L'ALLERGIE À LA SUCCINYLCHOLINE : LE CHAUD ET LE FROID

Paul Michel Mertes (1), Nadine Petitpain (2)
(1) Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, 1 Place de l'Hôpital - BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France
(2) Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine, CHU de Nancy, Hôpital Central, 29 avenue du Mal de Lattre deTassigny, CO n°34, 54035 Nancy cedex, France

INTRODUCTION

Les réactions d'hypersensibilité immédiate induites par les produits anesthésiques demeurent une préoccupation d'actualité pour les anesthésistes [1]. Initialement, le mécanisme immunologique était très rarement évoqué et seule l'histaminolibération non spécifique induite par l'effet pharmacologique des hypnotiques et de certains adjuvants était retenue [2, 3]. C'est en fait dans les années 1970 que l'attention a été attirée sur la part importante tenue par le mécanisme allergique IgE-dépendant dans les réactions peranesthésiques et le rôle dominant des curares [4, 5].

1. EPIDÉMIOLOGIE ET MÉCANISME

Le mécanisme de la réaction est, dans 60 % des cas environ, d'origine immunologique et IgE-dépendant [6]. Dans ce cas, il s'agit de réaction d'hypersensibilité immédiate allergique. Dans les autres cas, où la clinique est caractéristique d'une histaminolibération mais où les tests allergologiques sont négatifs, on évoque habituellement une histaminolibération pharmacologique non spécifique, déclenchée par l'injection d'un ou plusieurs médicaments et sans rapport avec la stimulation du système immunitaire. Le mécanisme exact de ces réactions est en réalité mal connu. Ce type de réaction anciennement dénommée anaphylactoïde ou histaminoïde doit être qualifié de réaction d'hypersensibilité immédiate non allergique.

L'incidence de ces réactions est habituellement sous-estimée. Une étude récente conduite par le GERAP (Groupe d'Etude des réactions Anaphylactiques Peranesthésiques) a permis, grâce à une technique dite de capture recapture et à la combinaison de plusieurs bases de données indépendantes, une estimation précise de cette incidence. En France, celle-ci est de 100,6 (76,2-125,3) par million

d'anesthésies [6]. Dans toutes les séries publiées, les curares représentent la substance la plus fréquemment incriminée, représentant de 50 à 70 % des réactions [7]. En France, l'incidence des réactions allergiques impliquant les curares est de 184,0 (139,3-229,7) par million de procédures. Il existe une prédominance féminine significative (femme : 250,9 [189,8-312,9], homme : 105,5 [79,7-132,0]).

2. ENQUÊTE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

En septembre 2011, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Brest a rapporté, lors du tour de table des cas marquants du comité technique de Pharmacovigilance, une augmentation du nombre de cas de réactions anaphylactiques liées à la succinylcholine dans son CHU de rattachement au cours de l'année passée. Quatre mois plus tard, en janvier 2012, le CRPV de Paris Fernand-Widal rapportait à son tour une série de 5 cas de RA de grade 3, observées en quelques semaines, chez des patients ayant reçu de la succinylcholine. Les médecins anesthésistes soulignaient le fait que jusqu'alors, ces réactions étaient rares, et de moindre gravité.

Consécutivement, une enquête nationale de pharmacovigilance a été décidée le 2 mars 2012 portant sur l'ensemble des notifications de réactions anaphylactiques liées à un curare survenues entre 2000 et 2011. Les premiers résultats, présentés au comité technique du 3 avril 2012, portaient sur 1911 cas retenus et indiquaient alors une augmentation de la notification spontanée des réactions anaphylactiques liées aux curares, et en particulier des réactions liées à la succinylcholine et au rocuronium. L'existence d'une fréquence accrue des réactions aux curares lors de l'utilisation de succinylcholine est retrouvée dans la plupart des séries [7]. En revanche, l'existence d'une fréquence accrue lors de l'utilisation de rocuronium demeure controversée. Initialement rapportée en France [8, 9], elle n'était pas retrouvée aux USA [10] et en Australie [11]. Plus récemment, une augmentation de la fréquence des réactions allergiques lors de l'utilisation de rocuronium a également été rapportée en Australie [12].

L'analyse de ces notifications mettait en évidence des modifications de leurs caractéristiques au cours de ces 11 années, à savoir :

- Une augmentation de la sévérité des réactions, principalement de celles observées en chirurgie digestive, en chirurgie d'urgence et en orthopédie.
- Une augmentation progressive de la proportion d'homme.
- Une inversion du sex-ratio pour les réactions de grade IV (majorité d'hommes).

A l'issue de cette première analyse, il a été prévu de compléter les résultats par une analyse des cas de décès, une interrogation de la SFAR sur l'évolution des pratiques anesthésiques durant les dix dernières années et l'analyse de données européennes (requête officielle aux Agences nationales).

Les résultats, incluant les cas survenus en 2012 ont été présentés au comité technique de pharmacovigilance de juillet 2012. L'analyse portait ainsi sur 2000 cas français de réactions anaphylactiques liées à un curare, survenues entre 2000 et 2012, et sur les données de commercialisation et de notification de la plupart des pays européens.

2.1. DONNÉES FRANÇAISES

La sévérité des réactions, renseignée dans 91 % des cas, correspondait au grade 3 dans 48 % et grade 4 dans 12 % des cas. La répartition par curares

selon les différents grades de sévérité confirmait que le suxaméthonium et le rocuronium étaient les 2 curares les plus impliqués dans la survenue de réactions sévères. On retrouvait une augmentation globale de la sévérité dans le temps, avec majoritairement une augmentation de la notification des réactions de grade 3, suivie de façon moindre par les réactions de grade 4 et de grade 2. Parallèlement, on notait une stabilité de la notification des réactions de grade 1. Sur le total des 2000 cas, 89 cas ont évolué vers le décès (soit 4,4 %), 2/3 des décès survenaient dans les heures suivant le choc. Soixante-quinze pour cent étaient liés au suxaméthonium, avec une progression de 2 à 11 cas par an entre 2000 et 2012 ; 9 % étaient liés à l'atracurium ; 8 % au cisatracurium ; 4,5 % au rocuronium et 3,5 % au vécuronium.

On observait une augmentation (non significative) de la notification des cas évoluant vers le décès à partir de l'année 2007. L'évolution des cas de décès, rapportée aux ventes, confirmait le rôle des 2 curares majoritairement impliqués dans les réactions de grade III et IV, à savoir le suxaméthonium et le rocuronium.

La discussion avec des anesthésistes membres de la SFAR semble permettre d'écarter des modifications récentes des pratiques anesthésiques qui auraient pu, par exemple expliquer une exposition supérieure à certains curares. Il a seulement été souligné que les patients opérés, et donc bénéficiant d'une anesthésie générale, avaient un âge croissant qui à lui seul constitue un facteur de risque. Par ailleurs, les patients obèses, considérés comme « estomac pleins » et souvent difficiles à intuber, requièrent l'utilisation systématique de suxaméthonium ou de rocuronium pour leur intubation.

L'augmentation récente du nombre de cas et l'observation de cas regroupés sur un site lors d'une courte période ont fait évoquer une modification de la qualité de la succinylcholine, voire le rôle des génériques du suxaméthonium. Il est intéressant de rappeler que la succinylcholine a fait l'objet d'une rupture momentanée d'approvisionnement à la fin de l'année 2010, qui selon le laboratoire, était en relation avec une perturbation liée au processus de contrôle du produit, sans impact sur la qualité elle-même du produit. A cette occasion, le laboratoire a proposé une modification des conditions de conservation de la succinylcholine.

Dans le contexte de l'enquête nationale, le laboratoire a été sollicité par l'ANSM pour apporter des données complémentaires sur les études de stabilité ayant conduit à cette modification, notamment en matière de seuils d'impuretés et de produits de dégradation. Les produits de dégradation susceptibles d'être présents dans le produit fini sont le chlorure de choline, le chlorure de succinylmonocholine et le chlorure de N-deméthyl suxaméthonium. D'autres impuretés sont susceptibles d'être présentes mais ne sont pas testées : la succinyl N,N-diméthyléthanolamine et la succinyl monocholine méthylester.

En juillet 2012, l'ANSM a émis une recommandation concernant la conservation des spécialités à base de suxaméthonium visant à rappeler la nécessité du respect de la chaîne du froid. Cette mesure, qui fut souvent mal comprise, était et reste à ce jour une mesure conservatoire prise en l'attente de données complémentaires de stabilité menées à la fois par le laboratoire fabricant et le laboratoire de l'ANSM, permettant de statuer sur les conditions de conservation adéquates pour ce produit.

Il est par ailleurs intéressant de noter que les 3 laboratoires commercialisant du suxaméthonium (princeps ou générique) sont fournis en substance active par le même laboratoire (NYCOMED). La traçabilité des numéros de lot devrait également être prise en considération lors de la notification d'un groupe de cas, pour essayer d'identifier une anomalie dans la composition du produit.

2.2. DONNÉES EUROPÉENNES

Les données européennes sont hétérogènes, traduisant des différences de pratique mais aussi de surveillance des effets indésirables médicamenteux. La Norvège est concernée, comme la France, par la survenue de réactions allergiques liées au suxaméthonium, alors que les autres pays ont, pour ce curare, des taux de notification significativement plus faibles. Toutefois, la France et la Norvège ont des capacités de recueil des RA liées aux curares certainement meilleures que celles des autres pays.

La France a une notification de RA significativement plus importante que les autres pays pour le rocuronium, l'atracurium et le cisatracurium. En revanche, les autres pays d'Europe ayant répondu ne présentent pas d'augmentation de la notification des réactions au cours des dernières années. La proportion de RA d'évolution fatale dans les autres pays d'Europe est similaire à celle observée en France, voire supérieure dans certains pays. Les pays ayant un taux de notification global de réactions liées aux curares supérieur à 1 cas/100000 ampoules correspondent à des pays qui autorisent la pholcodine, hormis le Danemark (qui ne l'autorise pas) [13-15]. L'hypothèse d'un rôle possible de la pholcodine dans la sensibilisation aux curares fera l'objet d'une étude prospective de type cas témoin qui devrait débuter en France dès mi-2013.

CONCLUSION

Le nombre de réactions anaphylactiques notifiées aux CRPV, quel que soit le médicament en cause, est en constante augmentation, mais l'augmentation de la notification des cas liés aux curares s'avère supérieure à celle observée avec les autres médicaments. La notification de réactions anaphylactiques liées au suxaméthonium a particulièrement augmenté depuis 2010.

Les données de la notification spontanée peuvent refléter une amélioration du recueil des cas, mais aussi, une réelle augmentation de l'incidence. L'amélioration du recueil des cas, au cours de ces dernières années, s'explique par l'intensification de la collaboration des CRPV avec les anesthésistes et les médecins allergologues et elle doit être encouragée.

L'analyse des données des PMSI locaux, telle que celle pratiquée par le CRPV de Brest, est très pertinente dans ce domaine et devrait certainement être encouragée dans d'autres PMSI locaux pour suivre l'évolution du nombre de cas, sans biais de notification.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Mertes PM, De Blay F, Dong S. Allergic risk in anaesthesia. Presse Med 2012

[2] Fisher MM. Severe histamine mediated reactions to intravenous drugs used in anaesthesia. Anaesth Intensive Care 1975;3(3):180-97

[3] Magnan A, Pipet A, Berard F, Malinovsky JM, Mertes PM. Mechanisms of allergic reactions occurring during anaesthesia. Ann Fr Anesth Reanim 2011;30(3):240-5

[4] Jerums G, Whittingham S, Wilson P. Anaphylaxis to suxamethonium. A case report. Br J Anaesth 1967;39(1):73-7
[5] Sigiel M, Lazenaire MC, Moneret-Vautrin D, Condi M, Jacob F, Picard JM. 3 cases of anaphylactic shock to celocurine. Anesth Analg (Paris) 1975;32(3):447-62
[6] Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jougla E. Anaphylaxis during anesthesia in France : an 8-year national survey. J Allergy Clin Immunol 2011;128(2):366-73
[7] Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12(4):361-8
[8] Laxenaire MC, Mertes PM. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. Br J Anaesth 2001;87(4):549-58
[9] Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. Anesthesiology 2003;99(3):536-45
[10] Bhananker SM, O'Donnell JT, Salemi JR, Bishop MJ. The risk of anaphylactic reactions to rocuronium in the United States is comparable to that of vecuronium : an analysis of food and drug administration reporting of adverse events. Anesth Analg 2005;101(3):819-22, table of contents
[11] Rose M, Fisher M. Rocuronium : high risk for anaphylaxis? Br J Anaesth 2001;86(5):678-82
[12] Sadleir PH, Clarke RC, Bunning DL, Platt PR. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs : incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. Br J Anaesth 2013
[13] Florvaag E, Johansson SG. The pholcodine story. Immunol Allergy Clin North Am 2009;29(3):419-27
[14] Florvaag E, Johansson SG. The Pholcodine Case. Cough Medicines, IgE-Sensitization, and Anaphylaxis : A Devious Connection. World Allergy Organ J 2012;5(7):73-8
[15] 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(7):955-60