**Les différentes familles de curares :**

**Dépolarisants :**

* Célocurine = Succinylcholine

**non dépolarisants :**

* Stéroïdes :
  + - Pavulon = Pancuronium
    - Norcuron = Vécuronium
    - Esméron = Rocuronium
* Benzylisoquinones :
  + - Tracrium = Atracurium
    - Mivacron = Mivacurium
    - Nimbex = Cisatracurium

**Les myorelaxants dépolarisants (CD)**

* Reproduisent l’effet de l’acétylcholine sur la plaque motrice et sont considérées comme des agonistes
* Ces molécules agonistes peuvent se lier aux récepteurs postsynaptiques et provoquer la dépolarisation de la plaque motrice. Lorsque le potentiel transmembranaire est réduit de -90 à -57 mV, la transmission neuromusculaire est bloquée.
  + - La durée de la liaison au récepteur
* succinylcholine = l’acétylcholine (brève durée, QQ milliseconde).
* L’effet dépolarisant
  + - l’acétylcholine disparaît en quelques ms à cause de sa dégradation rapide par l’acétylcholinestérase
    - la concentration de succinylcholine dans la fente synaptique persiste plus longtemps, dépendant de l’effet des pseudocholinestérases.
    - La succinylcholine a donc un effet biphasique, provoquant une contraction initiale suivie d’une paralysie durant normalement une dizaine de minutes

**Les myorelaxants non dépolarisants (CND)**

* Provoque un Bloc Non-Dépolarisant:
  + - Ce bloc est encore appelé bloc a**ntagoniste ou compétitif**.
    - Ce bloc résulte de la compétition entre les molécules d’acétylcholine et de CND au niveau des récepteurs postsynaptiques de l’acétylcholine localisés sur les sous-unités α des récepteurs.
    - Cette compétition obéit à la loi d’action de masse.

**Définitions :**

|  |  |
| --- | --- |
| **Dose active 50 %(DA50)** | Dose responsable d'une dépression de 50 % de la force musculaire |
| **Dose active 95 %(DA95)** | Dose responsable d'une dépression de 95 % de la force musculaire |
| **Délai d'installation** | Intervalle de temps entre la fin de l'injection d'un curare et l'apparition du bloc maximal |
| **Durée d'actionclinique** | Intervalle de temps entre la fin de l'injection et la récupération spontanée de 25 % de la force musculaire initiale |
| **Durée d'action totale** | Intervalle de temps entre la fin de l'injection et la récupération spontanée de 90 % de la force musculaire initiale |
| **Index de récupération(TH 25-75)** | Intervalle de temps entre la récupération de 25 % et 75 % de la force musculaire initiale |
| **Courbe dose-action** | relation dose-effet (linéaire), courbe permettant de classer les CND en fonction de leur puissance |

**Installation**

* Installation dépend :
* **Du débit sanguin musculaire** : plus le débit est rapide, plus l'installation est courte.
  + Chez l'enfant, débit sanguin plus rapide installation rapide
  + L'Etomidate déprime moins le débit sanguin que le Propofol installation plus rapide avec Etomidate.
* **Du débit cardiaque** : plus le débit est rapide, plus l'installation est rapide.
* **De la puissance du curare** : plus le curare est puissant, moins l'installation est rapide.
  + Quand un CND est peu puissant → administration d'une dose importante → gradient de concentration important → saturation rapide des récepteurs.
  + Actuellement : recherche pour des CND peu puissant, donc à installation rapide.
* **De la dose** : plus on augmente dose CND, plus on diminue la durée d'installation.
  + Problème : à doses très élevées ; effets secondaires +++, surtout avec benzylisoquinones.

**Durée d'action clinique := délai entre injection et récupération de 25% de la force musculaire.**

* Elle dépend :
* **Du curare** :
  + courte durée d'action : Exemple : Mivacron (25 mn).
  + durée d'action intermédiaire : Exemple : Norcuron, Tracrium, Esméron, Nimbex.
  + longue durée d'action : Exemple : Pavulon.
* **De la dose** : Plus la dose est élevée, plus l'action est longue.

**Index de récupération : = délai entre 25 et 75% de récupération de la force musculaire = IR 25-75%**

* Dépend :
* **Du curare**
* **De la dose** : curares à effet cumulatif, comme le Pancuronium et le Vécuronium (à chaque dose de réinjection, effet cumulatif la durée d'action de la dose est augmentée).
  + Ne dépend pas de la dose pour les CND non cumulatifs comme le Mivacurium, l'Atracurium et le Rocuronium.

**Durée d'action totale**

* Dépend de :
* **Du curare**
* **De la dose**

**Métabolisme et métabolites :**

Différents types de métabolisme selon les curares :

**1) Métabolisme hépatique :**

* Pancuronium (à 20 %), Rocuronium et Vécuronium sont métabolisés par le foie et éliminés par le rein. Les métabolites sont actifs.
* Problème chez les insuffisants rénaux...

**2) Voie de Hofmann (ou dégradation d'Hofmann) et hydrolyse plasmatique (autre que pseudocholinestérase) :**

* Métabolisme par voie enzymatique (plasmatique), sans intervention du rein, ni du foie. Métabolites inactifs.
* Exemple : Tracrium, Nimbex.
* Les métabolites de la voie d'Hofmann diffusent dans le LCR risque théorique de convulsion.

**3) Métabolisme par enzymes pseudocholinestérase plasmatique :**

* Elles sont fabriquées par le foie. Les métabolites sont inactives.
* Exemple : Mivacron.
* Allongement de la durée d'action si déficit en cholinestérase plasmatique (cirrhose, déficit congénital).
* Problème : variation de l'activité cholinestérasique selon les patients, d'où variation de durée d'action.

**Pharmacodynamique comparée :**

**1) Pharmacocinétique des CND :**

* Tous les CND ont un volume de distribution à peu près identique. C'est la clairance qui détermine leur durée d'action.

**2) Puissance comparée des CND :**

* Plus le CND est puissant, plus la dose est faible à effet identique.

**3) Les différents curares :**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Dose (mg/kg)** | **Installation (sec)** | **Durée clinique (min) TH 25** | **Durée totale (min)T4/T1 > 0,8** |
| **Dépolarisant** | | | | |
| Succinylcholine | 1 | 60 | 08-oct | 12 |
| **Non Dépolarisant** | | | | |
| Mivacurium | > 0,2 | 180 | 15 | 20-30 |
| Atracurium | 0,5 | 180-240 | 30-40 | 60-70 |
| Rocuronium | 0,6 | 90-120 | 30-40 | 60-70 |
| Vécuronium | 0,1 | 180-240 | 30-40 | 60-70 |
| Pancuronium | 0,1 | 160-200 | 60-80 | > 120 |

**Populations particulières**

**1. Insuffisance hépatique (cirrhose):**

**a) Pharmacocinétique :**

* Pancuronium, Vécuronium, Rocuronium sont métabolisé par le foie, Mivacurium est métabolisé par les pseudocholinestérase fabriquée par le foie problème quand insuffisance hépatique.
* L'Atracurium et le Cisatracurium sont métabolisés par voie d'Hofmann, donc pas de problème avec ces deux CND chez les insuffisants hépatiques.

**b) Pharmacodynamique des CND :**

* Ictère : augmentation durée d'action des CND excrétés par la bile (stéroïdes)
* + 60% pour le Pancuronium
* + 45% pour le Vécuronium
* 0 pour Atracurium
* Cirrhose : augmentation du métabolisme
* Atracurium : aucun effet
* Vécuronium : peu d'effet si 0,1 à 0,15 mg/kg , > 0,2 mg/kg : augmentation de 25% de la durée d'action
* Mivacurium : baisse activité enzymatique d'où augmentation durée d'action (+15-75%)
* Rocuronium : aucun effet
* Pancuronium : augmentation dose initiale (augmentation du volume de distribution),
* augmentation de la durée d'action.

*Atracurium et Cisatracurium = CND des insuffisants hépatiques !*

**2) Insuffisance rénale (IR) :**

**a) Pharmacocinétique :**

* Les CND ont une élimination rénale. De plus, le Pancuronium et le Vécuronium ont des métabolites actives . Donc, si IR, augmentation de la profondeur du bloc.
* Atracurium ++; Cisatracurium ++; Rocuronium; Mivacurium; sont les CND à utiliser.

**b) Pharmacodynamie :**

* Augmentation de la durée d'action pour le Pancuronium.

**3) Pédiatrie**

**Facteurs de variation :**

* structures musculaires, jonctions neuromusculaires, récepteurs de l'Ach : sont immatures de 0 à 3 mois, en cours de maturation de 3 mois à 2 ans, matures après 2 ans.
* volume liquide extracellulaire : volume de distribution plus important
* fonction rénale : moins bonne
* débit cardiaque : augmenté

**Puissance des curares selon l'âge :**

* La DA95 est augmentée chez l'enfant de 1 à 12 ans, étant plus résistant en raison de leur croissance.

**Débit de perfusion des CND**

* augmenté chez l'enfant.

**Pharmacodynamique des curares :**

* nouveau-né : diminution installation
* diminution dose
* augmentation durée d'action
* nourrisson : augmentation de l'installation
* augmentation de la durée d'action
* enfant > 1 an : augmentation dose
* diminution durée d'action
* Augmentation du risque d'histaminolibération.

**4) Personnes âgées**

**Facteurs de variation :**

* augmentation masse grasse
* diminution de l'eau totale (baisse volume de distribution)
* diminution de la concentration albumine
* diminution du nombre de récepteurs
* diminution de la filtration glomérulaire (rein)
* diminution du débit splanchnique (foie)
* diminution de l'activité enzymatique
* variation du débit cardiaque

*Atracurium, Cisatracurium, Mivacurium : sont les CND de la personne âgée.*

**Effets secondaires :**

**1) Hémodynamique :**

* Aucun effet sauf le Pancuronium qui augmente la fréquence cardiaque et parfois la TA.

**2) Histaminolibération :**

**Histaminolibération non spécifique :**

* Cette histaminolibération est à distinguer d’une authentique réaction allergique, pouvant survenir lors de la première administration du produit. Elle provient d’une stimulation directe des mastocytes et n’implique aucune IgE.Concerne l'Atracurium et le Mivacurium.

**Signe :**

* hypoTA modérée
* rash cutané, rougeur
* bronchospasme exceptionnel

**Dépend :**

* de la vitesse d'injection (plus la vitesse est élevée, plus d'histamine est libérée)
* de la dose (plus la dose est élevée, plus d'histamine est libérée)

**3) Allergie vraie :**

Phénomène immunologique : **POUR TOUS LES CURARES**

* Conflit antigène/anticorps.
* Présence d'anticorps anti ammonium quaternaire (NH4+).
* Indépendant de la dose.
* Possibilité d'allergie croisée avec les produits cosmétiques, conservateurs, savons, lessives. Donc risque de choc anaphylactique grave dès le 1° contact car allergie à cette molécule présente ailleurs (attention aux patients qui se plaignent de ces allergies particulières.
* Possibilité d'allergie croisée avec d'autres curares faire tester le patient.

**Signe :**

* flush (rush cutané)
* urticaire
* bronchospasme
* cyanose
* tachycardie
* hypoTA
* voire arrêt cardio-ventilatoire

**Potentialisation :**

* Potentialisation des effets des CND avec les aminosides (ATB) et les halogénés (au bout d'1h30 d'administration...).
* Pour les interventions de longue durée, augmentation de la durée d'action des bolus.

**Utilisation pratique des myorelaxants non dépolarisants**

**But de la curarisation :**

* faciliter intubation trachéale (intubation moins délétère au niveau pharyngé)
* relâchement musculaire nécessaire pour la chirurgie : le niveau de bloc dépend de l'intervention chirurgicale
* faciliter ventilation mécanique
* décurarisation rapide à la fin de la chirurgie

Le choix d'un curare dépend de la durée d'action clinique, donc de la durée de la chirurgie.

Selon les CND, il est possible d'augmenter la dose d'intubation pour réduire le temps d'installation, mais effets indésirables +++.

**Méthodes d'administration des curares :**

**INDUCTION :**

* Chirurgie < 30 mn :
* Succinylcholine
* Mivacurium
* Chirurgie de 30 à 120 mn :
* Succinylcholine
* Mivacurium
* Atracurium/Vécuronium/Rocuronium
* Chirurgie de 2 à 4 heures :
* Succinylcholine
* Atracurium/Vécuronium/Rocuronium
* Chirurgie de plus de 4 heures :
* Succinylcholine
* Atracurium/Vécuronium/Rocuronium
* Pancuronium

**ENTRETIEN :**

* Chirurgie < 30 mn :
* perfusion Mivacurium
* Chirurgie de 30 à 120 mn :
* perfusion Mivacurium
* perfusion ou bolus Atracurium/Vécuronium/Rocuronium
* Chirurgie de plus de 2 heures :
* perfusion ou bolus Atracurium/Vécuronium/Rocuronium
* bolus Pancuronium
* On ne fait plus de Célocurine en perfusion continue.
* Quand on commence avec un CND, on continue avec le même, sauf pour la Succinylcholine.

**Antagonisation**

* La Néostigmine, anticholinestérasique, bloque la dégradation de l'Ach et permet donc d'augmenter sa concentration au niveau de la plaque motrice. Elle se fixe sur l'acétylcholinestérase, l'empêchant de se fixer sur l'Ach.
* La Néostigmine est non utilisable pour antagoniser les insuffisants rénaux car sa clairance diminue chez eux, comme pour celle des CND (augmentation de la durée d'action de la Néostigmine).

**Effets secondaires :**

* effets cardio-vasculaires :
* effet parasympathomimétique : grande bradycardie avec arrêt cardiaque par asystolie
* effets gastro-intestinaux :
* augmente le transit intestinal

**En pratique :**

* utilisation conjointe d'Atropine (l'idéal serait Néostigmine puis atropine car atropine agit plus rapidement).
* Seule CI : coronarien sévère. (Asthme : OK)

**Facteurs de variations de l'effet antagoniste :**

* type de curare ++
* intensité du bloc ++ (niveau du bloc)
* Interactions médicamenteuses :
* antibiotiques
* halogénés ++
* anesthésique local
* inhibiteur calcique
* Succinylcholine
* équilibre acide-base :
* acidose respiratoire
* alcalose métabolique
* Métabolisme :
* hypokaliémie ++
* hypermagnésiumémie
* hypocalcémie ++

*L'antagonisation sert à accélérer une antagonisation en cours. Inutile d'antagoniser un patient profondément curarisé.*

Le degré du bloc est un facteur important pour la rapidité de décurarisation. Il faut antagoniser un patient qui commence déjà à récupérer, avec un TOF > 70 %.