

Suxaméthonium (Célocurine®)

Synthétisé en 1906 par Hunt et de Taveau, il fallut attendre 1949 pour que ses propriétés curarisantes soient décrites chez l'animal.

Brucke, von Dardel et Mayrhofer furent les premiers à l'utiliser chez l'homme pour ses propriétés curarisantes.

vitesse d'installation de la curarisation et la courte durée d'action restent inégalées mais ses effets secondaires limitent son utilisation.

Propriétés physicochimiques

Il est difficile de déterminer la pharmacocinétique précise du suxaméthonium, en raison de problèmes analytiques liés à la dégradation plasmatique.

En effet, le suxaméthonium est hydrolysé rapidement dans le plasma par les **pseudocholinestérases** ou butyrylcholinestérases en succinylmonocholine, dont les effets myorelaxants sont 40 fois plus faibles que ceux du suxaméthonium, puis plus lentement en acide succinique et choline .

La vitesse d'hydrolyse de la succinylcholine est estimée à environ 100 µg/kg/min.

La choline et la succinylmonocholine sont éliminées par filtration glomérulaire.

La métabolisation hépatique est très lente, quant à l'hydrolyse plasmatique alcaline non enzymatique, elle n'a qu'un faible rôle et n'intervient qu'en cas de déficit en pseudocholinestérases.

Cette décroissance rapide est liée, outre l'hydrolyse plasmatique, à la distribution dans l'ensemble de l'organisme, seule une faible fraction de la dose administrée atteint la jonction neuromusculaire. La demi-vie du suxaméthonium serait comprise entre 3 et 4 minutes.

Il n'y aurait pas de distribution par passage intracellulaire car le suxaméthonium est fortement ionisé au pH plasmatique.

La constante d'élimination est plus importante chez le nourrisson et l'enfant que chez l'adulte.

La demi-vie serait comprise entre 1,7 et 1,8 minutes.

Mode d'action

Le suxaméthonium se fixe au niveau des deux sous-unités α du récepteur nicotinique cholinergique postsynaptique de la plaque motrice.

Il entraîne une dépolarisation initiale de la membrane postsynaptique similaire mais de durée prolongée par rapport à celle déclenchée par l'acétylcholine.

Alors que l'acétylcholine est rapidement détruite par l'acétylcholinestérase, la succinylcholine va rester plusieurs minutes au niveau de la fente synaptique, réagissant de façon répétée avec les récepteurs cholinergiques en les maintenant ouverts.

Les potentiels de plaque induits par la succinylcholine ne se limitent pas à la plaque motrice elle-même mais s'étendent à la zone périjonctionnelle.

Celle-ci se caractérise par la présence d'un grand nombre de canaux sodiques insensibles à l'acétylcholine mais qui peuvent être activés par un changement de potentiel, donc par le potentiel de plaque.

C'est l'activation de ces canaux sodiques qui va produire le potentiel d'action qui se propagera sur toute la longueur de la fibre musculaire.

Le processus d'inactivation de ces canaux sodiques est normalement rapide permettant le retour au potentiel de repos de la cellule car le potentiel de plaque ne dure que quelques millisecondes.

En maintenant dépolarisée la plaque motrice, le suxaméthonium est responsable du maintien en état inactivé des canaux sodiques de la zone périjonctionnelle.

Ces canaux vont agir comme une barrière, empêchant la propagation d'un potentiel d'action dans la fibre musculaire, d'où le bloc neuromusculaire.

Outre ce mécanisme, le suxaméthonium induit une désensibilisation des récepteurs cholinergiques.

Le récepteur désensibilisé n'est pas activé même s'il y a deux molécules d'acétylcholine fixées sur les deux sous-unités α .

La désensibilisation diminuerait l'effet des agonistes.

Le mécanisme serait une phosphorylation du récepteur protéique par une kinase présente dans la membrane.

Cette phosphorylation entraînerait un changement de conformation du canal ionique du récepteur, ce qui préviendrait tout mouvement ionique.

Contrairement à un autre curare dépolarisant, le décraméthonium, le suxaméthonium ne bloque pas directement le canal ionique.

Ces actions du suxaméthonium sont responsables du bloc de phase I observé après administration d'une dose unique [160].

Les fasciculations seraient liées à l'action présynaptique et à la dépolarisation des récepteurs cholinergiques présynaptiques induites par le suxaméthonium.

La dtubocurarine inhiberait les fasciculations en se fixant sur ces récepteurs présynaptiques.

Pharmacologie clinique

Puissance

Chez l'adulte, la DA90 du suxaméthonium à l'adducteur du pouce est de 0,26 mg/kg.

Les agents halogénés potentialisent les effets du suxaméthonium, la DA90 étant de 0,21 mg/kg sous halothane.

Le protoxyde d'azote potentialise les effets du suxaméthonium d'environ 30 %, mais cette interaction n'a probablement pas de retentissement clinique en raison des conditions habituelles d'induction anesthésique.

L'administration préalable d'une dose minimale de curare non dépolarisant diminue la puissance du suxaméthonium.

La sensibilité du masséter est comparable à celle de l'adducteur du pouce alors que le diaphragme est plus résistant au suxaméthonium que le pouce, la DA90 étant 1,8 fois celle de l'adducteur du pouce.

Le bloc neuromusculaire est plus intense au niveau des muscles adducteurs laryngés que de l'adducteur du pouce .

Les muscles adducteurs laryngés diffèrent des muscles périphériques par leur richesse en fibres musculaires de type II et une vitesse de contraction plus grande.

Plusieurs travaux ont démontré que ces fibres de type II seraient plus sensibles aux effets du suxaméthonium que les fibres de type I qui sont à cette différence de composition des muscles.

Évolution de la curarisation

L'injection intraveineuse d'un bolus entraîne l'apparition rapide de fasciculations musculaires dont l'intensité est influencée par la dose utilisée et l'importance des masses musculaires.

Une dose de 1 mg/kg entraîne une paralysie complète de l'adducteur du pouce en 60 secondes.

Une dose de 0,5 mg/kg entraîne une paralysie complète des muscles laryngés en 54 secondes pour 100 secondes à l'adducteur du pouce .

C'est ce phénomène et la sensibilité des muscles laryngés au suxaméthonium qui expliqueraient pourquoi il est possible d'intuber dans de bonnes conditions alors que l'adducteur du pouce n'est pas encore totalement paralysé.

Après administration d'un bolus de 1 mg/kg, la décurarisation de l'adducteur du pouce apparaît en 4 à 8 minutes chez le sujet normal.

Une force musculaire de 90 % de la valeur contrôle est obtenue en 6 à 13 minutes

La survenue d'un bloc de phase II est rare ; elle a été décrite lors de l'utilisation de suxaméthonium pour l'entretien de la curarisation en perfusion ou en injections répétées.

Ce type de bloc est observé pour des doses totales d'un moins 3 à 5 mg/kg ou lors d'une administration continue d'un moins 60 à 90 minutes. Le mécanisme retenu serait lié à une activation persistante des récepteurs nicotiques présynaptiques entraînant une baisse de la libération d'acétylcholine.

De plus, les fortes doses de suxaméthonium agiraient comme l'hémicholinium en bloquant la synthèse d'acétylcholine.

L'installation du bloc de phase II est souvent précédée d'une tachyphylaxie avec diminution des effets neuromusculaires pour des doses identiques et répétées.

La durée de récupération d'une force musculaire normale lors d'un bloc de phase II est variable d'un patient à un autre ; elle dépend également de la dose et de la durée d'administration.

Elle est en moyenne d'une quinzaine de minutes après l'arrêt de l'administration de suxaméthonium

Effets secondaires

Il importe de différencier les effets secondaires habituels du suxaméthonium des complications beaucoup plus rares mais souvent imprévisibles.

Les premiers sont d'intensité limitée et/ou peuvent être évités par la connaissance de la pharmacologie du suxaméthonium.

Effets secondaires habituels

Effets musculaires

La fréquence des **douleurs musculaires** varie selon les études de 5 à 83 % .

Une relation entre leur fréquence de survenue et la mobilisation précoce du patient a été envisagée mais n'a jamais pu être confirmée.

Il semblerait que les douleurs musculaires puissent survenir chez environ 50 % des patients subissant une laparotomie, que le suxaméthonium soit utilisé ou non.

Zahl et Apfelbaum n'ont pu démontrer une baisse de fréquence des myalgies quand le vécuronium remplaçait le suxaméthonium.

Leur intensité peut être diminuée par l'administration préalable de diazépam ou d'une faible dose de curare non dépolarisant mais au prix d'un allongement de 30 % du délai d'installation de la curarisation.

Il est nécessaire d'augmenter d'environ 50 % la dose de suxaméthonium pour avoir un bloc neuromusculaire d'intensité comparable.

La précurarisation permet d'autre part de limiter l'élévation de la kaliémie et des créatine phosphokinases (CPK) d'origine musculaire.

L'augmentation des CPK est plus importante en cas d'utilisation d'agents halogénés que lors de l'administration d'agents anesthésiques intraveineux ; le mécanisme en serait une perturbation de la régulation des mouvements du calcium intracellulaire.

Le **spasme des masséters** se définit comme une rigidité des muscles masséters après administration de succinylcholine, pouvant gêner l'intubation, alors que les autres muscles sont relâchés.

Hyperkaliémie

Une élévation discrète de la kaliémie est constante après injection de suxaméthonium. Elle est plus importante en cas d'anesthésie à l'halothane (0,2 - 0,5 mmol/L) qu'au thiopental (0,1 - 0,35 mmol/L).

Cette élévation de la kaliémie n'est pas totalement abolie par une précurarisation.

Contrairement à ce qui a été longtemps admis, ces modifications ne sont pas plus marquées chez les enfants porteurs de strabisme que dans une population témoin.

En revanche, certaines situations peuvent s'accompagner d'une hyperkaliémie majeure en cas d'administration de suxaméthonium.

Le mécanisme serait dû au fait que le suxaméthonium n'agit plus uniquement au niveau de la plaque motrice mais à la totalité de la membrane musculaire.

Les pathologies en cause sont souvent des atteintes neurologiques ou musculaires : accident vasculaire récent, paraplégie, dystrophies musculaires ou myotonies, sepsis ou traumatismes étendus; elles sont une contre-indication à l'utilisation de succinylcholine.

En cas d'hémiplégie, le risque de déclenchement d'une hyperkaliémie est maximal entre la première semaine et le sixième mois après sa survenue.

Le risque pourrait cependant persister, même 10 ans plus tard.

La précurarisation ne garantit pas l'abolition de l'hyperkaliémie. L'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication formelle à l'utilisation de succinylcholine si la kaliémie est contrôlée.

En cas de brûlures, le risque d'hyperkaliémie est dépendant de l'étendue de la brûlure. Il serait maximal pendant 7 à 8 jours mais il est recommandé d'éviter la succinylcholine pendant plusieurs semaines jusqu'à cicatrisation complète.

Effets cardiovasculaires

stimuler les différents récepteurs cholinergiques nicotiques et muscariniques de l'organisme. L'effet dominant est une bradycardie par stimulation des récepteurs cardiaques muscariniques, en particulier sinoauriculaires.

Cet effet est plus marqué chez l'enfant et en cas de réinjections.

Il peut être prévenu par l'administration préalable d'atropine.

La stimulation des récepteurs nicotiques ganglionnaires est faible et sans retentissement clinique dans la majorité des cas.

En cas d'injections répétées, la choline, issue de la dégradation du suxaméthonium, sensibiliserait le coeur et majorerait les effets bradycardisants du suxaméthonium.

Le suxaméthonium semble dépourvu d'effet inotrope négatif.

La survenue d'une tachycardie, après injection de suxaméthonium, est liée à la stimulation des récepteurs nicotiques ganglionnaires des voies sympathiques et à l'augmentation de la libération de noradrénaline.

L'apparition d'une tachycardie serait favorisée par l'existence d'une hypoxie ou d'une hypercapnie ou l'utilisation d'halothane ou de digitaliques.

Chez certains patients, l'existence d'une tachycardie est secondaire à la survenue d'une hyperkaliémie massive.

Effets digestifs

Le suxaméthonium entraîne une augmentation transitoire de la pression intragastrique.

Elle dépend en partie de l'intensité des fasciculations; l'augmentation moyenne est comprise entre 7 et 12 cm d'eau mais elle peut atteindre 40 cm d'eau.

Cependant, il a été démontré que lors des fasciculations, la pression du sphincter oesophagien inférieur augmentait plus que la pression intragastrique, ce qui limiterait le risque de régurgitations chez le patient à l'estomac plein.

L'augmentation de pression intragastrique peut être prévenue par une précurarisation.

L'augmentation de pression intragastrique est plus faible chez l'enfant car les fasciculations musculaires sont de moindre intensité.

Effets oculaires

Le suxaméthonium entraîne une augmentation de pression intraoculaire comprise entre 5 et 10 mm de mercure.

Cet effet dure 5 à 6 minutes ; il serait lié en partie à la contraction prolongée de la musculature oculaire extrinsèque et n'est pas aboli par une précurarisation.

L'augmentation de pression intraoculaire est d'autant plus marquée que l'anesthésie est légère, elle est maximale lors de la laryngoscopie et de l'intubation.

Cette propriété expose au risque d'expulsion du vitré en cas d'ouverture de la chambre antérieure ou de plaie du globe oculaire.

Cependant, Edmonson a démontré qu'en cas d'utilisation des techniques de crash induction, la pression intraoculaire n'atteignait jamais les valeurs contrôles mesurées avant l'induction de l'anesthésie.

Accidents graves

Accidents allergiques

Les curares sont une des principales causes d'accidents allergiques en cours d'anesthésie.

La fréquence des réactions anaphylactoïdes, tous mécanismes confondus, serait d'environ un cas pour 3 500 anesthésies, un accident anaphylactique vrai étant observé pour 6 000 anesthésies.

Le suxaméthonium ne représente qu'environ 10 % des parts de marché des curares en France mais serait impliqué dans 43 % des accidents allergiques liés aux curares.

Il serait en cause dans environ 28 % des accidents anaphylactiques liés à l'anesthésie.

En Grande-Bretagne, après calcul en fonction de la consommation relative des agents anesthésiques, le suxaméthonium est en tête des accidents anesthésiques.

Watkins estime la fréquence à environ 1 pour 4 000 quand le thiopental est utilisé en association pour l'induction.

Bien qu'une activation non spécifique de la voie du complément ait été parfois rendue responsable, le principal mécanisme apparaît être anaphylactique et lié à la présence d'IgE.

Les IgE présentes sur les basophiles et les mastocytes sont responsables de la libération d'histamine, de tumor necrosis factor (TNF) et de platelet activating réactions cutanées ou oedème de Quincke.

Ces accidents surviennent plus fréquemment chez les femmes et ont même été observés chez des patients qui n'avaient jamais reçu de suxaméthonium, voire n'avaient jamais été anesthésiés.

Il est probable que les patients peuvent se sensibiliser par des expositions préalables à des cosmétiques, des aliments ou des produits industriels contenant des ammoniums quaternaires.

Un terrain atopique serait retrouvé chez un patient sur trois.

une allergie croisée avec les autres curares in vitro est retrouvée chez environ 80 % des patients.

Curarisation prolongée

Le suxaméthonium étant hydrolysé par les pseudochoolinestérases plasmatiques, un déficit acquis ou congénital peut entraîner une prolongation de la durée de curarisation car seule la butyrylcholinestérase est capable d'estérifier le suxaméthonium.

L'acétylcholinestérase, présente dans la fente synaptique de la jonction neuromusculaire, n'est pas capable de compenser un déficit en pseudochoolinestérases.

Une corrélation entre l'activité pseudochoolinestérasique et la durée d'action du suxaméthonium a pu être démontrée chez les patients porteurs d'un génotype U-U.

En cas de déficit congénital hétérozygote de génotype UA ou UF, la durée d'action du suxaméthonium n'est que très modérément prolongée, la force musculaire à l'adducteur du pouce réapparaissant une dizaine de minutes après l'administration d'un bolus de 1 mg/kg, une force musculaire de 90 % de la valeur contrôle étant obtenue en 9 à 38 minutes selon les patients.

Dans le cas rare d'un déficit hétérozygote avec deux gènes anormaux, la durée totale de la curarisation peut atteindre 30 à 60 minutes.

C'est en cas d'anomalie congénitale homozygote que la durée d'action du suxaméthonium est très allongée.

Un bolus de 1 mg/kg peut entraîner une paralysie complète d'une quarantaine de minutes, l'adducteur du pouce récupérant une force musculaire normale en 90 à 180 minutes.

La fréquence des patients homozygotes, porteurs du gène anormal, est d'environ 0,04 % en France, soit une incidence d'une curarisation prolongée pour 2 500 patients environ.

Les déficits acquis en pseudocholinestérases n'entraînent que très rarement un allongement significatif de la durée d'action d'un bolus de suxaméthonium car il faut une réduction d'un moins 50 % de l'activité cholinestérasique pour avoir une traduction clinique.

En cas de survenue d'une curarisation prolongée, le traitement nécessite la poursuite de la ventilation contrôlée et la sédation jusqu'à la récupération d'une fonction musculaire normale.

Dans certains pays sont disponibles des solutions de pseudocholinestérases purifiées qui ont pu être utilisées avec succès chez des patients présentant une curarisation prolongée.

Hyperthermie maligne

L'hyperthermie maligne est une complication rare de l'anesthésie, sa fréquence étant comprise entre 1/15 000 et 1/30 000 anesthésies.

Elle est induite par l'exposition à des agents halogénés associés ou non au suxaméthonium.

Elle est liée à une anomalie localisée sur le chromosome 19 qui entraîne une anomalie du récepteur à la ryanodine, responsable de la libération de calcium dans le myoplasme.

Outre l'hyperthermie, l'acidose, les signes cardiaques, il existe une rigidité de tous les muscles du corps et une rhabdomyolyse.

Parmi les signes musculaires, le spasme des masséters peut être un signe avant-coureur d'hyperthermie maligne, mais sa fréquence est beaucoup plus importante (1/100) et il peut être de survenue isolée.

Plutôt qu'une hyperthermie maligne vraie, il semblerait que le suxaméthonium puisse déclencher, chez des patients

porteurs de maladie neuromusculaire (dystrophie musculaire de Duchenne, myotonies, des complications non spécifiques et liées à l'atteinte musculaire préexistante.

Il peut s'agir, selon les patients, d'hyperkaliémie, de tachycardie ou fibrillation ventriculaire, d'hyperthermie, de contractures musculaires ou de rhabdomyolyse ; une élévation sérique des CPK est très fréquemment associée.

Utilisation clinique

Les indications du suxaméthonium se sont progressivement réduites, plus en raison des risques d'accidents rares mais imprévisibles que de ses autres effets secondaires.

Posologie

La dose recommandée chez l'adulte est de 1 mg/kg par voie intraveineuse, l'intubation pouvant alors être réalisée 30 secondes après l'injection.

Le principal avantage du suxaméthonium est l'association d'un bref délai d'installation de la curarisation associé à une courte durée d'action.

Le relâchement musculaire favorise la laryngoscopie et la paralysie des muscles adducteurs laryngés permettant l'introduction de la sonde d'intubation dans des conditions optimales.

D'un point de vue pratique, l'apparition des fasciculations au niveau des muscles périphériques s'accompagne de l'installation de la paralysie des muscles laryngés.

En cas de précurarisation par une faible dose de curare non dépolarisant (un dixième de la dose usuelle), la posologie de suxaméthonium doit être portée à 1,5 mg/kg chez l'adulte pour avoir une vitesse d'installation et une intensité de curarisation comparables à celles d'un bolus isolé de 1 mg/kg.

Chez l'enfant et le nourrisson la posologie initiale est plus importante que chez l'adulte, une dose de 1,5 mg/kg est recommandée.

L'administration préalable d'atropine prévient la survenue d'une bradycardie sinusale.

En cas d'administration d'un curare non dépolarisant après une dose de succinylcholine pour l'intubation, le bloc non dépolarisant est plus profond et dure plus longtemps qu'habituellement, cette potentialisation est observée même 30 minutes après l'administration du suxaméthonium.

Indications

L'indication de choix reste l'anesthésie du patient à l'estomac plein ou chaque fois qu'il existe une situation à un risque d'inhalation du contenu gastrique.

De même le suxaméthonium reste le curare de choix en cas d'anesthésie générale pour césarienne, aucun curare non dépolarisant, jusqu'à maintenant, n'offrant des conditions d'intubation aussi bonnes dans un délai si court.

Une autre indication reste la prévention des fractures au cours des sismothérapies.

En cas de contre-indication à la succinylcholine chez un patient à l'estomac plein, plusieurs attitudes sont possibles. Le patient peut être intubé sans curare en associant propofol et morphinomimétique mais il existe un risque de toux, voire de laryngospasme.

Si la curarisation du patient est nécessaire, plutôt que d'utiliser la technique de la priming dose qui expose, elle-même, au risque de régurgitation, voire d'inhalation, il est préférable d'utiliser le rocuronium ou de fortes doses de vécuronium mais au prix d'une curarisation durant plus de 1 heure.

En cas d'intubation difficile prévue, plusieurs attitudes existent.

Certains proposent parfois l'emploi de suxaméthonium en raison de la qualité du relâchement procuré et de la possibilité de reprise rapide de la ventilation spontanée en cas d'intubation impossible.

L'apparition des curares non dépolarisants de durée d'action intermédiaire (vécuronium, atracurium), puis plus récemment du mivacurium, ont fait progressivement disparaître les indications du suxaméthonium pour le maintien de la curarisation car il existe un risque de passage en bloc de phase II.

Ce bloc peut apparaître en cas de bolus répétés ou surtout d'administration continue quand la dose dépasse 3 à 5 mg/kg.

Contre-indications

Certaines contre-indications sont formelles et ne doivent pas être transgressées,

il s'agit :

- des antécédents personnels ou familiaux d'hyperthermie maligne ;
- des myopathies, de la maladie de Steinert ;
- des antécédents d'allergie à la succinylcholine ou d'allergie croisée aux myorelaxants ;
- des déficits congénitaux en pseudocholinestérases ;
- des hyperkaliémies ou des situations exposant à une fuite potassique majeure (paraplégie ou hémiplegie d'installation récente, syndrome de dénervation, brûlures, tétanos).

D'autres contre-indications sont relatives mais imposent la prudence dans l'utilisation :

- terrain atopique ;
- troubles du rythme, insuffisance cardiaque ;
- chirurgie à globe oculaire ouvert, en cas de plaie du globe oculaire ; chez un patient à l'estomac plein, il est recommandé de réaliser une précurarisation ;
- myasthénie ;
- traitement par l'écothiopate (Phospholine®).