

CURARISATION ET DECURARISATION

DU SOINS INFIRMIERS EN RÉANIMATION, SSPI ET URGENCES

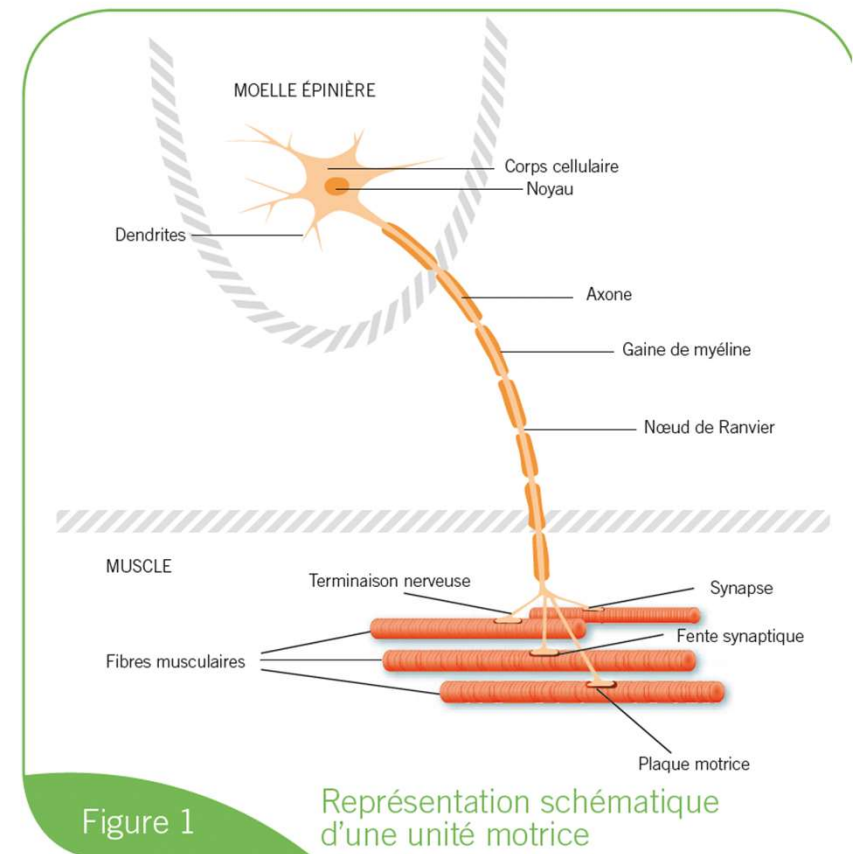
Pr karine NOUETTE-GAULAIN
Service Anesthésie Réanimation
CHU Bordeaux

PHYSIOLOGIE

ANATOMIE

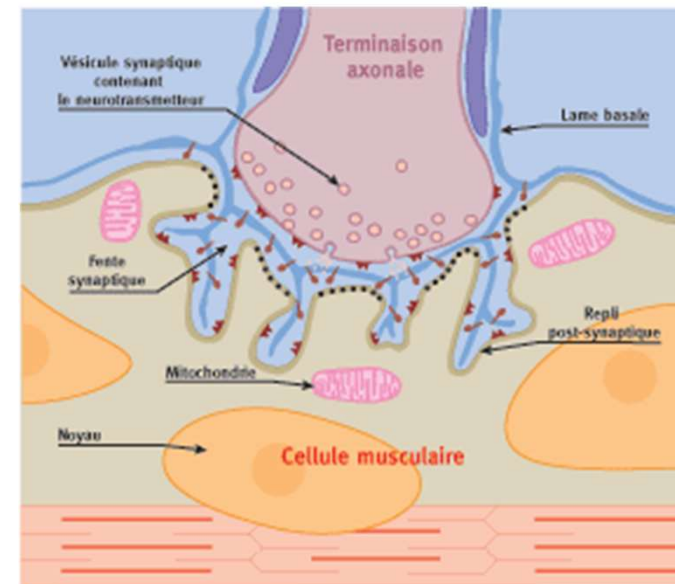
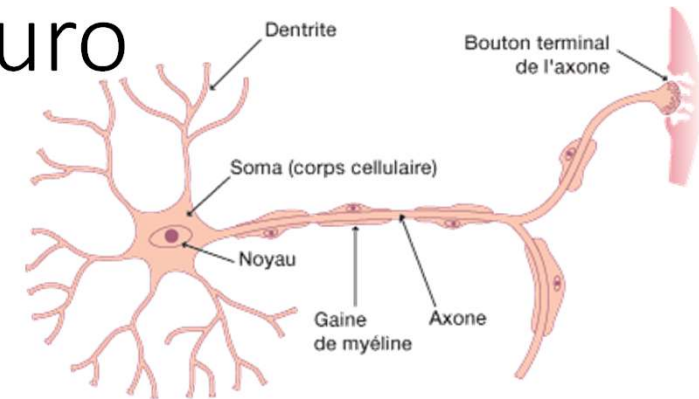
Rappel anatomique- Le nerf

- Motoneurone issu de SNC (corne antérieure de la moelle ou du cerveau
 - Corps cellulaire, noyau, centre d'activité métabolique et chimique
 - Dendrite: permettent de recevoir l'information
 - Axone: assure la liaison avec les fibres musculaires (gaine de myéline issue de cellules de Schwann et nœuds de Ranvier permettent une transmission plus rapide l'influx)
 - Synapse: niveau terminal de l'axone
 - Plaque motrice: axone + fibres musculaires

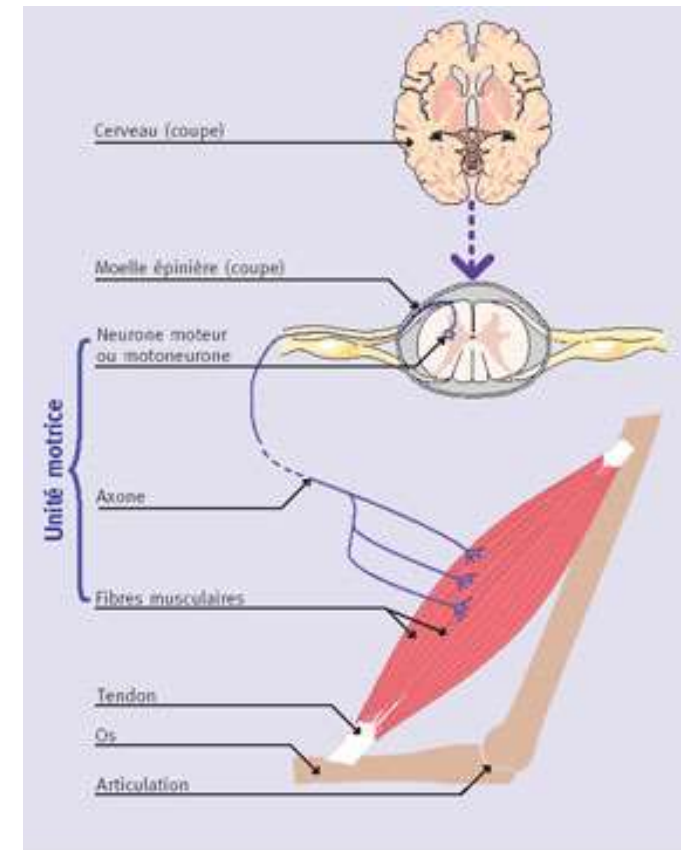


Rappel anatomique: jonction neuro musculaire

- Absence de gaine de myéline
- Plaque motrice: portion de fibre musculaire associée à une synapse
- Fente synaptique: espace situé entre le nerf et la cellule musculaire
- Présence de vésicules synaptiques: acétylcholine (glycine, GABA, sérotonine)
- Transmission neuromusculaire sous la dépendance des récepteurs nicotiniques

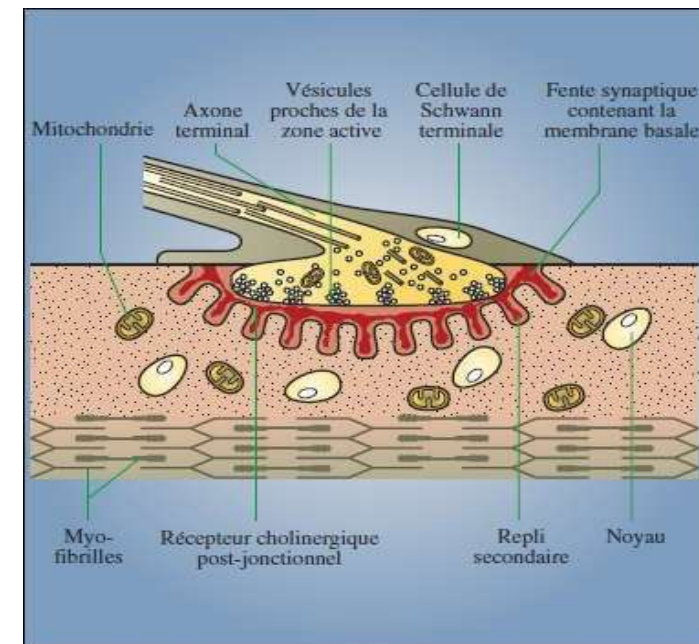


PHÉNOMÈNES ÉLECTROCHIMIQUES IMPLIQUÉS DANS LA CONTRACTION MUSCULAIRE



Jonction neuromusculaire-Plaquette motrice

- Extrémité de l'axone sans gaine de myéline
- Fente synaptique 50 nm
- Jonction neuromusculaire de forme ovale, 20-50 μm de diamètre
- Cellules de Schwann, membrane basale et filaments protéiques
- Invaginations primaires et secondaires
- Récepteurs cholinergiques nicotiniques au niveau des crêtes Fond des replis: canaux sodiques



● Figure 1 Anatomie de la jonction neuromusculaire, d'après [1]

Canaux sodique

- Sous-unité α et 2 sous-unités β_1 et β_2
- Sous-unités α et β_1 sont trans-membranaires, β_2 est sur le versant extra-cellulaire
- Canal ionique formé par α ; les β jouent un rôle dans l'ouverture, la fermeture et la stabilisation du canal en position active

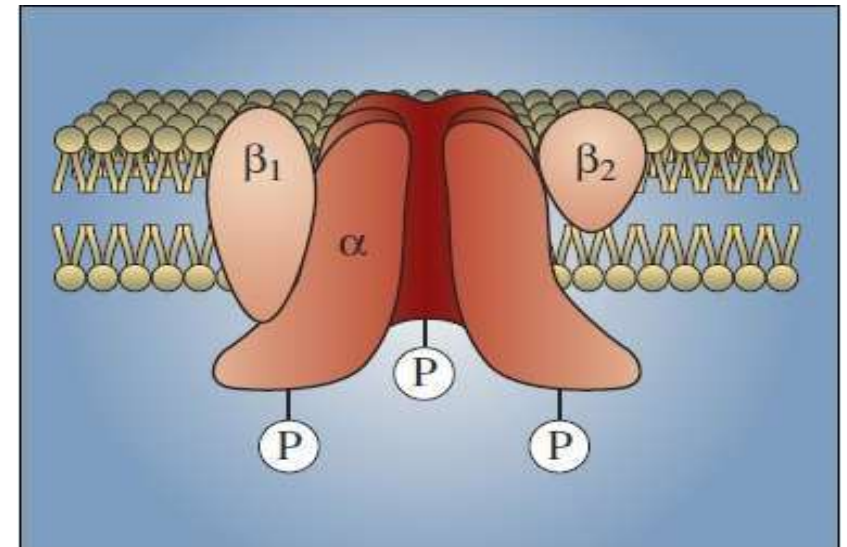
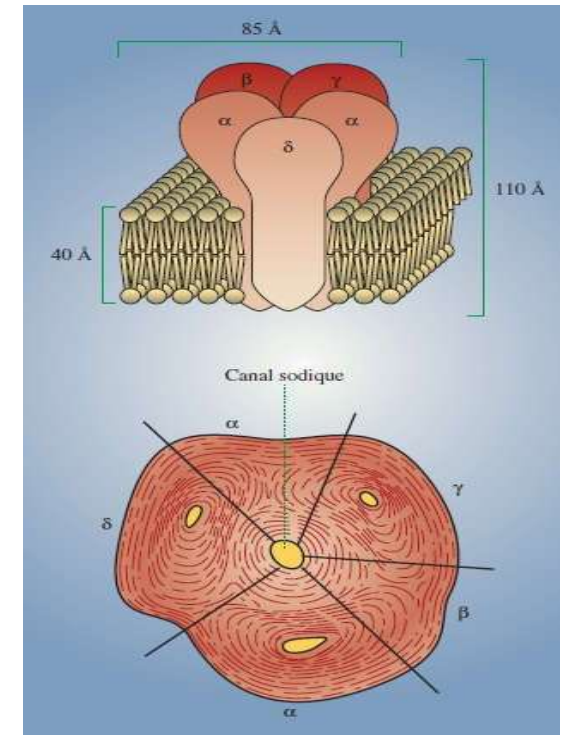


Figure 3 Représentation schématique du canal sodique

Récepteur cholinergique

- Super famille des récepteurs-ligand dépendant avec canal ionique
 - Sous-unités protéiques en rosette avec pore central correspondant au canal ionique
 - Activation par fixation de l'agoniste sur site spécifique
- Récepteur cholinergique nicotinique
 - 5 sous-unités dont 2 identiques (sous-unités α) et β , δ et γ ou ϵ selon le type de récepteur
 - Position transmembranaire



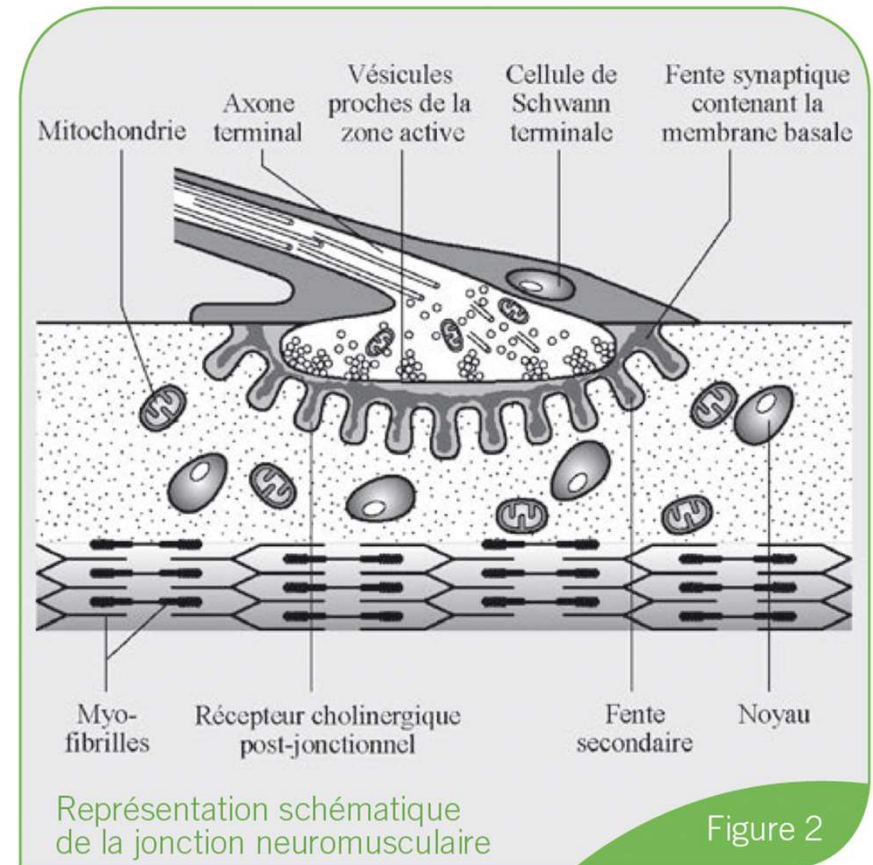
Classification et maturation

- 2 classes selon la dernière sous-unité
 - Récepteurs jonctionnels ou matures: sous-unité ϵ
 - Récepteurs extra-jonctionnels ou immatures: sous-unité γ
- Récepteurs immatures: muscles du fœtus, avant le développement de l'innervation. Puis remplacés par récepteurs matures pendant les premières semaines de vie et disparaissent presque totalement
- Présents en faible nombre à la surface de la fibre musculaire, à l'extérieur de la plaque motrice
- **Durée d'ouverture 6 ms vs 1 ms pour récepteur mature**
- Réapparaissent dans territoires lésés, après dénervation, immobilisation prolongée, curarisation en réanimation
- **Sensibilité accrue à l'ACh et la succinylcholine**, moindre affinité pour curares non dépolarisants



Activation des récepteurs nicotiques (1)

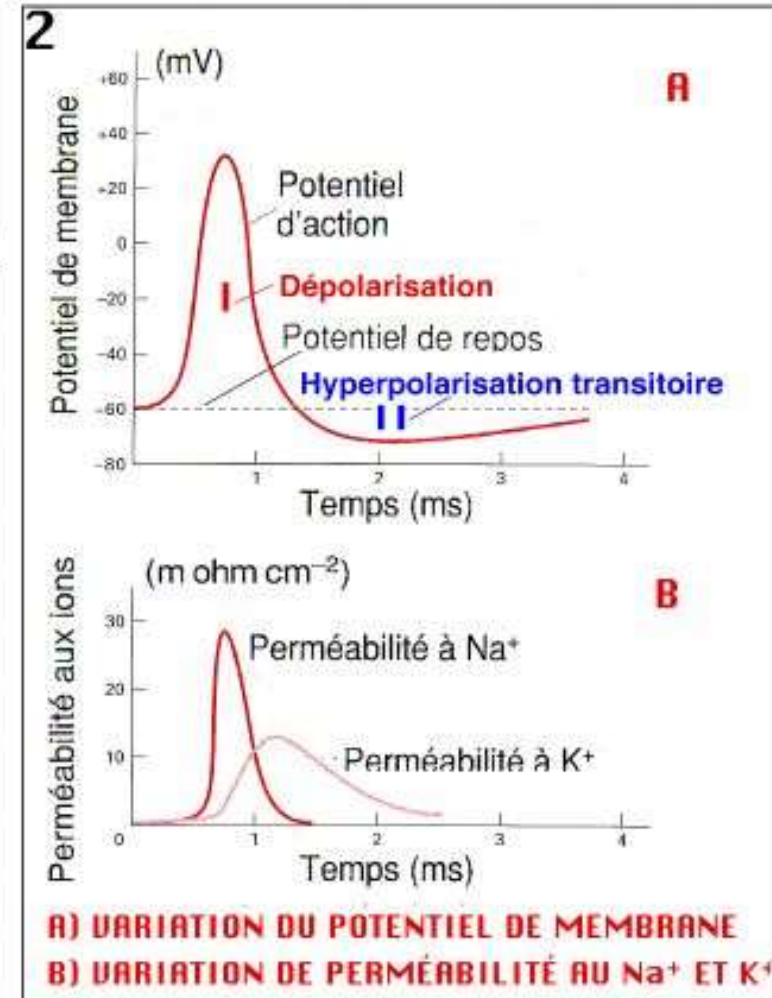
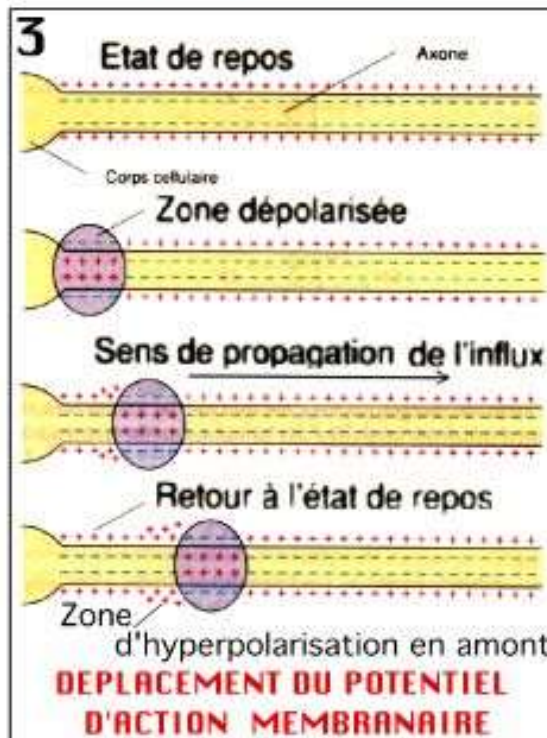
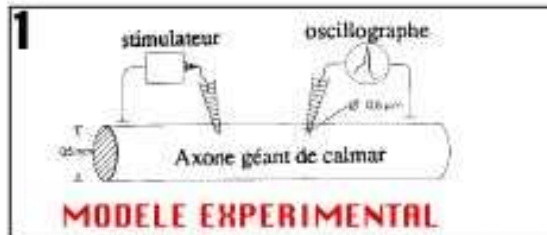
- Nécessite la fixation d'un agoniste endogène (ACh) ou d'un agent pharmacologique exogène (succinylcholine)
- Sous-unités porteuses d'un site de fixation pour agonistes (ACh, succinylcholine) et antagonistes (curares)
- Quand **2 molécules d'ACh** se fixent sur le récepteur, changement de conformation du récepteur, ouverture du canal ionique, passage des ions Na^+ , K^+ et Ca^{2+}
- 1 vésicule contient 104 molécules d'ACh, activation de nombreux récepteurs et apparition d'un potentiel de plaque miniature
- PA au niveau de la terminaison nerveuse, libération de 200-300 vésicules et 1-1,5.10⁶ molécules d'ACh
- Puis hydrolyse de l'ACh par l'acétylcholinestérase



Activation des récepteurs nicotiniques (2)

- Quand potentiel de plaque atteint -40 à -50 mV il déclenche l'apparition d'un PA (loi du « tout ou rien ») qui se propage à tout le sarcolemme et déclenche la contraction musculaire
- Canal sodique impliqué dans la propagation du PA. Activé par la dépolarisation membranaire secondaire au potentiel de plaque
- Quand PA atteint son maximum canal inactivé repasse en position fermée. Puis activation de canaux potassiques spécifiques qui permet le retour du potentiel de repos

ELECTROPHYSIOLOGIE : POTENTIEL D'ACTION



STIMULI :

PREDEPOLARISATION

- Ouverture de quelques canaux Na^+
- Intégration Neuronale (seuil)

1

**OUVERTURE MASSIVE
DES CANAUX Na^+
VOLTAGE DEPENDANT**

2

**REPOLARISATION
avec
HYPERPOLARISATION
TRANSITOIRE**

5

K^+

EXTRA-CELL.
AXOPLASME

Na^+

3

**DEPOLARISATION
> INACTIVATION DU
CANAL Na^+
(état réfractaire)**

ACTIVATION DU CANAL K^+

4

PHÉNOMÈNES ÉLECTROCHIMIQUES IMPLIQUÉS DANS LA CONTRACTION MUSCULAIRE

Diffusion du PA au sein des fibres musculaires entraîne l'ouverture de canaux Ca et l'entrée de Ca dans la cellule, entrée passive liée à la différence de concentration

Ca se fixe à la troponine, changement de conformation, supprimant l'inhibition de la liaison entre l'actine et la myosine; formation de ponts et contraction musculaire

Retour à la relaxation musculaire nécessite départ du Ca (captation active par réticulum, ATP); complexe troponine-tropomyosine inhibe la liaison active-myosine

Durée PA quelques ms, durée contraction musculaire 100-200 ms. Augmentation rapide et brutale du raccourcissement, relaxation plus longue. Stimulation tétanique

PHARMACOLOGIE

Les Curares

Dépolarisant: succinylcholine

- Ampoule de 100 mg / 2 ml
- 1 mg/kg chez l'adulte
- Délai d'action 1-1,5 min au niveau des muscles adducteurs laryngés
- Durée d'action 8-12 min
- Dégradé par enzymes pseudocholinestérases plasmatiques
- **Curare de choix pour l'induction séquence rapide**
- **Risque d'hyperkaliémie**

Non dépolarisant

- Durée d'action courte: mivacurium
 - Pseudocholinestérases
- Durée d'action intermédiaire
 - Stéroïdiens
 - Rocuronium, vécuronium
 - Métabolisme hépatique et rénal
 - **Rocuronium pour ISR si succinylcholine CI**
 - Non stéroïdiens (benzylisoquinolines)
 - Atracurium, cisatracurium
 - Voie de Hoffman

Curare non dépolarisant

- MODE D'ACTION
- Fixation de manière compétitive avec l'ACh sur les sous-unités α du récepteur cholinergique nicotinique
- Incapables d'entraîner un changement dans la conformation des protéines et d'ouvrir le canal sodique
- Fixation d'un antagoniste sur l'une des 2 sous-unités du récepteur empêche son activation, car celle-ci nécessite la liaison d'ACh sur les 2 sous-unités
- Interaction de type compétitif qui dépend de l'affinité De l'agoniste et de l'antagoniste pour le site de fixation mais aussi de la concentration respective de chaque molécule dans la fente synaptique
- Notion de marge de sécurité de la jonction neuromusculaire

CARACTÉRISTIQUES DU BLOCAGE NEUROMUSCULAIRE NON DÉPOLARISANT

- Bloc non détectable cliniquement et force musculaire ne diminue pas tant que 75% des récepteurs postsynaptiques ne sont pas occupés par le curare
- Bloc complet au niveau périphérique: 92% d'occupation
- Muscles ventilatoires dont diaphragme: 90%
- Bloc non dépolarisant pas précédé de fasciculations, apparition d'une fatigue musculaire en cas de stimulations répétées(PTC)
- Vitesse d'installation du bloc dépend de la puissance des curares. Plus puissance augmente, plus le délai d'action augmente.
- Saturation des récepteurs dépend de la quantité de curare administré, loi d'action de masse

CARACTERISTIQUES DU BLOCAGE NEUROMUSCULAIRE DÉPOLARISANT : LA SUCCINYLCHOLINE

- entraîne une dépolarisation de la membrane postsynaptique
- comparable à celle liée à l'action de l'Ach mais de durée prolongée
- Installation du bloc: état d'excitation avec fasciculations des fibres musculaires liées à l'activation aléatoire des terminaisons nerveuses
- Dépolarisation de la plaque motrice s'accompagne de l'apparition d'une zone d'inexcitabilité en périphérie, empêchant la propagation du PA
- En cas de dépolarisation prolongée le muscle s'enrichit en Na mais perd des quantités importantes de K, d'où l'augmentation de la kaliémie (0,1 . 0,5 mmol/l) observée après administration de succinylcholine

INDICATIONS DE LA CURARISATION

LES TRAVAUX DE REFERENCE

Recommandations Formalisées d'Experts



Actualisation de recommandations

« Intubation difficile » et extubation
en anesthésie chez l'adulte

2017

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

Recommandations Formalisées d'Experts



Actualisation de recommandations

Curarisation et décurarisation en anesthésie

**Muscle relaxants and reversal in anaesthesia. Guidelines from the French Society of
Anaesthesia & Intensive Care Medicine**

2018

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

INTUBATION TRACHÉALE

R2.1 – Il est recommandé d'administrer un curare pour faciliter l'intubation de la trachée.

(Grade 1+) Accord FORT

R2.2 – Il est recommandé d'administrer un curare pour réduire les traumatismes du pharynx et/ou du larynx.

(Grade 1+) Accord FORT

INTUBATION SEQUENCE RAPIDE

R2.3 – Il est probablement recommandé d'administrer un curare à délai d'action court pour l'induction en séquence rapide.

(Grade 2+) Accord FORT

Succinylcholine: délai d'installation le plus court et durée d'action la plus courte de tous les curares

Alternative: **rocuronium** à une dose $> 0,9$ mg/kg

DISPOSITIF SUPRA GLOTTIQUE

R3.1 – Il n'est probablement pas recommandé d'administrer systématiquement un curare pour faciliter la pose d'un dispositif supra-glottique.

(Grade 2-) Accord FORT

R3.2 – Il est probablement recommandé d'administrer un curare en cas d'obstruction des voies aériennes liée à un dispositif supra glottique.

(Grade 2+) Accord FORT

Fermeture glottique: obstruction incomplète ou facilement réversible

≠ laryngospasme: fermeture glottique complète invincible par les moyens habituels de ventilation.

Il est fortement recommandé de curariser lors d'un laryngospasme

même si l'injection de propofol est efficace dans 77% des cas.

Agent de choix: **succinylcholine**.

Alternative: faible dose de rocuronium ou atracurium (0,1 à 0,2 mg/kg) si la profondeur d'anesthésie est adéquate

En réanimation

- Indications: SDRA, HTIC, hypothermie thérapeutique, spasme musculaire incoercible
- Pour l'intubation: ISR avec succinylcholine ou rocuronium
- Pour la curarisation au long cours en réanimation: atracurium, cis- atracurium ou rocuronium
- Monitoring par TOF à l'état stable et après toute modification de dose
- Objectif: 2 réponses

MONITORAGE DE LA CURARISATION

Réglementation

- Décret n° 94-1050 du 5 décembre 1994
- De la surveillance continue post-interventionnelle
- Article D. 712-47
- Les personnels exerçant dans cette salle doivent pouvoir accéder sans délai au matériel approprié permettant la défibrillation cardiaque des patients ainsi que l'appréciation du degré de leur éventuelle curarisation
- RFE SFAR 2018

Pourquoi monitorer la curarisation?

- Variations interindividuelles des réponses à des doses fixes de myorelaxants
- Différences d'effets en fonction des pathologies et des traitements
- Induction: initialisation du bloc neuromusculaire, sensibilité anormale
- Entretien: adapter la posologie
- Détection d'une curarisation résiduelle
- Récupération correcte du bloc neuromusculaire, décision d'antagonisation

CURARISATION RESIDUELLE

- Concerne 20 à 40% des patients arrivant en SSPI
- **Effet persistant des curares au niveau des muscles les plus sensibles et impliqués dans la perméabilité des VAS: base de langue, paroi postérieure du pharynx, masséter**
- Morbi-mortalité supérieure dans les 24 heures post-opératoires; risque d'évènements critiques respiratoires, de pneumopathies post- opératoires, de dysfonction des muscles pharyngés, prolongation de la durée de séjour en SSPI
- Même avec curares de durée d'action intermédiaire en bolus unique
- Aucun test clinique n'est suffisamment sensible

Sensibilité des groupes musculaires

Muscles	
Cordes vocales	RESISTANT
Diaphragme	
Grands droits de l'abdomen	
Orbiculaire de l'œil	
Sourcilier	
Base de langue	
Masséter	
Paroi postérieure du pharynx	
Adducteur du pouce	SENSIBLE

Choix du site du monitoring

- **Nerf ulnaire = muscles périphériques et des VAS**

- Innerve l'adducteur du pouce
- Stimulé au poignet ou au coude

- **Nerf tibial**

- Stimulation en arrière de la malléole tibiale, en avant du tendon d'Achille
- Flexion plantaire du gros orteil
- Réponse perturbée par maladie vasculaire périphérique ou métabolique

- **Nerf facial = muscles laryngés et diaphragme**

- Mouvements du muscle facial, de l'orbiculaire de l'œil, du sourcilier
- Cinétique de curarisation des muscles faciaux plus proche du diaphragme

Le nerf cubital



Le nerf tibial postérieur



Le nerf facial



Principe du monitoring

- Evaluer le **degré de bloc neuromusculaire** procuré par l'injection d'un myorelaxant en dépolarisant un nerf moteur périphérique par un stimulus électrique, et en étudiant la réponse provoquée du muscle innervé par le nerf stimulé. Réponse dépend du degré du bloc
- Stimulateur: instrument électrique
- Stimuli d'intensité et intervalle variables
- Intensité supramaximale
- 2 électrodes placées le long du trajet nerveux

EVALUATION DES RÉPONSES

Evaluation visuelle ou tactile: limites

Accélérographie: mesure de l'accélération d'un quartz piézo-électrique

Signal électrique proportionnel à l'accélération

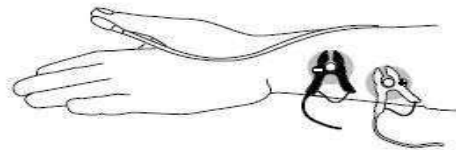
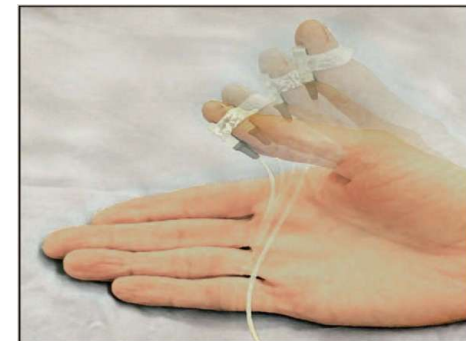


Figure 2. Electrode and transducer placement



Différents types de stimulation (1)

- **Simple twitch**

- Stimulation à 0,1 Hz, intervalle de 10 secondes
- Réponses évaluées en % de la réponse contrôle
- Réponse diminue progressivement avec l'accentuation du bloc
- Utilisé pour définir la stimulation supra-maximale ou couplé au PTC

-

- **Train de quatre (TOF)**

- 4 twitch de 0,2 ms, fréquence 2 Hz, intervalles 10-20 secondes
- Blocs dépolarisants: dépression des 4 réponses identique
- Blocs non dépolarisants: progressivement décroissante
- Evaluation quantitative d'un bloc intermédiaire
- Récupération: nb et importance des réponses augmentent
- Rapport T4/T1

BLOC

Contrôle

**Stimulation
unique**

**Train
de quatre**

Tétanos

**NON
DÉPOLARISANT**



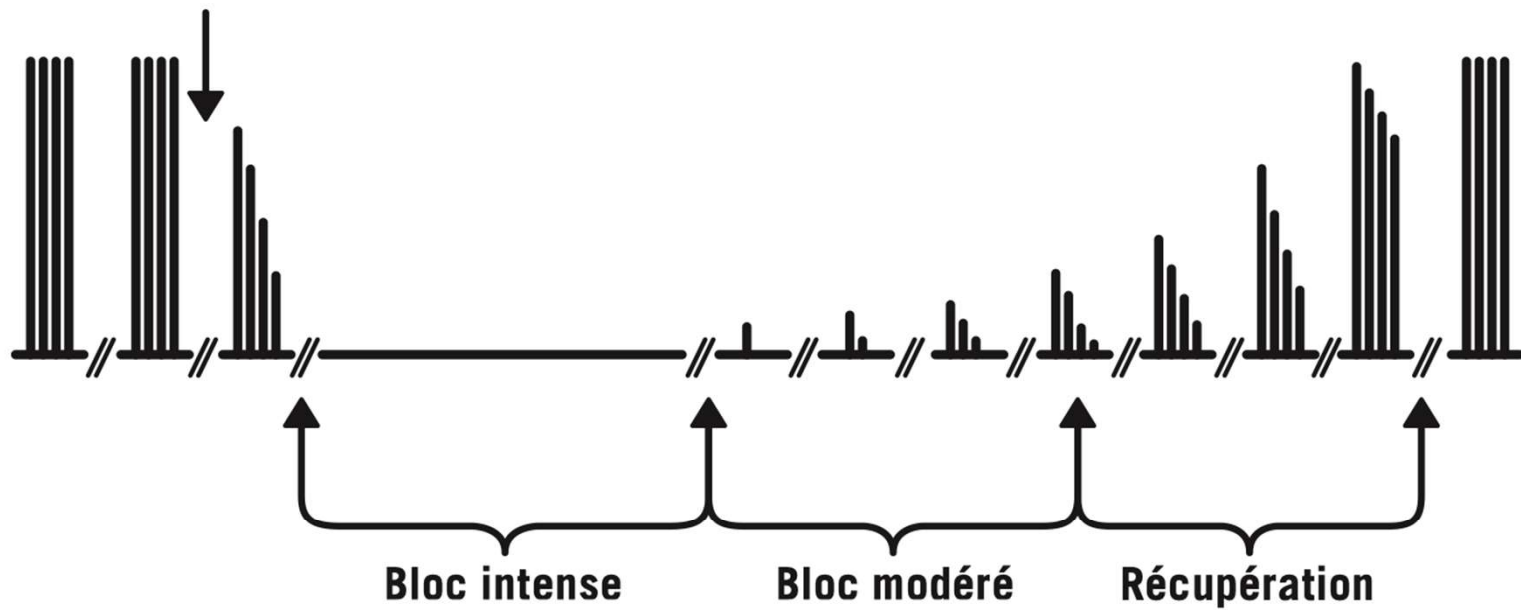
DÉPOLARISANT



Figure 6

Caractéristiques du bloc neuromusculaire

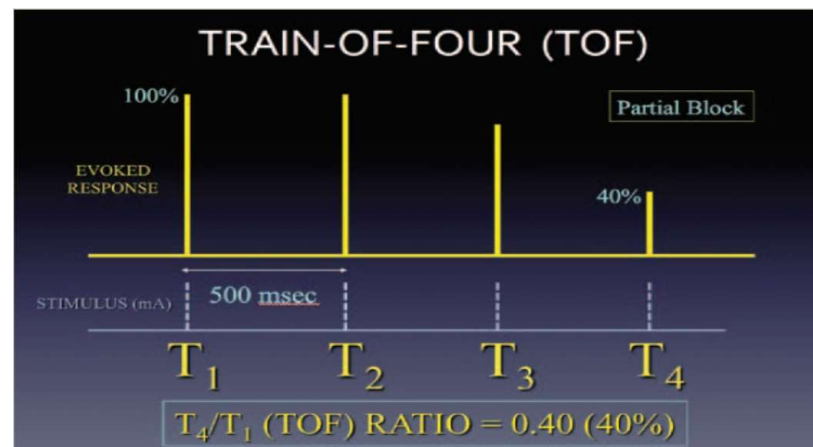
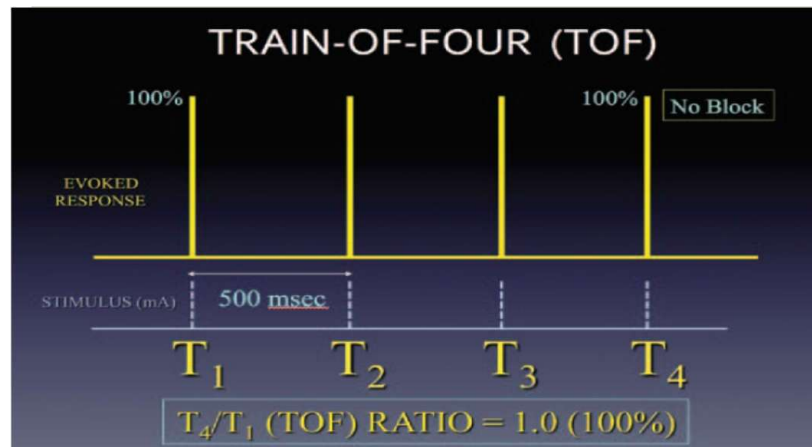
**Injection de curare
non-dépolarisant**



Le train-de-quatre

Figure 3

Stimulation en train de quatre avec la réponse musculaire observée après administration d'un curare non dépolarisant

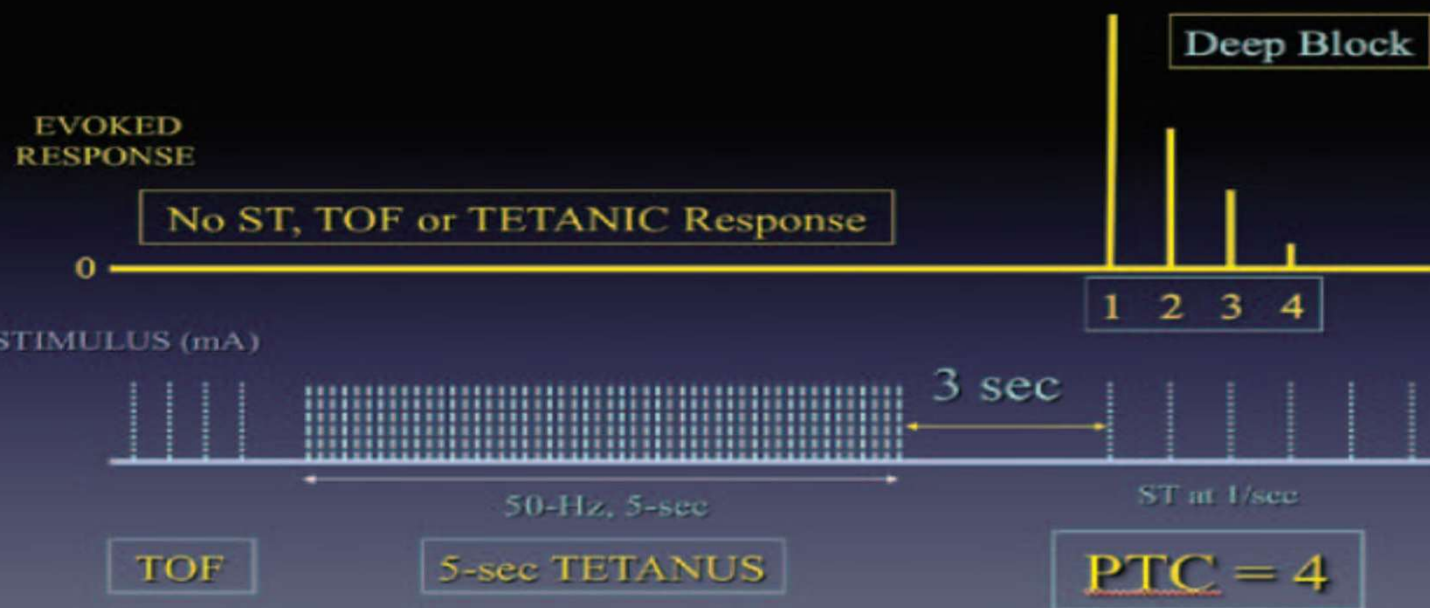


Différents types de stimulation (2)

- **Stimulation tétanique**

- Fréquence de 50 ou 100 Hz pendant 5 sec
- Bloc dépolarisant: contraction déprimée en intensité mais soutenue au cours du temps
- Bloc non dépolarisant: téтанos diminué en amplitude, décrément de la contraction (action du curare sur les récepteurs présynaptiques)
- Puis réponse au simple twitch augmente transitoirement: facilitation post-tétanique
- PTC: téтанos puis 10 à 20 simples twitch à 1 Hz
- Pas de réponse: bloc trop profond
- Plus de 5 réponses: 1^{ère} réponse au TOF réapparaît bientôt

POST-TETANIC COUNT (PTC)



Décurarisation

Les tests cliniques ne suffisent pas à garantir l'absence de curarisation résiduelle

R7.1 – Il est probablement recommandé d'utiliser un monitoring quantitatif de la curarisation à l'adducteur du pouce pour le diagnostic de la curarisation résiduelle et d'obtenir un rapport entre la quatrième et la première réponse au train de quatre (rapport T4/T1) supérieur ou égal à 0,9 à l'adducteur du pouce pour éliminer formellement le diagnostic de curarisation résiduelle.

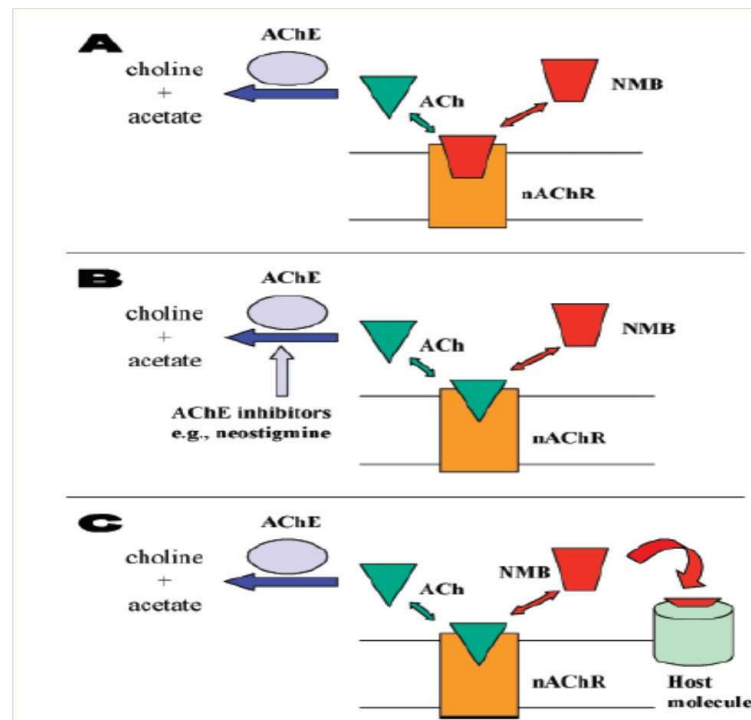
(Grade 2+) Accord FOR

DECURARISATION

OBJECTIFS DE L'ANTAGONISATION

- Accélérer la vitesse de la décurarisation lorsque celle-ci a déjà commencé: néostigmine
- Ou lever un bloc neuromusculaire profond: sugammadex
- Objectif final: réduire l'incidence de la curarisation en SSPI, à l'origine de complications hémodynamiques et respiratoires

« Antagonisation » de la curarisation



Adam J Med Chem 2002

Néostigmine (1)

R7.2 – Il est recommandé après l'administration d'un curare non dépolarisant d'attendre une décurarisation spontanée égale à quatre réponses musculaires à l'adducteur du pouce après une stimulation en train de quatre au nerf ulnaire avant d'injecter de la néostigmine.

(Grade 1+) Accord FORT

R7.3 – Il est recommandé d'administrer la néostigmine sous couvert d'un monitoring de la curarisation à l'adducteur du pouce, d'administrer une dose comprise entre 40 et 50 µg/kg adaptée à la masse idéale, de ne pas augmenter la dose au-delà et de ne pas l'administrer en l'absence de bloc résiduel.

(Grade 1+) Accord FORT

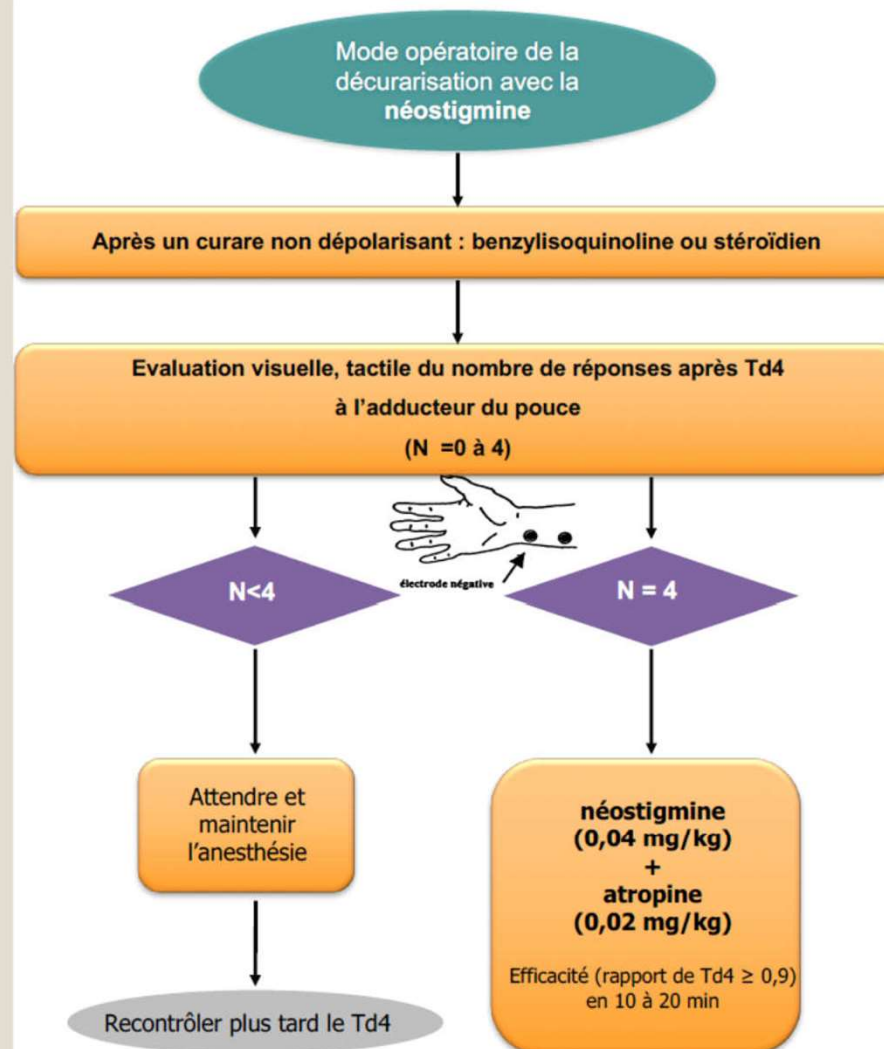
Néostigmine (2)

R7.4 – Il est probablement recommandé de réduire la dose de néostigmine de moitié en cas de bloc résiduel très faible.

(Grade 2+) Accord FORT

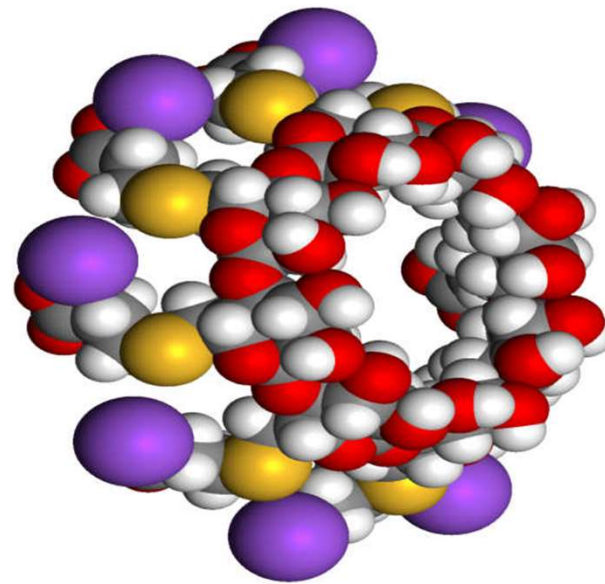
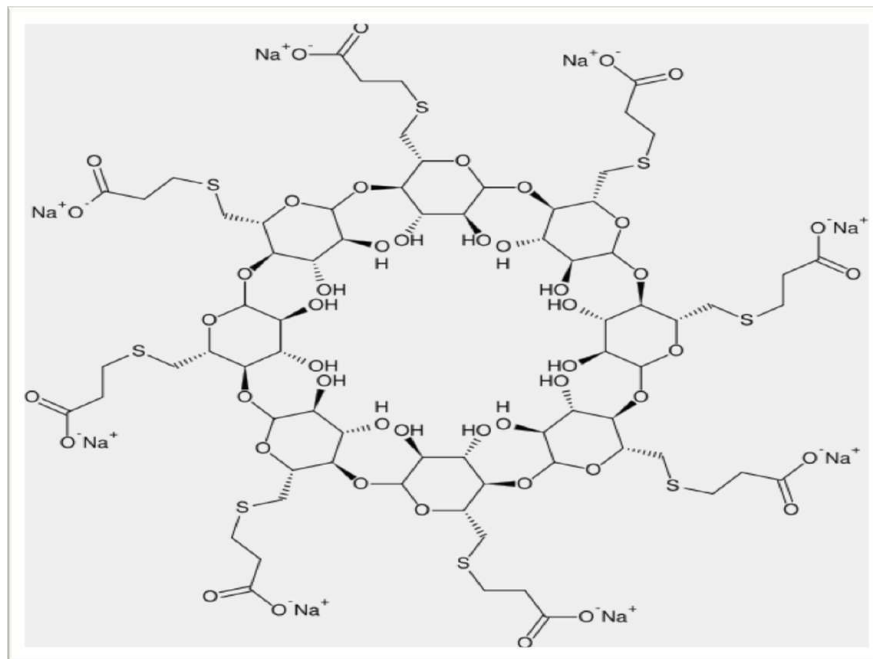
R7.5 – Il est recommandé de poursuivre le monitoring quantitatif de la curarisation après l'administration de la néostigmine jusqu'à l'obtention d'un rapport du train de quatre supérieur ou égal à 0,9.

(Grade 1+) Accord FORT

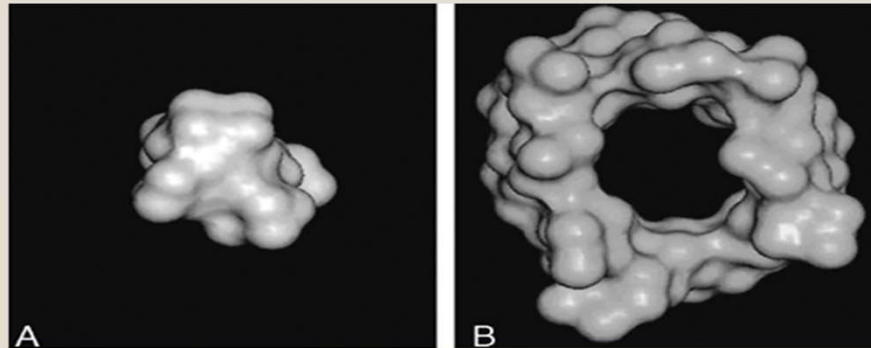


Td4 : stimulation par train-de-quatre
AP : adducteur du pouce

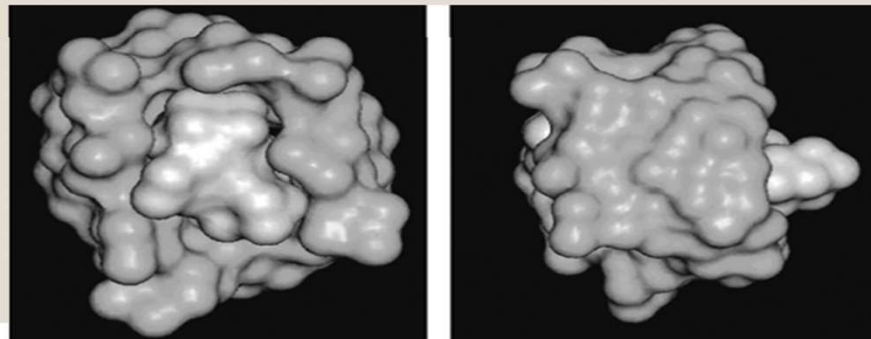
Sugammadex (Bridion)



**Structure par cristallographie d'une molécule de rocuronium
(A) et d'une molécule de sugammadex (B)**



Encapsulation d'une molécule de rocuronium par une molécule de sugammadex



Notion fondamentale

- Les Gamma-cyclodextrines sont spécifiques des **curares stéroïdiens**
- Cœur lipophile et couronne hydrophile
- Le sugammadex est spécifique du **rocuronium (Esmeron®)** et du vécuronium (Norcuron®)
- Rocuronium > vécuronium

SUGAMMADEX

R7.6 – Il est recommandé d’ajuster la dose de sugammadex sur la masse idéale et en fonction du degré de bloc neuromusculaire induit par le rocuronium.

(Grade 1+) Accord FORT

R7.7 – Il est probablement recommandé de poursuivre le monitoring quantitatif de la curarisation après l’administration de sugammadex afin de détecter une recurarisation.

(Grade 2+) Accord FORT

R8.5 – Il est probablement recommandé d’utiliser le sugammadex adapté à la masse idéale en cas d’utilisation de rocuronium chez l’obèse massif ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) compte tenu de l’allongement du délai de décurarisation et du risque de recurarisation avec la néostigmine.

(Grade 2+) Accord FORT

