

Chapitre 11

Curares

E. Albrecht, J.P. Haberer

Plan du chapitre

Jonction neuromusculaire

Récepteur nicotinique cholinergique

Curares dépolarisants (suxaméthonium)

Pharmacocinétique

Pharmacodynamie

Effets secondaires

Curarisation prolongée

Hyperkaliémie

Hyperthermie maligne

Effets musculaires

Effets cardiovasculaires

Autres effets

Utilisation clinique

Contre-indications

Remarques

Curares non dépolarisants

Benzylisoquinolines

Curares stéroïdiens

Pharmacocinétique

Benzylisoquinolines

Curares stéroïdiens

Pharmacodynamie

Effets secondaires

Neuromyopathie de réanimation

Réactions allergiques

Effets respiratoires

Autres effets

Interactions médicamenteuses

Utilisation clinique

Pratique clinique

Remarque

entre le motoneurone α et la fibre musculaire. Une unité motrice est composée d'un motoneurone et des 20 à 100 fibres musculaires qu'il innerve. La terminaison synaptique du motoneurone n'est pas myélinisée.

La plaque motrice a une forme ovoïde dont les dimensions moyennes sont 40 μm de long, 30 μm de large pour une surface de 1 000 μm^2 . Les terminaisons nerveuses sont couvertes par des cellules de Schwann et séparées de la surface de la cellule musculaire par une fente d'environ 20 à 50 nm, appelée fente synaptique (figure 11.1).

La membrane musculaire est ondulée par des invaginations, ce qui augmente la surface de la plaque motrice. Les crêtes des plis sont occupées par une grande densité de récepteurs cholinergiques nicotiniques (nAChR), 10 000 à 16 000/ μm^2 soit environ 5×10^6 sur chaque JNM.

Les terminaisons nerveuses des muscles rapides ont une taille plus grande que celles des muscles lents. Cette différence anatomique est un des facteurs qui expliquerait la réponse différente des muscles rapides et lents à l'action des curares.

Récepteur nicotinique cholinergique

Jonction neuromusculaire

La jonction neuromusculaire (JNM) ou plaque motrice est le nom donné à la zone de jonction

Les nAChR font partie de la superfamille des récepteurs pentamériques à canaux ioniques ligand-dépendants (*ligand-gated ion channels*)

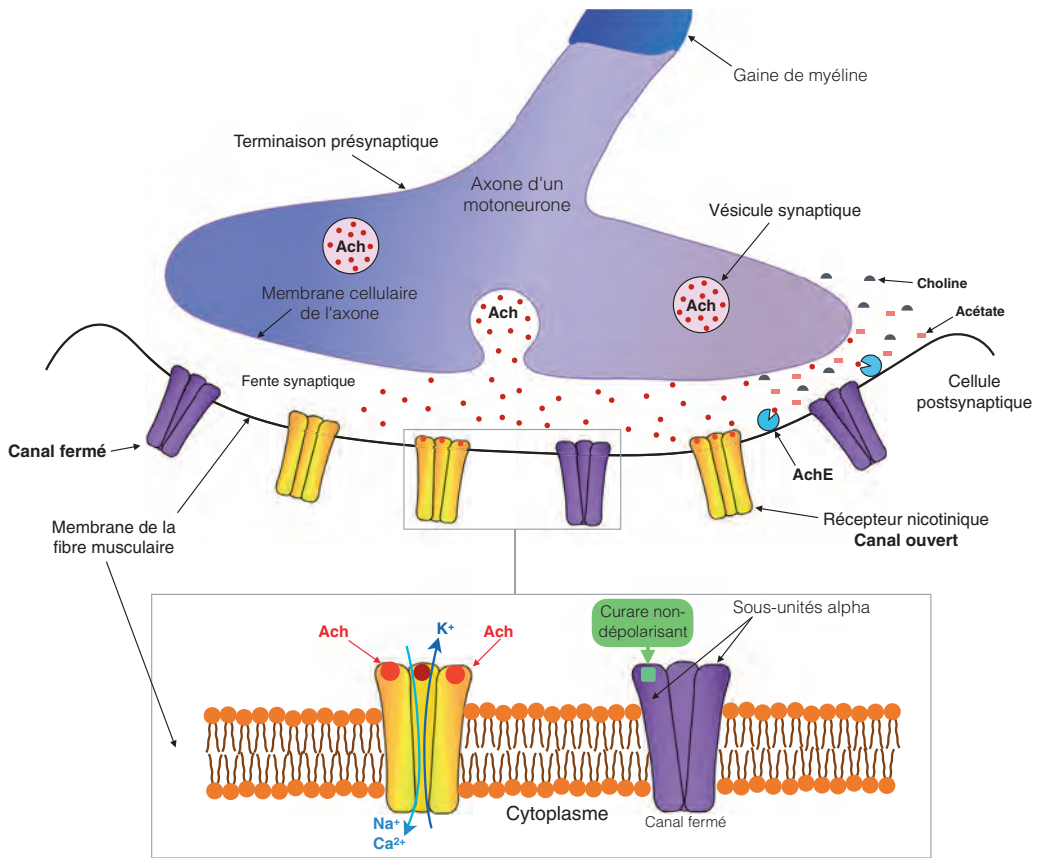


Figure 11.1. Jonction neuromusculaire et action de l'ACh ou du curare au niveau du récepteur cholinergique nicotinique.

La fixation de deux ACh au niveau des sites des sous-unités α entraîne une modification conformationnelle du canal ionique qui autorise le flux transmembranaire des cations. Le blocage du site d'une seule sous-unité α par un curare non dépolarisant suffit à empêcher l'ouverture du canal ionique.

ACh : acétylcholine; AChE : acétylcholinestérase.

[LGIC]). Leur étude a bénéficié de l'utilisation de l'organe électrique du poisson et de l'anguille électriques, des neurotoxines dont l' α -bungarotoxine et de la microscopie avec congélation rapide permettant une résolution de 4 Å. La technique du *patch-clamp* permet l'enregistrement du potentiel d'une seule plaque motrice. Trois isoformes du nAChR sont décrits : un récepteur jonctionnel mature, un récepteur extrajonctionnel immature (de type fœtal) et un récepteur neuronal $\alpha 7$. Le récepteur mature est un pentamère de deux sous-unités $\alpha 1$ et une sous-unité $\beta 1$, $\delta 7$, et ϵ . Les cinq sous-unités du récepteur sont assemblées en une forme cylindrique en rosette avec un pore central pour le passage des ions (canal ionique).

Les cellules musculaires peuvent exprimer les trois types de récepteurs cholinergiques. Chez l'embryon avant que la JNM ne soit innervée, les cellules musculaires synthétisent des récepteurs immatures et des récepteurs $\alpha 7$. Après l'innervation du muscle, les récepteurs matures se développent et deviennent progressivement les récepteurs prépondérants.

L'acétylcholine (ACh) est le neuromédiateur de la JNM. L'ACh synthétisée par le neurone est stockée dans des vésicules. Chaque synapse contient environ 500 000 vésicules et chaque vésicule contient 5 000 à 10 000 molécules d'ACh. La stimulation nerveuse mobilise les vésicules qui migrent vers la paroi interne du bouton nerveux

terminal. La paroi des vésicules fusionne avec la membrane du nerf et l'ACh vésiculaire est libérée dans la fente synaptique. L'ACh se lie aux deux sous-unités α des nAChR postsynaptiques. Cette liaison entraîne l'ouverture des canaux ioniques. L'entrée des ions sodium et calcium dépolarise la membrane musculaire dont le potentiel passe de -90 à $+50$ mV ; le potentiel de plaque motrice ainsi créé se propage le long de la membrane musculaire et déclenche la contraction musculaire par mobilisation du calcium intracellulaire. Il y a environ 5 millions de récepteurs par JNM ; l'activation de 500 000 de ces récepteurs suffit à entraîner une contraction musculaire normale. La plaque motrice a ainsi une marge de sécurité importante (figure 11.1).

Les vésicules libèrent spontanément de l'ACh à une fréquence de 1 à 3 Hz et produisent des petits potentiels appelés MEPP (*Miniature End-Plate Potential*), potentiel miniature d'une amplitude de 5 mV, qui n'entraînent aucune réponse musculaire.

Après la contraction musculaire, l'ACh se détache du récepteur et elle est détruite par les acétylcholinestérases présentes dans la fente synaptique. Les acétylcholinestérases (appelées aussi cholinestérases spécifiques ou encore vraies cholinestérases) se trouvent dans les terminaisons nerveuses et dans les fentes synaptiques. L'hydrolyse de l'ACh est très rapide et se fait en moins d'une milliseconde. La choline est captée par la terminaison nerveuse présynaptique et l'acétate est éliminé.

L'action de l'acétylcholinestérase peut être bloquée par des inhibiteurs réversibles (néostigmine, pyridostigmine) ou irréversibles (pesticides organophosphorés et gaz neurotoxiques de type sarin).

Le nAChR postsynaptique peut exister sous différentes conformations : récepteur au repos avec le canal ionique fermé ; récepteur activé avec le canal ionique ouvert quand deux molécules d'ACh se fixent sur les sous-unités α ; récepteur désensibilisé lorsque la fixation d'un agoniste n'entraîne pas l'activation du canal ionique. La désensibilisation désigne un phénomène physiologique et pharmacologique qui s'observe lorsqu'un agoniste reste fixé pendant un temps nettement plus long que

les quelques millisecondes normales. Si la fixation est supérieure à une seconde, malgré la fixation de l'agoniste, le canal ionique ne s'ouvre plus.

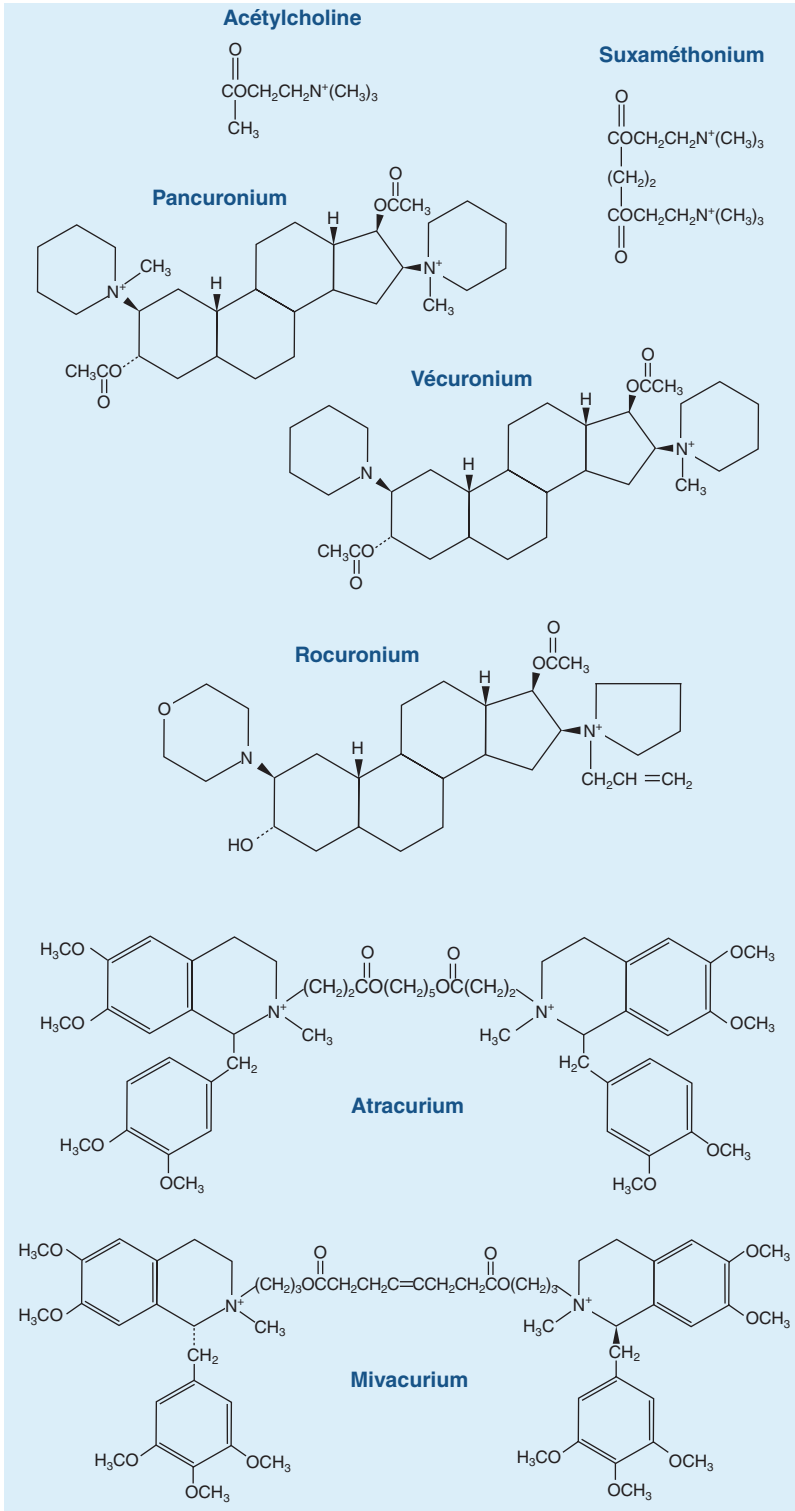
Il existe aussi des récepteurs nicotiniques et muscariniques préjonctionnels qui interviennent dans la modulation de la libération de l'ACh. Les récepteurs nicotiniques préjonctionnels pourraient intervenir dans l'épuisement tétanique et du train-de-quatre (TOF) observé avec les curares non dépolarisants (CND).

Dans certaines situations pathologiques (dénervation, immobilisation, brûlures, sepsis), on observe une régulation positive (*up regulation*) non seulement des récepteurs matures, mais aussi la formation de novo de récepteurs immatures et $\alpha 7$ qui s'étendent au-delà de la JNM. La succinylcholine a une plus grande affinité pour les récepteurs immatures et $\alpha 7$. Ces récepteurs interviennent probablement dans l'hyperkaliémie déclenchée par la succinylcholine dans certaines situations pathologiques.

Curares dépolarisants (suxaméthonium)

Le suxaméthonium (DCI [dénomination commune internationale] de la pharmacopée), plus couramment dénommé succinylcholine, est le seul curare dépolarisant utilisé en médecine ; il est sous forme de chlorure (Célocurine® et génériques, Lysthénon®, Succinolin®). L'installation rapide de la curarisation et la courte durée d'action sont ses qualités principales. Ses effets secondaires ont considérablement restreint son utilisation, surtout depuis les années 2000.

Le suxaméthonium est formé de deux molécules d'acétylcholine (figure 11.2). La succinylcholine agit comme un agoniste partiel et se fixe au niveau des deux sous-unités α du nAChR. Elle entraîne une dépolarisation initiale de la membrane postsynaptique, similaire mais de durée prolongée par rapport à celle déclenchée par l'ACh. Alors que l'ACh est rapidement détruite par l'acétylcholinestérase, la succinylcholine va rester plusieurs minutes au niveau de la fente synaptique, réagissant de façon répétée avec les nAChR en les maintenant ouverts. Des fasciculations



musculaires généralisées précèdent le bloc neuromusculaire complet. En maintenant dépolarisée la plaque motrice, la succinylcholine est responsable du maintien en état inactivé des canaux sodiques. Ceux-ci étant inactivés, le potentiel d'action de la fibre musculaire n'est plus propagé, d'où le bloc neuromusculaire. De plus, la succinylcholine induit une désensibilisation des récepteurs cholinergiques, ce qui diminue l'effet des agonistes.

Le bloc dépolarisant induit par la succinylcholine est dit de type I car ses caractéristiques électriques sont différentes du bloc des CND dit de type II ([tableau 11.1](#)).

Lors de l'administration d'une dose importante de succinylcholine (> 200 mg), le bloc musculaire change de nature, et de dépolarisant il présente les caractéristiques d'un bloc non dépolarisant appelé bloc phase II ou *dual block*. Dans les conditions d'utilisation actuelle de la succinylcholine, la description du bloc de phase II a surtout un intérêt historique.

Pharmacocinétique

La butyrylcholinestérase, enzyme plasmatique qui hydrolyse la succinylcholine, est peu présente au niveau de la plaque motrice. Quatre-vingt-dix à quatre-vingt-quinze pour cent de la succinylcholine sont métabolisés dans le plasma avant d'atteindre la JNM.

La succinylcholine est hydrolysée en deux étapes, d'abord en succinylmonocholine et choline, puis plus lentement en acide succinique et choline. La monosuccinylcholine a une activité

myorelaxante beaucoup plus faible que la molécule mère.

Après administration d'un bolus, les concentrations plasmatiques décroissent rapidement et la demi-vie d'élimination est autour de 1 minute.

Pharmacodynamie

Comme pour les CND, les effets de la succinylcholine diffèrent selon les muscles. Au niveau des muscles laryngés, le bloc est plus intense, le délai et la durée sont plus courts qu'au niveau de l'adducteur du pouce.

En moyenne, l'injection de 1 mg/kg aboutit à la suppression de la réponse musculaire de l'adducteur du pouce en 60 secondes. La récupération de 90 % de la réponse musculaire se fait en 9 à 13 minutes. Le diaphragme, plus résistant, récupère plus rapidement et la ventilation spontanée reprend en moyenne en 5 minutes.

En cas de butyrylcholinestérases atypiques chez la mère, la succinylcholine administrée lors de la césarienne peut entraîner une curarisation du nouveau-né.

Effets secondaires

Curarisation prolongée

La butyrylcholinestérase ([BChE], autres dénominations : pseudocholinestérase, cholinestérase plasmatique) est synthétisée par le foie et se trouve dans le plasma. La durée du bloc neuromusculaire induit par la succinylcholine est allongée lorsque la concentration ou l'activité de la BChE est diminuée. Cette diminution peut être liée à un défaut de synthèse (grossesse, affections hépatiques, brûlures étendues, hypothermie), une interférence médicamenteuse (écothiopate, cocaïne, anesthésiques locaux de type ester, esmolol) ou à des variants génétiques.

La synthèse hépatique de la BChE est gouvernée par deux gènes allèles autosomiques situés sur le chromosome 3. Le gène *EL^u* (*usual*) ou normal est présent à l'état homozygote chez 96 % des sujets. Les sujets restants (4 %) ont un allèle du gène modifié. Le gène dit anormal est indiqué par

Tableau 11.1. Réponse des différents types de bloc aux modes de neurostimulation (« tétanos, train-de-quatre »).

	Bloc de phase I	Bloc de phase II, bloc non dépolarisant
Potentialisation post-tétanique	Non	Oui
Tétanos Train-de-quatre Stimulation <i>double-burst</i>	Diminution stable de la réponse sans épuisement	Diminution de la réponse avec épuisement

Les modes de neurostimulation sont résumés dans le [chapitre 2](#), « Équipement ».

El^a . Le déficit peut être hétérozygote ($El^a El^a$) ou homozygote ($El^a El^a$).

L'incidence d'un déficit hétérozygote est de 1/30; le curare s'élimine en 30–60 minutes au lieu de 10 minutes. L'incidence d'un déficit homozygote est de 1/500–1/10 000; le curare s'élimine en 4–8 heures.

En présence du gène El^a , la BChE a un comportement différent vis-à-vis de la dibucaïne (AL de type ester). La dibucaïne inhibe la BChE normale de façon plus importante que l'enzyme anormale. Le test biochimique permet la mesure d'un pourcentage d'inhibition désigné sous le nom de *dibucaine number*. Normalement, l'inhibition de la BChE par la dibucaïne est de 80 %. Pour la butyrylcholinestérase atypique, l'inhibition n'est que de 50–60 % chez le sujet hétérozygote et de 20 % chez le sujet homozygote. L'ion fluorure est aussi un inhibiteur de la BChE. Un variant, différent du gène El^a , qui est fluorure-résistant (E'), a été identifié. Plus de 65 variants génétiques ont été décrits, mais le variant résistant à la dibucaïne est le plus fréquent.

L'absence de la BChE n'a pas de conséquences défavorables sur la vie des individus s'ils ne sont pas exposés à des médicaments métabolisés par cette enzyme. En revanche, après une dose de succinylcholine, la durée de curarisation est de 4 à 8 heures chez le sujet homozygote. En pratique, une curarisation prolongée après administration de succinylcholine justifie un dosage de la BChE plasmatique et, selon son résultat, une étude génétique.

Hyperkaliémie

Chez le sujet normal, la succinylcholine augmente la kaliémie en moyenne de 0,2 à 0,5 mmol/l. Cet effet s'explique par l'activation des canaux ioniques et la sortie de K^+ de la cellule musculaire. La succinylcholine peut entraîner une hyperkaliémie importante chez certains patients et se compliquer d'arrêt cardiaque. Ce risque est le mieux documenté chez les patients ayant une atteinte neuromusculaire, hémiplegie, paraplégie, une dystrophie musculaire ou une maladie de Guillain-Barré. Dans ces situations, on observe une prolifération anormale de récepteurs cholinergiques

postsynaptiques extrajonctionnels. L'hyperkaliémie est la conséquence d'une libération exagérée de potassium par ces récepteurs extrajonctionnels. Le risque apparaît quelques jours après l'accident et persiste plusieurs mois. Par prudence, il est conseillé de ne pas utiliser la succinylcholine chez ces patients.

Hyperthermie maligne

En général, en association avec un halogéné; voir chapitre 24, « Complications anesthésiques ».

Effets musculaires

- Fasciculations et myalgies. La fréquence des fasciculations est importante, de 60 à 90 %, surtout chez le sujet adulte à la musculature développée. Les myalgies après succinylcholine sont plus fréquentes lors des interventions mineures, en ambulatoire et chez les femmes, par exemple après césarienne. Elles seraient dues aux contractions musculaires des fasciculations, mais la relation entre les deux n'est pas étroite. Les signes de rhabdomyolyse sont rares.
- Spasme du masséter. Après administration de succinylcholine, on note normalement une augmentation de tonus des muscles masséters durant 1 à 2 minutes. L'exagération de cette réaction peut entraîner chez certains patients un trismus dû à un spasme des masséters, alors que les autres muscles sont relâchés. Cet effet serait une réponse contractile exagérée de la JNM et n'a pas de lien direct avec l'hyperthermie maligne. Il n'y a pas de publication récente sur cet effet secondaire qui est exceptionnel et dont la signification clinique reste mal comprise.

Effets cardiovasculaires

En raison de la parenté structurale avec l'ACh, la succinylcholine peut agir sur les récepteurs cholinergiques nicotiniques des ganglions sympathiques et parasympathiques du SNA (système nerveux autonome) et sur les récepteurs muscariniques du nœud sinusal cardiaque. La stimulation du SNA peut se traduire par une bradycardie sinusale, un rythme nodal et des troubles du rythme ventriculaire. Chez les enfants qui ont

un tonus vagal augmenté, la bradycardie est plus fréquente, ce qui peut justifier une prémédication par l'atropine.

Autres effets

- Augmentation de la pression intraoculaire (PIO) en moyenne de 5 à 10 mmHg. Cet effet serait lié à la contraction prolongée des fibres toniques des muscles extrinsèques de l'œil (voir [chapitre 42, «Ophtalmologie et anesthésie»](#)).
- Augmentation de la pression intragastrique (PIG), inconstante, est liée aux fasciculations des muscles de la paroi abdominale. La succinylcholine peut induire des régurgitations surtout si le patient a des anomalies de l'angle œsogastrique.
- Augmentation de la pression intracrânienne (PIC), probablement par vasodilatation des vaisseaux cérébraux.
- La succinylcholine est l'un des curares le plus souvent impliqué dans les accidents anaphylactiques peranesthésiques (voir [chapitre 24, «Complications anesthésiques»](#)).

Utilisation clinique

Depuis une décennie, l'utilisation de la succinylcholine s'est considérablement réduite. Elle reste surtout utilisée dans les situations d'urgence : intubation lors de l'induction à séquence rapide. La dose standard qui est de 1 mg/kg permet l'intubation en 60 secondes en moyenne.

Lors des séances de sismothérapie, la succinylcholine est utilisée à la dose de 0,5 à 1 mg/kg pour prévenir les contractures musculaires.

Contre-indications

- Les contre-indications absolues sont :
 - situations à risque d'entraîner une hyperkaliémie (brûlures étendues après 24 h; alitement prolongé, insuffisance rénale terminale, maladie neuromusculaire telle qu'hémiplégie, paraplégie, myopathie, myotonie ou maladie de Steinert);
 - hyperthermie maligne.

- Les contre-indications relatives sont :
 - hypertension intracrânienne;
 - plaie oculaire avec ouverture du globe.

Remarques

En présence de ces contre-indications et d'une indication péremptoire à une induction à séquence rapide, l'attitude actuelle consiste à utiliser une double dose de rocuronium (0,9–1,2 mg/kg), qui permet d'obtenir de bonnes conditions d'intubation en 90 secondes.

Certains praticiens évitent l'administration de succinylcholine chez les enfants de sexe masculin. En effet, le risque de rhabdomyolyse, d'hyperkaliémie et d'arrêt cardiorespiratoire en présence d'une myopathie non diagnostiquée serait important.

La succinylcholine doit être conservée au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C; exposée à la température ambiante, elle doit être administrée dans les 14 jours.

Curares non dépolarisants

La d-tubocurarine, curare extrait de *Chondodendron tomentosum*, la métocurine et l'alcuronium (Alloferine®), curares semi-synthétiques, la gallamine (Flaxédil®), curare synthétique ne sont plus utilisés en clinique.

Les curares actuellement en usage sont tous des composés synthétiques et appartiennent à deux familles, les benzyloquinolines et les aminostéroïdes. Ce sont des molécules relativement volumineuses dont la masse moléculaire est de 500 à 1 000 g/mole.

En 1935, King a déterminé la structure chimique de la d-tubocurarine et a conclu à la présence de deux ammoniums quaternaires. En 1970, il a été établi que la d-tubocurarine n'avait qu'un seul ammonium quaternaire, le second ammonium étant tertiaire.

L'action des curares au niveau de la plaque motrice est complexe. S'ils agissent principalement sur les nAChR postsynaptiques, ils ont aussi une action présynaptique et pour certains un effet de blocage direct du canal ionique.

Au niveau des nAChR postsynaptiques, les CND agissent comme des antagonistes compétitifs ou non compétitifs de l'ACh selon l'état fonctionnel du canal ionique, activé, au repos fermé ou désensibilisé. La [figure 11.1](#) montre l'action de l'ACh et d'un CND. Les charges électriques positives des radicaux ammoniums quaternaires ou tertiaires sont les sites par lesquels la molécule se fixe sur le récepteur.

Benzylisoquinolines

La combinaison de la d-tubocurarine et du décéméthonium, curare dépolarisant, aboutit au laudexium qui est à la base de la famille des benzylisoquinolines. Il est à noter que le terme benzylisoquinolines s'est imposé, mais qu'il est inexact car les molécules en usage clinique sont toutes des dérivés tétrahydroisoquinolines. Les benzylisoquinolines en usage clinique ont toutes des groupes hydroxyles phénoliques O-méthylés. Cette méthylation augmente la puissance.

L'atracurium (Tracrium®) est une bis-benzyltétrahydroisoquinoline ([figure 11.2](#)). La structure chimique de la molécule explique sa sensibilité à la réaction d'élimination d'Hofmann. L'atracurium est composé de dix isomères. Ces isomères ont été regroupés en trois groupes géométriques qui sont désignés par *cis-cis*, *cis-trans*, et *trans-trans* en fonction de leur configuration au niveau de l'anneau tétrahydroisoquinoline.

Le cisatracurium (Nimbex®) est l'isomère 1R *cis*-1'R *cis* de l'atracurium et correspond à environ 15 % du poids de l'atracurium, mais plus de 50 % de son activité curarisante. R désigne la stéréochimie des noyaux benzyltétrahydroisoquinolines et *cis* représente la géométrie relative des groupes volumineux diméthoxy- et 2-alkylesters au niveau, respectivement, de C1 et N1. Il est environ quatre fois plus puissant que l'atracurium, et à l'inverse de ce dernier il n'est pas histaminolibérateur.

Le mivacurium (Mivacron®) diffère de l'atracurium par l'adjonction d'un radical phénol méthylé. De plus, la chaîne intermédiaire interonium n'est pas totalement saturée et elle est plus longue puisqu'elle comporte 16 atomes de carbone pour 13 dans l'atracurium. Le mivacurium est un

mélange de trois stéréo-isomères, dont les deux plus actifs sont les isomères *trans-trans* et *cis-trans*.

Curares stéroïdiens

Parmi les nombreux dérivés stéroïdes testés pour leur activité myorelaxante, c'est le groupe des stéroïdes 2,16 bisoniums qui a été à l'origine du pancuronium (Pavulon®) et de ses dérivés ([figure 11.2](#)). Ces curares ont deux N dont un seul doit être quaternaire pour avoir une action curarisante. L'activité est optimale avec un radical diacétoxyle (ester acétylique) au niveau des noyaux A et D en position 3 α et 17 β .

Le pancuronium a été le premier stéroïde introduit en clinique. Le fragment acétylcholine-*like* au niveau du cycle A lui confère une activité sur les récepteurs cholinergiques muscariniques d'où son action vagolytique.

Le vécuronium (Norcuron®) est le dérivé déméthylé du pancuronium. Il n'a qu'un ammonium quaternaire, mais au pH physiologique, l'amine tertiaire est en grande partie sous forme protonée. La modification mineure de la structure du vécuronium s'accompagne d'une réduction de l'effet vagolytique. Il est préparé en poudre nécessitant une préparation extemporanée car la solution est sensible à l'hydrolyse.

Le rocuronium (Esmeron®) ne possède pas l'acétyl ester qui est présent au niveau de l'anneau A du noyau stéroïde du pancuronium et du vécuronium ([figure 11.2](#)). L'introduction de groupes cycliques au niveau des positions 2 et 16 modifie le profil d'action avec un délai d'action plus rapide. Le rocuronium est environ six à dix fois moins puissant que le pancuronium et le vécuronium. Il est stable en solution et à la température ambiante pour environ 60 jours.

Pharmacocinétique

La présence des ammoniums quaternaires, les liaisons esters et les groupes alkyls confèrent aux curares une hydrosolubilité importante et une liposolubilité faible. Le caractère hydrophile des curares permet une élimination facile par le rein par filtration glomérulaire et élimination tubulaire.

La pharmacocinétique des CND peut être décrite par un modèle à deux ou à trois compartiments. Le modèle à deux compartiments est le plus utilisé. La dispersion des valeurs des paramètres pharmacocinétiques publiées dans la littérature est importante. Le volume de distribution initial est entre 80 et 150 ml/kg, le V_{dss} (volume de distribution à l'état stable) entre 200 et 450 ml/kg, soit légèrement supérieur au volume extracellulaire et la demi-vie d'élimination est entre 20 (atracurium) et 140 minutes (pancuronium).

Benzylisoquinolines

Le mivacurium est hydrolysé par la butyrylcholinestérase en monoester et aminoalcool et les métabolites sont excrétés par le rein et la bile. Moins de 5 % du mivacurium sont éliminés par le rein sous forme inchangée. La clairance des deux principaux isomères actifs, le *cis-trans* et le *trans-trans*, est en moyenne respectivement de 100 et de 50 à 70 ml/kg/min. La brève durée d'action du mivacurium est liée à son métabolisme rapide.

L'atracurium est éliminé par deux voies, la voie d'Hofmann et une hydrolyse ester non spécifique. La voie d'Hofmann est un mécanisme purement chimique qui dépend du pH et de la température, une augmentation de la température et du pH favorisant l'élimination. Le métabolisme de l'atracurium aboutit à la formation de laudanosine (amine tertiaire) et d'acrylate monoquaternaire, substances qui n'ont pas d'action curarisante. L'atracurium est relativement stable à pH 3 et à 4 °C, et la solution devient instable dans le sang circulant. La laudanosine est un stimulant du SNC (système nerveux central). Néanmoins, aux doses d'atracurium habituelles, les concentrations plasmatiques de laudanosine sont très inférieures aux concentrations ayant des effets sur le SNC.

La solution de bésilate de cisatracurium est stable pendant sept jours. Comme l'atracurium, le cisatracurium est métabolisé par la voie d'Hofmann en laudanosine et en acrylate monoquaternaire. En revanche, il ne subit pas d'hydrolyse ester directe. C'est l'acrylate monoquaternaire qui subit une hydrolyse ester par les estérases plasmatiques pour former un métabolite alcool monoquaternaire et l'acide acrylique. Le métabolisme par la

voie d'Hofmann se fait dans le plasma, mais aussi dans les tissus. La voie d'Hofmann représente en moyenne 77 % du métabolisme. Le rein intervient pour 10 à 16 % de l'élimination sous forme de cisatracurium inchangé. Le métabolite urinaire le plus important est la laudanosine déméthylée conjuguée. Comme le cisatracurium est trois à cinq fois plus puissant que l'atracurium, beaucoup moins de laudanosine est formée et le risque de toxicité sur le SNC est négligeable.

Curares stéroïdiens

Le pancuronium est éliminé principalement par le rein et pour une partie limitée par voie hépatique.

Le vécuronium est plus liposoluble que le pancuronium en raison de l'absence du groupe méthyle en position 2. Il est partiellement métabolisé par le foie après captage mettant en jeu un transporteur. Il est dégradé par hydrolyse des groupes acétyl esters au niveau des positions C3 et C17. Environ 12 % du vécuronium sont éliminés sous la forme de 3-désacétylvécuronium et 30 à 40 % sont éliminés sous forme inchangée par la bile. Le foie est l'organe principal d'élimination, mais près de 25 % sont éliminés par le rein. La clairance totale des deux voies d'élimination est en moyenne de 3 à 6 ml/kg/min. Le 3-désacétylvécuronium possède environ 80 % de l'action curarisante de la molécule mère. Il a un métabolisme plus lent et donc une durée d'action plus longue que le vécuronium. En réanimation, si la fonction rénale est altérée, le 3-désacétylvécuronium s'accumule et explique le bloc musculaire prolongé.

Le rocuronium, peu métabolisé est éliminé principalement par le foie (> 70 %) et environ 10 % par le rein.

Pharmacodynamie

Les curares agissent sur les nAChR des muscles striés périphériques et produisent une paralysie musculaire.

Les curares n'agissent pas sur le muscle cardiaque, car ce dernier possède principalement des récepteurs adrénergiques. Des récepteurs cholinergiques de type muscarinique sont présents au niveau du nœud sinusal et du nœud

atrioventriculaire. Les anciens curares (pancuronium, gallamine) avaient un effet cardiaque indirect par action sur les ganglions du SNA; effet vagolytique avec augmentation de la fréquence cardiaque.

La sensibilité d'un muscle à un curare est exprimée par la concentration au site effet qui s'accompagne d'un bloc de 50 % (EC 50). Le plus souvent, la concentration au site effet assimilée à la concentration plasmatique n'est pas disponible et elle est remplacée par la dose efficace DE 50 (dose qui entraîne un bloc de 50 %).

Les différents groupes musculaires n'ont pas tous la même sensibilité à l'action des curares. Les adducteurs du larynx et le diaphragme sont relativement résistants aux CND, alors que l'adducteur du pouce, les muscles des voies aériennes supérieures et l'orbiculaire des paupières sont plus sensibles. L'EC 50 est en moyenne 50 % plus élevée pour les adducteurs du larynx et le diaphragme que pour l'adducteur du pouce, et il faut des doses importantes ($3 \times \text{DE } 50$) pour un bloc complet.

Ordre chronologique d'installation et de régression du bloc non dépolarisant

Diaphragme > muscle droit abdominal > muscles du larynx > muscle orbiculaire des paupières > muscle court adducteur du pouce.

La distribution du curare est plus rapide vers les muscles dits centraux (adducteurs du larynx, diaphragme, muscles des voies aériennes, muscles périoculaires) bien vascularisés que vers les muscles périphériques tels que l'adducteur du pouce. Les muscles importants lors de l'utilisation des curares sont les adducteurs du larynx (dont dépend la facilité de l'intubation), le diaphragme et les muscles abdominaux (relâchement chirurgical et efficacité de la ventilation après décurarisation), et les muscles des voies aériennes supérieures (masséters, génio-hyoïdiens) qui assurent une ventilation sans obstruction au moment du réveil. Les effets musculaires différentiels des curares expliquent que lors de l'induction anesthésique, un bloc complet au niveau de l'adducteur du pouce n'est pas synonyme de bloc complet au niveau des

muscles laryngés et du diaphragme. En revanche au moment du réveil, cette situation est favorable puisque la durée d'action des CND est plus courte au niveau des muscles responsables de la ventilation qu'au niveau de l'adducteur du pouce : à noter que la succinylcholine est le seul curare qui à doses équipotentes induit un bloc musculaire plus intense au niveau des cordes vocales qu'au niveau de l'adducteur du pouce.

Effets secondaires

Neuromyopathie de réanimation

En réanimation, les curares sont parfois indispensables en cas de ventilation pulmonaire difficile, par exemple dans les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec hypoxémie sévère.

La faiblesse musculaire observée chez les patients de réanimation convalescents peut être causée par une atteinte exclusivement musculaire (myopathie de réanimation), par une atteinte nerveuse (polyneuropathie de réanimation) ou une association des deux (neuromyopathie de réanimation). Les premiers cas de myopathie ont été décrits chez des patients asthmatiques sévères ventilés et traités par corticoïdes et CND. La polyneuropathie touche les nerfs sensitifs et les nerfs moteurs et atteint 50 à 70 % des patients ayant une défaillance multisystémique et un syndrome inflammatoire systémique. Après la sortie de réanimation, les tests neurologiques cliniques et neurophysiologiques sont perturbés pendant 1 à 2 ans. Il est admis que la curarisation n'est qu'un des facteurs étiologiques de la neuromyopathie de réanimation.

Réactions allergiques

Les curares sont les médicaments le plus fréquemment en cause au cours des réactions allergiques peranesthésiques (voir [chapitre 24, « Complications anesthésiques »](#)).

Effets respiratoires

Les voies aériennes comportent des récepteurs muscariniques M_1 , M_2 et M_3 qui interviennent dans la bronchomotricité.