

Prévention du risque allergique peranesthésique
Recommandations pour la pratique clinique

Réactions croisées entre les curares et prédiction de sécurité d'emploi¹

Cross-reactivity among muscular blocking agents and prediction of their safe use

D.A. Moneret-Vautrin *

Service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie, hôpital central, avenue du Maréchal de Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy, France

Reçu le 30 mai 2002; accepté le 30 mai 2002

La recherche bibliographique a été réalisée dans trois bases de données (Medline, Pascal et Excerpta Medica) à partir des mots clés suivants : *anaphylaxis* et *neuromuscular blocking agent* croisés avec *cross reactivity* (en mots clés MeSH ou *Medical Subject Heading* ou en texte), restreinte aux articles relatifs à l'homme, en langue anglaise et française et à partir de 1990. Ont été exclus les revues générales, les chapitres de livres, et les mises au point n'apportant pas de données chiffrées. Au total, 15 références ont été conservées et 16 autres provenant de la bibliographie personnelle de l'expert ont été ajoutées.

Les curares sont des molécules qui apparaissent structuralement distinctes : à côté des molécules linéaires (succinylcholine, gallamine), on distingue les molécules cycliques se rassemblant en deux familles : les aminostéroïdiens (pancuronium, vécuronium et rocuronium) et les benzyloquinones (atracurium, mivacurium et plus récemment introduit, le cisatracurium). Elles partagent toutefois une similitude de structure, représentée par des radicaux ammoniums quaternaires qui fondent leur activité pharmacologique.

Ces particularités sont à la base des différences observées entre la réactivité croisée in vitro et la sensibilisation croisée in vivo. Si la réactivité croisée in vitro est constante, et contribue à expliquer les phénomènes de sensibilisation croisée, cette dernière est beaucoup plus restreinte en raison de facteurs limitant le pontage des IgE spécifiques cellulaires.

Enfin, l'anaphylaxie croisée est encore plus rare [1]. Il est donc nécessaire d'envisager successivement ces trois niveaux de réactivité croisée, avant de déterminer les moyens de prédire l'innocuité d'emploi d'un autre curare, chez les sujets ayant présenté un choc anaphylactique à un curare.

1. Réactivité croisée in vitro

La réactivité croisée des curares a été mise en évidence à la suite des travaux de Baldo et Fisher montrant l'existence d'IgE spécifiques à un curare par une technique radio-immunologique utilisant le couplage du curare à un support solide. Une liaison de ces IgE spécifiques à d'autres curares amène à déterminer que l'épitope, commun à tous les curares, est le radical ammonium quaternaire [2,3]. Vis-à-vis d'un curare, une inhibition de la liaison de ces IgE spécifiques est obtenue par les autres curares [4]. Elle l'est également par tout médicament autre qu'un curare, mais possédant un radical ammonium quaternaire, comme la codéine, la morphine, et par des substances simples, comme la triéthylamine, la triméthylamine, etc. [5]. Les molécules divalentes donnent une inhibition plus prononcée que les molécules monovalentes précitées.

Plus tard, la fixation sur sépharose, de molécules autres que les curares, contenant des ammoniums quaternaires, pour servir de réactifs de détection d'IgE spécifiques anti-curares, a été proposée par différents auteurs [5-7] : il s'agit de techniques radio-immunologiques avec un réactif sépharose lié aux ammoniums quaternaires (QAS-RIA).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : a.moneret-vautrin@chu-nancy.fr (D.A. Moneret-Vautrin).

¹ Cet article a fait l'objet d'une première publication dans Ann Fr Anesth Reanim 2002 ; 21 (suppl 1) : 108-12.

Il a été montré que l'inhibition de liaison à ces molécules est obtenue par tous les curares. Les taux d'inhibition relatifs dépendent des sérums étudiés. Des molécules monovalentes, comme la citidylcholine ou l'éthamsylate inhibent plus faiblement la liaison spécifique [8].

Le taux d'inhibition est maximal pour le curare responsable du choc. Un curare échappe à cette règle générale : le rocuronium, inhibant fortement le test radio-immunologique, et faisant envisager une particulière affinité de cette molécule pour les sites anticorps spécifiques du radical ammonium quaternaire [9].

L'affinité d'une molécule de curare pour les IgE spécifiques d'un sérum pourrait faire postuler un risque plus accentué de liaison in vivo. Mais les techniques d'étude de l'affinité des anticorps restent du domaine de la recherche, sans application possible.

La constance de ces réactions croisées in vitro, même avec des curares que le patient n'a jamais reçus, montre bien qu'on ne peut inférer d'une liaison in vitro d'un curare à des anticorps IgE, une conséquence clinique [10].

On est donc amené à conclure que *les épreuves d'inhibition de liaison des IgE spécifiques, à un réactif contenant des ammoniums quaternaires par différents curares, ne sont d'aucune aide au clinicien souhaitant une évaluation prédictive d'innocuité d'un curare*. De fait, aucune étude prédictive d'innocuité d'emploi n'a été publiée. Toutefois, l'étude de quelques sérums s'est écartée des constatations courantes, en montrant l'absence de réactivité croisée in vitro [4,10]. Ceci permet de conclure qu'il existe parfois des IgE spécifiques reconnaissant une portion élargie de la molécule de curare, adjacente au radical ammonium quaternaire, telle que cette configuration n'est pas retrouvée dans les autres curares.

2. Sensibilisation croisée in vivo

Elle a une grande importance clinique puisque le risque d'anaphylaxie croisée est tributaire de la possibilité de pontage d'IgE cellulaires spécifiques d'un curare, par un autre curare. Ce pontage induit l'activation cellulaire et la libération des médiateurs chimiques à la base de l'anaphylaxie clinique.

On remarque qu'il s'agit d'un phénomène fréquent à la base de la plupart des chocs anaphylactiques aux curares, puisque l'on retrouve rarement l'utilisation antérieure du même curare. Il y a donc eu sensibilisation par un autre curare, voire, lorsque le sujet n'a jamais reçu de curare, par une autre molécule contenant un radical ammonium quaternaire.

La sensibilisation croisée a été étudiée expérimentalement au niveau des basophiles par la mesure de l'histaminolibération leucocytaire. Les travaux de Vervloet et al.

[11,12] et Didier et al. [13] ont permis de connaître les facteurs limitant la possibilité de pontage d'IgE spécifiques d'épitopes NH_4^+ par des molécules présentant ces épitopes :

- à l'aide de synthèse de sels diammonium de longueurs différentes, il a été montré que la distance entre deux épitopes NH_4^+ doit être supérieure à 6,2 Ångströms, l'optimum étant atteint pour une distance de 10,6 Å. Ceci correspond du reste à la distance observée pour le pancuronium (10,8 Å) et pour la succinylcholine, dont la longueur maximale inter-radicaux ammoniums quaternaires atteint 11,6 Å ;
- une molécule rigide comme le pancuronium réalise moins fréquemment un pontage qu'une chaîne flexible comme la succinylcholine (alors même qu'in vitro, il est apte à inhiber la liaison d'IgE spécifiques au réactif choline-sépharose, confirmant sa réactivité croisée in vitro).

Comme il avait été prédit par les considérations théoriques [2,3], il a été vérifié que des molécules monovalentes (citidylcholine, éthamsylate) ne réalisent pas de pontage [8].

Ainsi, la sensibilisation croisée reconnaît plusieurs facteurs limitants : les études in vitro ont attiré l'attention sur l'affinité variable des anticorps vis-à-vis des diverses molécules de curares, et sur le fait que l'épitope est parfois une portion élargie de la molécule, limitant la reconnaissance d'autres curares par les IgE spécifiques d'une configuration particulière. Les études in vivo ont montré qu'il existe une contrainte de la distance inter-épitopes, telles que des molécules flexibles (chaînes aliphatiques) sont plus aptes à ponter que des structures hétérocycliques rigides.

3. Prédiction de sécurité d'emploi d'un curare chez des sujets allergiques à un curare : bilan préanesthésique

Le risque d'anaphylaxie croisée est connu. Elle se traduit par des chocs récidivants avec des curares différents. Elle a été décrite pour les paires suivantes : décaméthonium, suxaméthonium [14], pancuronium — vécuronium [15] et d-tubocurarine-vécuronium [16], suxaméthonium puis pancuronium (cas personnel). Inversement, la littérature fait état d'injections successives de deux curares dont l'un seulement induit un choc, soit le premier [17], soit le second [18].

La sensibilisation croisée in vivo est étudiée couramment par tests cutanés et par test d'histaminolibération leucocytaire (HLL).

3.1. Méthodes

Les IDR ont été proposées en 1985 pour l'étude systématique de tous les curares commercialisés [19]. Il est nécessaire d'utiliser une échelle de concentrations croissan-

tes pour détecter des sensibilisations croisées modérées (voir chapitre les tests cutanés pour les concentrations préconisées). Toutefois, l'interprétation d'IDR au 1/100^e pour recherche de sensibilisation croisée à l'atracurium et au mivacurium est délicate et non standardisée, en raison de l'effet histaminolibérateur.

Les *prick-tests* ne sont pas adaptés à l'étude de la sensibilisation croisée car en cas de sensibilisation croisée faible, ils sont couramment faussement négatifs [19].

Le test d'*histaminolibération leucocytaire* utilise une mesure de l'histaminémie par méthode radio-immunologique [20,21].

La plupart des études de sensibilisation croisée reposent couramment sur les seules intradermo-réactions. Certains auteurs conseillent de fonder un conseil d'emploi sur la conjugaison de tests cutanés et d'un test d'HLL, une positivité dissociée étant possible [22]. Cette attitude est d'autant plus préconisée qu'il s'agit de déterminer l'emploi d'atracurium et de mivacurium pour lesquels l'effet histaminolibérateur gêne l'interprétation des IDR au 1/100^e.

La période optimale d'étude de la sensibilisation croisée n'est pas déterminée, bien que l'étude soit couramment pratiquée lors du bilan étiologique du choc peranesthésique dans les mois suivants l'accident, soit dans un délai que l'on espère optimal.

Comme il a été observé que, dans certains cas, la sensibilisation au curare responsable s'atténue, voire disparaît avec le temps, on peut craindre de ne pas détecter une sensibilisation croisée, faute de sensibilité suffisante des tests cutanés, quelques années après. C'est pourquoi la proposition de réaliser cette recherche peu avant une nouvelle anesthésie générale demande à être validée [23]. On peut même indiquer qu'un des accidents par échec de prédiction par tests cutanés, correspondait à ce cas [24].

3.2. Résultats

Le taux global de sensibilisation croisée dépend des concentrations utilisées. Si la dilution des tests intradermiques avec les aminostéroïdiens est de 1/100^e, ce taux est de 60 à 65 % des patients [25]. Si la dilution est de 1/10^e, il atteint 84 % des sujets ayant une anaphylaxie à un curare [19]. Une étude plus récente, où le nombre de curares testés est de six, élève ce chiffre à 95 %. Le nombre de curares croisant par individu allergique est variable : 16 % des patients sont sensibilisés à six curares, 80 % ont une sensibilisation croisée pour deux ou plus de deux curares et 4 % n'ont aucune sensibilisation croisée [9].

Il existe un croisement préférentiel entre les molécules aliphatiques : succinylcholine et gallamine, entre la d-tubocurarine et l'alcuronium, entre le pancuronium et le vécuronium [25].

Les aminostéroïdiens (pancuronium et vécuronium) croisent moins fréquemment avec le suxaméthonium, que la gallamine avec le suxaméthonium. Ceci indique que le site anticorps reconnaît aussi une partie de la molécule de curare adjacente à l'épitope NH₄⁺ [26]. Lorsque le curare responsable du choc est un aminostéroïdien, la sensibilisation croisée avec l'autre est très courante [26,27]. En cas d'anaphylaxie à l'atracurium, la sensibilisation croisée aux autres curares est peu fréquente [25] à l'exception de la sensibilisation croisée au cisatracurium quasi-constante [28].

En ce qui concerne le rocuronium, chez des sujets allergiques à un curare, la réactivité croisée est observée dans les deux-tiers des cas, pour peu que l'on teste jusqu'à la dilution de 10⁻¹ [9]. Une récente étude montre que la fréquence de réactivité croisée entre deux curares n'est pas la même selon que l'on considère la réactivité croisée d'un second curare par rapport à un premier, responsable d'une anaphylaxie ou bien la réactivité croisée de ce premier avec ce second curare responsable d'anaphylaxie. Dans cette étude, lorsque le rocuronium est responsable de l'anaphylaxie, l'atracurium et le cisatracurium présentent une réactivité croisée dans 48 % des cas. Inversement, quand ces derniers curares sont responsables du choc, il n'y a pas de réactivité croisée avec le rocuronium [29]. Cette étude renforce les constatations antérieures de l'hétérogénéité des réactivités croisées selon les individus.

La positivité du test d'HLL, appliqué à des curares ayant une réactivité croisée objectivée par tests cutanés, est rare (10 % des cas [21]). Toutefois, le rocuronium constitue une exception puisque la sensibilisation croisée est objectivée par HLL dans 57 % des cas [9].

3.3. Confirmation de la sécurité d'emploi

La recherche d'une sensibilisation croisée peut prévenir le risque d'anaphylaxie croisée, comme cela a été montré chez 13 patients [30]. Quelques cas similaires ont été signalés [27]. Une publication néo-zélandaise documente plus complètement l'efficacité d'un bilan préanesthésique recherchant la sensibilisation croisée à tous les curares [31]. Sur 40 patients ayant eu une IDT positive au curare utilisé lors du premier accident, l'utilisation ultérieure d'un curare différent, choisi de façon aléatoire sans tests cutanés préalables, a été suivie de réaction clinique dans six cas, dont trois chocs anaphylactiques.

Quelques échecs de conduites prédictives fondées sur les seuls tests cutanés, ont été rapportés, attirant l'attention sur la possibilité de tests faussement négatifs [24]. La concentration testée dans ces cas est inconnue.

L'apparition sur le marché d'un nouveau curare élargit le champ des curares potentiellement utilisables. On peut donc préconiser de convoquer pour un nouveau bilan, et tester les

nouveaux curares, ces patients antérieurement connus allergiques à un curare. Il a ainsi été montré en 1995 que le tiers de ces sujets pourrait bénéficier du rocuronium. Ces tests prédictifs peuvent inversement dénoncer une sensibilisation croisée à un curare nouvellement commercialisé et dissuader de l'utiliser [32].

Références

- [1] Moneret-Vautrin DA. Cross-reactions to muscle relaxants in the operating room. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997;15:471–6.
- [2] Baldo BA, Fisher M. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature* 1983;306:262–4.
- [3] Baldo BA, Fisher M. Anaphylaxis to muscle relaxant drugs: cross-reactivity and molecular basis of binding of IgE antibodies detected by radioimmunoassay. *Molecular Immunology* 1983;20:1393–9.
- [4] Harle DG, Baldo BA, Fischer M. Assays for and cross-reactivity of IgE antibodies to the muscle relaxants gallamine, decamethonium and succinylcholine (suxamethonium). *J Immunol Methods* 1985; 78:293–305.
- [5] Harle DG, Baldo BA, Fischer M. Immunoassays employing substituted ammonium compounds other than neuromuscular blocking drugs to increase the detection of IgE antibodies to these drugs. *Mol Immunol* 1990;27(10):1039–45.
- [6] Guéant JL, Mata E, Monin B, Moneret-Vautrin DA, Kamel L, Nicolas JP, et al. Evaluation of a new reactive solid phase for radio-immunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs. *Allergy* 1991;46:452–8.
- [7] Guilloux L, Richard-Blum S, Ville G, Motin J. A new radio-immunoassay using a commercially available solid support for the detection of IgE antibodies against muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:153–9.
- [8] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guéant JL, Widmer S, Laxenaire MC. Prevention by monovalent haptens of IgE-dependant leucocyte histamine release to muscle relaxants. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:172–5.
- [9] Laxenaire MC, Gastin I, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Guéant JL. Cross-reactivity of rocuronium with other neuromuscular blocking agents. *Eur J Anaesth*. 1995;12:55–64.
- [10] Harle DG, Baldo BA, Fisher M. Cross-reactivity of metocurine, atracurium vecuronium and fazadinium with IgE antibodies from patients unexposed to these drugs but allergic to other myoneural blocking drugs. *Br J Anaesth* 1985;57:1073–6.
- [11] Vervloet D, Arnaud A, Vellieux P, Kaplanski S, Charpin J. Anaphylactic reactions to muscle relaxants under general anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:348–53.
- [12] Vervloet D, Nizankowska E, Arnaud A, Sentt M, Charpin J. Adverse reactions to suxamethonium and other muscle relaxants under general anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:552–9.
- [13] Didier CA, Cador D, Bougrand P. Role of quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:578–84.
- [14] Fisher M, Chan MCY. Anaphylaxis to both decamethonium and suxamethonium. *Anaesth Intensive Care* 1982;10:153–5.
- [15] Conil C, Bornet JL, Jean-Noel M, Conil JM, Bouchet A. Choc anaphylactique au pancuronium et au vecuronium. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:241–3.
- [16] Farrell AM, Gowland G, Mc Dowell JM, Simpson KH, Watkins J. Anaphylactoid reaction to vecuronium followed by systemic reaction to skin testing. *Anaesthesia* 1988;43:207–9.
- [17] Stirton-Hopkins C. Life-threatening reaction to atracurium. *Br J Anaesth* 1998;60:597–8.
- [18] Mishima S, Yamasura T. Anaphylactoid reaction to pancuronium. *Anesth Analg* 1984;63:865–6.
- [19] Moneret-Vautrin DA, Mouton C, Widmer S. Anaphylaxie aux myorelaxants. Valeur prédictive des intradermoréactions et recherche de l'anaphylaxie croisée. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4: 186–91.
- [20] Guilloux L, Richard-Blum S, Ville G, Motin J. Histamine release assay and radio immunoassay for the detection of IgE antibodies against neuromuscular blocking drugs. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993;12:182–6.
- [21] Mata E, Guéant JL, Moneret-Vautrin DA, Bermejo N, Gérard N, Nicolas JP, et al. Clinical evaluation of in vitro leukocyte histamine release in allergy to muscle relaxant drugs. *Allergy* 1992;47:471–6.
- [22] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Guéant JL. Anaphylactic reactions to muscle relaxants. In: Pichler WJ, Stadler BM, Dahinden CA, Péroud AR, Frei P, Schneider CH, et al., editors. *Progress in Allergy and Clinical Immunology*, volume 94. Hogrefe & Huber Publishers; 1988. p. 450–4.
- [23] Bouaziz H, Laxenaire MC. Anaesthesia for the allergic patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 1998;11:339–44.
- [24] Fisher M, Merefild D, Baldo B. Failure to prevent an anaphylactic reaction to a second neuromuscular blocking drug during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;82:770–3.
- [25] Fisher M, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993;12:97–104.
- [26] Leynadier F, Cnudde F, Dry J. [lettre] Allergie croisée aux myorelaxants. *Presse Méd* 1991;20:1682.
- [27] Moneret-Vautrin DA, Guéant JL, Kamel L, Laxenaire MC, El Kholty S, Nicolas JP. Anaphylaxis to muscle relaxants: cross-sensitivity studied by radioimmunoassays compared to intradermal tests in 34 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:745–52.
- [28] Fisher M. Cisatracurium and atracurium as antigens. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:369–70.
- [29] Rose M, Fisher M. Rocuronium: high risk for anaphylaxis? *Br J Anaesth* 2001;86:678–82.
- [30] Leynadier F, Calinaux C, Dry J. Valeur prédictive des tests intradermiques aux curarisants. *Ann Fr Anesth Réanim* 1989;8:98–101.
- [31] Thacker MA, Davus FM. Subsequent general anaesthesia in patients with a history of previous anaphylactoid/anaphylactic reaction to muscle relaxants. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:190–3.
- [32] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Mouton C. Anaphylaxie croisée avec le vecuronium. *Ann Fr Anesth Réanim* 1984;3:467.