



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE  
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

# La pholcodine est-elle un facteur de risque pour l'allergie aux myorelaxants ?

*Is pholcodine a risk factor for anaphylaxis to neuromuscular blocking agents?*

N. Petitpain<sup>a,\*</sup>, P.M. Mertes<sup>b</sup>, C. Tacquard<sup>b</sup>, J.M. Malinovsky<sup>c</sup>, P. Gillet<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centre régional de pharmacovigilance de Nancy, CHRU de Nancy, 54035 Nancy, France

<sup>b</sup> Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, CHRU de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>c</sup> Service d'anesthésie, CHU de Reims, Reims, France

Reçu le 15 février 2018 ; accepté le 16 février 2018

**Mots clés :** Anaphylaxie ; Pholcodine ; Curares

**Keywords:** Anaphylaxis; Pholcodine; Neuromuscular blocking agents

Les myorelaxants utilisés en anesthésie, ou curares, restent à l'heure actuelle les molécules les plus fréquemment incriminées dans la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate peropératoire, devant les antibiotiques et les colorants vitaux [1]. Les curares sont des molécules appartenant à plusieurs familles chimiques (succinylcholine, benzylisoquinolines et stéroïdes), toutes ayant en point commun d'avoir deux groupements de type ammonium quaternaire (ou amine tertiaire) structuralement distants de 1 à 1,45 nm. Ceux-ci assurent l'activité pharmacologique myorelaxante et sont également impliqués dans l'allergénicité des curares. Le suxaméthonium est le curare le plus impliqué en nombre brut de cas d'anaphylaxie, mais le rocuronium l'est tout autant en termes d'incidence, dès que le volume des ventes est pris en compte.

Certains patients présentent une réaction anaphylactique liée à un curare sans notion d'exposition antérieure et depuis 2005, plusieurs articles font état d'une sensibilisation croisée entre pholcodine et curares.

## 1. Que savons-nous sur la pholcodine ?

La pholcodine (3-morpholinoéthylmorphine) est un dérivé synthétique de la morphine utilisé depuis les années (19)50 dans le traitement de la toux non productive de l'enfant et de l'adulte. Son action centrale réduit les influx nerveux transmis aux muscles impliqués dans la toux. La pholcodine est proche de

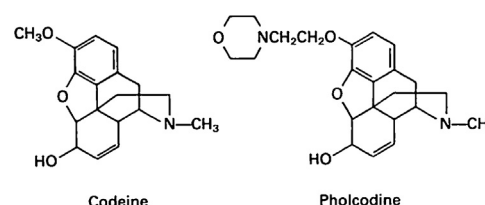


Fig. 1. Structures chimiques de la morphine et de la pholcodine d'après Findlay et al.

la structure moléculaire de la codéine, mais possède une chaîne latérale comprenant un groupe morpholinoéthyle (Fig. 1) [2].

Les études cliniques d'efficacité, menées chez des volontaires sains ou des patients souffrant de toux aiguë ou chronique, sont anciennes et leur méthodologie ne correspond plus aux standards actuels, excepté une étude de 2006 versus dextrométhorphan, qui reste toutefois critiquable par l'absence de groupe placebo. Ces études ont montré une efficacité antitussive de la pholcodine, au moins aussi efficace que la codéine avec une durée d'action plus longue [3]. Bien que l'efficacité globale des traitements antitussifs reste difficile à démontrer, la consommation de sirops antitussifs est fréquente en France et les restrictions récentes d'utilisation de la codéine chez les enfants pourraient favoriser un report sur la pholcodine.

Le métabolisme de la pholcodine reste mal connu. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est plus longue que celle de la codéine, elle se transforme moins facilement en morphine que la codéine, avec cependant de fortes variations interindividuelles [4]. La longue chaîne latérale avec son groupe morpholinoéthyle explique en grande partie l'allongement de sa demi-vie, un méta-

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : n.petitpain@chru-nancy.fr (N. Petitpain).

bolisme différent de celui de la codéine, ainsi qu'une action pharmacodynamique différente avec une moindre dépression respiratoire et un potentiel addictif nettement inférieur. Cette chaîne latérale lui confère également la propriété d'avoir 2 groupements ammonium séparés par une distance interatomique de l'ordre de 1 nm, comme... les curares [5].

## 2. Pourquoi la pholcodine jouerait-elle un rôle dans l'hypersensibilité immédiate aux curares ?

L'hypothèse du rôle de la pholcodine repose principalement sur des données de prévalence d'IgE spécifiques. La relation entre la consommation de pholcodine et la prévalence d'IgE spécifiques de la pholcodine et du suxaméthonium a été proposée en 2005 par Florvaag et Johansson après avoir observé une fréquence réactions anaphylactiques aux curares 6 fois plus fréquente en Suède qu'en Norvège. Parallèlement, tandis que seule la Norvège commercialisait encore un sirop pour la toux à base de pholcodine, ils constataient l'absence d'IgE spécifiques dans les sérums suédois (de donneurs de sang, de sujets allergiques et de sujets ayant présenté une réaction anaphylactique au cours d'une anesthésie), alors que ces IgE étaient détectées dans les 3 groupes norvégiens [6]. Ces observations initiales ont ensuite été renforcées par les deux équipes avec l'étude rétrospective de sérums suédois datant d'une période où la pholcodine y était encore commercialisée, montrant alors une prévalence élevée d'IgE spécifiques. Deux études internationales impliquant les scandinaves ont également montré un lien entre les données de consommation de la pholcodine et la prévalence des IgE spécifiques (pholcodine, morphine, suxaméthonium et ammoniums quaternaires) [7,8]. L'arrêt de commercialisation de la pholcodine en Norvège depuis 2007 a conduit dans ce pays à une diminution significative des chocs anaphylactiques per anesthésiques et de la prévalence des IgE spécifiques [9].

## 3. Que fait-on en France ?

Depuis avril 2011, la pholcodine nécessite une prescription pour être délivrée. L'arbitrage européen, demandé par la France, a conduit au maintien de l'autorisation réglementaire malgré les données des scandinaves et a demandé la conduite d'une étude s'appuyant sur le réseau GERAP. Cette étude, appelée ALPHO a débuté en juin 2014 et se poursuit. Elle vise à comparer l'exposition à la pholcodine des patients ayant présenté un choc anaphylactique per anesthésique à des patients anesthésiés n'ayant pas présenté de réaction, ainsi qu'à explorer les tests cutanés vis-à-vis de la pholcodine lors du bilan étiologique. Les résultats sont attendus pour 2019.

En résumé, la pholcodine, bien que peu impliquée elle-même dans des réactions d'hypersensibilité, a de nombreux atouts pour être une excellente candidate dans la sensibilisation croisée avec les curares : elle a une structure chimique ayant des similitudes avec les curares, elle est généralement consommée dans les pays où des chocs anaphylactiques aux curares sont observés, elle sensibilise les consommateurs avec production d'IgE spécifiques et surtout, ses retraits de commercialisation en Suède et en Norvège ont été suivis d'une diminution de la prévalence de la sensibilisation et du nombre de cas de chocs per anesthésiques.

L'étude ALPHO devrait apporter des éléments concrets sur le rôle de l'exposition à la pholcodine dans la survenue d'un choc anaphylactique à un curare, non seulement en termes d'IgE spécifiques, mais en termes d'exposition avec des données de vie réelle et de sensibilisation cutanée.

## Déclaration de liens d'intérêts

NP, PMM, JMM, et PG sont investigateurs du protocole ALPHO étudiant le lien entre la prise de pholcodine et les réactions allergiques aux curares (financement par un consortium industriel).

## Références

- [1] Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky J-M, Petitpain N, Demoly P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10<sup>th</sup> GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61(3):290–9.
- [2] Findlay JW, Fowle AS, Butz RF, Jones EC, Weatherley BC, Welch RM, et al. Comparative disposition of codeine and pholcodine in man after single oral doses. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22(1):61–71.
- [3] Blanchard E, de Lara MT. Quel rôle pour la pholcodine dans le traitement de la toux, en 2013 ? *Thérapie* 2013;68(2):85–91.
- [4] Meadway C, George S, Braithwaite R. Interpretation of GC–MS opiate results in the presence of pholcodine. *Forensic Sci Int* 2002;127(1-2):131–5.
- [5] Pudlo M, Javot L, Mertes PM, Trechot P, Gillet P, Petitpain N. A modeling approach towards identifying potential bivalent sensitizers of neuromuscular blocking agents. *Res Rev Pharm Pharm Sci* 2016;67–73.
- [6] Florvaag E, Johansson SGO, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine, relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(4):437–44.
- [7] 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(4):498–502.
- [8] Katelaris CH, Kurosawa M, Moon H-B, Borres M, Florvaag E, Johansson SGO. Pholcodine consumption and immunoglobulin E-sensitization in atopy from Australia, Korea, and Japan. *Asia Pac Allergy* 2014;4(2):86–90.
- [9] de Pater GH, Florvaag E, Johansson SGO, Irgens Å, Petersen MNH, Guttormsen AB. Six years without pholcodine; Norwegians are significantly less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2017;72(5):813–9.