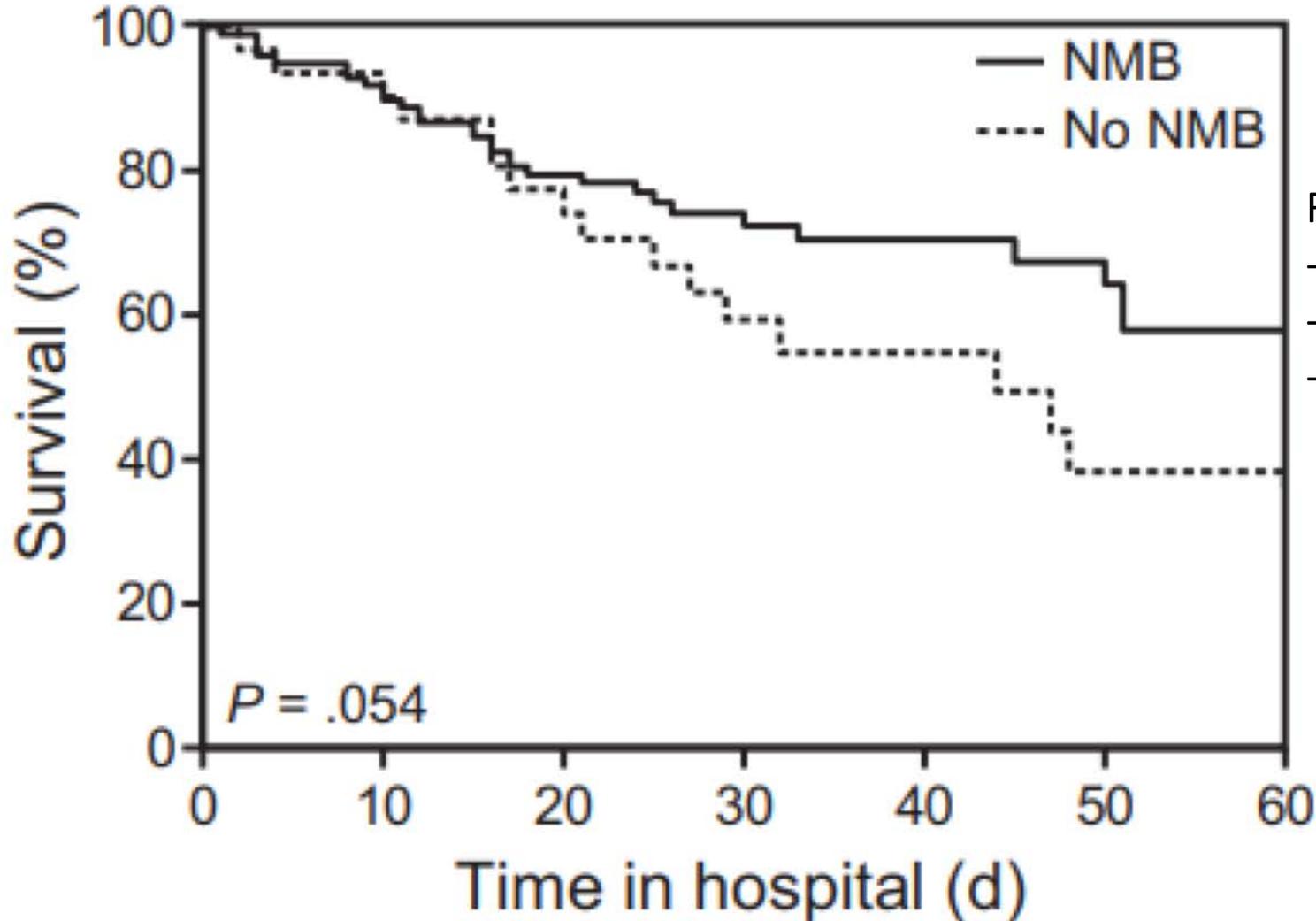
# Lower Driving Pressure and Neuromuscular Blocker Use Are Associated With Decreased Mortality in Patients With COVID-19 ARDS

Respir Care 2022

Bo Young Lee, Song-I Lee, Moon Seong Baek, Ae-Rin Baek, Yong Sub Na, Jin Hyoung Kim, Gil Myeong Seong, and Won-Young Kim

7 centres coréens  
Mortalité 37%  
P/F médian 117  
16% de DV

**Curares = meilleur contrôle du Vt**



- Facteurs protecteurs :
- Driving pressure
  - Mechanical power
  - Curares

RESEARCH

Open Access



# Early short course of neuromuscular blocking agents in patients with COVID-19 ARDS: a propensity score analysis

Gianluigi Li Bassi<sup>1,2,3,4,5,6\*</sup> , Kristen Gibbons<sup>7†</sup>, Jacky Y. Suen<sup>1,2</sup>, Heidi J. Dalton<sup>8</sup>, Nicole White<sup>4</sup>, Amanda Corley<sup>1,2</sup>, Sally Shrapnel<sup>2,9</sup>, Samuel Hinton<sup>2</sup>, Simon Forsyth<sup>2</sup>, John G. Laffey<sup>10</sup>, Eddy Fan<sup>11</sup>, Jonathon P. Fanning<sup>1,2,5,6</sup>, Mauro Panigada<sup>12</sup>, Robert Bartlett<sup>13</sup>, Daniel Brodie<sup>14</sup>, Aidan Burrell<sup>15</sup>, Davide Chiumello<sup>16,17</sup>, Alyaa Elhazmi<sup>18</sup>, Mariano Esperatti<sup>19</sup>, Giacomo Grasselli<sup>11,17</sup>, Carol Hodgson<sup>15</sup>, Shingo Ichiba<sup>20</sup>, Carlos Luna<sup>21</sup>, Eva Marwali<sup>22</sup>, Laura Merson<sup>23</sup>, Srinivas Murthy<sup>24,25</sup>, Alistair Nichol<sup>15,26,27</sup>, Mark Ogino<sup>28</sup>, Paolo Pelosi<sup>29,30</sup>, Antoni Torres<sup>3,31</sup>, Pauline Yeung Ng<sup>32</sup> and John F. Fraser<sup>1,2,3,4,5,6</sup> on behalf of The COVID-19 Critical Care Consortium

1953 patients, 244 centres

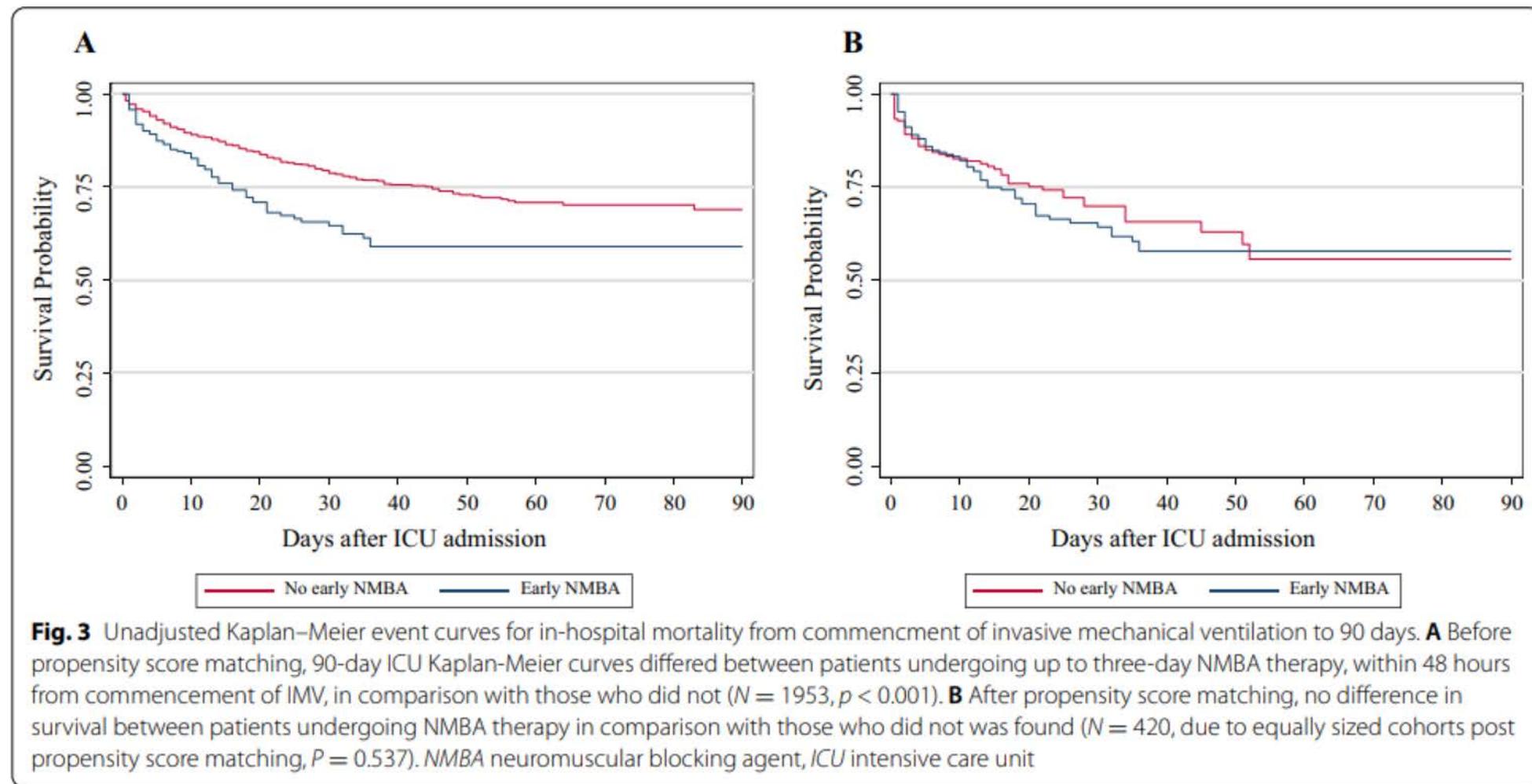
P/F<150 mmHg dans les 48 h du début de la VM

Score de propension

Comparaison curarisation précoce et de courte durée (48-72h)

vs pas de curares

Mortalité à J90



# Quelques résultats étonnants

**Table 3** Intensive care unit clinical management in patients who received or did not receive neuromuscular blocking agents (NMBAs)

Parameter	Unmatched cohort (N = 1953)		Propensity score-matched cohort (N = 420)	
	Control (N = 1711)	NMBA treatment (N = 242)	Control (N = 210)	NMBA treatment (N = 210)
Vasopressor/Inotropic support <i>n</i> (%)	1556 (90.9%)	197 (81.4%)	180 (85.7%)	175 (83.3%)
Antibiotics <i>n</i> (%)	1629 (97.4%)	219 (96.5%)	194 (94.2%)	192 (96.5%)
Any antiviral <i>n</i> (%)	1399 (82.8%)	160 (70.5%)	154 (73.7%)	142 (71.7%)
Remdesivir <i>n</i> (%)	270 (16.1%)	38 (16.2%)	39 (18.8%)	34 (16.6%)
Use of corticosteroids (%)	364 (21.3%)	48 (19.8%)	48 (22.9%)	40 (19.0%)
Continuous renal replacement therapy <i>n</i> (%)	16 (0.9%)	11 (4.5%)	1 (0.5%)	10 (4.8%)
Vasoactive drugs <i>n</i> (%)	1483 (89.6%)	185 (81.1%)	178 (86.8%)	163 (81.5%)
Cardiac-assist devices <i>n</i> (%)	1 (0.1%)	4 (1.7%)	0 (0.0%)	3 (1.4%)
ECMO <i>n</i> (%)	132 (7.7%)	36 (14.9%)	14 (6.7%)	35 (16.7%)
Prone positioning <i>n</i> (%)	148 (8.6%)	52 (21.5%)	22 (10.5%)	46 (21.9%)
Use of iNO <i>n</i> (%)	2 (0.1%)	4 (1.7%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)
Use of recruitment maneuvers <i>n</i> (%)	11 (0.6%)	20 (8.3%)	3 (1.4%)	19 (9.0%)
Pneumothorax <i>n</i> (%)	208 (12.4%)	22 (9.6%)	19 (9.6%)	21 (10.4%)
Duration of mechanical ventilation (days) median (IQR)	2 (2–4)	4 (3–13)	2 (2–10)	4 (3–13)
Duration of ICU stay (days) median (IQR)*	19 (10–34)	16 (8–27)	16 (8–29)	16 (8–27)
Time from ICU admission to death (days) median (IQR)	12 (6–23)	11 (5–18)	8 (2–22)	11 (4–19)
Time from commencement of MV to death (days) median (IQR)	9 (4–20)	10 (2–16)	5 (1–17)	9 (2–18)

NMBA treatment was defined as at least 2 days of continuous use of NMBAs or up to 3 days, within 48 h from commencement of IMV

IMV, invasive mechanical ventilation; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; iNO, inhaled nitric oxide

SDRA modéré/sévère confirmé après optimisation?

**RAPID PRACTICE GUIDELINES**

# Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline



Waleed Alhazzani<sup>1,2\*</sup> , E. Belley-Cote<sup>2</sup>, M. H. Møller<sup>3</sup>, D. C. Angus<sup>4</sup>, L. Papazian<sup>5,6</sup>, Y. M. Arabi<sup>7</sup>, G. Citerio<sup>8,9</sup>, B. Connolly<sup>10</sup>, L. Denehy<sup>11</sup>, A. Fox-Robichaud<sup>2</sup>, C. L. Hough<sup>12</sup>, J. H. Laake<sup>13</sup>, F. R. Machado<sup>14</sup>, M. Ostermann<sup>15</sup>, T. Piraino<sup>16,17</sup>, S. Sharif<sup>18</sup>, W. Szczeklik<sup>19</sup>, P. J. Young<sup>20</sup>, A. Gouskos<sup>21</sup>, K. Kiedrowski<sup>21</sup> and K. E. A. Burns<sup>1,17,22</sup>

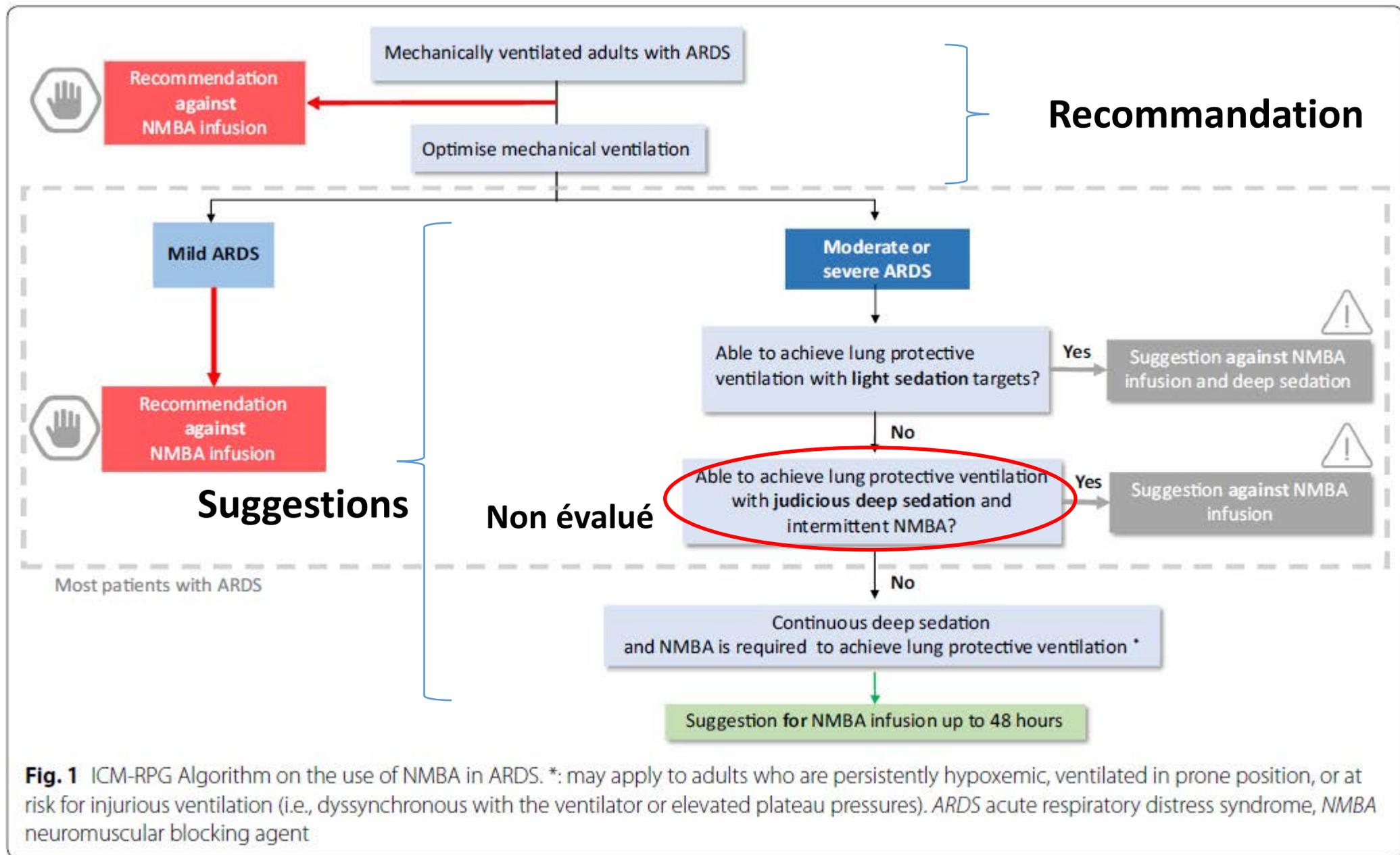
*Intensive Care Med* (2020) 46:2357–2372  
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06297-8>

**REVIEW**

# Myorelaxants in ARDS patients



Sami Hraiech<sup>1,2</sup>, Takeshi Yoshida<sup>3</sup>, Djillali Annane<sup>4</sup>, Abhijit Duggal<sup>5</sup>, Vito Fanelli<sup>6</sup>, Arnaud Gacouin<sup>7</sup>, Leo Heunks<sup>8</sup>, Samir Jaber<sup>9</sup>, Peter D. Sottile<sup>10</sup> and Laurent Papazian<sup>1,2\*</sup> 



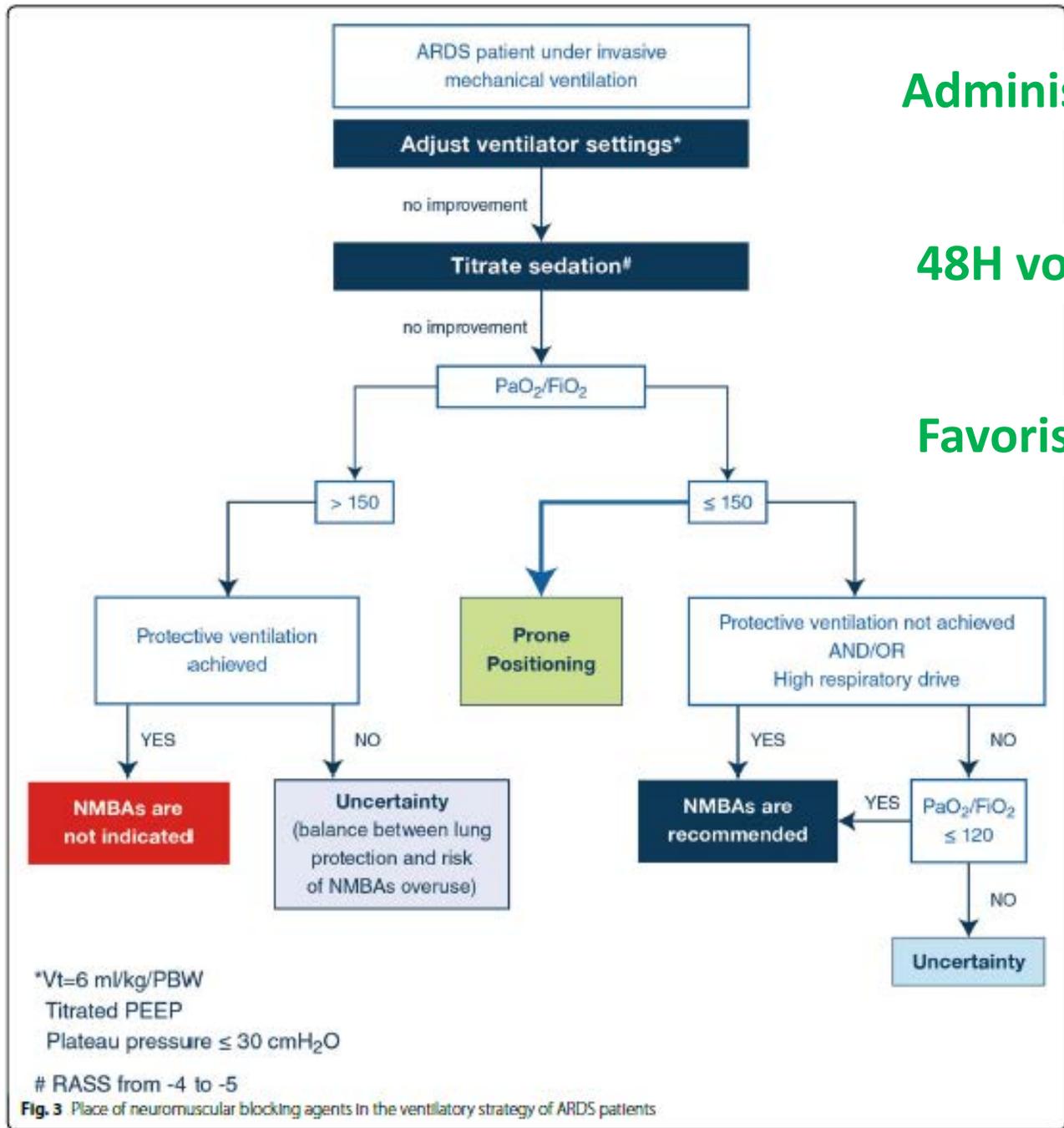


Fig. 3 Place of neuromuscular blocking agents in the ventilatory strategy of ARDS patients

Administration phase aigue

48H voire moins

Favoriser la VS après l'arrêt

## PRONE & RELAX (PHRC-N 2021)

**SDRA avec  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$  sous  $\text{FiO}_2 \geq 60 \%$  et  $\text{PEP} \geq 8 \text{ cm H}_2\text{O}$**

2 bras: **DV et curares systématiques** ou **DV sans curare** (curarisation de sauvetage)

50 Réanimations, 982 patients

Objectif principal et CJP: **mortalité à J28**



The image shows a screenshot of the ESICM website. The top navigation bar includes the ESICM logo (European Society of Intensive Care Medicine), a search bar, and social media icons for Facebook, LinkedIn, and Twitter. The main navigation menu lists: ESICM, Events, Resources, Journals, Research, Education, and Patient and Family. Below the navigation, the breadcrumb trail reads: HOME > RESOURCES > GUIDELINES & CONSENSUS STATEMENTS. The main heading is 'Guidelines & Consensus Statements' in large white text on a dark blue background. A faint ECG line is visible in the background of the page.

**ESICM Consensus on ARDS:** updated definition, phenotypes, and management strategies. The co-chairs are Carolyn Calfee (University of California, San Francisco, United States), Luigi Camporota (St Thomas Hospital, London, United Kingdom), Giacomo Grasselli (University of Milano, Italy).

**Merci de votre attention**

