

La succinylcholine

F. Donati - Département d'anesthésiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada
SFAR 2001

POINTS ESSENTIELS

- La succinylcholine est un curare dépolarisant qui produit une action curarisante probablement par désensibilisation des récepteurs nicotiques à la plaque motrice.
- La dose active produisant 95 % de bloc à l'adducteur du pouce (DA_{95}) est de $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$.
- Une dose d'intubation ($1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) agit en 1-1,5 min et dure de 8 à 12 min, ce qui en fait le curare à l'action la plus rapide et la plus brève.
- L'incidence des fasciculations et les myalgies sont grandement diminuées par l'administration préalable d'une petite dose de curare non-dépolarisant. Dans ce cas, la dose de succinylcholine doit être doublée.
- La succinylcholine produit des réactions sévères mais rares (asystolie, hyperthermie maligne, bloc prolongé en raison de cholinestérases atypiques, anaphylaxie).
- La succinylcholine produit une hyperkaliémie qui est exagérée chez les patients avec des atteintes neurologiques ou musculaires, des brûlures ou un traumatisme grave.
- Il n'existe pas de remplacement parfait pour la succinylcholine. Les curares non-dépolarisants sont tous plus lents et agissent plus longtemps. On peut éviter les curares, mais en sacrifiant sur les conditions d'intubation ou la stabilité hémodynamique.

Plus de cinquante ans après sa mise en marché, la succinylcholine alimente toujours la controverse. Certes, la possibilité de se servir de nouveaux curares non-dépolarisants à durée d'action de plus en plus courte a rendu le recours à la succinylcholine de moins en moins obligé. La curarisation n'est plus essentielle dans tous les cas d'anesthésie générale en raison d'une plus grande variété de dispositifs permettant d'assurer la perméabilité des voies aériennes. De plus, il est possible d'intuber sans curare, grâce à des hypnotiques et des morphiniques à action très courte. Il n'en reste pas moins que la succinylcholine se distingue par son action curarisante rapide et de courte durée et qu'aucun autre curare ou technique ne peut s'y substituer.

Au cours de sa longue histoire, la succinylcholine a vu les chefs d'accusation se multiplier contre elle. Après avoir reconnu dans les années 1950 les caprices de son métabolisme, qui est anormalement lent chez une partie de la population, on a identifié, dans la décennie suivante, le danger de l'hyperkaliémie chez les patients brûlés ou atteints d'une dénervation. Dans les années 1970, on a produit une abondante littérature décrivant comment on pouvait éviter ses effets les plus courants, soit les fasciculations et les myalgies. Après avoir porté une attention particulière au problème des réactions anaphylactiques dans les années 1980, on a limité les indications de la succinylcholine en pédiatrie dans la dernière décennie du XX^e siècle.

La controverse est toujours d'actualité. Certains croient que la succinylcholine ne doit être utilisée qu'en cas d'extrême urgence. D'autres prétendent que les avantages de ce curare capricieux l'emportent largement sur ses inconvénients et s'en servent pour la majorité des cas d'intubation trachéale. Peu importe la place que l'on veut bien accorder à la succinylcholine dans sa pratique quotidienne, il convient de bien comprendre sa pharmacologie, ses effets secondaires et les alternatives possibles.

PHARMACOLOGIE

La succinylcholine est un curare dépolarisant. Tout comme l'acétylcholine, la succinylcholine est un agoniste qui agit sur les récepteurs nicotiques à la plaque motrice. Tout comme l'acétylcholine, elle produit une dépolarisation. Ainsi, on s'attendrait à ce qu'elle stimule la contraction du muscle et ne produise pas de curarisation. Toutefois, contrairement à l'acétylcholine qui est métabolisée en une fraction de seconde à la plaque motrice, la succinylcholine reste au voisinage du récepteur suffisamment longtemps pour l'inactiver. En effet, après seulement quelques milli-secondes en présence d'un agoniste, le récepteur devient insensible à l'action de l'acétylcholine.

La succinylcholine agit rapidement (1-1,5 min après l'injection) et sa durée d'action est courte (8-12 min) [1]. Ces caractéristiques n'ont rien à voir avec son mécanisme d'action. Elles sont le résultat d'un métabolisme très rapide par les cholinestérases plasmatiques, aussi appelées pseudocholinestérases. Certains individus (1/2 000) sont porteurs de cholinestérases plasmatiques dont l'activité est déficiente. Ils métabolisent la succinylcholine lentement. Dans ce cas, la durée d'action du médicament est de plusieurs heures lorsque des doses habituelles sont administrées [2]. Lorsque des doses plus faibles sont administrées chez des sujets porteurs de cholinestérases plasmatiques atypiques, le délai d'action est comparable à celui des autres curares [3].

Chez les individus avec une cholinestérase plasmatique normale, la DA₉₅ (dose produisant un bloc de 95 % en moyenne) se situe à 0,3 mg·kg⁻¹ pendant une anesthésie stable comportant du protoxyde d'azote [4]. Il semble qu'elle soit plus élevée à l'induction de l'anesthésie à l'aide de morphinique et d'hypnotique (0,5 mg·kg⁻¹) [5]. La raison de cette différence pourrait être reliée aux différences de profil pharmacocinétique qu'impose un débit cardiaque élevé. Lorsque le médicament est donné à l'induction de l'anesthésie, à un moment où le débit cardiaque est élevé, il se dilue dans un plus grand volume de sang, ce qui produit des concentrations relativement faibles, donc un effet moindre [6]. Une dose de 1,0 mg·kg⁻¹ agit pendant 8-12 minutes à l'adducteur du pouce, mais moins longtemps au niveau du diaphragme ou des cordes vocales [7]. Cette durée est prolongée de façon marginale par une augmentation de dose.

Après l'injection de succinylcholine, on peut observer des contractions désordonnées, appelées fasciculations. Ce phénomène, qui cesse après quelques secondes, est probablement le résultat de stimulation des récepteurs présynaptiques et est aboli par l'administration préalable de petites doses de curare non-dépolarisant (précurarisation) [8]. À ce chapitre, le rocuronium (0,05 mg·kg⁻¹) est particulièrement efficace [9]. En raison de l'antagonisme entre curares dépolarisant et non-dépolarisant, il faut augmenter de 50 à 100 % la dose de succinylcholine en cas de précurarisation [5]. L'administration de succinylcholine provoque aussi des myalgies 24 à 48 h après l'intervention chez bon nombre de sujets. Leur incidence et leur sévérité sont atténuées par une précurarisation [10]. Certains ont même démontré une survenue de myalgies comparable chez les patients ayant reçu de la succinylcholine précédée

de précurarisation et chez des sujets n'ayant pas eu de succinylcholine [11]. Mentionnons aussi que la succinylcholine provoque une hyperkaliémie de courte durée (augmentation de 0,5 à 1 mmol·L⁻¹), une myoglobulinémie et une élévation des niveaux de créatine phosphokinase (CK) [12].

EFFETS SECONDAIRES ET CONTRE-INDICATIONS

La succinylcholine produit en général peu d'effets cardiovasculaires, mais les exceptions sont parfois spectaculaires. Des bradycardies sévères peuvent survenir, surtout chez les enfants ou après une deuxième dose de produit. Une hyperkaliémie importante peut survenir chez certains sujets porteurs d'une pathologie comportant une prolifération de récepteurs (traumatisme de la moelle, brûlures) ou une fragilité membranaire prédisposant à la rhabdomyolyse (dystrophies musculaires, traumatisme sévère) [13]. Il vaut mieux éviter la succinylcholine dans ces cas. La recommandation d'éviter la succinylcholine chez les enfants, sauf en cas d'urgence, est basée sur des incidents où un arrêt cardiaque est survenu et que l'on explique par la présence d'une maladie musculaire non encore diagnostiquée. Chez les sujets susceptibles, la succinylcholine, en particulier en association avec les halogénés, peut déclencher une hyperthermie maligne. Elle semble sans danger pour les insuffisants rénaux ne présentant pas d'hyperkaliémie [14]. En présence de cholinestérases atypiques, le métabolisme de la succinylcholine est ralenti et son effet dure plusieurs heures. La succinylcholine ne présente pas plus de problème chez ces sujets que dans la population en général, mais elle n'offre aucun avantage.

RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES

Les curares semblent provoquer une proportion importante des réactions anaphylactiques survenant au cours d'une anesthésie. En France, la succinylcholine était autrefois le produit le plus souvent impliqué, mais les curares non-dépolarisants dépassent maintenant la succinylcholine à ce niveau. Ce changement reflète une diminution de la popularité de la succinylcholine [15]. Il est difficile d'établir avec certitude si l'incidence de réactions anaphylactiques est plus élevée avec la succinylcholine qu'avec d'autres curares. En utilisant les données émanant de France, du Japon, de Grande-Bretagne et d'Australie, on a estimé l'incidence entre 1/869 et 1/25 000, une fourchette très large [16].

ALTERNATIVES

Curare non-dépolarisant

En utilisant un curare autre que la succinylcholine, il y a un prix à payer. Même le dernier-né des curares non-dépolarisants, le rapacuronium, souffre de la comparaison. Une dose de 1,5 mg·kg⁻¹ produit des conditions d'intubation inférieures à celles offertes par la succinylcholine et une durée d'action plus longue (15 min environ) [17]. À des doses plus élevées, les conditions sont comparables, mais la durée d'action est 2 à 3 fois plus longue. Au moment d'écrire ces lignes, le rapacuronium avait été retiré du marché aux États-Unis, seul pays où il était disponible, en raison des bronchospasmes qu'il produit. Le rocuronium doit être donné à des doses de 1 mg·kg⁻¹ pour égaler les conditions d'intubation de la succinylcholine, au prix d'une durée d'action d'environ une heure [18]. Le mivacurium a une durée de 20-25 min, mais son délai d'installation est long [19]. Les curares non-dépolarisants ne permettent pas d'intuber aussi rapidement et leur durée est plus longue. Il faut donc attendre plus longtemps et composer avec une curarisation plus longue. La succinylcholine est le seul curare qui permet

d'espérer une curarisation qui se dissipe avant la survenue d'une hypoxie, en cas d'échec de l'intubation.

Exclusion des curares

L'autre approche consiste à éviter les curares. L'insertion d'un masque laryngé peut s'effectuer sans curarisation et avec moins de retentissement hémodynamique que l'intubation trachéale. Toutefois, la ventilation mécanique est plus facile à gérer avec une sonde trachéale et cette dernière est recommandée dans les cas d'estomac plein. Une intubation trachéale faite sans curare doit comporter une dose généreuse de morphinique (alfentanil ou rémifentanil). Les conditions d'intubation sont souvent moins bonnes qu'avec la succinylcholine et l'hypotension est fréquente. De plus, la durée de l'apnée est plus longue avec le rémifentanil qu'avec la succinylcholine [20]. Aussi, la curarisation est parfois essentielle pendant la chirurgie. Une intervention abdominale sans curare où des doses généreuses d'isoflurane sont administrées requiert une curarisation dans plus du quart des cas [21]. De même, une anesthésie légère dont le niveau est suivi par l'index bispectral (BIS) nécessite plus de curare qu'une anesthésie plus profonde, sans BIS [22].

ÉVALUATION COÛT-BÉNÉFICE

On a fait valoir avec raison que les coûts de la succinylcholine ne se limitent pas à son (très bas) prix. Lorsque les critères d'évaluation sont limités, par exemple en considérant les coûts en rapport au temps passé en salle d'opération, la succinylcholine est une alternative attrayante en raison de son action courte [23]. Toutefois, cette analyse ne renferme pas les coûts énormes que représente le traitement de complications rares, mais importantes. Récemment, une équipe américaine a tenté de s'attaquer à ce problème, en estimant l'incidence des complications (hyperthermie maligne, arrêt cardiaque, cholinestérase atypique, anaphylaxie) et le coût de leur traitement. Une dose de succinylcholine coûte 0,19 \$, mais en tenant compte de ses complications, on obtient 37 \$, dont 32 \$ représente le coût d'un décès des suites d'une réaction anaphylactique [16]. Pour vraiment compléter le tableau, il faudrait évaluer le coût d'une alternative, en plus du coût d'un échec d'intubation.

CONCLUSION

Même si l'utilisation de la succinylcholine diminue avec l'arrivée d'alternatives valables, une connaissance approfondie de sa pharmacologie est nécessaire. Elle reste le curare de choix pour les situations d'urgence et les cas d'estomac plein. En chirurgie réglée, la succinylcholine semble plus sûre que les autres alternatives en cas d'échec à l'intubation et toutes les intubations difficiles ne peuvent être prévues. La technique de précurarisation permet de diminuer la probabilité de fasciculations et de myalgies. La succinylcholine a toutefois de nombreuses complications, dont certaines sont sérieuses.

RÉFÉRENCES

1 Mikat-Stevens M, Sukhani R, Pappas AL, Fluder E, Kleinman B, Stevens RA. Is succinylcholine after pretreatment with d-tubocurarine and lidocaine contraindicated for outpatient anesthesia? *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 312-6.

2 Viby-Mogensen J, Hanel HK. Prolonged apnoea after suxamethonium: an analysis of the first 225 cases reported to the Danish Cholinesterase Research Unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 1978 ; 22 : 371-80.

3 Hickey DR, O'Connor JP, Donati F. Comparison of atracurium and succinylcholine for electroconvulsive therapy in a patient with atypical plasma cholinesterase. *Can J Anaesth* 1987 ; 34 : 280-3.

4 Smith CE, Donati F, Bevan DR. Dose-response curves for succinylcholine: single versus cumulative techniques. *Anesthesiology* 1988 ; 69 : 338-42.

5 Szalados JE, Donati F, Bevan DR. Effect of d-tubocurarine pretreatment on succinylcholine twitch augmentation and neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 1990 ; 71 : 55-9.

6 Krejcie TC, Avram MJ. What determines anesthetic induction dose? It's the front-end kinetics, doctor! *Anesth Analg* 1999 ; 89 : 541-4.

7 Dhonneur G, Kirov K, Slavov V, Duvaldestin P. Effects of an intubating dose of succinylcholine and rocuronium on the larynx and diaphragm: an electromyographic study in humans. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 951-5.

8 Hartman GS, Fiamengo SA, Riker WF Jr. Succinylcholine: mechanism of fasciculations and their prevention by d-tubocurarine or diphenylhydantoin. *Anesthesiology* 1986 ; 65 : 405-13.

9 Martin R, Carrier J, Pirlet M, Claprood Y, Tetrault JP. Rocuronium is the best non-depolarizing relaxant to prevent succinylcholine fasciculations and myalgia. *Can J Anaesth* 1998 ; 45 : 521-5.

10 Pace NL. Prevention of succinylcholine myalgias: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1990 ; 70 : 477-83.

11 Mikat-Stevens M, Sukhani R, Pappas AL, Fluder E, Kleinman B, Stevens RA. Is succinylcholine after pretreatment with d-tubocurarine and lidocaine contraindicated for outpatient anesthesia? *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 312-6.

12 Laurence AS. Biochemical changes following suxamethonium. Serum myoglobin, potassium and creatinine kinase changes before commencement of surgery. *Anaesthesia* 1985 ; 40 : 854-9.

13 Gronert GA. Cardiac arrest after succinylcholine: Mortality greater with rhabdomyolysis than receptor upregulation. *Anesthesiology* 2001 ; 94 : 523-30.

14 Thapa S, Brull SJ. Succinylcholine-induced hyperkalemia in patients with renal failure: an old question revisited. *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 237-41.

15 Laxenaire MC. Épidémiologie des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994-décembre 1996). *Ann Fr Anesth Réanim* 1999 ; 18 : 796-809.

- 16 Dexter F, Gan TJ, Naguib M, Lubarsky DA. Cost identification analysis for succinylcholine. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 693-9.
- 17 Fleming NW, Chung F, Glass PS, Kitts JB, Kirkegaard-Nielsen H, Gronert GA, et al. Comparison of the intubation conditions provided by rapacuronium (ORG 9487) or succinylcholine in humans during anesthesia with fentanyl and propofol. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 1311-7.
- 18 Andrews JI, Kumar N, van den Brom RH, Olkkola KT, Roest GJ, Wright PM. A large simple randomized trial of rocuronium versus succinylcholine in rapid-sequence induction of anaesthesia along with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999 ; 43 : 4-8.
- 19 Miguel R, Witkowski T, Nagashima H, Fragen R, Bartkowski R, Foldes FF, et al. Evaluation of neuromuscular and cardiovascular effects of two doses of rapacuronium (ORG 9487) versus mivacurium and succinylcholine. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 1648-54.
- 20 McNeil IA, Culbert B, Russell I. Comparison of intubating conditions following propofol and succinylcholine with propofol and remifentanyl 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ or 4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. *Br J Anaesth* 2000 ; 85 : 623-5.
- 21 King M, Sujirattanawimol N, Danielson DR, Hall BA, Schroeder DR, Warner DO. Requirements for muscle relaxants during radical retropubic prostatectomy. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 1392-7.
- 22 Song D, van Vlymen J, White PF. Is the bispectral index useful in predicting fast-track eligibility after ambulatory anesthesia with propofol and desflurane? *Anesth Analg* 1998 ; 87 : 1245-8.
- 23 Puura AI, Rorarius MG, Manninen P, Hoppot S, Baer GA. The costs of intense neuromuscular block for anesthesia during endolaryngeal procedures due to waiting time. *Anesth Analg* 1999 ; 88 : 1335-9.