



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2011) xxx–xxx

Fait clinique

Mise en évidence d'une sensibilisation aux curares lors du diagnostic d'une allergie à la pholcodine

Detection of a sensitization to neuromuscular blocking agents at the time of the diagnosis of a pholcodine allergy

M. Fourel^a, N. Diot^b, R. Dubost^b, L. Garnier^a, F. Bienvenu^a, V. Piriou^{c,d},
J. Bienvenu^{a,d}, P. Rouzaire^{a,*}

^a Laboratoire d'immunologie, hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite, France

^b Unité fonctionnelle d'allergoanesthésie, hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite, France

^c Service d'anesthésie réanimation, hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite, France

^d Université de Lyon, 69007 Lyon, France

Reçu le 9 septembre 2011 ; accepté le 9 novembre 2011

Résumé

Les curares sont les molécules les plus fréquemment impliquées dans les accidents anaphylactiques peranesthésiques. Le cas clinique rapporté concerne une patiente atopique de 66 ans, chez qui une sensibilisation aux curares a été mise en évidence au cours de l'exploration d'une allergie à la pholcodine. Du fait de l'analogie structurale entre ces deux molécules, il est très probable que la pholcodine soit une voie de sensibilisation aux curares. Par conséquent, chez les patients allergiques à la pholcodine, il est important de rechercher une sensibilisation aux curares pour réduire le risque d'accidents anaphylactiques peranesthésiques.

© 2011 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergie à la pholcodine ; Curares ; Accidents peranesthésiques ; Ammonium quaternaire

Abstract

Neuromuscular blocking agents (NMBA) are the molecules, the most commonly involved in anaphylactic peranaesthetic shocks. This case report concerns a 66-year-old atopic woman, presenting with NMBA sensitization detected at the time of the exploration of a pholcodine allergy. It is very likely that pholcodine is a cause of NMBA sensitization due to the structural homology between these molecules. Consequently, in a pholcodine allergic patient, a NMBA sensitization must be sought to reduce the risk of peranaesthetic anaphylactic accidents.

© 2011 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Pholcodine allergy; Neuromuscular blocking agents (NMBA); Peranaesthetic accident; Quaternary ammonium

1. Introduction

La pholcodine est un dérivé morphinique que l'on retrouve dans des sirops antitussifs contre la toux sèche et la toux d'irritation. Ces sirops ont été retirés de la vente libre en France suite à l'arrêt de l'Affsaps du 22 avril 2011. Cette décision a été prise en partie, suite aux résultats d'études cliniques ayant

montré que la prise de pholcodine entraînait une forte sensibilisation vis-à-vis de cette molécule (à titre d'exemple, 6,5 % des individus en France) [1], et qu'il existait des réactions croisées entre la pholcodine, les ammoniums quaternaires et les curares, du fait de leurs analogies structurales. Les relations entre les curares et les ammoniums quaternaires ont été mises en évidence dans plusieurs études, notamment dans celles de Baldo et Fisher [2,3]. La compréhension précise du mécanisme de sensibilisation aux curares permettrait ainsi d'éviter une partie des accidents peranesthésiques, qui sont majoritairement dus aux agents myorelaxants : 58,1 % [4,5]. En effet, certains

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : paul.rouzaire@chu-lyon.fr (P. Rouzaire).

patients développent une réaction allergique aux curares, sans avoir d'antécédent d'anesthésie ou d'exposition à ceux-ci. La prise de pholcodine serait une voie éventuelle de sensibilisation, comme l'a montré le groupe de Florvaag et Johansson qui a relié consommation de pholcodine et présence d'IgE anti-ammonium [1]. Nous rapportons, dans ce travail, le cas d'une patiente présentant une allergie à la pholcodine associée à une sensibilisation aux curares.

2. Observation

Madame S., patiente de 66 ans, retraitée, est adressée pour exploration d'un œdème cutanéomuqueux de la face survenu suite à la prise de pholcodine. Elle présente un terrain atopique avec allergie respiratoire. Elle n'a pas d'allergie alimentaire. Ses antécédents chirurgicaux comportent une appendicectomie en 1960 sous anesthésie générale ainsi que l'exérèse d'un fibrome en 1979 également sous anesthésie générale, interventions sans complication. Au cours de l'interrogatoire, nous apprenons que Madame S. a, en fait, développé trois réactions à la suite de l'ingestion de pholcodine. Les deux premiers œdèmes, relativement superficiels, n'ont pas entraîné d'exploration poussée. En revanche, le dernier, beaucoup plus intense, l'a conduite à consulter.

Un bilan allergologique avec tests cutanés a été réalisé. Les résultats sont présentés dans le [Tableau 1](#). Ce bilan a été complété par un dosage d'IgE totales et d'IgE spécifiques réalisé sur l'automate Immunocap 250 (Phadia). Les IgE totales étaient élevées (1120 kU/L), et les IgE spécifiques se sont révélées positives pour la pholcodine et les ammoniums quaternaires, avec des valeurs respectives de 5,17 kU/L et de 2,01 kU/L ($N < 0,10$ kU/L). Les IgE spécifiques étaient négatives pour le latex.

En complément de ce bilan, en accord avec les recommandations 2011 de la Société française d'anesthésie-réanimation et de la Société française d'allergologie [6], des tests d'activation des basophiles (TAB) aux curares ont été réalisés. Les résultats sont présentés dans le [Tableau 1](#).

Nous concluons que cette patiente a développé une réaction d'hypersensibilité allergique immédiate, la pholcodine, confirmée par les données cliniques et le bilan allergologique. Il s'y associe une sensibilisation à certains curares comme le montre le bilan.

3. Discussion

Malgré les précautions entourant les interventions chirurgicales, les réactions d'hypersensibilité allergiques immédiates peranesthésiques représentent environ 780 cas par an en France, soit une incidence de 100,6 (IC 95 % : [76,2–125,3]) cas par million d'interventions, soit un sur 10 000 [5]. Les molécules les plus fréquemment en cause sont les curares (58,1 %), le latex (19,7 %) et les antibiotiques (12,9 %) [5]. Notons une forte prédominance féminine des réactions allergiques peranesthésiques (154,9 contre 55,4 par million pour les hommes) [5]. Cette disparité homme-femme, retrouvée pour l'ensemble des réactions allergiques, n'est pas observée pas chez les enfants, d'où le possible rôle hormonal dans la sensibilisation [7,8]. La gravité de ces réactions est variable, mais malgré une prise en charge rapide, le taux de mortalité est de 3 à 8 % [9].

Les accidents aux curares sont principalement causés par quatre molécules : la succinylcholine (Célocurine®) (responsable de 33,4 % des sensibilisations aux curares), le rocuronium (Esmeron®) (29,3 %), l'atracurium (Tracrium®) (19,3 %) et le vecuronium (Norcuron®) (10,2 %) [5]. Notre patiente est

Tableau 1
Résultats des tests cutanés et des tests d'activation des basophiles (TAB).

	Prick Diamètre P/E (mm)	IDR Diamètre P/E (mm)	TAB Seuil de positivité : > 10 %
Témoins	Témoin histamine : 6 mm		Témoin Pos : 87 % Témoin Neg : 1 %
Pholcodine	3 mm	Pos Dil : 10^{-4} 4 mm/10 mm	
Suxamethonium (Célocurine®) 10 mg/mL	Neg	Pos Dil : 10^{-2} 4 mm/8 mm	Pos (75 %)
Rocuronium (Esmeron®) 10 mg/mL	4 mm	Pos Dil : 10^{-2} 4 mm/11 mm	Pos (17 %)
Mivacurium (Mivacron®) 2 mg/mL	Neg	Neg	Neg
Cisatracurium (Nimbex®) 2 mg/mL	Neg	Neg	Neg
Vecuronium (Norcuron®) 4 mg/mL	Neg	Pos Dil : 10^{-1} 4 mm/11 mm	Pos (23 %)
Atracurium (Tracrium®) 1 mg/mL	Neg	Neg	Neg

Diamètre papule injectée/papule observée ; Dil : dilution ; IDR : intradermo-réaction ; NR : non réalisé ; Neg : négatif ; Pos : positif.

sensibilisée à trois d'entre eux. Ayant déjà subi deux anesthésies générales, il n'est pas exclu que la sensibilisation aux curares se soit faite par ce biais là pour cette patiente. Cependant, 12,6 % des patients allergiques aux curares n'ont jamais eu d'anesthésie générale ou d'exposition antérieure aux curares [5]. La détection, chez les patients à risque, d'une éventuelle sensibilisation lors de la consultation préanesthésique semble donc importante. Or, il n'est pas aisé de déterminer quels sont les patients « à risque », car les mécanismes de réactions croisées relatives aux structures ammoniums sont encore mal connus. Divers éléments structuraux entreraient effectivement en jeu dans cette sensibilisation, en plus des seuls groupements ammonium (quaternaire ou tertiaire) ou amine tertiaire [3].

L'établissement du lien entre la pholcodine et les curares est une étape importante dans la compréhension du mécanisme de sensibilisation aux curares. L'implication des curares dans les réactions anaphylactiques, conjuguée à la forte consommation française de pholcodine s'avèrent être une problématique majeure de santé publique. En effet, une étude multicentrique de Johansson et Florvaag [1] rapporte la consommation nationale de pholcodine dans neuf pays (huit en Europe, et les États-Unis), et les résultats sont sans équivoque. Entre 2001 et 2005, les Français ont consommé 11 095 kg de pholcodine soit près du double du Royaume-Uni, qui arrive au second rang, et plus de 20 fois la consommation norvégienne, pourtant en troisième position. Notons que les États-Unis, le Danemark et la Suède ne consomment pas du tout de pholcodine. Rapportées à la consommation par habitant, les différences s'atténuent, mais la France reste au premier rang, avec 184,9 kg par million d'habitants, contre respectivement 104,4 et 108 kg par million d'habitants pour la Norvège et le Royaume-Uni.

Dans un deuxième temps, cette étude démontre que la présence des IgE anti-ammonium quaternaire est corrélée à celle des IgE anti-pholcodine dans certains pays (France, Norvège avec un taux élevé d'IgE et de consommation, et Suède et Danemark avec un taux faible d'IgE et de consommation de pholcodine). En revanche, les sérums collectés aux États-Unis présentent un taux d'IgE anti-pholcodine et anti-ammonium significatifs alors que la consommation de pholcodine dans ce pays est nulle. À l'inverse, le Royaume-Uni, fort consommateur, possède un taux d'IgE inférieur à d'autres pays plus faibles consommateurs comme les Pays-Bas ou la Norvège. La pholcodine aurait donc un rôle, mais elle n'est pas le seul acteur de la sensibilisation aux curares. À l'heure actuelle, l'hypersensibilité à la pholcodine n'est d'ailleurs pas retenue par la Sfar et la SFA comme un facteur de risque de réaction allergique peranesthésique.

De manière intéressante, ce même groupe d'étude a approfondi l'hypothèse de la pholcodine en analysant l'évolution de la prévalence des IgE anti-ammoniums quaternaires suite au retrait de la pholcodine du marché norvégien, en 2006 [10]. Les résultats montrent une diminution significative de l'incidence de la sensibilisation au fil des années. Pour la pholcodine, elle passe de 11 % à 5 %, un an après le retrait du

marché, puis à 2,7 % après trois ans. Cette tendance se retrouve pour la morphine (10 % de personnes sensibilisées en 2006 contre 1,3 % en 2009), et pour le suxaméthonium, avec une évolution allant de 3,7 % de personnes sensibilisées avant le retrait de la pholcodine, à 0,3 % trois ans après. Bien que cette diminution des IgE ne soit probablement pas due au seul retrait de la pholcodine (mais certainement associée à une modification des pratiques anesthésiques), elle est néanmoins directement corrélée à une diminution du nombre d'accidents anaphylactiques induits par les curares : 62 en 2006, et 34 en 2009.

L'implication de la pholcodine dans les réactions anaphylactiques peranesthésiques est donc renforcée, et cela justifie les précautions prises en Norvège, suivie depuis peu par la France, via l'arrêté du 22 avril 2011. Cet arrêté soumet la délivrance de pholcodine à une prescription médicale, cela en l'absence d'alternative thérapeutique.

4. Conclusion

L'hypersensibilité allergique aux curares peut s'avérer gravissime. L'éventualité d'une intervention chirurgicale, sans la mise en évidence préalable de la sensibilisation aux curares chez Madame S., aurait pu avoir de graves conséquences. Or il est fortement probable que cette sensibilisation résulte d'une réaction croisée avec la pholcodine. C'est pourquoi, chez les patients victimes d'une réaction allergique à la pholcodine, la recherche d'une sensibilisation aux curares semble pertinente afin de limiter les chocs anaphylactiques peranesthésiques et les importantes complications que cela engendre.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Johansson SGO, Florvaag E, Oman H, Poulsen LK, Mertes PM, Harper NJN, et al. National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. *Allergy* 2010;65:498–502.
- [2] Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature* 1983;306:262–4.
- [3] Baldo BA, Fisher MM, Pham NH. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. *Clin Exp Allergy* 2009;39:325–44.
- [4] Mertes PM, Regnier MA, Hasdenteufel F, Guéant-Rodriguez RM, Mouton-Faivre C, Malinovsky JM, et al. Controversy: sensitization against quaternary ammonium compounds is involved in allergic reactions to neuromuscular blocking agents. *Rev Fr Allergol* 2010; 50:174–8.
- [5] Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E, Groupe d'étude des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:366–73.
- [6] Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar), Société française d'allergologie (SFA). Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:212–22.

- [7] Chalubinski M, Kowalski ML. Endocrine disrupters - potential modulators of the immune system and allergic response. *Allergy* 2006;61(11): 1326–35.
- [8] Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy* 2008;63:1418–27.
- [9] Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Gueant-Rodriguez RM, et al. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am* 2010;94:761–89.
- [10] Florvaag E, Johansson SGO, Irgens A, de Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011;66:955–60.