

# Curares : curarisation, surveillance, décurarisation

Pr Jacques Ripart

CHU Nimes & Université Montpellier

Pr Benoit Plaud

CHU Caen



## Introduction

Curarisation : depuis 1949

Particularisme français : défaut utilisation, monitoring, antagonisation

Bonnes pratiques :

conférence de consensus 1999 SFAR ([www.sfar.org](http://www.sfar.org))

Pourquoi curariser?

Physiologie de la plaque motrice

Mode d'action des curares

Pharmacologie comparée

Monitoring

Décurarisation

Les questions

### Pourquoi curariser?

- Faciliter l'intubation trachéale
- Permettre l'acte chirurgical: Abd, thorax,  $\pm$  orthopédie,  $\pm$  immobilité (microchir, neurochir, éviter hypotension artérielle...)
- $\pm$  Faciliter la ventilation contrôlée

## Intubation : avec ou sans curare

### La curarisation est-elle indiquée pour faciliter l'intubation trachéale en chirurgie programmée chez les patients sans difficulté prévisible d'intubation ?

- Pas de curare pour la chir. : intubation avec ou sans curare (C)
- Intubation sans curare : allergique (C)
- Intubation sans curare : retentissement hémodynamique (B)
- Actes brefs : la succinylcholine peut être utilisée (C)
- Curare pour la chir. et > 30 min. : CND durée intermédiaire (C)
- Pancuronium : chir. > 2 h ou VC postopératoire (C)

A B C = niveau de preuve

J RIPART curares 2005

*Ann Fr Anesth Réanim 2000;19:337-472*



# Intubation : avec ou sans curare

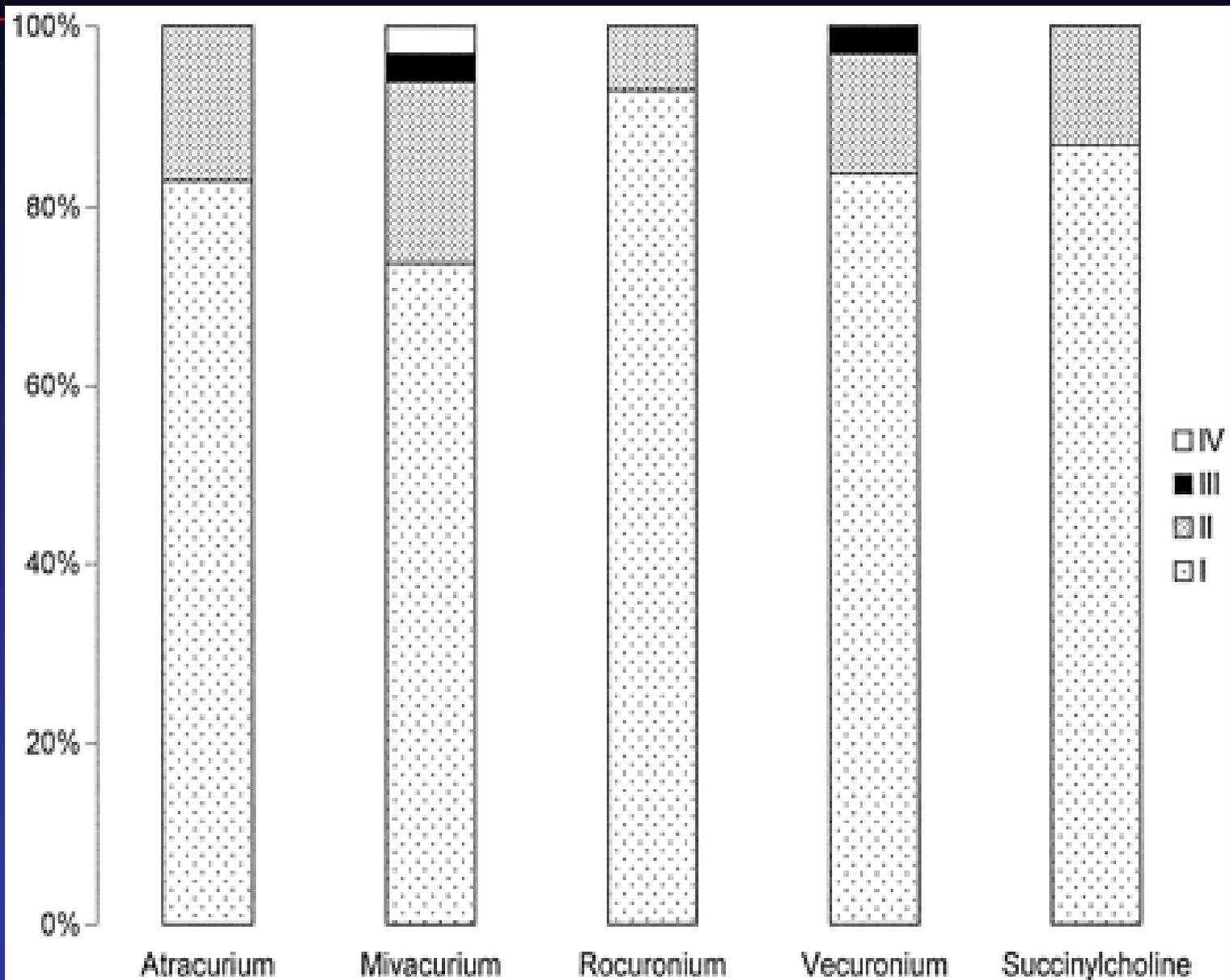
- C'est possible.
- Anesthésie profonde :
  - propofol > thiopental
  - propofol + alfentanil > propofol seul
  - propofol + alfentanil + lidocaïne
  - propofol + remifentanil
- Retentissement hémodynamique (  $\downarrow$  PAM > 40 - 60% )
- Les conditions d'intubation ne sont pas identiques.  
*=> comparons ce qui est comparable...*

# Intubation : avec ou sans curare

## Question : peut-on utiliser la succinylcholine pour faciliter l'intubation en chirurgie réglée? ( la chirurgie ne nécessitant pas de curare )

- Pratique courante chez les anglo-saxons
- Sujet tabou en France jusqu'au 8 juillet 1999
- Rationnel :
  - Pas d'équivalent pour l'intubation (délai, durée d'action, qualité)
  - Faire face à une intubation difficile non prévue chez un patient curarisé et non ventilable (situation d'isolement)
  - Coût faible
  - Probable surestimation des accidents

# Intubation : avec ou sans curare



J RIPART curares 2005

*Le Corre F, et al. Anesth Analg 1999;85:1305-10*

# Intubation : avec ou sans curare

## La curarisation est-elle indiquée pour faciliter l'intubation trachéale en chirurgie programmée chez les patients dont l'intubation est potentiellement difficile ?

- AG possible en maintenant la VS (C)
- Curare possible si :
  - Ventilation au masque possible (C)
  - Retour en VS + réveil rapides si intubation impossible (C)
- Le curare de choix dans cette situation : la succinylcholine (C)
- Intubation jugée impossible en préopératoire : fibroscopie (C)

A B C = niveau de preuve

J RIPART curares 2005

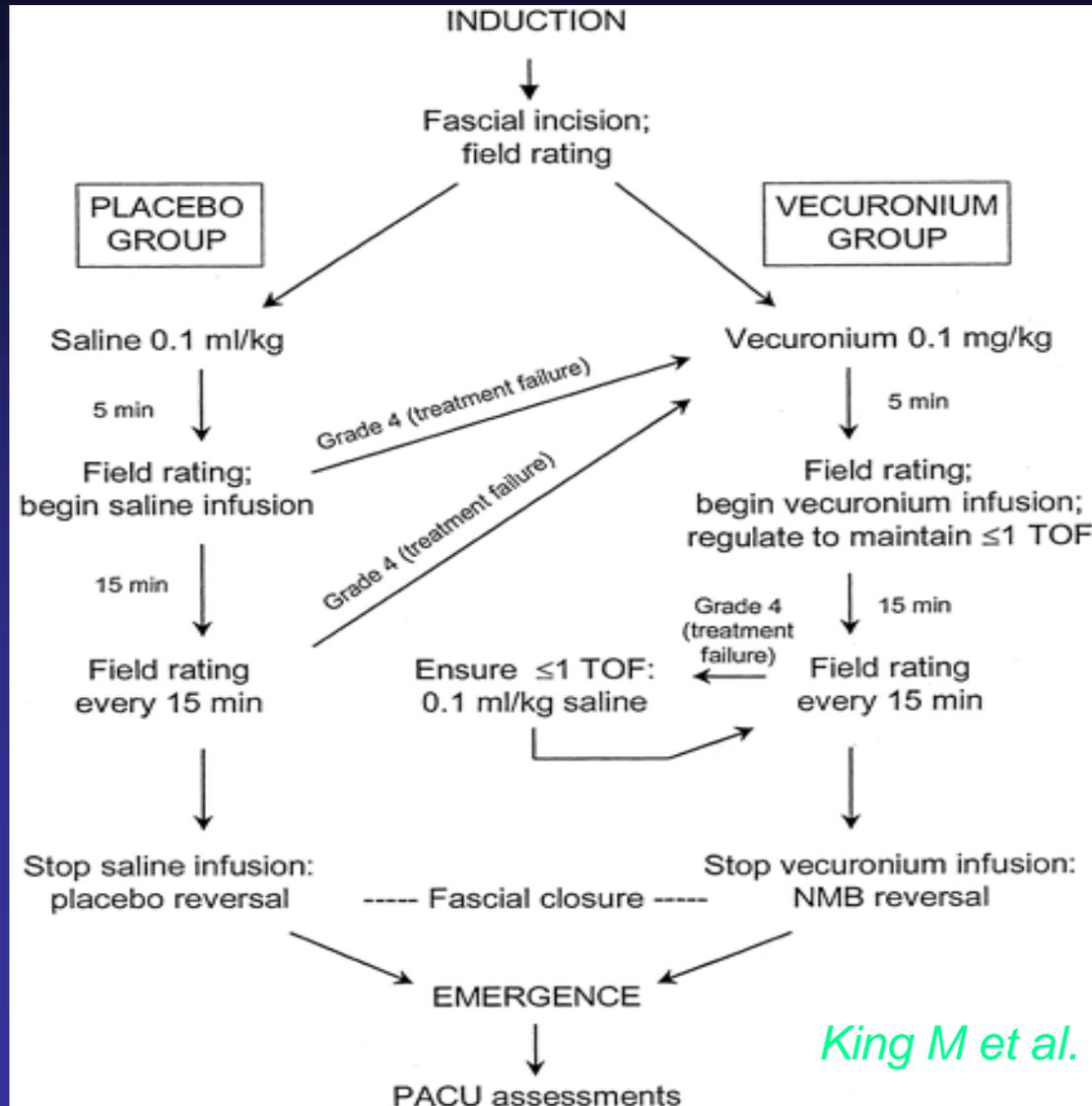
*Ann Fr Anesth Réanim 2000;19:337-472*



*« Il semble exister un tel consensus international quant à l'intérêt de la curarisation lors de la chirurgie abdominale qu'aucune étude comparative avec ou sans curare n'apparaît comme nécessaire... »*

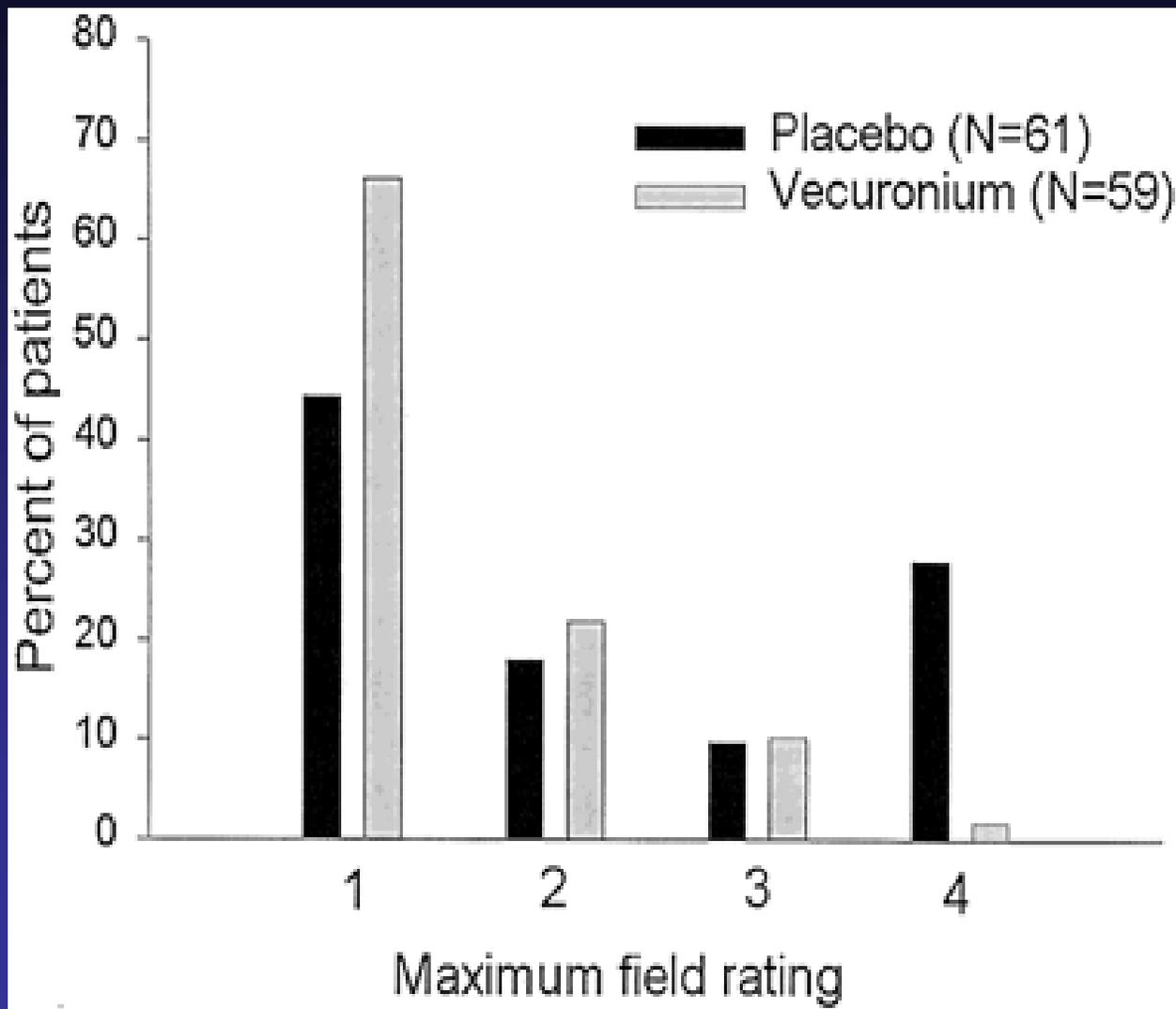
# Quel curare pour quelle chirurgie ?

## Vécuronium et chirurgie viscérale : une étude contrôlée



King M et al. *Anesthesiology* 2000;93:1392-7

# Vécuronium et chirurgie viscérale : une étude contrôlée



Pourquoi curariser?

Physiologie de la plaque motrice

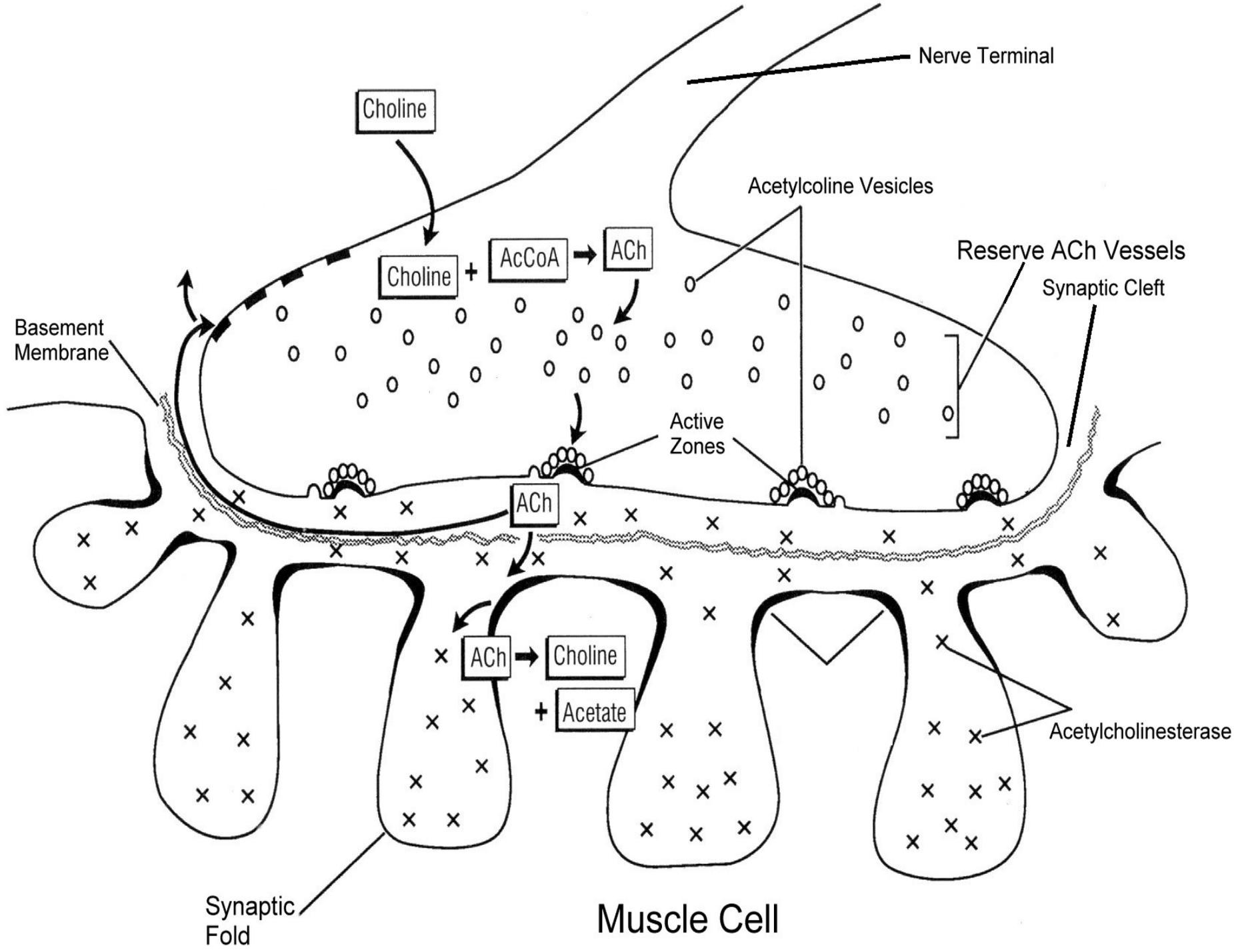
Mode d'action des curares

Pharmacologie comparée

Monitoring

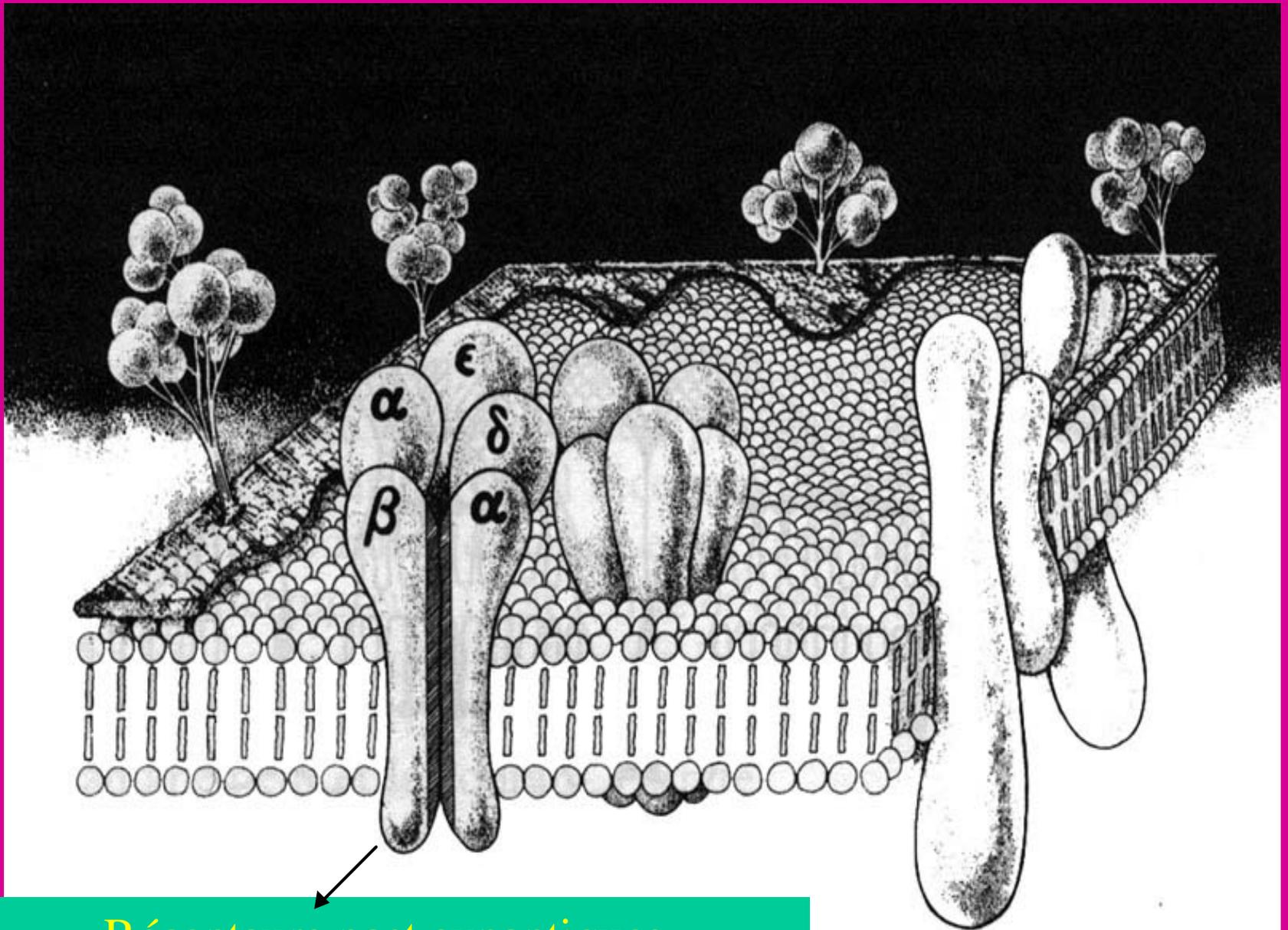
Décurarisation

Les questions



## Recepteur à l'acétylcholine

- Nicotinique
- 3 localisations
- **Post synaptique jonctionnel** : Très nombreux (10.000-20.000/ $\mu\text{m}^2$ ) => Dépolarisation => PA => contraction.
- **Présynaptique** => mobiliser les réserves d'AcCh pour contraction soutenue/répétée
- **Postjonctionnel** : embryonnaire, normalement absent  
=> prolifère si déafférentation (dénervation, brûlure)      => hyperkaliémie si succinylcholine



Récepteurs post synaptiques

Pourquoi curariser?

Physiologie de la plaque motrice

**Mode d'action des curares**

Pharmacologie comparée

Monitoring

Décurarisation

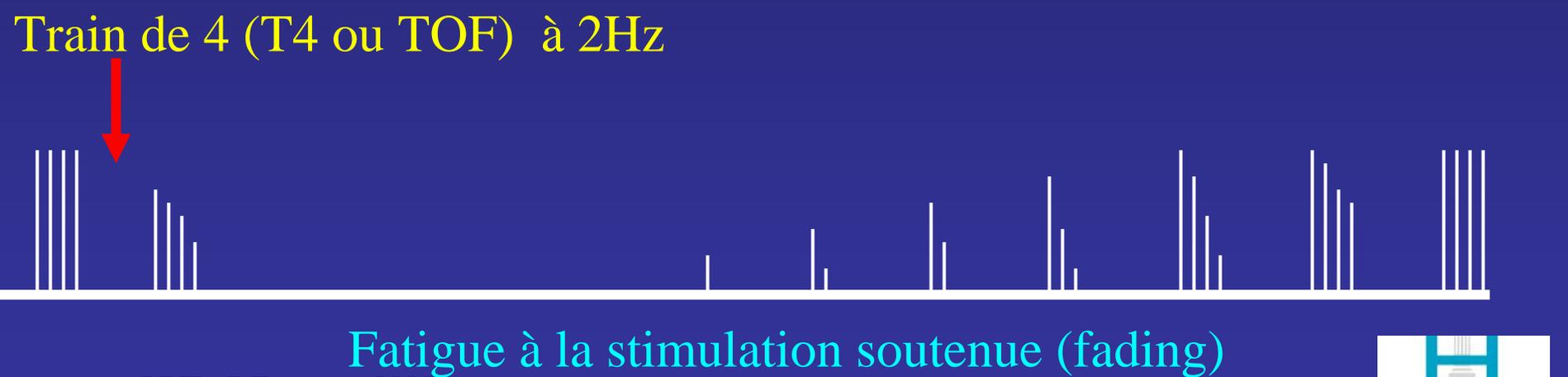
Les questions

## Mode d'action des curares non dépolarisants (pachycurares)

- Fixation **compétitive antagoniste** de l'acétylcholine sur des sous-unités  $\alpha$
- Bloque le récepteur en position fermée
- Nécessité d'occupation d'une seule sous-unité  $\alpha$
- Post jonctionnel : Baisse progressive du potentiel de plaque jusqu'au dessous du PA
  - => diminution contraction si 75% des recepteurs occupés
  - => disparition si 92% recepteurs bloqués (**marge de sécurité**)
- Préjonctionnel : fading = épuisement
  - => pas de contraction soutenue
- Obstruction du récepteur cholinergique en position ouverte

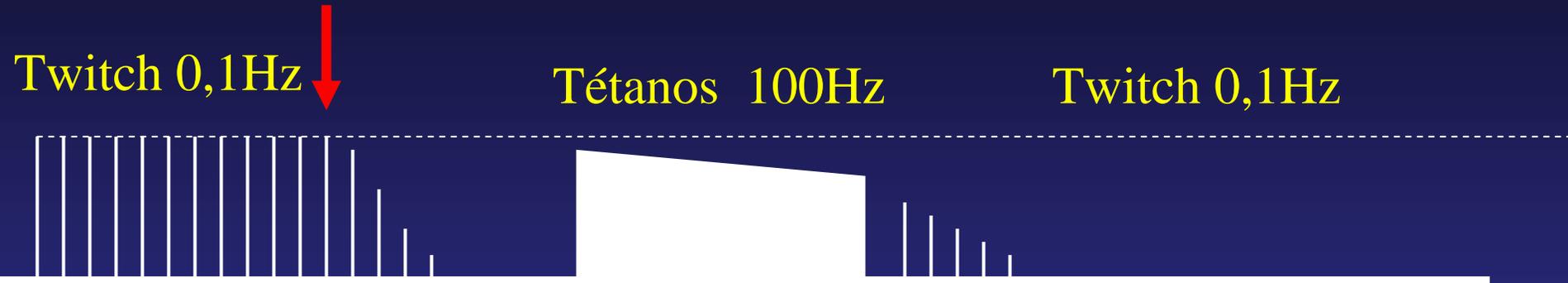
# Mode d'action des curares non dépolarisants

- Fixation **compétitive antagoniste** de l'acétylcholine sur des sous-unités  $\alpha$



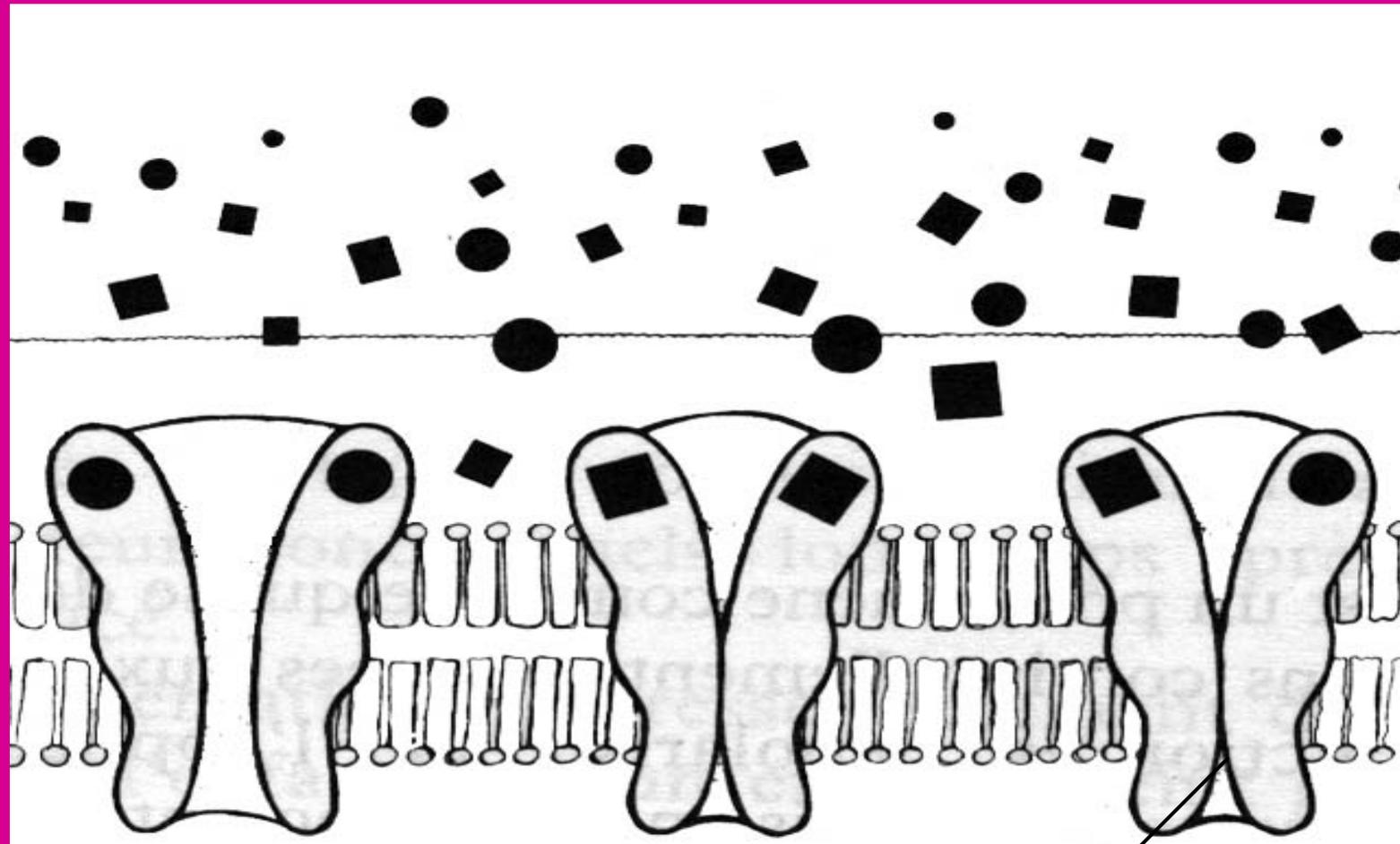
## Mode d'action des curares non dépolarisants

- Fixation **compétitive antagoniste** de l'acétylcholine sur des sous-unités  $\alpha$



Facilitation post tétanique (antagoniste compétitif)

Le bloc **compétitif** peut être antagonisé par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase



- Curare non dépolarisant
- Acétylcholine

1 seule sous unité  $\alpha$  bloquée suffit

# Mode d'action des curares : la succinylcholine (leptocurare)

- Parenté structurale avec l'acétylcholine
- Fixation au niveau des deux sous-unités  $\alpha$ , avec ouverture du récepteur
  - Sortie obligatoire de  $K^+$  de la cellule musculaire
- Dépolarisation initiale mais prolongée
  - Pas dégradée par l'acétylcholinestérase mais les pseudocholinestérases plasmatiques
  - $\Rightarrow$  durée plus longue que l'AcCh
  - $\Rightarrow$  plaque « inexcitable »
- Fasciculations : rôle présynaptique et influx rétrograde
  - Contrainte sur la membrane du muscle strié

# Mode d'action des curares : la succinylcholine (leptocurare)

- Pas d'action sur le récepteur présynaptique :

=> pas de fading, réponse soutenue à un stimulations répétées



- Perfusion continue/réinjections => « dual block »

=> mêmes caractéristiques qu'un CND

=> Physiologie mal comprise

=> Plus utilisée en perfusion

## Implication: monitoring

### Stimulation à haute fréquence

*Le train de quatre (TOF) : série de quatre stimulations à 2 HZ.*

#### **Schéma 1 : curare non dépolarisant**



#### **Schéma 2 : succinylcholine**



Pourquoi curariser?

Physiologie de la plaque motrice

Mode d'action des curares

**Pharmacologie comparée**

Monitoring

Décurarisation

Les questions

# Quel avenir pour la succinylcholine?

- Elle n'a aucun équivalent en termes :
  - Délai d'action ( < 1 min )
  - Durée d'action ( < 10 min )
  - Qualité des conditions d'intubation ( 100% )
- Les effets secondaires graves sont connus mais rares.
- Recul d'utilisation > 50 ans
- Avec un respect strict des contre-indications absolues

=> En tous cas elle ne doit pas être abandonnée.

## 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 aux curares
- Déficit en pseudocholinestérases plasmatiques

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

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

*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 : polyneuropathie, section nerveuse
- Lésion musculaire : brûlures, infection (?)
- Immobilisation prolongée
- Utilisation prolongée de curares non dépolarisants

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

## Conséquences cliniques de cette dérégulation

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

*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 : ↗ 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*

# Complications liées à la fragilité musculaire

- La cause semble être l'administration de succinylcholine
- Complications :
  - Hyperthermie (qui peut mimer en tous points une HM)
  - Hyperkaliémie
  - Tachycardie, FV, asystolie
  - Rhabdomyolyse

*Gronert GA. Anesthesiology 2001;94:523-9*

# Les autres effets secondaires de la succinylcholine

Allergie = anaphylaxie vraie

Hyperthermie maligne

Curarisation prolongée : déficit homozygote en pseudocholinestérases plasmatiques => curarisation prolongée

Douleurs musculaires

# Les différents curares

	Dose d'intubation (mg/kg)	Installation (min)	Durée clinique (min)	Durée totale (min)
--	---------------------------------	-----------------------	----------------------------	--------------------------

## Dépolarisant

Succinylcholine	1	1	8 - 10	12
-----------------	---	---	--------	----

## Non dépolarisant

Mivacurium	> 0,2	3	15	< 30
Rapacuronium	2,0	1,2	15 - 20	< 30
Vécuronium	0,1	3,5	30 - 40	50 - 60
Atracurium	0,5	3,5	30 - 40	50 - 60
Rocuronium	0,6	1,5	30 - 40	50 - 60
Cisatracurium	0,15	4,5	40 - 60	70 - 80
Pancuronium	0,1	4,5	60 - 120	> 120

# Les différents curares

## Métabolisme /élimination

Succinyl choline : } Pseudocholinestérases plasmatiques  
Mivacurium }

Pancuronium : ==> Rein

Vécuronium : } Foie  
Rocuronium }

Atracurium : } Voie de Hofmann  
Cis atracurium }

Pourquoi curariser?

Physiologie de la plaque motrice

Mode d'action des curares

Pharmacologie comparée

Monitoring

Décurarisation

Les questions

# Monitoring : les modes de stimulation



Problème : exprimé en % de la valeur de référence

Décurarisation totale : retour à 95%

Index de récupération 25-75

Référence non stable

(conductance électrique, hypothermie, eau totale, électrodes...)

Applicable en expérimental

J RIPART curares 2005

# Monitoring : Quel Mode ?

- **Train de Quatre (TOF et T4R) à 0,5Hz**

Curarisation profonde :

=> 0 réponses à l'adducteur du pouce

=> 2 réponses à l'orbiculaire des paupières

- **Décurarisation complète : T4/T1 (T4R) :**

=> supérieur à 90 % à l'adducteur du pouce

=> problème pas de dépistage manuel du fade

=> mesure instrumentale du fade

=> inadapté à l'orbiculaire

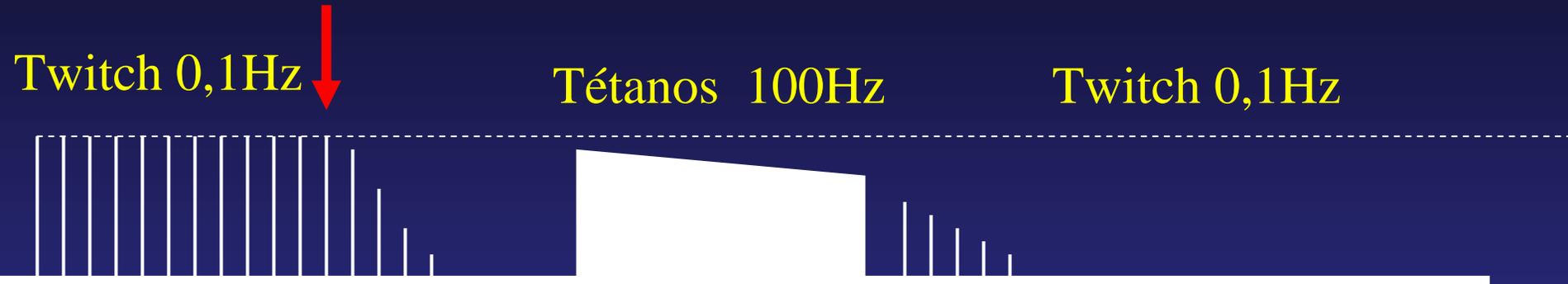


Fatigue à la stimulation soutenue (fading)



## Mode d'action des curares non dépolarisants

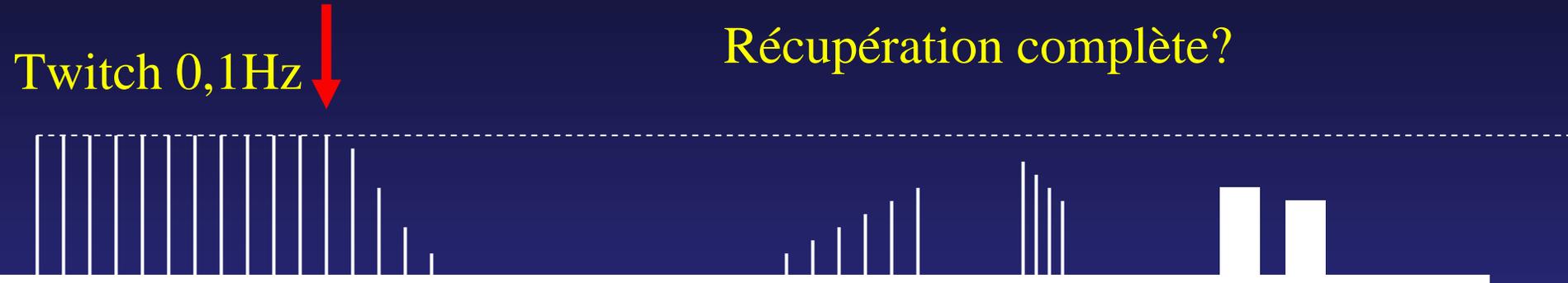
- Compte post tétanique CPT ou PTC



- Evalue la curarisation profonde (0 Twitch, 0 réponse au Td4)
- PTC = 0 => surdosage
- PTC entre 1 et 5 curarisation profonde
- Au dessus de 5, réapparition T1 proche

# Mode d'action des curares non dépolarisants

- Double burst



- Deux téтанos brefs à 50Hz pendant 0,5s séparés de 0,75s
- Mieux repérer visuellement un fade et affirmer que la décurarisation n'est pas complète
- Peu d'intérêt si analyse mécanique de la réponse au Td4
- Seuil de décurarisation ?

# Quel monitoring ?

Diaphragme

Sourcilier

Adducteurs laryngés

Grand droit abdomen

Adducteur pouce

1er inter osseux

Fléchisseur gros orteil

Muscle géniohyoïde

Masséter (?)

Muscles Suprahyoïdiens (?)

-

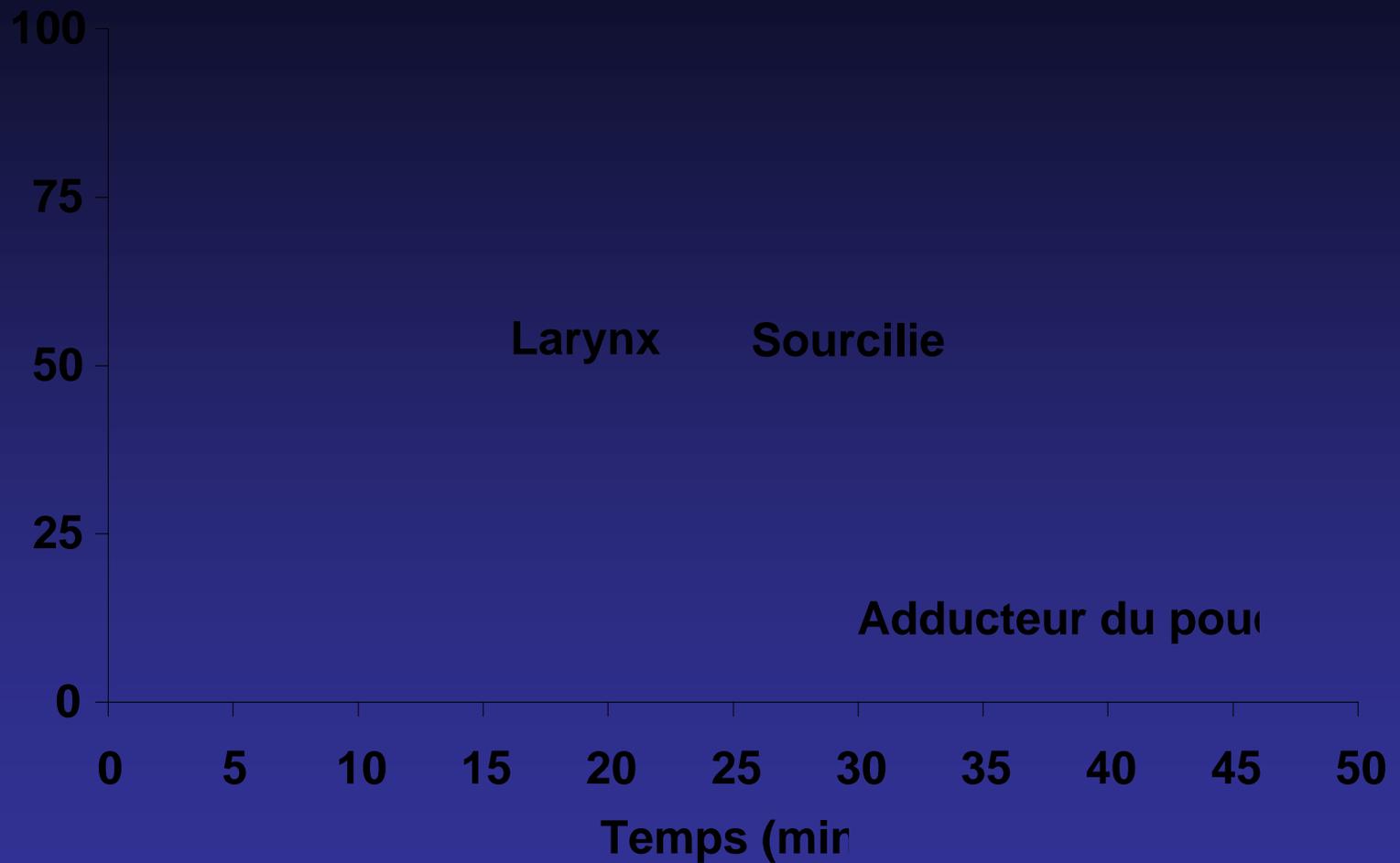


Sensibilité

-

+

# Quel monitoring ?



*Plaud B et al. Anesthesiology 2001;95 :96-101*

Pourquoi curariser?

Physiologie de la plaque motrice

Mode d'action des curares

Pharmacologie comparée

Monitoring

Décurarisation

Les questions

*Berg H et al.*

*Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:1095-103*

« La curarisation résiduelle est un facteur de risque de complications respiratoires postopératoires :

Une étude prospective, randomisée, simple aveugle après atracurium, vécuronium et pancuronium ».

## La curarisation résiduelle : définition

- **Qualitative** : absence de restauration complète de la force musculaire après administration d'un curare
- **Quantitative** : force musculaire mesurée par train de 4 au niveau de l'adducteur du pouce  $< 70 \% \Rightarrow 90\%$

*Viby-Mogensen J et al. Anesthesiology 1979;50:539-41*

# Incidence de la curarisation résiduelle en SSPI

(T4/T1 < 70 %) 1979 - 1997

Durée d'action Incidence (%)

Longue

pancuronium  
*d*-tubocurarine  
gallamine  
alcuronium



20 - 50

Intermédiaire

vécuronium  
atracurium



0 - 9

Courte

mivacurium

12

## Incidence de la curarisation résiduelle

Durée (min)	[60-90]	[90-120]	>120
n	78	121	170
Td4 < 70	32 %	14 %	10 %
Td4 < 90	63 %	42 %	38 %

- Atracurium / Rocuronium / Vécuronium (2 DA<sub>95</sub>)
- Td4 par accéléromètre
- > 120 min 45 % des malades extubés sur des critères cliniques

*Dilly MP et al. Ann Fr Anesth Réanim 1998;17:R095*

# Monitorage et curarisation résiduelle

- Recommandé depuis longtemps, son utilisation en France reste insuffisante.
- Le gain apporté en matière de sécurité est pourtant démontré par de nombreuses études.
- La curarisation dite « résiduelle » reste une « maladie » fréquente en anesthésie et est identifiée comme un risque « résiduel » peu acceptable.

## Intérêt du monitoring péri-opératoire (accélérométrie)

	Oui	Non
n	20	19
Durée (min)	176 ± 67	149 ± 58
Td4 à l'arrivée en SSPI (%)	89 ± 18	72 ± 28 *
% patients avec Td4 < 70 %	15	47 *

\* : P < 0,05

- Moyenne ± ET / Étude prospective randomisée
- Pancuronium / Enflurane / Fentanyl
- Estimation tactile de la réponse musculaire pendant la période péri-opératoire

# La curarisation résiduelle : les facteurs de risque

- Type du curare non dépolarisant : **durée d'action longue**
- **Absence de monitoring**
- **Hypothermie**
- Troubles métaboliques (pH,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{K}^+$ )
- Interactions médicamenteuses potentialisatrices : halogénés, aminosides, anticancéreux (thiotepa), antiarythmiques
- Age, pathologies associées : I. rénale ou hépatique, myopathie

# Curarisation résiduelle : Conséquences

- Dépression respiratoire

*Enquête INSERM. Ann Fr Anesth Réanim 1986;5:287-94*

*Rose DK et al. Anesthesiology 1994;81:410-8*

- ⑩ ↘ de la réponse ventilatoire à l'hypoxie

*Eriksson LI et al. Acta Anaesthesiol Scand 1992;36:710-5*

- ↘ des réflexes de protection des voies aériennes sup.

*Eriksson LI et al. Anesthesiology 1997;87:1035-43*

- Complications pulmonaires post-opératoires

*Berg HE et al. Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:1095-1103*

## Covariables associées à un risque de complications respiratoires postopératoires

- Type de chirurgie ( abdominale et gynécologique )
- Durée d'anesthésie ( > 200 min )
- Age
- Td4 < 70 % dans le groupe pancuronium

*Berg H et al. Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:1095-*

# La curarisation résiduelle : diagnostic et traitement

- Diagnostic : monitoring à l'adducteur du pouce
- Traitement : décurarisation pharmacologique

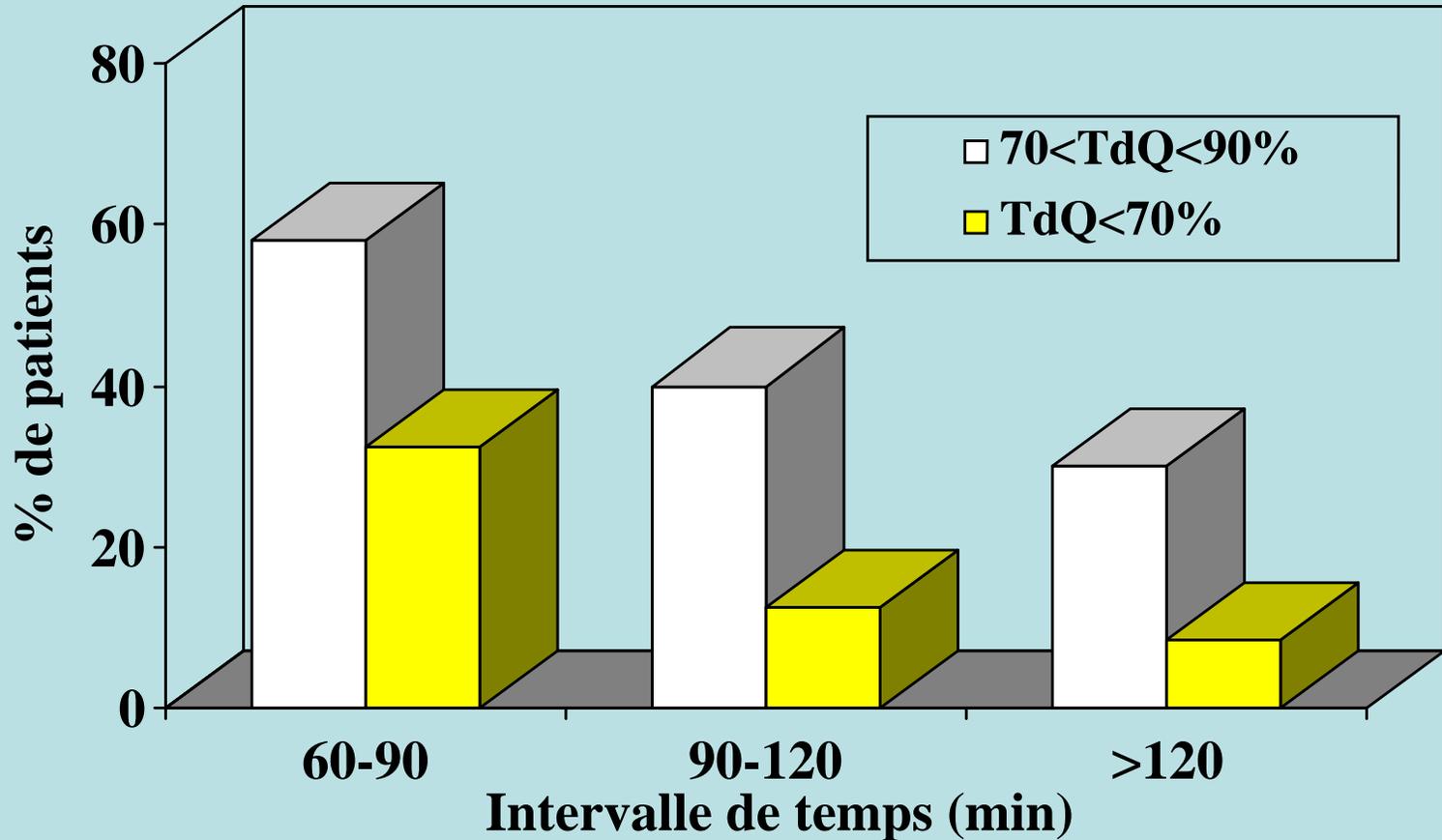
1) Relation de cause à effet entre curarisation résiduelle en SSPI et complications respiratoires post-opératoires

*Berg H et al. Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:1095-103*

2) Incidence curarisation résiduelle est élevée, même après un myorelaxant de durée intermédiaire.

*Dilly MP et al. Ann Fr Anesth Réanim 1998;17:R095*

# Pourcentage de patients présentant une curarisation résiduelle (TdQ < 70% vs 90%) en fonction du temps entre l'injection du curare et la mesure



*Dilly MP et al. Ann Fr Anesth Réanim 1998;17:R095*

J RIPART curares 2005

## But de l'antagonisation

Accélérer la vitesse de la décurarisation lorsqu'elle a déjà commencé.

# Le degré du bloc neuromusculaire au moment de l'antagonisation

- 1) Ne pas antagoniser un bloc trop profond.
- 2) Ajuster la dose de l'anticholinestérasique en fonction du degré du bloc

# Degré du bloc et antagonisation

1) Ne pas antagoniser trop tôt : 2 réponses TdQ

4 réponses TdQ

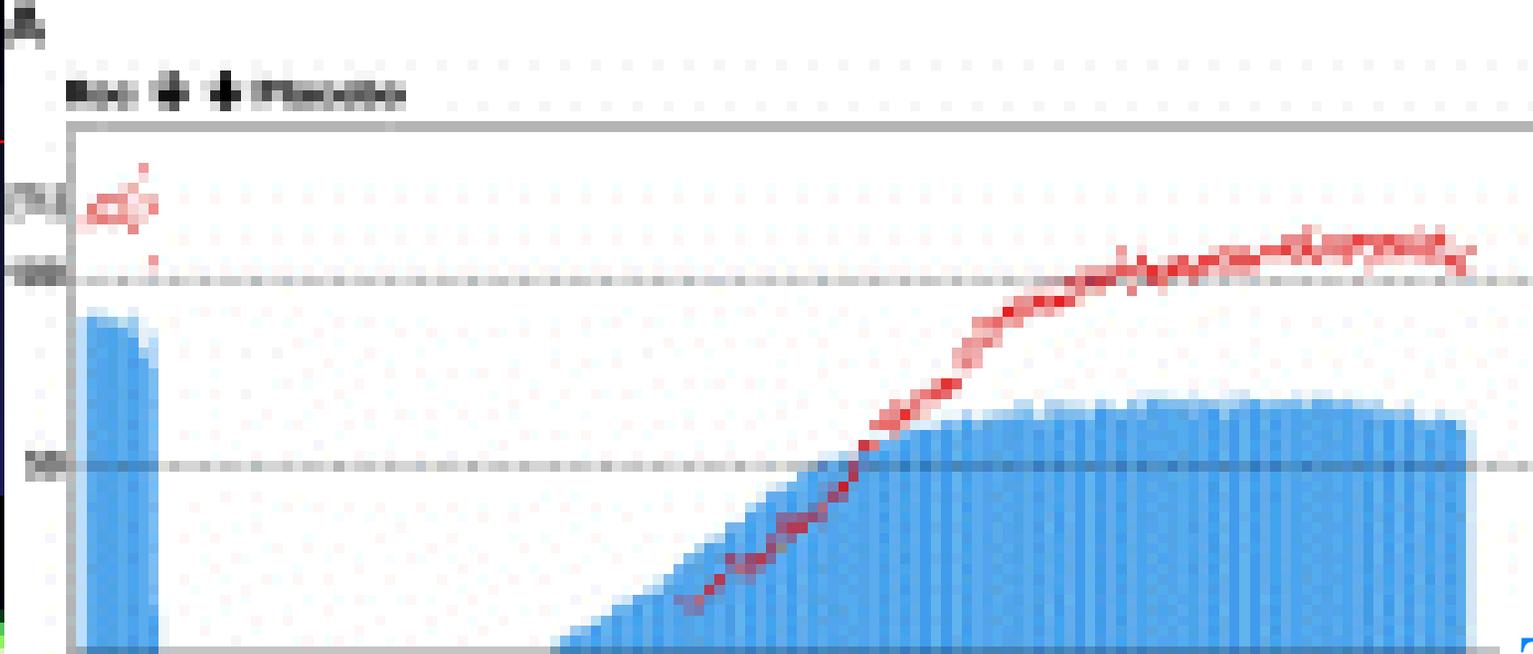
2) Ne pas antagoniser quand le bloc est  $> 75\%$

3) La dose de néostigmine doit être adaptée en fonction du bloc

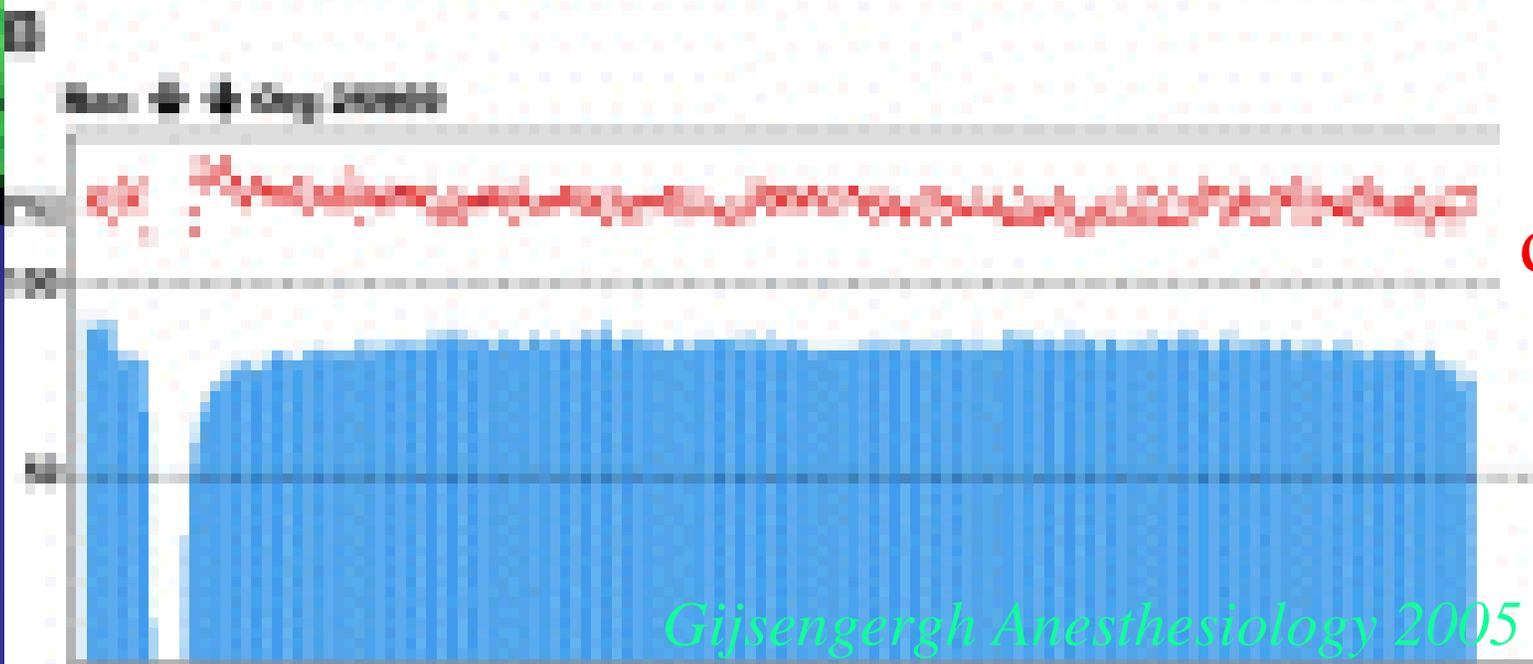
$10\% < \text{TdQ} < 40\% \rightarrow$  néostigmine  $40 \mu\text{g}/\text{kg}$

$40\% < \text{TdQ} < 75\% \rightarrow$  néostigmine  $20 \mu\text{g}/\text{kg}$

4) Monitoring de la curarisation



Twitch



T

d4R

*Gijsengergh Anesthesiology 2005*



Pourquoi curariser?

Physiologie de la plaque motrice

Mode d'action des curares

Pharmacologie comparée

Monitoring

Décurarisation

Les questions

Curares 2006

# Les questions

## Estomac plein?

## Les alternatives à la succinylcholine : la forte dose initiale

### ⑩ ↗ la durée d'action :

Vécuronium

Atracurium

Rocuronium

Cisatracurium

### ⑩ ↗ effets secondaires (libération d'histamine) :

Atracurium

Mivacurium

## La priming dose : le concept

- Faible dose (1/10 de  $DA_{95}$ ) de curare non dépolarisant occupant un « petit pourcentage » de  $RnAch$
- Supposée ne pas avoir d'effets paralysants
- Raccourcie le délai d'installation de la dose complète ( $2XDA_{95}$ )

*Du concept à la pratique...*

## Les alternatives à la succinylcholine : la priming dose

### Dangereux

- ↘ déglutition ⇔ ↗ le risque d'inhalation

*d'Honneur G et al. Anesthesiology 1992;77:1070-3*

*Musich J et al. Anesthesiology 1986;64:517-9*

- Effet de la 1ère dose est variable (donc imprévisible)

*Katz RL. Anesthesiology 1967;28:327-36*

- soit trop efficace
- soit pas assez efficace

- ↗ des résistances des VAS ( patient allongé )

*Gal TJ et al. J Appl Physiol 1982;52:57-63*

## Les alternatives à la succinylcholine : le rocuronium

Lequel pour la crash induction ?

	Succinylcholine	Rocuronium
	1 mg/kg	0,6 mg/kg
Délai d'action (sec)	60	60 - 90
Durée d'action (min)	10 - 12	30 - 35

Donc :

- La succinylcholine est préférable au rocuronium.
- Mais si CI à la succinylcholine, le rocuronium est actuellement le moins mauvais choix.

## Les alternatives à la succinylcholine : le rocuronium

	Rocuronium			Succi.
Dose (mg/kg)	0,6	0,9	1,2	1,0
Durée action (min)	37 ± 15	53 ± 21	73 ± 32	9 ± 2
Min - Max (min)	23 - 75	25 - 88	38 - 150	5 - 14

Durée d'action = récupération à 25 % du contrôle

*Magorian T et al. Anesthesiology 1993,79:913-8*

## Les alternatives à la succinylcholine : le rapacuronium

	Rapacuronium	Succi
Dose (mg/kg)	1,5	1,0
Bloc à 1 min (%)	93 ± 10	95 ± 11
Délai d'action (sec)	83 ± 38	67 ± 20
m ± ET		

*Wierda JMKH et al. Anesth Analg 1993,77:579-84*

## Les alternatives à la succinylcholine : le rapacuronium

	Rapacuronium	Succi
Dose (mg/kg)	1,5	1,0
TH 25 % (min)	8,0 ± 1,9	8,0 ± 2,5
TH 90 % (min)	16,4 ± 5,8 *	10,6 ± 3,3

\* = différent de Succi ( P < 0,05 )      m ± ET

*Wierda JMKH et al. Anesth Analg 1993,77:579-84*

**Le concept d'«antagonisation de sauvetage»**

**Rapacuronium + Néostigmine ( à 2 min)**

	Rapacuronium + Néostigmine	Succinylcholine
TH 25 % (min)	5,7 ± 0,6*	8,0 ± 2,5
TH 90 % (min)	10,8 ± 3,5	10,6 ± 3,3

\* = différent de Succinylcholine ( P < 0,05 )      m ± ET

*Wierda JMKH et al. Anesth Analg 1993,77:579-84*

## Alternatives à la succinylcholine

- Priming dose : non
- ↗ dose initiale : non
- Rocuronium : non mais...
  - ... c'est le seul choix crédible à proposer actuellement en cas de CI absolue à la succinylcholine.
- Rapacuronium : non

# L'estomac plein

- En 2001, la succinylcholine reste le standard
- En cas de contre-indications absolues :  
Rocuronium ( pas d'AMM dans cette indication )

## La curarisation est-elle indiquée pour faciliter l'intubation trachéale chez les patients à l'estomac plein ?

- Induction en séquence rapide : hypnotique + **succinylcholine** (C)
- Aucune étude n'a montré la supériorité d'un autre hypnotique par rapport au **thiopental**.
- Aucune étude ne permet de recommander l'intubation sans curare dans cette situation.

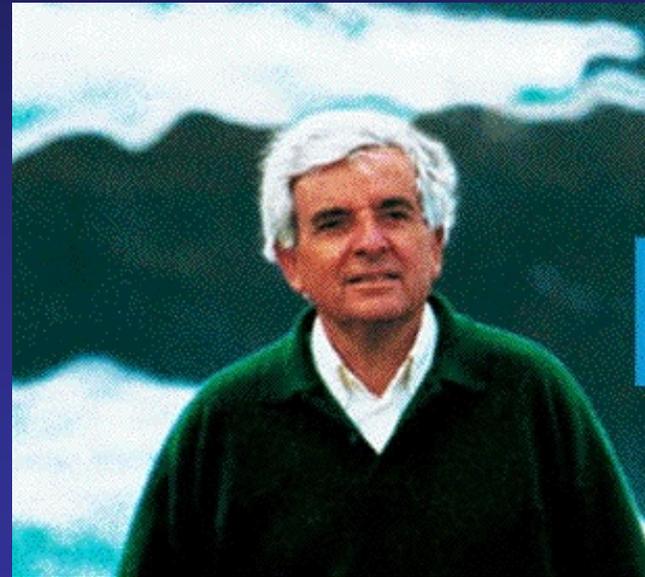
*Ann Fr Anesth Réanim 2000;19:337-472*

A B C = niveau de preuve

J RIPART curares 2005

# Allergie et curares

- Particularisme français ?
- Fréquence : 1 / 10 - 15 000 anesthésies
- 1 accident grave sur 10 soit environ 1/150 000



*Laxenaire MC, et al. Ann Fr Anesth Réanim 1999;18:796-809*

*Laxenaire MC, et al. Ann Fr Anesth Réanim 1998;17:1317-23*

J RIPART curares 2005

# Les différents curares

## Anaphylaxie

Succinyl choline

Mivacurium

Rocuronium

Vécuronium

Atracurium



Histaminolibération non spécifique

Cis atracurium

incidence

## Conclusion

# 8 juillet 1999 : conférence de consensus

## « indications de la curarisation en anesthésie »

### • Trois messages :

La **succinylcholine** est « *réhabilitée* » (indiquée en chirurgie réglée).

Le **monitorage de la curarisation** est un élément de sécurité de l'utilisation des curares.

La décurarisation pharmacologique (« **antagonisation** ») a de larges indications.

*Ann Fr Anesth Réanim 2000;19:337-472*