

🕒 VIIIème journée normande d'anesthésie-réanimation

Impact des données pharmacologiques pour le choix en clinique d'un curare

Benoît PLAUD¹, Bertrand DEBAENE²

¹ Département d'Anesthésiologie – Réanimation – Urgences. Fondation Adolphe de Rothschild.
25-29 rue Manin, 75019 PARIS, tel : 01 48 03 67 76, fax : 01 48 03 65 11

² Département d'Anesthésie – Réanimation. CHU de Poitiers.

Introduction

Au cours de la dernière décennie, trois nouveaux curares non dépolarisants ont obtenu une AMM en anesthésie : le mivacurium, le rocuronium et le cisatracurium. Ce dernier a obtenu également une AMM pour la réanimation. Un curare stéroïdien, le rapacurium, devait être mis sur le marché prochainement, mais son développement a été récemment stoppé à cause d'une incidence élevée de bronchospasmes, dont certains sévères. Deux curares non dépolarisants de longue durée d'action n'ont pas obtenu d'AMM : le pipécuronium et le doxacurium. Le développement de la famille des curares stéroïdiens et des benzyloquinolines est arrivé à son terme et aucune nouvelle molécule issue de ces structures chimiques ne sera proposée dans l'avenir. De même, aucune nouvelle molécule dépolarisante n'a été et ne sera probablement proposée.

Quelles indications de la curarisation en anesthésie ?

Les indications de la curarisation en anesthésie ont été récemment précisées lors de la Conférence de Consensus de juillet 1999 [1].

L'INTUBATION TRACHEALE.

La curarisation facilite l'intubation trachéale à condition d'injecter une dose de curare suffisante pour obtenir un relâchement musculaire complet [2] et de n'intuber qu'après le délai nécessaire à l'installation de l'effet maximum du curare [3]. La dose nécessaire pour intuber est au moins égale ou supérieure à deux fois la dose active (DA) 95 déterminée au niveau de l'adducteur du pouce. Le délai requis à l'installation de l'effet maximal des curares dépend du type et de la dose du curare (tableau 1). Le monitoring de la curarisation au niveau du sourcilier permet de déterminer le délai optimal pour l'intubation trachéale [2]. En l'absence de monitoring de la curarisation, un délai moyen de 3 minutes, permet dans la plupart des cas, l'intubation trachéale dans de bonnes conditions.

En chirurgie programmée, chez les patients ne présentant pas de difficulté prévisible d'intubation, et si l'acte chirurgical ne nécessite pas de curarisation, l'intubation peut se faire avec ou sans curare. Pour des actes brefs, l'intubation peut être facilitée par l'administration de succinylcholine. Si la curarisation peropératoire est nécessaire et la durée de l'acte supérieure à 30 minutes, l'intubation sera réalisée après administration d'un curare non dépolarisant de durée d'action intermédiaire.

Chez les patients dont l'intubation trachéale est potentiellement difficile, l'utilisation d'un curare est possible à condition de vérifier la possibilité de ventiler au masque [4] avant l'injection du curare et d'obtenir le retour rapide de la ventilation spontanée en cas d'intubation impossible. Dans ce cadre, la succinylcholine est le seul curare recommandé.

Dans le cadre de l'urgence avec un risque d'estomac plein, une induction en séquence rapide est recommandée avec l'administration de la succinylcholine. Aucune étude ne permet de recommander l'intubation sans curare dans cette situation.

Choix du curare et de la dose en fonction du délai d'intubation lors de l'induction anesthésique, associant du propofol et un morphinique. Tableau 1:

Curare	Dose (mg/kg)
Délai d'intubation : 60 secondes	
Succinylcholine	1,0
Rocuronium	1,0
Rapacuronium	1,5
Vécuronium	0,4
Cisatracurium	0,4
Délai d'intubation : 90 secondes	
Rocuronium	0,6
Vécuronium	0,25
Cisatracurium	0,2
Délai d'intubation : > 120 secondes	
Vécuronium	0,1
Atracurium	0,5
Cisatracurium	0,15
Mivacurium	0,2

INDICATION DE LA CURARISATION PER-OPERATOIRE

En chirurgie abdominale et thoracique dite « à ciel ouvert », le relâchement musculaire facilite l'accès au site opératoire et la fermeture pariétale.

En chirurgie coelioscopique, un relâchement pariétal important facilite la mise en place des trocarts. En orthopédie, la curarisation est utilisée pour les réductions difficiles. Enfin, lors de la sismothérapie, la curarisation par la succinylcholine est nécessaire pour réduire les effets des convulsions.

Quels curares ?

Les caractéristiques du curare « idéal » ont été énoncées il y a plus de vingt ans. Ce concept souhaitait mettre à la disposition des cliniciens un curare non dépolarisant, d'installation rapide (moins de 1 minute), de durée d'action courte, ne s'accumulant pas, dépourvu d'effets cardiovasculaires et non allergisant. Après deux décennies à la recherche de ce « Saint Graal », force est de constater que le curare idéal n'existe pas. Comme le développement des molécules issues des deux familles pharmacologiques est achevé, le clinicien ne pourra que faire un choix raisonné dans l'arsenal dont il dispose actuellement.

CURARES A ABANDONNER DEFINITIVEMENT

Les curares de longue durée d'action, dont le seul représentant en France est le pancuronium, doivent être définitivement abandonnés pour deux raisons essentielles.

D'une part, ces molécules induisent une incidence très élevée de curarisation résiduelle en SSPI et ce malgré un monitoring adapté de la curarisation et une antagonisation [5]. D'autre part, ils sont responsables de l'augmentation du risque de complications respiratoires post-opératoires [6].

CURARES QUI POURRAIENT ETRE ABANDONNES

Le vécuronium, curare non dépolarisant de durée d'action intermédiaire, pourrait être remplacé par le rocuronium. En effet, ces deux curares ont globalement la même durée d'action. Mais le rocuronium se distingue par un délai d'action significativement plus court que celui du vécuronium [7]. Le rocuronium présente d'autres avantages par rapport au vécuronium : moindre variabilité pharmacodynamique en présence d'une insuffisance rénale [8] et/ou hépatique [9], absence de métabolite actif.

L'atracurium devrait être logiquement remplacé par le cisatracurium, qui n'est en fait qu'un des dix isomères constituant l'atracurium. Le cisatracurium, administré même à doses élevées, ne provoque pas

d'augmentation de l'histamine plasmatique. Ceci représente un avantage certain par rapport à l'atracurium puisqu'il est possible d'injecter des doses de cisatracurium au moins égales à 8 fois sa DA95 (soit 0,4 mg/kg), sans entraîner de baisse significative de la pression artérielle [10]. Cependant, si cette technique permet de réduire le délai d'installation de la curarisation, elle s'accompagne d'une augmentation considérable de la durée d'action, faisant passer le cisatracurium d'un curare intermédiaire à un curare de longue durée d'action. De plus, le métabolisme du cisatracurium produit moins de laudanosine que l'atracurium, ce qui peut être un avantage en réanimation.

Quant au mivacurium, son avenir est incertain compte tenu du caractère imprévisible de sa durée d'action. Cette particularité s'explique par son métabolisme dépendant des pseudocholinestérasas plasmatiques, dont l'activité est variable même chez les patients ne présentant pas de déficits enzymatiques congénitaux.

LE RAPACURONIUM

Le rapacuronium était un curare non dépolarisant stéroïdien issu de la recherche des laboratoires Organon. Ce curare se caractérisait par une faible puissance (dose active 95 de l'ordre de 1,0 mg/kg) [11]. Cette faible puissance explique le délai d'installation très court du rapacuronium. Pour une dose comprise entre 1,5 et 2,0 mg/kg, le délai d'installation de la curarisation de l'adducteur du pouce est de l'ordre de 1,0 à 1,5 minutes [12]. Ce délai est encore plus bref pour les muscles laryngés : moins de 1 minute pour une dose de 1,5 mg/kg [11]. Les conditions d'intubation obtenues 60 secondes après l'administration de 1,5 mg/kg de rapacuronium ont été jugées bonnes voire excellentes dans 79 % des cas. Ce score était de 100 % pour une dose de 2,5 mg/kg [12]. Sur une large série de patients comparant les conditions d'intubation obtenues 50 secondes après l'administration de 1,0 mg/kg de succinylcholine ou de 1,5 mg/kg de rapacuronium, l'incidence des scores d'intubation jugée excellente n'était pas différente entre ces deux molécules : 97,4 et 89,4 % respectivement [13]. Ainsi, l'idée du remplacement de la succinylcholine par le rapacuronium a-t-elle pu être posée [14].

Le rapacuronium subit un métabolisme hépatique et une élimination biliaire. Sa clairance plasmatique est élevée, de l'ordre de 11,1 ml/kg/min, soit deux fois plus importante que celle du vécuronium et du rocuronium [15]. Le métabolisme du rapacuronium conduit à un métabolite actif (ORG 9488), 2,5 fois plus puissant que la molécule mère [16]. Ce métabolite est éliminé pour 50 % par voie rénale, avec une demi-vie longue (202 minutes en moyenne). Ces deux éléments pris ensemble expliquent que la durée d'action augmente significativement avec la dose [11, 12] : 14 minutes pour une dose de 1,5 mg/kg, 25 minutes pour une dose de 2,5 mg/kg [12]. De la même manière, la production d'un métabolite actif éliminé lentement par voie rénale explique pourquoi la vitesse de récupération du bloc est plus lente après une perfusion continue d'au moins 1 heure par rapport à un bolus unique [17].

Les effets cardiovasculaires, ainsi que la libération d'histamine, semblent plus marqués avec les curares faiblement puissants ayant les délais d'action les plus courts. Ainsi, le rapacuronium induit, à l'induction, une hypotension artérielle et une tachycardie dose-dépendante [13, 18]. Cependant, ces variations hémodynamiques ne semblent pas corrélées à l'augmentation de l'histamine plasmatique [18]. L'incidence du bronchospasme et/ou l'augmentation des pressions des voies aériennes supérieures est plus élevée au décours de l'intubation après administration du rapacuronium par rapport à la succinylcholine : 10,7 % contre 4,1 % respectivement [13]. Des cas cliniques récemment rapportés dans la littérature font état de bronchospasme sévère, notamment chez l'enfant. Ces cas ont contraint le laboratoire Organon à retirer le rapacuronium du marché nord américain et d'arrêter son développement en Europe [19-22].

En résumé, le rapacuronium possédait un profil de curarisation proche de la succinylcholine, mais sa durée d'action était plus longue [23]. Le risque élevé de bronchospasme sévère est à l'origine de son retrait récent [19].

CURARES A CONSERVER DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE

Le rocuronium et le cisatracurium seront sans aucun doute conservés dans nos tiroirs compte tenu de ce qui a été précisé ci-dessus.

Les différents curares

	Dose (mg/kg)	Install. (min)	TH _{25%} (min)	TH _{90%} (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

TH_{25%} : durée d'action clinique = récupération de 25% de la force musculaire initiale

TH_{90%} : durée d'action totale = récupération de 90% de la force musculaire initiale

Quant à la succinylcholine, son profil pharmacologique (délai d'action ultra-court, durée d'action brève, faible variabilité interindividuelle) est toujours et encore inégalé. Bien que ses effets secondaires soient nombreux, son utilisation pour l'induction d'un patient à risque d'estomac plein reste d'actualité, et son remplacement définitif par un curare non dépolarisant n'est pas pour demain. Faut-il rappeler que sa sécurité d'utilisation sera augmentée par le respect des contre-indications absolues ?

Références

1. Conférence de consensus: utilisation des curares en anesthésie. Ann Fr Anesth Réanim 2000; 19 Suppl 2:337-472.
2. Debaene B, Beaussier M, Meistelman C, Donati F, Lienhart A. Monitoring the onset of neuromuscular block at the orbicularis oculi can predict good intubating conditions during atracurium-induced neuromuscular block. Anesth Analg 1995, 80 : 360-3
3. Bencini A, Newton EF. Rate of onset of good intubating conditions, respiratory depression and hand muscle paralysis after vecuronium. Br J Anaesth 1984, 56 : 959-65
4. Langeron O, Masso E, Huraux C, Guggiari M, Bianchi A, Coriat P, Riou B. Prediction of difficult mask ventilation. Anesthesiology 2000, 92 : 1229-36
5. Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H. Residual curarization in the recovery room. Anesthesiology 1979, 50 : 539-41
6. Berg H, Viby-Mogensen J, Roed j, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative complications. Acta Anaesthesiol Scand 1997, 41 : 1095-103
7. Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patient. Anesthesiology 1993, 79 : 913-8
8. Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, Wierda JMKH, Brady M, Fitzpatrick KTJ. Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. Br J Anaesth 1993, 71 : 222-6
9. Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, Slavov V, De Hys C, Gomeni R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. Anesthesiology 1994, 80 : 1241-7

10. Belmont MR, Lien CA, Quessy S et al. The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995, 82 : 1139-45
11. Debaene B, Lieutaud T, Billard V, Meistelman C. ORG 9487 neuromuscular block at the adductor pollicis and the laryngeal adductor muscles in humans. *Anesthesiology* 1997, 86 : 1300-5
12. Kahwaji R, Bevan DR, Bikhazi G et al. Dose ranging study in younger adult and elderly patients of ORG 9487, a new, rapid-onset, short-duration muscle relaxant. *Anesth Analg* 1997, 84: 1011-8
13. Sparr HJ, Mellinshoff H, Blobner M, Nolge-Schoniburg G. Comparison of intubating conditions after rapacuronium (ORG 9487) and succinylcholine following rapid sequence induction in adult patients. *Br J Anaesth* 1999, 82: 537-41
14. Goulden MR, Hunter JM. Rapacuronium (ORG 9487): do we have a replacement for succinylcholine. Editorial. *Br J Anaesth* 1999, 82: 489-92
15. Wierda JMKH, Beaufort AM, Kleef UW, Smeulers KJ, Agoston S. Preliminary investigations of the pharmacology of three short-acting nondepolarizing neuromuscular blocking agents Org 9453, Org 9489 and Org 9487. *Can J Anaesth* 1994, 41: 213-20
16. Schiere S, Proost JH, Schuringa M, Wierda JMKH. Pharmacokinetics and pharmacokinetic-dynamic relationship between rapacuronium (Org 9487) and its 3-desacetyl metabolite (Org 9488). *Anesth Analg* 1999, 88: 640-7
17. van den Broek L, Wierda JMKH, Smeulers NJ, Proost JH. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of ORG 9487, a new short-acting steroidal neuromuscular blocking agent. *Br J Anaesth* 1994, 73 : 331-5
18. Levy JH, Pitts M, Thanopoulos A, Szlam F, Bastian R, Kim J. The effects of rapacuronium on histamine release and hemodynamic in adult patients undergoing general anesthesia. *Anesth Analg* 1999, 89 : 290-5
19. NG Goudsouzian *et al.* Rapacuronium and bronchospasm. *Anesthesiology* 2001, 94.
20. Kron SS *et al.* Severe ronchospasm and desaturation in a child associated with rapacuronium. *Anesthesiology* 2001, 94.
21. Naguib M *et al.* How serious is the bronchospasm induced by rapacuronium? *Anesthesiology* 2001, 94.
22. Meakin GH *et al.* Bronchospasm after rocuronium in infants and children. *Anesthesiology* 2001, 94.
23. Donati F. Neuromuscular blocking drugs for the new millennium: current practice, future trends-comparative pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Anesth Analg* 2000, 90:S2-S6.