

Atteintes NeuroMusculaires Acquises en Réanimation (A.N.M.A.R.)

Benoît PLAUD

Département d'Anesthésiologie - Réanimation - Urgences

Fondation Adolphe de Rothschild

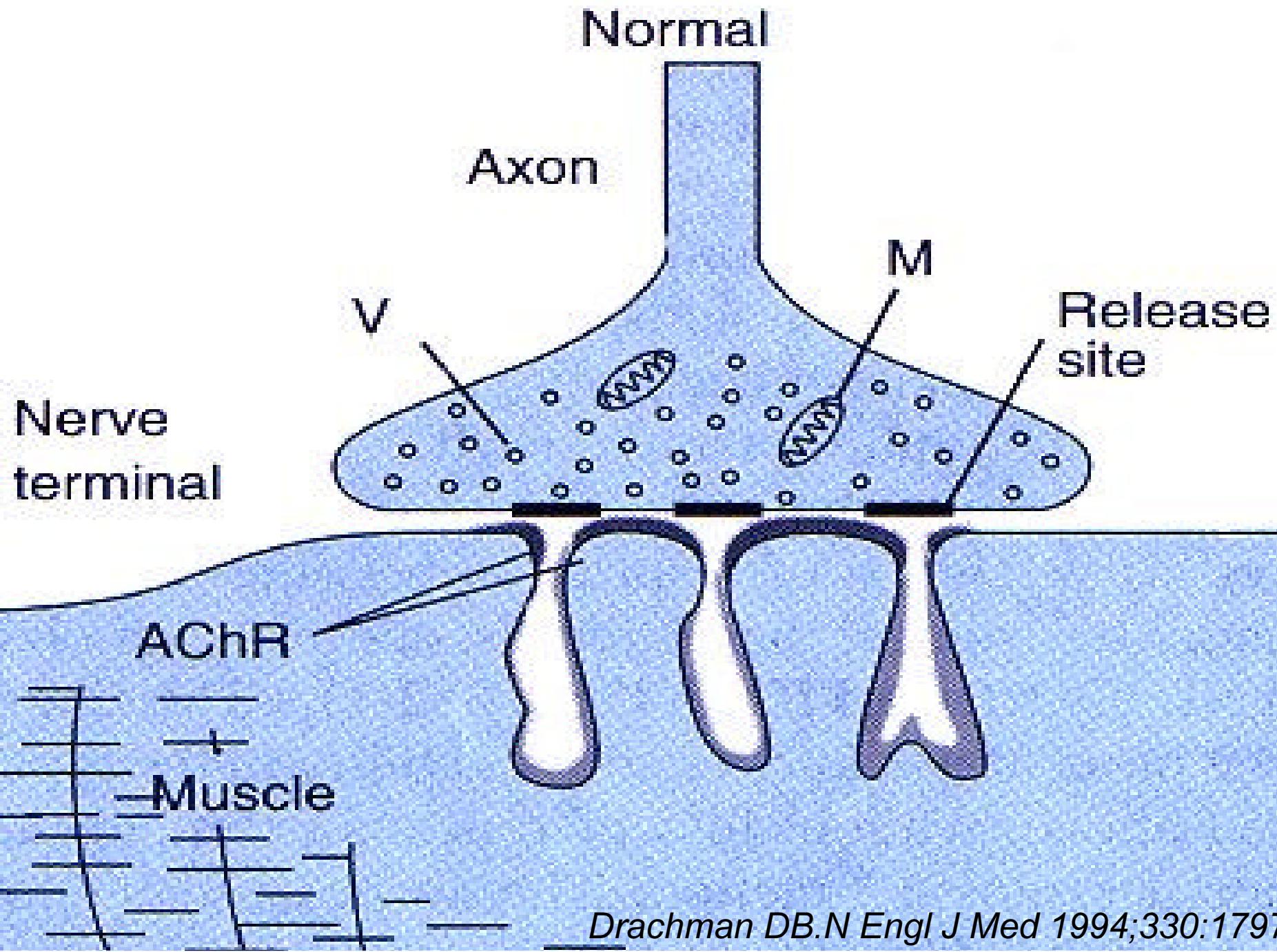
75019 Paris

Objectifs

- Définir et reconnaître une A.N.M.A.R.
- Préciser la fréquence, identifier des facteurs de risque et le rôle éventuel de certains médicaments dans le genèse de ces pathologies
- Conséquences (morbidité, mortalité)
- Orientations et recommandations thérapeutiques

A.N.M.A.R. : définition générale

Pathologies du système nerveux péphérique apparaissant en dehors de tout antécédent neurologique au cours d'un séjour en réanimation.



A.N.M.A.R. : classification

- Atteinte du neurone périphérique
 - polyneuropathie de réanimation
(critical illness polyneuropathy)
- Atteinte de la transmission neuromusculaire
 - transmission du message nerveux
 - » curarisation prolongée
 - récepteur à l'acétylcholine (RnAch)
 - » dérégulation du récepteur nicotinique ("up & down regulation")
- Atteinte musculaire
 - myopathies de réanimation

A.N.M.A.R. : le 1^{er} cas

Femme de 24 ans hospitalisée pour état de mal asthmatique nécessitant la VM :

- Forte dose d'hydrocortisone pendant 8 J
- Pancuronium de façon intermittente
- Amélioration respiratoire mais sevrage impossible
- A l'examen clinique : quadriplégie isolée
- EMG : tracé de type myogène
- Récupération fonctionnelle incomplète à 2 mois

MacFarlane et coll. Lancet 1977;2(8038):615

A.N.M.A.R. : littérature dense mais confuse

- Cas cliniques rapportés
 - Études rétrospectives
 - Revues générales
- } > 100
-
- Études prospectives : n = 10

A.N.M.A.R. : études prospectives

- Nombre total de patients : 337
- Patients présentant une A.N.M.A.R. : 169
- Trois études avaient une évaluation clinique initiale
 - ✓ *Kupfer et coll. Ann Intern Med 1992;117:484-6*
 - ✓ *Douglass et coll. Am Rev Respir Dis 1992;146:517-9*
 - ✓ *Berek et coll. Intensive Care Med 1996;22:849-55*
 - ✓ *De Jonghe et coll. JAMA 2002;288:2859-67*
- Type de patients :
 - ✓ VM > 5 - 7 jours (3)
 - ✓ Sepsis ou S.D.M.V. (4)
 - ✓ Asthme (1)
 - ✓ Exposition aux curares (2)
 - ✓ Étude anatomo-pathologie (2)

A.N.M.A.R. : diagnostic

- Clinique
 - ✓ difficile en réanimation (atteinte SNC, coopération, sédation)
 - ✓ peu sensible et spécifique
- Electrophysiologique
 - ✓ Vitesses de conduction nerveuse
 - ✓ EMG
- Histologique
 - ✓ Biopsie musculaire ou neuromusculaire

A.N.M.A.R. : signes cliniques

- Signes neurologiques

- ✓ impotence fonctionnelle
- ✓ ↓ ou disparition des R.O.T.
- ✓ amyotrophie
- ✓ ± troubles sensitifs

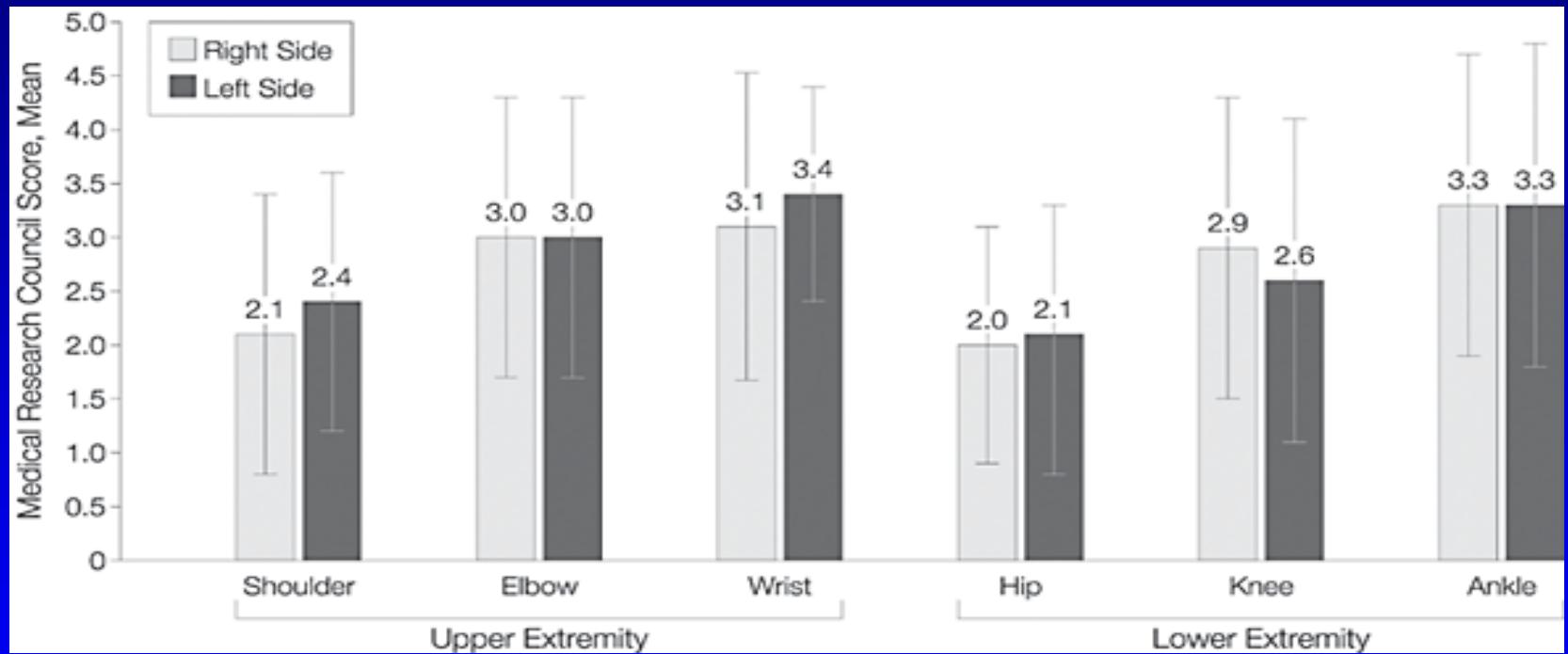
Atteinte des 4 membres
Atteinte proximale
Paires crâniennes épargnées

- Signes respiratoires

- ✓ difficultés de sevrage (+ + +)

Bolton et coll. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:1223-31

Atteinte symétrique



De Jonghe et coll. JAMA 2002;288:2859-67

Études prospectives : fréquence

Auteur	Patients	Évaluation initiale (J)	Évaluation de la fatigue n / total (%)	Fatigue + : n / total (%)
<i>Witt</i>	SDMV	28 (5 - 89)	30 / 43 (70)	15 / 30 (50)
<i>Kupfer</i>	curare	24h post curare	10 / 10 (100)	7 / 10 (70)
<i>Douglass</i>	asthme	-	25 / 25 (100)	9 / 25 (36)
<i>Berek</i>	SDMV	14 – 28	15 / 22 (68)	9 / 15 (60)
<i>De Jonghe</i>	Divers	7	95 / 95 (100)	24 / 95 (25)

Polyneuropathie de réanimation : définition

"Axonopathie essentiellement motrice, d'étiologie inconnue, d'installation rapide, survenant après une insuffisance respiratoire aiguë ayant nécessité le recours à la ventilation mécanique, dans un contexte de syndrome inflammatoire réactionnel systémique ou de dysfonctionnement multi - viscéral ".

Leijten FS et al. Clin Neurol Neurosurg 1994;96:10-19

A.N.M.A.R. : physiopathologie

- Réaction inflammatoire
→ (*SDMV, SIRS*)
- Anomalies circulatoires
→ (*hypoperfusion*)
- Anomalies métaboliques
→ (*glycémie, albuminémie*)

Mais ce ne sont que des hypothèses.

Van den Berghe et coll. N Engl J Med 2001;345:1359-67

Insulinothérapie intensive chez les patients de réanimation

	<i>Conventionnel</i> (n = 783)	<i>Intensif</i> (n = 765)	Valeur de P
Durée de séjour en réa. (J)	15	12	0,003
N (%) durée de séjour > 14 J	123 (16)	87 (11)	0,01
Durée VM (J)	12	10	0,006
N (%) durée VM > 14 J	93 (12)	57 (7,5)	0,003
N (%) E.E.R.	64 (8)	37 (5)	0,007
N (%) Septicémie	61 (8)	32 (4)	0,003
N (%) E.M.G. patho. > 2 fois	36 / 206 (19)	11 / 157 (7)	0,001

Van den Berghe et coll. N Engl J Med 2001;345:1359-67

Facteurs de risque médicamenteux

- Aminoglycosides
- Corticoïdes
- Curares

De Jonghe et coll. JAMA 2002;288:2859-67

Facteurs de risque "patients"

- Durée de la ventilation mécanique
- Durée de l'atteinte multi systémique ($n > 2$)
- Femmes

De Jonghe et coll. JAMA 2002;288:2859-67

Myopathie de réanimation

- Souvent intriquée avec une atteinte neurogène
- Clinique assez superposable avec la PNR
- L'EMG et la biopsie aident à les différencier
- Autres facteurs impliqués:
 - Dénutrition
 - Immobilisation
 - Responsabilité de certains médicaments
 - » corticoïdes (perte des filaments épais de myosine)
 - » curares

Gouin F et al. SFAR 1995;417

Curares et A.N.M.A.R.

- "Ils sont responsables de toutes les complications neuromusculaires en réanimation"
- "Leur utilisation en réanimation ne pose aucun problème"

...

Curarisation prolongée en réanimation

- Pancuronium

Vandenbrom RAG et al. Anesthesiology 1988;69:996-7

Rossiter A et al. Crit Care Med 1991;19:1583-7

Giostra E et al. Chest 1994;106:210-20

- Vécuronium

Segredo V et al. Anesthesiology 1990;72:566-70

Margolis BD et al. Chest 1991;100:877-8

Segredo V et al. N Engl J Med 1992;327:524-8

- Atracurium

Meyer KC et al. Anesth Analg 1994;78:772-4

Walting SM et al. Crit Care Med 1994;22:884-93

Tousignant C et al. Can J Anaesth 1995;42:224-7

Curarisation prolongée en réanimation

- Vécuronium > 48 h, monitorage Td4 (n = 16)
- Curarisation prolongée (T1 > 2h) : n = 7
- Facteurs associés :
 - ✓ Sexe féminin
 - ✓ Insuffisance rénale
 - ✓ Acidose métabolique
 - ✓ Hypermagnésémie
 - ✓ Concentration de 3-OH vécuronium

Segredo et coll. N Engl J Med 1992;327:524-8

Conséquences de la curarisation prolongée en réanimation

Variable	Cas				Témoins				P
	n	médiane	moy. ± ET	n	médiane	moy. ± ET			
Durée séjour en réa. après curare (J)	10	42	58 ± 51	10	4	8 ± 8			0,001
Durée VM après curare (J)	10	42	68 ± 60	10	8	11 ± 10			0,001
Complications (sepsis), n (%)	4 (40)	-	-	0 (0)	-	-			0,02
Décès n (%)	5 (50)	-	-	5 (50)	-	-			1,0
Séquelle n (%)	5 (20)	-	-	2 (20)	-	-			0,35

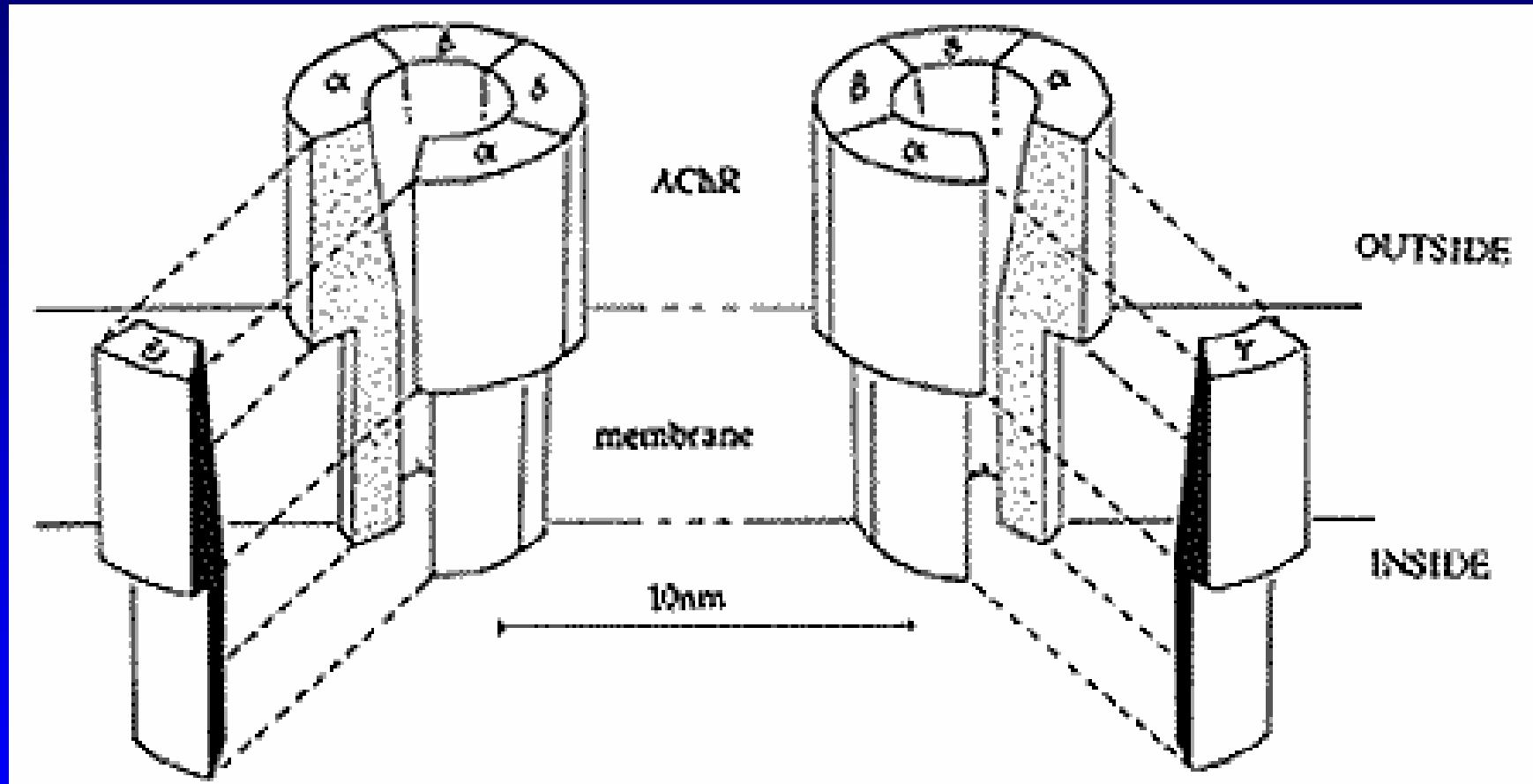
Rudis MI et al. Crit Care Med 1996;24:1749-56

Dérégulation haute du récepteur à l'acétylcholine de la jonction neuromusculaire ("*up regulation*")

- Synthèse de néorécepteurs ¹ du récepteur natif
- ↗ des récepteurs (jonction et membrane musculaire)
- Conséquences sur la pharmacodynamie des curares :
 - Non dépolarisants : ↓ de la sensibilité
 - Succinylcholine : hyperkaliémie massive

Martyn JAJ et al. Anesthesiology 1992;76:822-43

Dérégulation haute



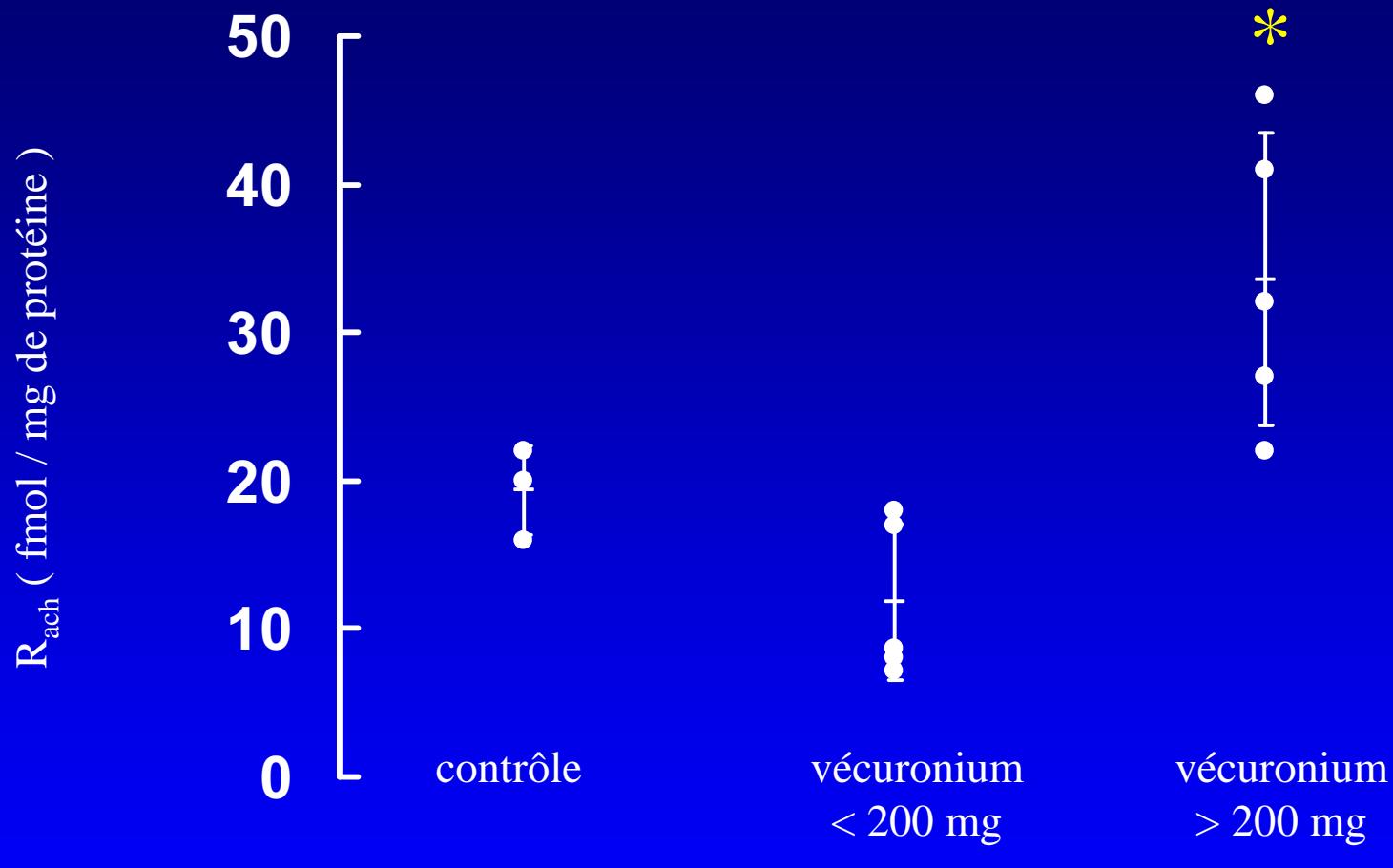
Martyn JAJ et al. Anesthesiology 1992;76:822-43

Dérégulation haute du récepteur à l'Acétylcholine de la jonction neuromusculaire

- Syndrome de dénervation par lésion du motoneurone :
 - ➔ Centrale : intracérébrale, médullaire
 - ➔ Périphérique : neuropathie, section nerveuse
- Lésion musculaire : brûlures, infection
- Immobilisation prolongée
- Utilisation prolongée de curares non dépolarisants
- Traitement anti-comitital

Martyn JAJ et al. Anesthesiology 1992;76:822-43

Densité de RnAch en fonction de la dose de vécuronium



* : P < 0,05 vs contrôle et < 200 mg

Dodson BA et al. Crit Care Med 1995;23:815-21

DESARC réanimation

Conséquences cliniques de cette dérégulation

- Utilisation d'agonistes partiels type succinylcholine =
Hyperkaliémie brutale et grave

Gronert GA et al. Anesthesiology 1975;43:89-99

Martyn JAJ et al. Anesthesiology 1992;76:822-43

Fung Dl et al. Anesthesiology 1991;75:650-3

Biccard BM et al. Anaesthesia 1998;26:590-600

- Résistance à l'action des CND : à des besoins

Coursin DB et al. Anesth Analg 1989;69:518-21

Martyn JAJ et al. Anesthesiology 1992;76:822-43

Callanan DL. Anesth Analg 1985;64:1126-8

Arrêt cardiaque après succinylcholine

- Mortalité en cas de dérégulation haute :
✓ 11 %
- Mortalité en cas de rhabdomyolyse :
✓ 30 %
- La succinylcholine est définitivement contre-indiquée dans ces situations.

Gronert. Anesthesiology 2001;94:523-9

Arrêt cardiaque après succinylcholine

Dérégulation haute	Arrêts cardiaques (n)	Décès (n)
brûlés	28	1
trauma. Musc.	4	0
dénervations	17	2
neuropathies de réa.	16	3
divers	7	2
TOTAL	72	8

Contre - indications absolues à la succinylcholine

- Antécédent personnel ou familial d'HM
- Fragilité musculaire : myopathie, myotonie
- Hyperkaliémie ou situations à risque d'hyperkaliémie :
 - ✓ Brûlures étendues
 - ✓ Paraplégie, hémiplégie, dénervation (> 48 h)
 - ✓ Tétanos
- Allergie documentée aux curares
- Déficit en pseudocholinestérases

Plaud et coll. Ann Fr Anesth Réanim 2002;21:247-8

A.N.M.A.R. : diagnostic différentiel

- Atteinte du neurone périphérique
 - ➔ Syndrome de Guillain et Barré
 - ➔ Neuropathie axonale motrice aiguë
 - ➔ Porphyrie aiguë intermittente
- Atteinte de la transmission neuromusculaire
 - ➔ Myasthénie
 - ➔ Syndrome de Lambert - Eaton, botulisme
- Atteinte musculaire
 - ➔ Myopathies

Case records of the MGH. N Engl J Med 1997;3366:1079-88

Conséquences

- ↑ durée de ventilation mécanique
- ↑ durée de séjour
- Infections nosocomiales
- Séquelles fonctionnelles
- ↑ Mortalité
- ↑ Coûts

G.R.E.N.E.R. Intensive Care Med 1998;24:1242-50

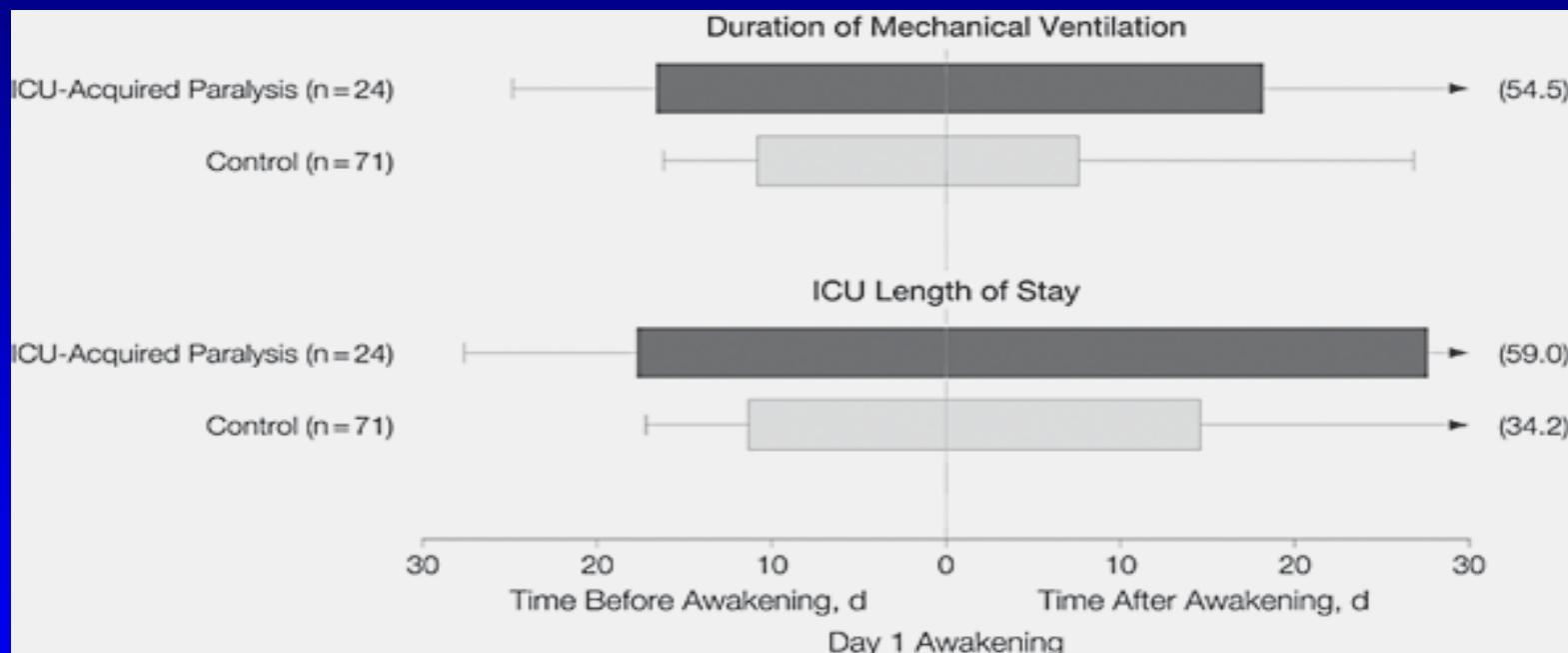
Etudes prospectives : durée de la ventilation mécanique

Auteur	Patients	Durée (J) tous patients	Durée (J)	Durée (J)
			A.N.M.A.R. -	A.N.M.A.R. +
Douglass	asthme	6,6 ± 6,6	3,1 ± 3,1	12,9 ± 6,6 *
Leijten	VM > 7 J	-	20 (8 - 49)	25 (8 - 109) *
Leijten	VM > 7 J	-	17 (2 - 68)	28 (7 - 96)

* : P < 0,05 vs A.N.M.A.R. -

G.R.E.N.E.R. Intensive Care Med 1998;24:1242-50

Durée de la VM

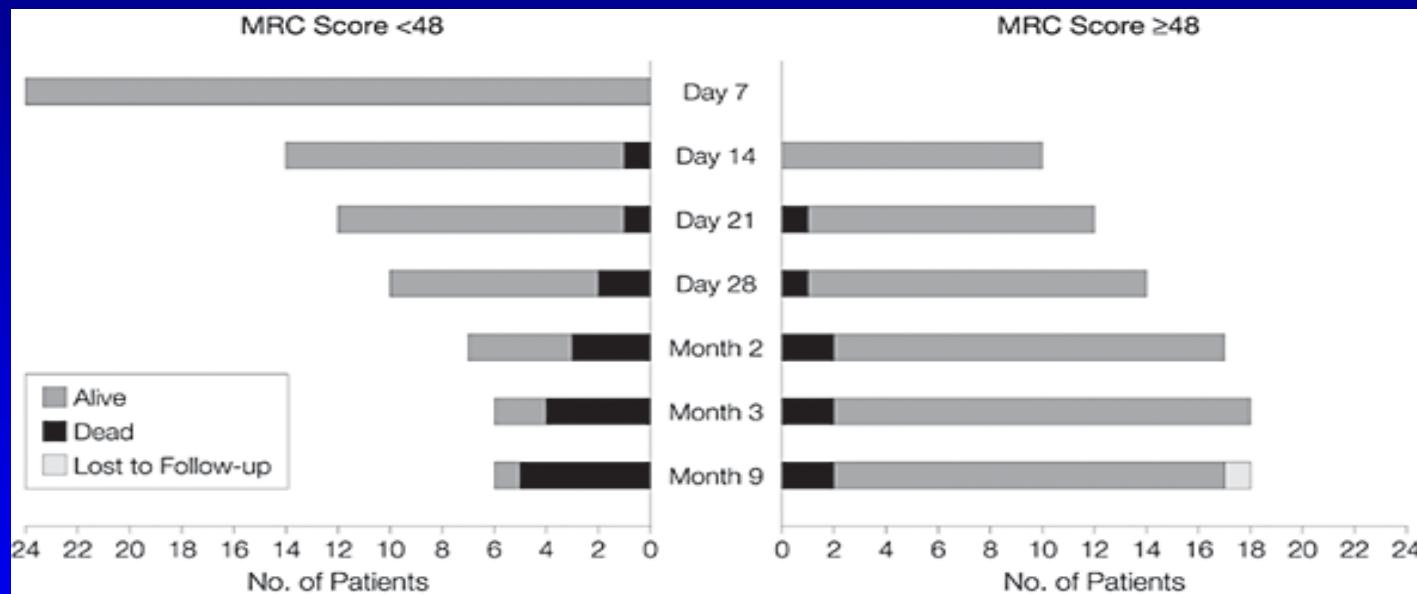


De Jonghe et coll. JAMA 2002;288:2859-67

Etudes prospectives : séquelles

Auteur	Patients	Durée suivi	Séquelle +	Gravité	Durée Σ
			n / total (%)	S / M / F	
<i>Kupfer</i>	curare	-	-	-	24 - 72 h (2)
					5 jours - 6 mois (5)
<i>Coakley</i>	SDMV	sortie réa.	18 / 18 (100)	9 / 5 / 4	-
<i>Leijten</i>	VM > 7 J	1 an post-réa	5 / 23 (22)	-	3 jours - 1 an
<i>Berek</i>	SDMV	3 mois	6 / 15 (40)	0 / 2 / 4	-

Séquelles



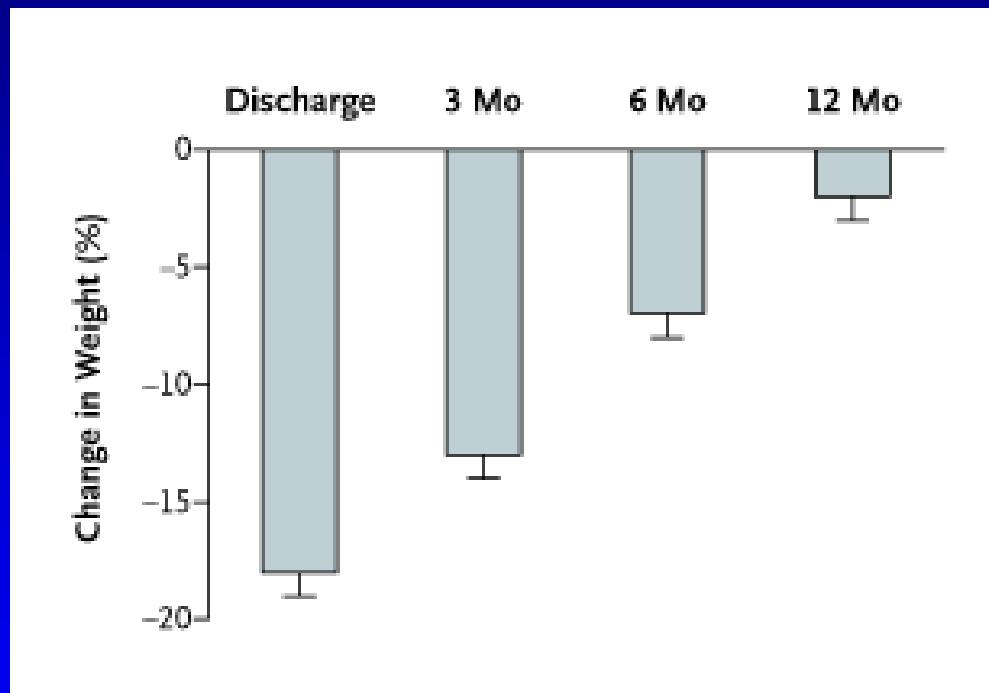
De Jonghe et coll. JAMA 2002;288:2859-67

Séquelles

- " Les patients qui ont survécu à un SDRA présentent une atteinte fonctionnelle physique jusqu'à un an après leur sortie de l'hôpital. Dans la plupart des cas cela est en rapport avec une atteinte extra-pulmonaire (fonte et fatigue musculaire)."

Herridge et coll. N Engl J Med 2003;348:683-93

Séquelles



Herridge et coll. N Engl J Med 2003;348:683-93

Séquelles

Table 3. Ability to Exercise and Return to Work and Health-Related Quality of Life among Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome during the First 12 Months after Discharge from the ICU.

Outcome	3 Months	6 Months	12 Months
Distance walked in 6 min			
No. evaluated	80*	78†	81‡
Median — m	281	396	422
Interquartile range — m	55–454	244–500	277–510
Percentage of predicted value§	49	64	66
Returned to work — no./total no. (%)¶	13/83 (16)	26/82 (32)	40/82 (49)
Returned to original work — no./total no. (%)	10/13 (77)	23/26 (88)	31/40 (78)
SF-36 score**			
Physical functioning			
Median (normal value)	35 (90)	55 (89)	60 (89)
Interquartile range	15–58	30–75	35–85
Physical role			
Median (normal value)	0 (85)	0 (84)	25 (84)
Interquartile range	0–0	0–50	0–100

Herridge et coll. N Engl J Med 2003;348:683-93

A.N.M.A.R. : prise en charge

- Traitement optimal de la maladie de base (défaillance circulatoire et respiratoire)
- Support nutritionnel
- Contrôle métabolique (glycémie)
- Critères stricts d'utilisation de certains médicaments (corticoïdes)
- A distance : physiothérapie

A.N.M.A.R. : prévention

- Réduire l'exposition à certains facteurs de risque suspectés
- Mobilisation passive
- Electro-stimulation
- Modulation de la réponse inflammatoire

Références = 0

A.N.M.A.R. : précaution

- La succinylcholine est formellement contre-indiquée chez les patients présentant une A.N.M.A.R.

Biccard BM et al. Anaesthesia 1998;26:590-600

Conclusion

- Pathologies fréquentes
- Sevrage de la VM difficile
- Clinique + EMG ± Biopsie
- Physiopathologie complexe
- Responsabilité de certains médicaments
- Bon pronostic mais séquelles possibles