



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



Cas clinique

Récupération hémodynamique et ventilatoire rapide après injection de sugammadex lors d'un choc anaphylactique au rocuronium, réfractaire au traitement conventionnel

Fast recovery of haemodynamic and ventilatory functions after sugammadex bolus following rocuronium-induced anaphylactic shock refractory to conventional treatment

J. Raft^{a,*}, M. Leclercq^b, D. Longrois^c, C. Meistelman^{a,b}

^a Département d'anesthésie-réanimation, Nancy université, centre Alexis-Vautrin, avenue de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^b Département d'anesthésie-réanimation, université Henri-Poincaré-Nancy I, CHU-Nancy Brabois, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^c Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital Bichat-Claude-Bernard, hôpitaux universitaires Paris Nord Val-de-Seine, Paris, université Paris-Diderot, Sorbonne Paris-cité, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 21 juillet 2011

Accepté le 26 octobre 2011

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Rocuronium

Anaphylaxie

Sugammadex

Keywords:

Rocuronium

Anaphylaxis

Sugammadex

RÉSUMÉ

Récemment, trois cas cliniques ont suggéré l'efficacité du sugammadex pour traiter un choc anaphylactique réfractaire aux catécholamines induit par le rocuronium. Nous rapportons ici un nouveau cas de choc anaphylactique au rocuronium. Après une prise en charge conventionnelle, un bolus de 2000 mg (18 mg/kg) de sugammadex était administré après 18 minutes de réanimation. Une récupération rapide des fonctions hémodynamique et ventilatoire était obtenue. Les mécanismes physiopathologiques expliquant l'effet bénéfique du sugammadex ne sont pas connus et son efficacité potentielle dans ce contexte doit être évaluée à plus grande échelle.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Recently, three case reports have suggested the possible efficacy of sugammadex in anaphylactic shock refractory to conventional treatment induced by rocuronium. We report a new case of severe anaphylactic reaction to rocuronium treated with sugammadex. After 18 minutes of conventional treatment because of persistent cardiocirculatory failure and bronchospasm, a bolus of 2000 mg (18 mg/kg) of sugammadex was injected. This was associated with rapid correction of arterial hypotension and bronchoconstriction. The underlying pathophysiological mechanisms that explain the potential beneficial effect of sugammadex in this context are unknown but it is important to know that refractory anaphylactic shock to rocuronium can be potentially corrected with sugammadex.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'incidence des réactions anaphylactiques IgE-dépendantes toutes substances confondues, en France, est de 1/13 000 anesthésies. Pour les curares, elle est de 1/6500 anesthésies ayant comporté l'administration d'un curare [1]. L'épidémiologie du risque allergique en anesthésie ainsi que sa prise en charge diagnostique et thérapeutique ont récemment fait l'objet de recommandations formalisées d'experts [2,3]. Le sugammadex est

un nouvel agent décurarisant utilisé pour annuler les effets des curares non dépolarisants stéroïdiens (rocuronium et vécuroonium). Récemment, trois cas cliniques ont souligné l'efficacité potentielle de cette nouvelle molécule en cas de choc anaphylactique induit par le rocuronium réfractaire aux catécholamines [4–6]. Nous rapportons un nouveau cas d'une récupération hémodynamique et ventilatoire rapide après l'injection d'une dose élevée de sugammadex lors d'un choc anaphylactique au rocuronium.

2. Observation

Une patiente de 51 ans était programmée pour le traitement chirurgical d'une hernie ombilicale. Ses antécédents comportaient

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : j.raft@nancy.fnclcc.fr (J. Raft).

Tableau 1
Recueil des différentes constantes et séquences de la prise en charge.

Temps après induction	T0	+5 min	+7 min	+10 min	+20 min	+25 min	+27 min	+30 min	+45 min	+1 h 45 min
Temps après les premiers signes de choc			T1							
Événements	Début de l'induction : Propofol 200mg Sufentanil 20µg	Patient ventilable : Injection 50mg rocuronium (0,45mg/kg)	Signes cliniques : Difficultés ventilatoires	Signes cliniques : Persistance difficultés ventilatoires Erythème cutané muqueux	Signes cliniques : Après 20 min disparition pouls radial et carotidien	Puis injection de sugammadex de 2000mg (= 18mg/kg)	Signes cliniques : Réapparition pouls carotidien et radial Recoloration cutanée		Noardénaline 0,5mg/h Sédation par sévoflurane Pose VVC Ktart	Arrêt noradrénaline Extubation de la trachée
FC (b/min)	92	96		102	116	117		116	118	95
PA (mmHg)	149/112	175/109		66/38	64/39	Non mesurable		186/104	78/55	141/90
SpO ₂ (%)	99	95		72	88	Non mesurable		87	88	100
FETCO ₂ (mmHg)		35		19	21	Non mesurable		32	34	
Pcrête (cmH ₂ O)		26		43	36	42		19	19	
Pmoy (cmH ₂ O)		8		15	19	17		6	6	
Adrénaline IV (µg)				100µg × 3	100µg × 2					
Remplissage vasculaire				RL 500mL + HEA 500mL					HEA500mL	

T0 : début de l'induction anesthésique ; T1 : premiers signes cliniques de choc ; PA : pression artérielle non invasive ; SpO₂ : saturation de l'hémoglobine en oxygène ; FETCO₂ : concentration télé-expiratoire en gaz carbonique ; Pcrête : pression respiratoire de crête ; Pmoy : pression respiratoire moyenne ; IV : intraveineux ; VVC : voie veineuse centrale ; Ktart : cathéter artériel ; RL : ringer lactate ; hydroxyéthylamidons.

une obésité (112 kg pour 1,72 m soit un index de masse corporelle à 38 kg/m²), un diabète de type II traité par de la metformine 1000 mg associée à la sitagliptine 50 mg (arrêtées la veille de la chirurgie), une hypertension artérielle traitée par du valsartan 80 mg associé à un diurétique thiazidique à 12,5 mg (arrêté la veille de la chirurgie) et une hypercholestérolémie traitée par du fénofibrate 160 mg. La patiente avait déjà subi plusieurs interventions chirurgicales avec anesthésie générale ou locorégionale sans événement notable, notamment de nature allergique. Une prémédication était réalisée par 2,5 mg de lorazépam la veille et 100 mg d'hydroxyzine le matin de l'intervention. Le monitoring hémodynamique peropératoire était recueilli et enregistré de façon automatique toutes les cinq minutes (Tableau 1). Les différents événements étaient consignés au fur et à mesure sur la feuille d'anesthésie.

L'induction de l'anesthésie était débutée par 200 mg de propofol (1,8 mg/kg) et 20 µg de sufentanil (0,2 µg/kg). Une ventilation manuelle sans difficulté était possible malgré l'obésité, permettant l'injection de 50 mg de rocuronium (0,45 mg/kg). Environ deux minutes après l'injection de rocuronium, la patiente présentait une hypotension artérielle avec tachycardie, associées à une désaturation, une baisse de la concentration télé-expiratoire en gaz carbonique (FETCO₂) et une augmentation des pressions d'insufflation (Tableau 1). Après intubation de la trachée et vérification du bon positionnement de la sonde, un tableau de choc anaphylactique était rapidement évoqué. Le traitement initial comprenait : une ventilation manuelle en oxygène pur, une administration de doses répétées de 100 µg d'adrénaline en intraveineux (dose cumulée 500 µg en 15 minutes) et un remplissage vasculaire avec du Ringer lactate (500 mL) et de l'hydroxyéthylamidon (500 mL). La pression artérielle restait aux mêmes valeurs durant dix minutes malgré trois doses supplémentaires de 100 µg d'adrénaline. L'état de choc évoluait rapidement vers un grade III : PA non mesurable et absence de pouls carotidien (Tableau 1). Deux nouvelles doses d'adrénaline à 100 µg étaient administrées sans effet. Avant d'injecter de l'adrénaline non diluée, soit 18 minutes après le début des signes cliniques, une injection de 2000 mg de sugammadex (18 mg/kg poids réel) était réalisée. Dans les secondes suivantes, un pouls carotidien et radial ainsi qu'une restauration hémodynamique étaient notés (Tableau 1), associés à une recoloration cutanée. La chirurgie était différée et la patiente bénéficiait d'une sédation par du sévoflurane (fraction expirée 1,7 %) pour permettre la pose d'une voie veineuse centrale et d'un cathéter artériel. La pression artérielle chutait 15 minutes après mais sans augmentation des pressions d'insufflation (Tableau 1). Un nouveau remplissage vasculaire par 500 mL d'hydroxyéthylamidon et une perfusion continue de noradrénaline à 0,5 mg/h étaient débutées avec un sevrage progressif de la noradrénaline en 60 minutes et un arrêt au moment du réveil de la patiente. Après le retrait de la sonde d'intubation, l'état neurologique ne montrait pas de déficit avec des constantes hémodynamiques comparables aux valeurs avant l'injection de rocuronium (Tableau 1). La patiente était transférée en unité de surveillance continue pendant 24 heures. L'évolution hémodynamique était favorable sans nouvel épisode d'hypotension artérielle. La patiente quittait l'hôpital au bout de 48 heures.

Les tests biologiques confirmaient l'hypersensibilité vis-à-vis du rocuronium avec un pic d'histamine à 923 nmol/L ($N < 10$ nmol/L) à 90 minutes puis 38,4 nmol/L à trois heures, de la tryptase à 126 µg/L ($N < 13,5$ µg/L) à 90 minutes puis 73,7 µg/L à trois heures et la présence d'IgE spécifique anti-ammonium quaternaire à 98,8 kU/L (indétectables si inférieurs à 0,1 kU/L) à 90 minutes. La patiente était adressée à la consultation d'allergo-anesthésie. Un test d'activation des polynucléaires basophiles était positif en présence de rocuronium et négatif avec l'atracurium, le cisatracurium et la succinylcholine. Les tests cutanés à un mois du choc,

retrouvaient des prick tests positifs avec le rocuronium (concentration de 10 mg/mL) et le vécuronium (4 mg/mL). Les prick tests étaient négatifs pour le propofol (10 mg/mL), le sufentanil (5 µg/mL), le mivacurium (2 mg/mL), l'atracurium (10 mg/mL), le cisatracurium (2 mg/mL) et la succinylcholine (10 mg/mL). Les intradermoréactions allant jusqu'à une dilution de 1/10 étaient également négatives pour les molécules négatives aux prick tests.

3. Discussion

Ce cas clinique montre une récupération hémodynamique et ventilatoire après l'injection d'une forte dose de sugammadex (18 mg/kg) après une réaction allergique de grade II puis III au rocuronium s'aggravant malgré une prise en charge conforme avec les dernières recommandations 2011 [3]. La dose cumulée d'adrénaline (500 µg) n'a pas permis de rétablir une hémodynamique satisfaisante. L'injection de sugammadex était réalisée juste avant l'intention d'utiliser une dose plus importante d'adrénaline (1 mg) devant l'absence d'effet d'injections répétées à 100 µg (500 µg de dose cumulée). L'objectif initial était l'injection d'une dose de sauvetage de sugammadex à 16 mg/kg, afin de permettre la récupération d'une ventilation spontanée [7] et de permettre d'arrêter éventuellement la sédation en vu d'un réveil et pour ne pas aggraver les effets hémodynamiques des agents anesthésiques. Lors de la réanimation et malgré le délai de 18 minutes après l'injection de rocuronium, notre attention n'était pas focalisée sur le monitoring de la curarisation pour différencier un bloc profond d'un bloc complet. La dose est de toute façon supérieure à ce qui est actuellement recommandé tenant compte de la dose injectée (0,45 mg/kg) et du délai (18 minutes après l'injection du rocuronium). En effet, 15 minutes après 0,6 mg/kg de rocuronium, une dose de sugammadex comprise entre 6 et 8 mg/kg permet de récupérer, en moyenne, un rapport de train-de-quatre supérieur à 0,9 en 2,0 et 1,5 minute respectivement [8]. Le calcul de dose est fait sur le poids total comme cela est recommandé [7,9] mais arrondi à 20 mL (soit 2000 mg de sugammadex) dans le contexte de la réanimation (dix flacons de 2 mL). Il est préférable d'utiliser des flacons de 5 mL pour des raisons pratiques mais non disponibles au moment du choc. La récupération hémodynamique rapide estimée sur la réapparition d'un pouls, d'une pression artérielle et d'une recoloration cutanée ainsi que la baisse des pressions des voies aériennes (Tableau 1), après l'injection d'une dose de sauvetage de 18 mg/kg de sugammadex confirmeraient son efficacité potentielle dans la prise en charge de l'anaphylaxie au rocuronium [10,11]. Dans le cas clinique présenté, la décision d'injecter le sugammadex a été prise avant l'injection d'une dose de 1 mg d'adrénaline [3] et avant l'injection d'autres produits comme la noradrénaline ou la terlipressine [12].

Avant la présente observation, trois cas cliniques ont rapporté un effet très rapide du sugammadex dans le choc anaphylactique au rocuronium, réfractaires au traitement conventionnel [4–6]. Tous ces cas rapportés soulèvent des questions quant aux mécanismes d'action du sugammadex au cours du choc anaphylactique [11,13]. Les curares sont porteurs de deux motifs antigéniques (ammoniums quaternaires NH_4^+) qui sont reconnus par les IgE spécifiques [14–16]. Cela rend leur caractère allergisant plus probable par fixation de deux IgE par la molécule [16]. L'arrêt de l'exposition à l'antigène est recommandé dans la stratégie de prise en charge du choc anaphylactique mais il reste difficile une fois injecté par voie intraveineuse [3]. Le sugammadex encapsule de façon spécifique et stable la molécule de rocuronium [17], les motifs d'ammoniums quaternaires (NH_4^+) présents sur les curares interagissant avec les groupements carboxyliques terminaux chargés négativement des gamma-cyclodextrines [14,18]. Cette liaison pourrait masquer les déterminants antigéniques et

diminuer de manière rapide et importante la charge antigénique et l'interaction avec les IgE. Les observations quant à l'efficacité du sugammadex sont compatibles avec une libération prolongée de médiateurs néo-formés de l'anaphylaxie entretenue par les fortes concentrations d'antigène [4–6]. La diminution de la concentration d'antigène après l'administration de sugammadex pourrait stopper la synthèse de novo des médiateurs de l'anaphylaxie et permettrait le rétablissement d'une activité cardio-circulatoire et l'atténuation du bronchospasme. Une évaluation a récemment montré que le sugammadex est capable, in vitro, de prévenir l'activation des polynucléaires basophiles causée par le rocuronium sans être capable de l'interrompre une fois commencée [19]. Des études in vitro seraient nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes d'action du sugammadex en cas d'anaphylaxie aux curares stéroïdiens [9].

Le cas de Mc Donnell et al. [4] est similaire sur la restauration hémodynamique après une injection dans les mêmes délais (19 minutes) que le cas rapporté ici. L'injection de sugammadex avait permis d'arrêter l'injection de médicaments vasoactifs. La dose de sugammadex (18 mg/kg) administrée dans le cas présent était beaucoup plus importante que dans celui de Mc Donnell et al. (6,5 mg/kg) [4]. L'administration de sugammadex à une dose de 500 mg (6,5 mg/kg), correspond en fait à l'injection de la seule ampoule de 5 mL immédiatement disponible au bloc opératoire, 19 minutes après l'administration d'une dose de 30 mg (0,39 mg/kg) de rocuronium, semble avoir permis de rétablir une situation hémodynamique satisfaisante en dépit de l'échec du traitement conventionnel associant massage cardiaque externe, administration de bolus répétés d'adrénaline et de l'expansion volémique. Funnell et al. [5] rapportent le cas d'une injection de 400 mg de sugammadex (5 mg/kg) une heure après le début d'un choc anaphylactique permettant le réveil du patient et un sevrage d'adrénaline. Ce cas est discutable car il n'y a pas de test cutané rapporté, ni de preuve biologique d'une anaphylaxie au rocuronium en l'absence de dosage d'IgE spécifiques anti-ammonium quaternaire. L'injection de sugammadex a probablement permis la levée d'une curarisation résiduelle chez un patient non sédaté [5]. Le résumé publié par Findsen et al. [6] rapporte une récupération hémodynamique après l'injection de 200 mg de sugammadex (3,4 mg/kg) à 45 min du début d'une réaction anaphylactique grade II lors d'une anesthésie utilisant du rocuronium mais sans preuve d'un mécanisme immuno-allergique. Suite au cas clinique de Mc Donnell et al. [4], la possibilité d'utiliser le sugammadex en cas d'allergie suspectée au rocuronium et de résistance à un traitement conventionnel, est suggérée dans la prise en charge d'un choc anaphylactique peranesthésique aux curares stéroïdiens [20].

4. Conclusion

L'efficacité d'une forte dose de sugammadex au cours de la prise en charge d'un choc anaphylactique de grade III au rocuronium après l'échec d'une réanimation conventionnelle est rapportée. Les mécanismes physiopathologiques de cet effet bénéfique doivent encore être précisés. L'administration de sugammadex dans cette circonstance n'est à ce stade pas approuvée. Elle ne doit pas se substituer à une réanimation conforme aux recommandations professionnelles validées.

Déclaration d'intérêts

J. R. Essais cliniques : en qualité de collaborateur à l'étude pour le laboratoire Schering-Plough. Conférences : invitations en qualité d'intervenant pour MSD.

M. L. Essais cliniques : en qualité de collaborateur à l'étude pour le laboratoire Schering-Plough.

D. L. Aucun conflit d'intérêt.

C. M. Essais cliniques : en qualité de co-investigateur pour le laboratoire Schering-Plough. Interventions ponctuelles : activités de conseil pour le laboratoire Schering-Plough et MSD. Conférences : invitations en qualité d'intervenant pour MSD.

Références

- [1] Laxenaire MC. Épidémiologie des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994–décembre 1996). *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18:796–809.
- [2] Mertes PM, Karila C, Demoly P, Auroy Y, Ponvert C, Lucas MM, et al. Quelle est la réalité du risque allergique en anesthésie ? Méthodologie de surveillance des événements rares. Classification. Incidence. Aspects cliniques (immédiats et retardés). Morbidité-mortalité. Substances responsables. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:223–39.
- [3] Longrois D, Lejus C, Constant I, Bruyère M, Mertes PM. Traitement des réactions anaphylactiques survenant en cours d'anesthésie et en particulier du choc anaphylactique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:312–22.
- [4] McDonnell NJ, Pavy TJ, Green LK, Platt PR. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth* 2011;106:199–201.
- [5] Funnell AE, Griffiths J, Hodzovic I. A further case of rocuronium-induced anaphylaxis treated with sugammadex. *Br J Anaesth* 2011;107:275–6.
- [6] Findsen L, Pedersen NA, Olsen SK. Should sugammadex be used for the treatment of anaphylaxis induced by rocuronium? (abstract) Annual Meeting ASA 2010.
- [7] Debaene B, Meistelman C. Indications et utilisation clinique du sugammadex. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28(Suppl. 2):57–63.
- [8] Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2007;106:935–43.
- [9] Le Corre F, Nejmeddine S, Fatahine C, Tayar C, Marty J, Plaud B. Recurarization after sugammadex reversal in an obese patient. *Can J Anaesth* 2011;58:944–7.
- [10] Jones PM, Turkstra TP. Mitigation of rocuronium-induced anaphylaxis by sugammadex: the great unknown. *Anaesthesia* 2010;65:89–90.
- [11] Wordsworth HI, Raja Y, Harrison S. Sugammadex and rocuronium-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth* 2011;106:911–2.
- [12] Rocq N, Favier JC, Plancade D, Steiner T, Mertes PM. Successful use of terlipressin in post-cardiac arrest resuscitation after an epinephrine-resistant anaphylactic shock to suxamethonium. *Anesthesiology* 2007;107:166–7.
- [13] Baldo BA, McDonnell NJ, Pham NH. Drug-specific cyclodextrins with emphasis on sugammadex, the neuromuscular blocker rocuronium and perioperative anaphylaxis: implications for drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;7:1–16.
- [14] Magnan A, Pipet A, Bérard F, Malinovsky JM, Mertes PM. Mécanismes immunologiques de l'allergie peranesthésique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:240–5.
- [15] Birnbaum J, Vervloet D. Mechanisms of anaphylactic reactions to muscle relaxants: role of allergenic determinants. *Monogr Allergy* 1992;30:15–23.
- [16] Didier A, Cador D, Bongrand P, Furstoss R, Fourneron P, Senft M, et al. Role of the quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:578–84.
- [17] Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005;103:695–703.
- [18] Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002;41:266–70.
- [19] Leysen J, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Rocuronium-induced anaphylaxis is probably not mitigated by sugammadex: evidence from an in vitro experiment. *Anaesthesia* 2011;66:526–7.
- [20] <http://www.sfar.org/article/693/sugammadex-in-the-management-of-rocuronium-induced-anaphylaxis>.