

[Curr Anesthesiol Rep](#). 2018; 8(2): 119–124.

Published online 2018 Mar 22. doi: [10.1007/s40140-018-0262-9](https://doi.org/10.1007/s40140-018-0262-9)

PMCID: PMC5988786

PMID: [29904284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29904284/)

New Drug Developments for Neuromuscular Blockade and Reversal: Gantacurium, CW002, CW011, and Calabadion

[Hans Donald de Boer](#)¹ and [Ricardo Vieira Carlos](#)²

Source <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5988786/>

Gantacurium a été le premier composé de cette nouvelle classe de bloqueurs neuromusculaires, les chlorofumarates asymétriques mélangés d'onium. Le gantacurium est un diester isoquinolinium énantiomérique asymétrique de l'acide chlorofumarique [6, 7]. Le gantacurium, comme le cisatracurium, est un isomère unique tel que l'atracurium et le mivacurium sont constitués d'un mélange d'isomères [8]. Le gantacurium est un médicament bloquant neuromusculaire à action ultra-brève, à déclenchement rapide et avec une marge de sécurité large [8–10]. Comme le cisatracurium et l'atracurium sont inactivés par l'élimination de Hofmann, le gantacurium est métabolisé par dégradation chimique, ce qui implique une adduction de cystéine (processus rapide) et une hydrolyse sensible au pH (processus lent) [8, 9]. L'adduction de cystéine entraîne le remplacement du chlore par la cystéine, qui forme ensuite un noyau hétérocyclique qui ne peut plus interagir avec le récepteur de l'acétylcholine post-jonctionnel. Par conséquent, les métabolites du gantacurium ne présentent aucune propriété neuromusculaire [8, 9]. De plus, il n'y a aucune implication rénale et hépatique dans l'élimination du gantacurium [7–9]. L'inversion d'un bloc neuromusculaire induit par le gantacurium est possible avec l'administration de cystéine [11]. Ce premier médicament en classe a montré des résultats prometteurs dans les études animales et humaines qui seront discutées.

Études précliniques

Des études précliniques chez le singe Rhesus, dans lesquelles le gantacurium a été comparé au mivacurium, ont montré que les puissances entre le gantacurium et le mivacurium étaient identiques [8]. La $3 \times \text{ED}_{95}$ de gantacurium et de mivacurium était dans les deux médicaments 0,16 mg / kg. Le début était significativement plus rapide comparé au mivacurium. L'administration de 0,18 mg / kg de gantacurium a entraîné la récupération spontanée d'une ration du train de quatre $\geq 0,9$ en l'espace de 10 minutes. La durée aux doses de $3 \times \text{ED}_{95}$ de récupération de gantacurium ou de mivacurium avec une contraction à 95% était respectivement de $8,5 \pm 0,5$ vs $22 \pm 2,6$ min. Une augmentation supplémentaire de la dose de gantacurium (jusqu'à 3,2 mg / kg) n'a montré aucun changement dans les intervalles de récupération [8]. Des doses supérieures à 6,4 mg / kg ont entraîné une durée plus longue (1,5 à 3,0 min), mais aucun effet cumulatif n'a été observé. La récupération spontanée d'un

bloc neuromusculaire induite par le gantacurium était plus courte que celle d'un bloc neuromusculaire induit par le mivacurium. Ces résultats ont été confirmés chez le chat [8, 10, 12].

Fait intéressant, bien que le gantacurium ait une action plus courte que la succinylcholine chez le chien, les résultats d'études sur d'autres espèces animales (singes et chats rhesus) avec le gantacurium ont montré des propriétés neuromusculaires comparables. Cela soulève la question de savoir si le gantacurium pourrait remplacer la succinylcholine à l'avenir [8, 12].

Lors d'études précliniques, le gantacurium administré à une dose de 25 à 50 × ED95 a montré une diminution de 10 à 25% de la pression artérielle et une libération minimale d'histamine [8, 10, 11]. Cela a été confirmé chez Beagles. Aucune vasoconstriction pulmonaire ou bronchoconstriction n'a été observée chez ces animaux. Sur la base des études précliniques prometteuses, le gantacurium a été étudié chez l'homme.

Études humaines

Chez les volontaires humains, la DE95 du gantacurium était de 0,19 mg / kg [9]. Le début de 1 × ED95 gantacurium était inférieur à 3 minutes et pouvait être raccourci à environ 1,5 minute en augmentant la dose à 4 × DE95. À ces doses, la durée d'action du gantacurium (récupération de la formation de quatre de $\geq 0,90$) était d'environ 15 minutes. Dans cette étude, des effets indésirables cardiovasculaires transitoires ont été observés à des doses égales ou supérieures à 3 × DE95. De plus, les humains ont présenté une libération importante d'histamine après l'administration de gantacurium à des doses de 4 × ED95 [9, 13, 14]. Cependant, à des doses plus faibles (2,5 × DE95), il n'y avait aucun signe de libération d'histamine [9, 13, 14]. La marge de sécurité pour la libération d'histamine semble donc améliorée par rapport à celle du mivacurium. Cependant, des tentatives ont été faites pour modifier la structure chimique du gantacurium afin de stabiliser les membranes de la molécule afin de modifier la libération d'histamine, mais à ce jour, ces tentatives n'ont pas abouti [14].

Ces résultats ont confirmé les caractéristiques prometteuses du gantacurium chez l'homme. Les propriétés neuromusculaires du gantacurium étaient comparables à celles de la succinylcholine, un agent bloquant neuromusculaire dépolarisant. À des doses de 2 à 3 × ED95, le gantacurium a provoqué un blocage neuromusculaire de 100% au niveau des adducteurs du larynx et du larynx en 1 min, alors que la succinylcholine a atteint son effet maximal en 0,8 min [9, 13]. La récupération spontanée d'un bloc neuromusculaire induite par le gantacurium 2 × ED95 était presque identique par rapport à la récupération spontanée d'un bloc neuromusculaire induit par la succinylcholine [13]. Par conséquent, d'après ces résultats, le gantacurium semble avoir des propriétés neuromusculaires de la succinylcholine presque identiques sans les effets secondaires indésirables de ce médicament bloquant neuromusculaire dépolarisant [9, 15 ••]. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette conclusion préliminaire. Cependant, malgré les résultats d'études précliniques et cliniques, le gantacurium n'est pas disponible en pratique clinique.

Inversion du blocage neuromusculaire induit par le gantacurium

- La récupération spontanée d'un bloc neuromusculaire induit par le gantacurium est rapide. Cependant, le gantacurium étant un médicament bloquant neuromusculaire non dépolarisant, le gantacurium peut être inversé avec les inhibiteurs de la cholinestérase

[12]. Comme la récupération spontanée de gantacurium est rapide, le médicament le plus approprié pour l'inversion est l'édrophonium car l'effet maximal de ce médicament d'inversion est inférieur à 2 min. Chez l'humain, l'edrophonium a pu réduire le temps d'inversion d'un bloc neuromusculaire induit par le gantacurium avec un taux de récupération de T1 à 10% du train de quatre $\geq 0,90$ à 3,8 min. Une inversion spontanée du même bloc neuromusculaire est survenue en 5,7 min. La néostigmine, en raison de son effet maximal au bout de 7 à 11 minutes, ne convient pas à l'inversion d'un bloc neuromusculaire induit par le gantacurium [12].

En raison de son métabolisme unique, le gantacurium est rapidement inactivé par l'addition de cystéine et l'hydrolyse alcaline. L'une de ces voies d'inactivation est l'addition de l'acide aminé cystéine à la molécule de gantacurium. La cystéine existe sous forme d'énantiomères l et d et l'énantiomère l convient comme médicament de substitution pour la nouvelle classe de bloqueurs neuromusculaires: les chlorofumarates asymétriques à mélange d'onium [12-14, 15 ••]. L'administration de l-cystéine par voie intraveineuse entraîne le remplacement du chlore par la cystéine, ce qui forme ensuite un noyau hétérocyclique qui ne peut plus interagir avec le récepteur de l'acétylcholine postjonctionnel et le blocage neuromusculaire peut être inversé. La l-cystéine (acide chlorhydrique) est acide et généralement administrée à l'homme en tant que composant essentiel de la nutrition parentale. La l-cystéine administrée en bolus de 10 à 50 mg / kg en vue de l'inversion du bloc neuromusculaire ne présente pas de toxicité [12-14, 15 ••]. Par conséquent, le gantacurium peut également être inversé par l'administration de l-cystéine. Dans les études précliniques, l'administration de l-cystéine après $8 \times ED_{95}$ de gantacurium a entraîné une diminution des temps de récupération (ratio de formation de quatre $\geq 0,90$) de 2 min. Lorsque la l-cystéine était administrée juste 1 minute après $8 \times ED_{95}$ de gantacurium, le taux de récupération à un ratio de train de quatre $\geq 0,90$ était raccourci de 6 minutes [12]. Aucun signe de blocage neuromusculaire résiduel ou de recurarisation n'a été observé [12]. À ce jour, aucune étude clinique n'a été menée sur l'inversion de la l-cystéine.

CW002

CW002 est un nouveau médicament bloquant neuromusculaire non dépolarisant diester fumarate de benzoquinolinium, appartenant à la famille des médicaments à base de tétrahydroisoquinolinium [16, 17]. La structure moléculaire de CW002 est similaire à celle du gantacurium; la seule différence est que CW002 manque de chlore au niveau de la double liaison fumarate et est symétrique [16, 17]. CW002 a été conçu pour interagir plus lentement avec la l-cystéine endogène que le gantacurium et est dégradé par l'addition de l-cystéine et l'hydrolyse alcaline ($t_{1/2} = 11,4$ min). Cette dégradation se traduit par des fragments moléculaires (NB 1043-10) qui ont 0,01–0,001 fois le pouvoir neuromusculaire de CW002. L'adduction de l-cystéine dépend du pH [16, 17]. En outre, CW002 peut être rapidement inversé par la l-cystéine, qui a été démontrée chez différents modèles animaux. Des études précliniques et humaines ont montré qu'un seul bolus de CW002 entraînait des effets secondaires cardiopulmonaires minimes et aucune libération d'histamine [16, 17].

CW002 a été étudié chez divers modèles animaux et chez des volontaires humains et a montré des résultats initiaux prometteurs.

Études précliniques

Les études précliniques avec CW002 ont montré un blocage neuromusculaire de 100% en 1 min et une durée d'action de 27 ± 7 min chez les singes rhésus ($3,75 \times \text{ED}_{95}$) et de 47 ± 9 min chez le chien. Cela se traduit par un rapport durée d'action de 2: 3 comparé au cisatracurium [16, 17]. Les temps d'apparition de CW002 ont été jugés plus courts que ceux de cisatracurium, mais plus longs que ceux de rocuronium. CW002 est inactivé par adduction de cystéine et hydrolyse. Le métabolite de CW002 (NB 1043-10) était 70 fois moins puissant que CW002. Des études chez l'animal ont montré que le DE_{95} était compris entre 0,01 et 0,04 mg / kg. La récupération spontanée à un ratio de train de quatre $\geq 95\%$ s'est produite en environ 30 minutes, et donc CW002 a montré une durée d'action intermédiaire. La puissance de CW002 chez les singes Rhésus diffère de celle du rocuronium, ce dernier indiquant 40% de la puissance de CW002 [16, 17]. L'innocuité de CW002 a été étudiée chez des modèles animaux à fortes doses, jusqu'à $10 \times \text{ED}_{95}$, et n'a montré aucun changement hémodynamique significatif. Seules de très fortes doses de CW002 (27 et $54 \times \text{ED}_{95}$) ont entraîné une diminution de 20% de la pression artérielle moyenne et une augmentation de 20% de la fréquence cardiaque. De plus, le CW002 a montré un faible potentiel d'activité bronchoconstrictive ou de libération d'histamine [16, 17]. Chez les singes Rhésus, des bouffées vasomotrices et une libération d'histamine ont été observées à des doses allant de 40 à $60 \times \text{DE}_{95}$. En revanche, les études chez l'animal portant sur le gantacurium ont montré des réponses histaminoïdes après l'administration de doses allant jusqu'à $12,5$ à $25 \times \text{ED}_{95}$, et des réponses histaminoïdes chez l'homme pour le mivacurium et le gantacurium ont été observées après des doses respectives de $2,5 \times \text{ED}_{95}$ et de 3 à $4 \times \text{ED}_{95}$ [16, 17]. Sur la base de ces résultats précliniques, CW002 a été étendu plus avant chez l'homme.

Études humaines

La première étude chez l'homme a porté sur les effets indésirables de C002 sur la relation dose-réponse et les effets cardiopulmonaires [17]. Les résultats de cette étude ont montré que CW002 était moins puissant chez l'homme que les résultats des études sur l'animal. Le DE_{95} chez l'homme est de 0,077 mg / kg. À la dose de $1,8 \times \text{DE}_{95}$ (0,14 mg / kg) de CW002, le délai d'apparition du bloc neuromusculaire était d'environ 90 s. La durée clinique était de près de 33,8 min (intervalle de 28,8 à 36,1 min), de 25 à 75% du temps de récupération de T1 (intervalle de 25 à 75%) et de 14 min. Le rétablissement spontané à un train de quatre $\geq 0,90$ était de 73 min [17].

Cette étude a confirmé les résultats des études précliniques: CW002 à des doses allant jusqu'à 0,14 mg / kg n'a pas entraîné d'effets indésirables cardiopulmonaires significatifs [16–18]. De plus, il n'y avait aucun signe de libération d'histamine [18]. Comme il s'agit de la première et de la seule étude dans laquelle CW002 a été étudié chez l'homme, de nouvelles investigations cliniques doivent être menées pour déterminer le rôle de CW002 dans la gestion neuromusculaire moderne. À ce jour, CW002 n'est pas disponible pour une utilisation en pratique clinique.

Inversion du blocage neuromusculaire induit par CW002

CW002 est un médicament bloquant neuromusculaire non dépolarisant. Par conséquent, le blocage neuromusculaire induit par CW002 peut être inversé avec les inhibiteurs de la cholinestérase [16–18]. Des doses de néostigmine de 50 μg / kg administrées lors de la

récupération spontanée de T1 à 2% ont permis de réduire de façon minimale la durée d'un bloc neuromusculaire induit par CW002 (de 25 à 22,5 min). De plus, l'inversion de CW002 par la néostigmine était significativement plus rapide que l'inversion du cisatracurium par la néostigmine ($p < 0,05$) [16–18].

Le CW002, comme le gantacurium, est inactivé rapidement par addition de cystéine et par hydrolyse. On peut s'attendre à ce que, contrairement à la néostigmine (dans laquelle seul un niveau modéré à léger à partir du blocage puisse être antagonisé), une inversion à partir de chaque niveau de blocage neuromusculaire induit par CW002 peut être facilitée. Cependant, ce processus est plus lent que celui observé avec le gantacurium car la durée d'action du CW002 est intermédiaire. Des études *in vitro* ont montré que le taux d'addition de l-cystéine était inversement proportionnel à la durée du blocage neuromusculaire chez les singes. L'administration de 50 mg / kg de l-cystéine a entraîné l'inversion du bloc neuromusculaire induit par CW002 en l'espace de 2 à 3 minutes si l'administration était de 60 s après $4-5 \times DE95$ [16–18]. L'inversion comparative d'un bloc neuromusculaire induit par CW002 avec des inhibiteurs de la cholinestérase était significativement plus lente. Cependant, aucune étude sur l'inversion de la l-cystéine chez l'homme n'est disponible. Par conséquent, les bénéfices cliniques de l'inversion de la l-cystéine d'un bloc neuromusculaire induit par CW002 chez l'homme n'ont pas encore été confirmés.

CW011

CW011 (un maléate asymétrique) est, comme CW002 (un fumarate symétrique), un analogue de diester oléfinique non halogéné du gantacurium [12]. Une étude *in vitro* a montré que ce nouveau médicament avait une adduction de l-cystéine plus lente et prévisible et qu'il fallait donc prévoir un effet de blocage neuromusculaire plus durable que le gantacurium [12]. Dans une étude chez l'animal, la durée du bloc neuromusculaire à $4-5 \times ED95$ était d'environ 20,8 min, soit la moitié de la durée du cisatracurium et trois fois plus longtemps que celle du gantacurium. CW011 a montré une puissance élevée et la DE95 calculée était de 0,025 mg / kg. Sur la base de cette étude, il a été conclu que le taux d'addition de l-cystéine était inversement proportionnel à la durée d'action d'un bloc neuromusculaire induit par CW011 chez le singe [12]. À ce jour, aucune étude chez l'homme n'est disponible et, par conséquent, les résultats susmentionnés doivent être étudiés et confirmés chez l'homme.

Inversion du blocage neuromusculaire induit par CW011

Comme CW011 est inactivé par l'addition de cystéine, le bloc neuromusculaire induit par CW011 peut être inversé par l'administration de l-cystéine exogène. L'administration de l-cystéine (50 mg / kg) a entraîné une accélération significative de la récupération d'un bloc neuromusculaire induite par $4-64 \times ED95$ CW011 et une réduction de la durée totale et de l'intervalle de récupération de 5–95% [12]. L'inversion de la l-cystéine a montré une inversion complète à partir d'un bloc neuromusculaire induit par CW011 $5 \times ED95$ en l'espace de 2 à 3 min. L'inversion de [12] l-cystéine était supérieure à celle des inhibiteurs de la cholinestérase en termes de rapidité et d'efficacité de l'inversion d'un bloc neuromusculaire induit par CW011 [12].

Progrès récents dans l'inversion du bloc neuromusculaire

Calabadion

De nos jours, l'inversion pharmacologique du bloc neuromusculaire peut être obtenue soit en administrant des inhibiteurs de la cholinestérase, soit en administrant du sugammadex. Ce dernier encapsule la molécule de rocuronium ou de vécuronium et entraîne une inversion rapide et efficace d'un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium en abaissant la concentration de la molécule médicamenteuse neuromusculaire au niveau de la jonction neuromusculaire. Cependant, le sugammadex n'est pas capable d'inverser le blocage neuromusculaire induit par les médicaments bloquants neuromusculaires benzyloquinolinium. Des études *in vitro* et *in vivo* avec calabadion 1 ont entraîné une inversion rapide et dépendante de la dose d'un bloc neuromusculaire induit par le cisatracurium et le rocuronium [20]. Calabadion 1, utilisé chez le rat, à une dose de 90 mg / kg, a pu inverser le blocage neuromusculaire induit par le rocuronium et le cisatracurium en un ratio de train de quatre > 0,90 en 1 à 2 min [19, 20, 21 •, 22]. Il n'y avait aucun signe de récurrence ni d'effet sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle ou le pH. De plus, la calabadion 1 a été rapidement éliminée par le rein [19, 20, 21 •, 22]. Calabadion 1 est également capable de former un complexe d'inclusion avec des anesthésiques locaux en solution aqueuse *in vitro*, ce qui peut jouer un rôle dans le traitement de la toxicité de l'anesthésique local. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ceci *in vivo*.

Calabadion 2

Calabadion 2 est le membre acyclique de deuxième génération de la famille calabadion et chimiquement légèrement différent de calabadion 1 [20, 21 •, 22]. Des études *in vitro* et *in vivo* avec calabadion 2 ont montré une affinité de liaison plus élevée avec le rocuronium ($K_a 3,4 \times 10^9 M^{-1}$) par rapport aux médicaments bloquants [15 ••]. Calabadion est un médicament développé récemment, capable d'encapsuler les bloqueurs neuromusculaires stéroïdiens et benzyloquinoliniques [15 ••, 19, 20, 21 •, 22]. Les complexes de Calabadion améliorent la solubilité, établissent une affinité de liaison avec les cations à la suite d'interactions électrostatiques et réduisent la concentration de médicaments bloquants neuromusculaires qui sont des récepteurs moléculaires et des membres acycliques de la famille des cucurbiturils [19, 20, 21 •, 22]. Ces molécules sont flexibles et peuvent dilater leur cavité, ce qui leur permet d'encapsuler des molécules plus grosses telles que les molécules de benzyloquinolinium [15 ••, 19, 20, 21 •, 22]. Les Calabadions peuvent former hôte-invité, notamment le rocuronium, le vécuronium et le cisatracurium [15 ••, 19, 20, 21 •, 22].

Calabadion 1

Calabadion 1 est la première génération de calabadion et est capable d'inverser le blocage neuromusculaire avec l'affinité de liaison du sugammadex au rocuronium ($K_a 3,8 \times 10^7 M^{-1}$). Par conséquent, la calabadion 2 a montré une affinité de 89 fois plus forte pour le rocuronium que le sugammadex [20, 21 •, 22]. Des expériences *in vivo* avec calabadion 2 ont montré une récupération plus rapide du blocage neuromusculaire qu'une inversion avec calabadion 1 et plus important avec des doses plus faibles. Des études futures sont nécessaires pour confirmer ces résultats chez l'homme et évaluer les effets secondaires potentiels de calabadions chez l'homme.

Conclusion

Au cours des 20 dernières années, la recherche et le développement de médicaments dans le domaine de la gestion neuromusculaire ont été axés sur un médicament bloquant

neuromusculaire non dépolarisant à courte durée d'action à action rapide, de courte durée, indépendant du métabolisme de l'organe final, permettant une inversion rapide et complète et une tandis que la sécurité et l'absence d'effets secondaires étaient des questions importantes. Des composés intéressants ont été développés, et ce nouveau médicament a entraîné des avancées pharmacologiques dans la gestion neuromusculaire, qui ont conduit à une nouvelle série de composés, les chlorofumarates, nouveaux médicaments bloquants neuromusculaires. Ces nouveaux composés comprennent le gantacurium, le C002 et le C011 et ont montré des résultats prometteurs en termes d'apparition, de durée et de potentiel d'inversion rapide du blocage neuromusculaire avec la l-cystéine. De nouveaux progrès dans l'inversion du blocage neuromusculaire avec calabadios ont montré des résultats intéressants dans l'inversion du blocage neuromusculaire induit par le blocage neuromusculaire stéroïdien et non stéroïdien. Les investigations futures détermineront le rôle de ces nouveaux développements dans la pratique clinique.



Sofia
Société Française des
Infirmier(e)s Anesthésistes