



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 (2012) xxx-xxx

Relation curares et pholcodine

Sensitization to muscle relaxants and pholcodine

P.-M. Mertes^{a,*}, J.-M. Malinovsky^b, N. Petitpain^c

^a Inserm U 911 – Groupe Choc, service d'anesthésie-réanimation, hôpital Central, CHU de Nancy, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, CO n° 60034, 54035 Nancy cedex, France

^b Pôle URAD, service d'anesthésie-réanimation, hôpital Maison-Blanche, CHU de Reims, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims cedex, France

^c Centre régional de pharmacovigilance de Lorraine, hôpital Central, CHU de Nancy, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, CO n° 60034, 54035 Nancy cedex, France

Résumé

Les réactions allergiques aux curares sont le plus souvent IgE-médiées. L'épitope incriminé correspond à un ion ammonium substitué, les curares étant tous bivalents pour ce type d'épitope. Un grand nombre de réactions survient en l'absence d'exposition préalable, suggérant l'existence d'une sensibilisation croisée en rapport avec une exposition à une ou des substances présentant un ammonium substitué présent dans l'environnement. Plusieurs études récentes suggèrent un rôle possible de la pholcodine, une substance à activité antitussive, dérivée de la morphine, possédant deux épitopes spécifiques. Le rôle de la pholcodine pourrait s'exercer de deux manières différentes, soit par le biais d'une sensibilisation directe, soit par le biais d'un effet « booster » sur la production d'IgE spécifiques. Le retrait du marché de la pholcodine semble avoir été suivi d'une diminution significative des cas d'allergie aux curares en Norvège et en Suède. Une décision récente de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a conclu à un niveau de preuve insuffisant pour exiger le retrait de ce médicament. Toutefois, cette agence a recommandé la réalisation urgente d'études cliniques complémentaires afin d'évaluer le lien possible entre exposition à la pholcodine et sensibilisation aux curares. La réalisation d'une telle étude semble indispensable.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Curares ; Anaphylaxie ; IgE ; Pholcodine

Abstract

Allergic reactions to neuromuscular blocking agents (NMBAs) are in most cases IgE-mediated. Ammonium-substituted ions have been identified as the allergenic epitope, NMBAs being bivalent for this epitope. A large number of allergic reactions occur in the absence of prior exposure to an NMBA, supporting the hypothesis of cross-sensitization resulting from prior exposure to environmental substances which have ammonium-substituted ions. Several recent clinical reports suggest a possible role for pholcodine, a cough-suppressing morphine derivative containing two different allergenic epitopes. Pholcodine could play a role either through direct sensitization or through a booster effect on the production of specific IgE antibodies. Its withdrawal from the market appears to have resulted in a significant decrease in the number of allergic reactions to NMBAs in Norway and Sweden. Nevertheless, a recent decision of the European Medicine Agency (EMA) concluded that the level of proof was insufficient to require that this drug be withdrawn from the European market. However, the EMA strongly recommended that additional clinical studies are urgently needed to allow further evaluation of the possible association between exposure to pholcodine and sensitization to NMBAs. Such studies appear to be essential.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Muscle relaxants; Allergy; Anaphylaxis; IgE; Pholcodine

1. Introduction

Les réactions d'hypersensibilité immédiates survenant durant la période périopératoire demeurent un sujet de préoccupation en anesthésie. Les curares représentent la

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pm.mertes@chu-nancy.fr (P.M. Mertes).

première cause de choc anaphylactique peranesthésique. Ces réactions impliquant un curare sont le plus souvent à médiation IgE. En France, leur incidence a pu être récemment estimée de manière assez précise grâce à la réalisation d'une étude de capture-recapture utilisant les bases de données du Groupe d'étude des réactions anaphylactiques peranesthésiques (GERAP) et de la pharmacovigilance. L'incidence estimée est de 184/million de sujets exposés, atteignant 250,9 (189,8–312,9) chez la femme [1].

Les études de relation structure-activité réalisées dans les années 1980 ont permis de mettre en évidence le rôle d'épitope joué par les ions ammoniums quaternaires et amines tertiaires présents sur les molécules de curares [2]. Cette vision s'est enrichie des résultats des explorations cliniques et biologiques réalisées chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité aux curares, qui indiquent que les structures reconnues par les IgE spécifiques ne sont que rarement limitées aux ions ammoniums substitués, des groupements voisins de ceux-ci pouvant également faire partie de l'épitope reconnu spécifiquement [3,4].

2. Hypothèse de la sensibilisation croisée

Classiquement, la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate à médiation IgE lors de l'exposition à un allergène (contact déclenchant), nécessite une étape préalable de sensibilisation à l'occasion d'une première exposition (contact préparant). Dans le cas des réactions aux curares, les études épidémiologiques montrent que dans une large proportion des cas, allant jusqu'à près de 75 %, la réaction allergique survient lors de la première exposition à un curare [5]. Cette observation est en faveur de la survenue d'une réaction croisée mettant en jeu des IgE développées à l'occasion d'un premier contact avec d'autres substances que les curares. Différentes sources possibles de réactions croisées ont été proposées. En effet, les ions ammoniums quaternaires et les amines tertiaires sont présents dans de nombreux médicaments mais également dans certains produits alimentaires, des cosmétiques, des désinfectants... Cette hypothèse, bien que particulièrement séduisante, demeure de démonstration difficile. Plus récemment, le rôle potentiel d'autres sources de réactions croisées a été proposé, tels que la phosphorylcholine présente dans les parois des nématodes, des helminthes et des champignons, ou encore des éléments du complexe rhésus retrouvés chez *Aspergillus* SP [3].

3. Différences d'incidence selon les pays ? L'exemple scandinave

La fréquence de survenue des réactions allergiques secondaires à l'administration d'un curare varie de manière importante selon la population considérée. Ainsi, en Norvège, la fréquence des réactions allergiques aux curares est estimée à un pour 5200 anesthésies générales incluant un curare. La prévalence de ces réactions apparaît dix fois plus importante en Norvège qu'en Suède. C'est cette différence qui a été mise à profit par le groupe de Florvaag et al. pour rechercher

l'existence éventuelle d'une exposition différente de ces deux populations à un facteur « environnemental » (produits cosmétiques, médicaments, détergents...) responsable de l'apparition d'IgE reconnaissant l'épitope ammonium quaternaire [6]. Aucune différence n'a été observée concernant l'exposition des sujets aux différents produits en cause, en dehors de l'existence sur le marché Norvégien d'un sirop antitussif contenant de la pholcodine. Cette observation a conduit les auteurs à rechercher la présence d'IgE reconnaissant la pholcodine, la morphine et la succinylcholine au sein de la population générale ainsi que chez les sujets atopiques et des donneurs de sang [7]. La présence d'anticorps anti-ammoniums quaternaires, en particulier reconnaissant la pholcodine, a été retrouvée chez 5 % des donneurs de sang norvégiens, 10 % des sujets atopiques, et 66,7 % des sujets ayant présenté une réaction allergique à un curare. Dans le même temps, la recherche d'IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires s'avérait négative chez les sujets d'origine suédoise. Ce sont ces observations qui furent à l'origine de « l'hypothèse pholcodine ».

4. Pholcodine et effet « booster »

La pholcodine (3-2 morpholinoéthylmorphine) (Fig. 1 et 2) est utilisée en raison de ses propriétés antitussives par action centrale. Elle n'expose que très exceptionnellement au risque d'addiction. Cette molécule présente deux épitopes ammoniums quaternaires. Chez 17 patients ayant présenté un accident allergique à un curare, l'administration d'une dose faible de pholcodine, représentant le tiers de la dose thérapeutique habituellement administrée, a entraîné une augmentation très importante de la concentration en IgE reconnaissant la succinylcholine, la morphine et la pholcodine chez les patients exposés [8]. Dans le même temps, une élévation modérée des IgE totales était observée, ainsi qu'une augmentation minime des IgE dirigés contre les allergènes alimentaires ou respiratoires. En revanche, les sujets exposés à de la guaifénésine, un antitussif non morphinique, ne présentaient aucune modification de leur taux d'IgE.

5. Relations entre exposition à la pholcodine et prévalence des IgE spécifiques reconnaissant les ammoniums quaternaires dans la population générale

Une étude internationale, réalisée dans différents pays de la communauté européenne et aux États-Unis, a été entreprise dans le but d'évaluer le lien entre les données de consommation de pholcodine dans ces différents pays et la prévalence des IgE spécifiques reconnaissant la pholcodine, la morphine et le suxaméthonium [9]. Cette étude a permis de mettre en évidence une association entre la consommation de pholcodine et la prévalence des IgE reconnaissant la pholcodine et la morphine dans l'ensemble des pays participants. Cependant, une prévalence importante des IgE reconnaissant la pholcodine et la succinylcholine a été observée aux États-Unis, pays au sein duquel la pholcodine n'est pas distribuée. Lorsque l'on s'intéresse aux seuls pays européens, une relation significative entre la présence d'IgE reconnaissant la pholcodine et la

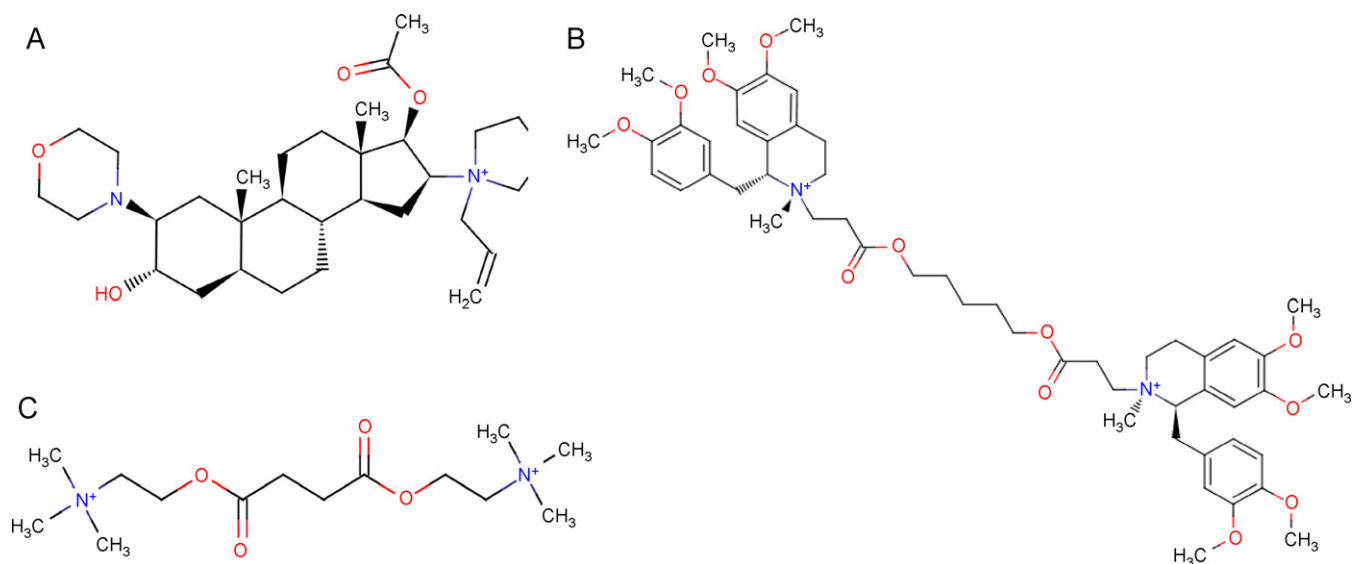


Fig. 1. Structure chimique des principaux curares utilisés en pratique clinique. Panel A : rocuronium (stéroïdien, non-dépolarisant). Panel B : cis-atracurium (benzylisoquinoline, non-dépolarisant). Panel C : suxamethonium (dépolarisant).

succinylcholine et la consommation de pholcodine dans la population générale a été observée. Ces résultats apportent donc des éléments nouveaux en faveur de l'hypothèse de la pholcodine, mais suggèrent l'existence probable d'autres sources de sensibilisation pour expliquer la présence d'IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires dans des pays tels que les États-Unis.

6. Conséquences du retrait de la pholcodine en Suède et en Norvège

Durant les années 1970–1980, des sirops contenant de la pholcodine étaient commercialisés en Suède. Ces médicaments ont été définitivement retirés du marché en 1989, en raison de modifications concernant les recommandations pour l'utilisation des médicaments antitussifs. Une étude sérologique rétrospective conduite sur une sérothèque constituée au cours de ces périodes, a révélé la présence d'IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires chez 5 à 6 % de la population suédoise durant la période 1970–1980 [10]. Cette prévalence des IgE a diminué de manière très importante dès les années

1990, une prévalence de 2 % étant retrouvée dans les années 1990 et aucun sérum positif n'étant observé après 2005.

Une étude récente publiée par le groupe de Florvaag et al. s'est intéressée à l'impact du retrait de la pholcodine intervenu en mars 2007 en Norvège sur la prévalence des IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires dans la population norvégienne, ainsi que sur la prévalence des accidents allergiques aux curares [11]. Cette étude met en évidence une diminution rapide de la prévalence des IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires en moins de deux ans et une diminution des cas d'allergie aux curares après la troisième année.

Ces observations ont conduit en avril 2011 l'Afssaps à restreindre l'utilisation des spécialités antitussives contenant de la pholcodine en France par le biais d'une prescription médicale obligatoire. Dans le même temps, l'EMA a considéré que le lien entre exposition à la pholcodine et sensibilisation aux ammoniums quaternaires n'était pas établi de manière formelle, et a décidé de maintenir l'autorisation de commercialisation de cette substance en Europe, tout en demandant expressément aux sociétés pharmaceutiques de conduire une étude prospective destinée à infirmer ou confirmer l'hypothèse pholcodine.

7. Conclusion

L'hypothèse d'une sensibilisation croisée avec différents produits présents dans l'environnement, conduisant à l'apparition d'IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires et entraînant un risque d'accident anaphylactique lors de l'injection d'un curare, est proposée depuis longtemps. Bien que l'identification des agents responsables de cette sensibilisation croisée soit difficile, plusieurs études soulignent un lien possible entre l'exposition à la pholcodine et les accidents anaphylactiques aux curares. Ce rôle pourrait être dû soit à un effet « booster » de la production IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires déjà présents sur le sujet, soit intervenir par le biais d'une sensibilisation directe. La réalisation d'une étude « cas

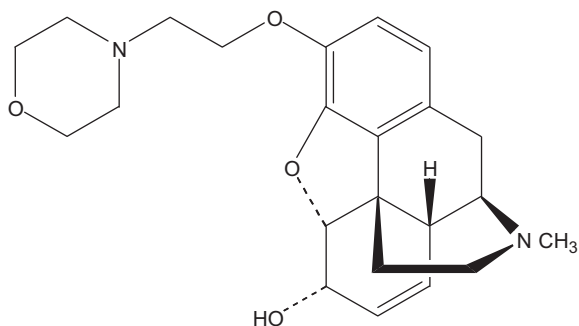


Fig. 2. Structure chimique de la pholcodine.

témoins » capable d'infirmer ou de confirmer ce lien, recommandée par l'Agence européenne du médicament, apparaît comme éminemment souhaitable.

Déclaration d'intérêts

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

Références

- [1] Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:366–73.
- [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, Aimone-Gastin I, Gueant-Rodriguez RM, Mouton-Faivre C, Audibert G, O'Brien J, et al. Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Pharm Des* 2008;14:2809–25.
- [5] Fisher M. Anaphylaxis to anaesthetic drugs. *Novartis Found Symp* 2004;257:193–202 [discussion 02–10, 76–85].
- [6] Florvaag E, Johansson SG. The pholcodine story. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:419–27.
- [7] Florvaag E, Johansson SG, 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;49:437–44.
- [8] Harboe T, Johansson SG, Florvaag E, Oman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2007;62:1445–50.
- [9] Johansson SG, Florvaag E, Oman H, Poulsen LK, Mertes PM, Harper NJ, et al. National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. *Allergy* 2010;65:498–502.
- [10] Johansson SG, Oman H, Nopp A, Florvaag E. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. *Allergy* 2009;64:820–1.
- [11] Florvaag E, Johansson SG, 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.