**Intérêt des antagonistes des curares**

En l’absence de monitorage et de recours à la décurarisation, près d’un patient sur deux peut présenter des signes de curarisation résiduelle avec risque respiratoire

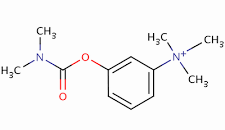
La décurarisation est inhomogène du plus vite vers le moins vite décurarisé ⇒**curarisation résiduelle**

**But 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

**Anticholinestérasique**

La néostigmine (Prostigmine®)

[[](http://www.casimages.com/img.php?i=16110110061817173514599968.png)](http://www.casimages.com/img.php?i=16110110061817173514599968.png)

**Mode d’action des anticholinestérasiques**

* Inhibition de l’acétylcholinestérase qui hydrolyse l’ACh libérée dans la fente synaptique
* Ralentit le métabolisme de l’ACh et augmente sa concentration dans la fente synaptique
* ACh déplace les molécules de curares non dépolarisant des récepteurs nicotiniques pré et postsynaptiques
* mécanisme de **compétition**suivant la loi d’**action de masse**

⇒ Risque de recurarisation : si ACh < curares

* La Décurarisation ne peut s’amorcer que si déjà quelques récepteurs à acétylcholine se sont libérés
* La Néostigmine ne marche pas en cas de curarisation profonde
* Néostigmine hydrolysée par l’AChestérase, t1/2 30 min
* Effets présynaptiques: provoquent contraction musculaire et rétrocontrôle positif sur sécrétion d’ACh
* Inhibe la butyrylcholinestérase (pseudocholinestérase)

**Pharmacodynamie**

* Anticholinestérasiques administrés quand l’effet des myorelaxants non dépolarisant commence à s’estomper
* Accélère la décurarisation spontanée déjà amorcée
* Durée de l’effet antagoniste : 1 à 2 h
* Délai d’action dépend de :
  + - La profondeur du bloc au moment de l’antagonisation
    - La dose de l’antagoniste
    - La durée d’action du myorelaxant
    - La présence ou non d’un halogéné
    - De l’antagoniste

**Pharmacocinétique**

* Après administration IV pic plasmatique
* Délai d’action 7-11 min
* Efficacité plus rapide quand TOF déjà à 4
* Décroissance d’abord rapide : distribution (5-10 min)
* Puis décroissance lente : élimination
* t1/2ß 60-120 min
* Métabolisme hépatique, élimination rénale

**Autres effets pharmacologiques**

* Cardiovasculaires
  + - Importante stimulation vagale : bradycardie, bradyarythmie, ES nodales ou ventriculaires, asystolie
    - Prévention des manifestations vagales avec anticholinergiques : atropine, qui bloque les récepteurs muscariniques mais pas nicotiniques
    - Atropine agit en 1 min, pour une durée de 30 à 60 min
* Respiratoires
  + - ↗ C d’ACh au niveau de l’arbre trachéobronchique, stimulation des réc muscariniques et bronchoconstriction
    - ↗ R des bronches minimisée par l’atropine
* Digestifs
  + - Hypersalivation et ↗ de la motricité digestive, ↗ tonus SIO
    - Atropine réduit l’hypersalivation

**Facteurs modifiant l’efficacité de l’antagonisation**

* Insuffisance rénale
  + - Sécrétion par le tubule, IR diminue la Cl, sd muscarinique
* Anomalies métaboliques
  + - Antagonisation moins efficace quand alcalose métabolique ou acidose respiratoire
* Pathologies neuromusculaires
  + - CI: myotonie et dystrophie musculaire
* Niveau du bloc au moment de l’antagonisation
  + - Importance fondamentale du monitorage
* Age
  + - Antagonisation de la curarisation chez NN et enfant au moins aussi rapide que chez l’adulte
* Interactions médicamenteuses
  + - Halogénés, AL, antiarythmiques, antibiotiques, MgSO4, antagonistes calciques potentialisent le bloc neuromusculaire
    - Phénytoïne et carbamazépine s’opposent au bloc musculaire
    - Constante de temps au niveau du compartiment musculaire plus faible pour les agents les moins soluble (sévoflurane, desflurane)
    - Potentialisation plus précoce mais moins prolongée

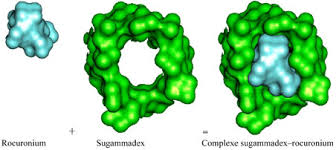
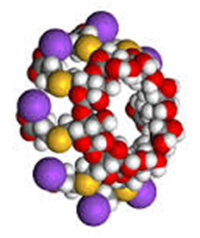
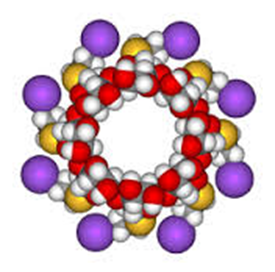
**Cas particulier du mivacurium**

* Mivacurium hydrolysé par pseudocholinestérases plasmatiques
* Cl plasmatique totale la plus élevée
* Anomalie avec diminution de l’activité des enzymes: allongement de la durée d’action
* Néostigmine: inhibiteur partiel des pseudocholinestérases

**Conduite pratique**

* Indication
  + - Antagonisation du bloc neuromusculaire résiduel après administration d’un curare non dépolarisant, quand critères de réveil réunis (Il faut au moins 2 réponses au TOF à l’adducteur du pouce pour antagoniser )
* Contre-indications
  + - Myotonie, angor instable, asthme sévère
* Quand antagoniser?
  + - Après 4 réponses au TOF à l’adducteur du pouce
* Quel produit?
  + - Néostigmine (Prostigmine®)
* Quelle dose?
  + - 40 Tg/kg, maximum 50 Tg/kg
* Association thérapeutique indispensable
  + - Atropine 15-20 Tg/kg, injectée avant
* Contrôle de l’efficacité
  + - T4/T1≥90%, en 15-30 minutes

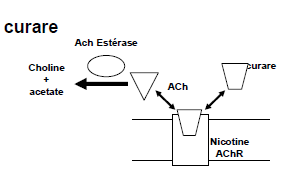
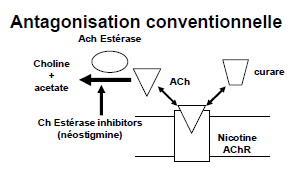
**γ-cyclodextrines, Sugammadex (Bridion®)**

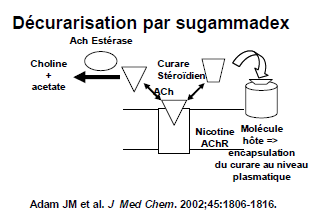
[[](http://www.casimages.com/img.php?i=16110104474317173514598853.jpg)](http://www.casimages.com/img.php?i=16110104474317173514598853.jpg" \o "hebergement d'image" \t "_blank)

**Notion fondamentale**

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

**Mécanisme d’action du sugammadex**

[[](http://www.casimages.com/img.php?i=16110105055817173514598990.png)](http://www.casimages.com/img.php?i=16110105055817173514598990.png" \o "hebergement d'image" \t "_blank)[](http://www.casimages.com/img.php?i=16110105060417173514598991.png)

[](http://www.casimages.com/img.php?i=16110105060617173514598992.png)

**Mode d’action**

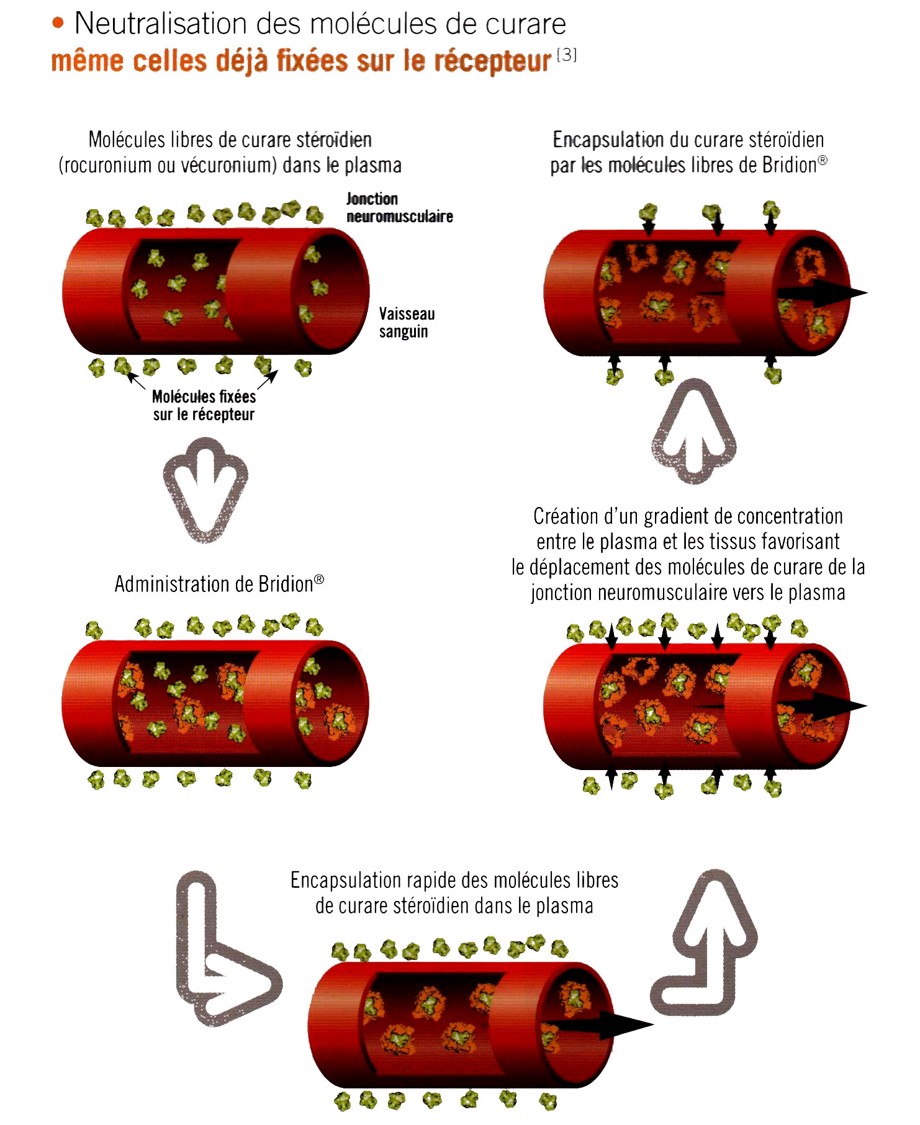
* Interaction entre rocuronium et sugammadex se déroule dans le plasma
* Après injection les molécules de S vont rapidement capter les molécules de R
* Baisse très rapide des concentrations de R libre dans le plasma
* Diffusion passive du R des récepteurs nicotiniques à l’ACh post-synaptiques de la jonction neuromusculaire vers le plasma
* Disparition de la curarisation
* l’Esméron a la plus forte affinité avec le sugammadex
* Pas d’interaction avec les curares non stéroïdiens
* Interaction entre sugammadex et esméron    rapport 1 / 1
* Interaction dans le plasma
* Diminution rapide de la concentration de rocuronium libre dans le plasma
* Diffusion passive du rocuronium de la jonction neuromusculaire vers le plasma selon le gradient de concentration
* Effet rapide (1 à 3 mn ) 25% des récepteurs libres = transmission neuromusculaire normaleLe complexe formé ne peut se dissocier
* **Pas de risque de recurarisation si la quantité de sugammadex est adéquate à la quantité de rocuronium CAD si l’on adapte la posologie du sugammadex à la profondeur du bloc**
* Élimination du complexe par les urines :de 2 H à 3 à 6 H  ,chez le dialysé et IR terminale élimination mal connue
* pas d’interférence avec la fonction hépatique

**Effets Cliniques Du Sugammadex**

* Décurarisation rapide entre 1,5 à 3 mn quel que soit la profondeur du bloc (T4 / T1≥ 0,9)
* Adapter la posologie à la profondeur du bloc, donc monitorage obligatoire

**Posologie**

* Bloc profond : pas de réponse au TOF et 1à 2 réponses au PTC=   4 MG / KG (T4 / T1 à 0,9 en 3 mn )
* Bloc modéré : 2 réponses au TOF=  2 MG / KG   ( T4 / T1 à 0,9 en 2 mn )
* Décurarisation immédiate après bolus de rocuronium de 1,6 mg / kg=  16 MG / KG   (T4 / T1 à O,9 en 1,5 mn )

[[](http://www.casimages.com/img.php?i=16110106534517173514599553.jpg)](http://www.casimages.com/img.php?i=16110106534517173514599553.jpg" \o "hebergement d'image" \t "_blank)