

Maudits curares...

Patricia Christine Kirouac, R2
Anesthésiologie Sherbrooke

Cas clinique

- * **H, 32 ans, bonne santé.**
- * **Fx clavicule (distale), monotrauma ski**
- * **Asthme à l'effort, bien contrôlé.
Pompes PRN.**
- * **ATCD chx + AG dans le passé**

Conduite anesthésique

- * **En salle d'induction : bloc interscalénique, sous sédation légère.**
- * **Amené en SOP.**

Conduite anesthésique

- * Induction :
 - * Fentanyl 150 mcg
 - * Rocuronium 4 mg
 - * Propofol/xylo 200 mg /40 mg
 - * Succinylcholine 200 mg
 - * Décadron 4 mg
- * Pas d'antibiotique donné à ce moment...

Immédiatement post induction...

- * Tachycarde 100 BPM
- * ETCO₂ 18
- * Diminution compliance pulmonaire
- * Hypotension 60/25 mmHg

« Ah ben ⚡🌀💣🔥, un
Français qui nous fait une
anaphylaxie aux curares ! »

Prise en charge

- * Réanimation entreprise
- * Activité électrique sans pouls
- * Crise hypertensive
- * OAP
- * Transfert USI, chirurgie annulée

MÉDICAMENTS

MIDAZOLAM (2mg) SDR
ketamine (25g) SDRAdrenaline 1/500 → Adrenal 1008+2008 → 1g 9h52
40 → 30 1g 9h54fentanyl
Rocuronium
Suxx
decadron
propofol / xylol150
4
200
4
200/40

* anuF → non run *

☐ SATURO
☒ CAPNO ☐ SPIRO
☒ ECG
☒ PNI
☐ CAN. ART.
☐ FET

TION

☐ PRE-OX
☐ SELICK
☐ SATO₂
☐ ET CO₂
☐ F_O₂
☐ ST II

HEURE

9

↓

10

α

11

240

99 99 94 99 99 99 99
 18 41 48 48 45 99
 100 100 100 100 100 100

monitoring
transfert soins intensif
Transfert fait
Dr. [signature]

☒ MAT. CHAUFF.
☐ RCH. LIQUIDE
☐ SALEM/LEV #
 VIA

INDU

☒ AU MASQ:
 SEVO %
 F_O₂ 100 %
☐ N₂O ☐ SIBI
ST V
ET
MAC
T°

VENTILATION

☐ NON V ☐ VS
☒ OK ☐ DIFF ☐ IMPOSS
☐ 2 PERS. ☐ GUEDEL
☐ BARDEX NO NG

AIRWAY

☒ LTA ☐ GUIDE ☐ BOUGIE
☐ FIBROSC ☐ BONFILS
☐

 CORMACK: ① 2 3 4
 AVEC BURP: 1 2 3 4

☒ TOT ☐ TNT ☐ TDL D G
☐ PSEAL ☐ LMA

☐ JETABLE
☒ # 7

☐ BALL à _____ cm H₂O
 FIXÉ À 2 l

☒ ABSORBEUR ☐ J REES
☐ AIPO ☐ VVC ☐ VPC

☒ MACIAL ☐ MACI PC

POSITION:

☒ DORS ☐ VENTR
☐ TREND ☐ LITHO
☐ FOWLER ☐ ASSISE
 LATÉRALE ☐ D ☐ G
☐ AISSELLES OK
☐ TÊTE/COU OK
☐ POINTS PRESSION
 DÉGAGÉS

210

180

150

120

90

60

30

0

-30

-60

-90

-120

-150

-180

-210

-240

-270

-300

-330

-360

-390

-420

-450

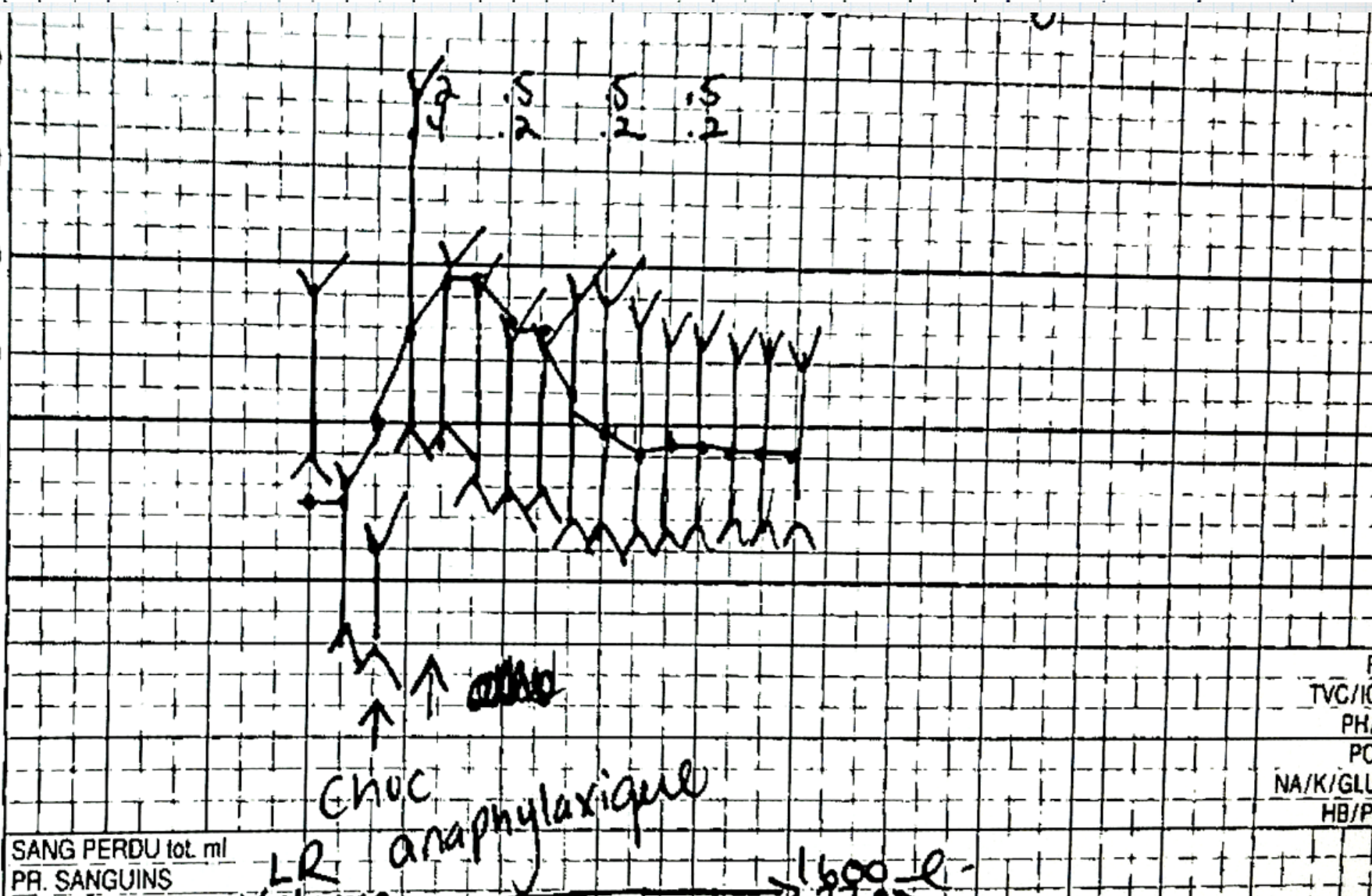
-480

-510

-540

-570

-600


 SANG PERDU tot. ml
 PR. SANGUINS
 COLA CIPES

 PA
 TVC/IC
 PH/I
 PO₂
 NA/K/GLU
 HB/PL

Agent en cause ?

- * Rocuronium / succinylcholine : le plus probable...
- * Pas l'antibiotique, n'avait pas été reçu.
- * Latex ?
- * Propofol ?

Les Français et l'anaphylaxie aux curares...

Est-ce une de vos considérations anesthésiques?

- a) Oui, j'évite le plus souvent les curares chez les européens.
- b) Oui, je remplace le rocuronium par de la succinylcholine.
- c) Non, j'ai déjà entendu que l'incidence était plus élevée, mais je ne prends pas de précautions particulières.
- d) Non, je pense que c'est une légende urbaine...

Anaphylaxie aux curares

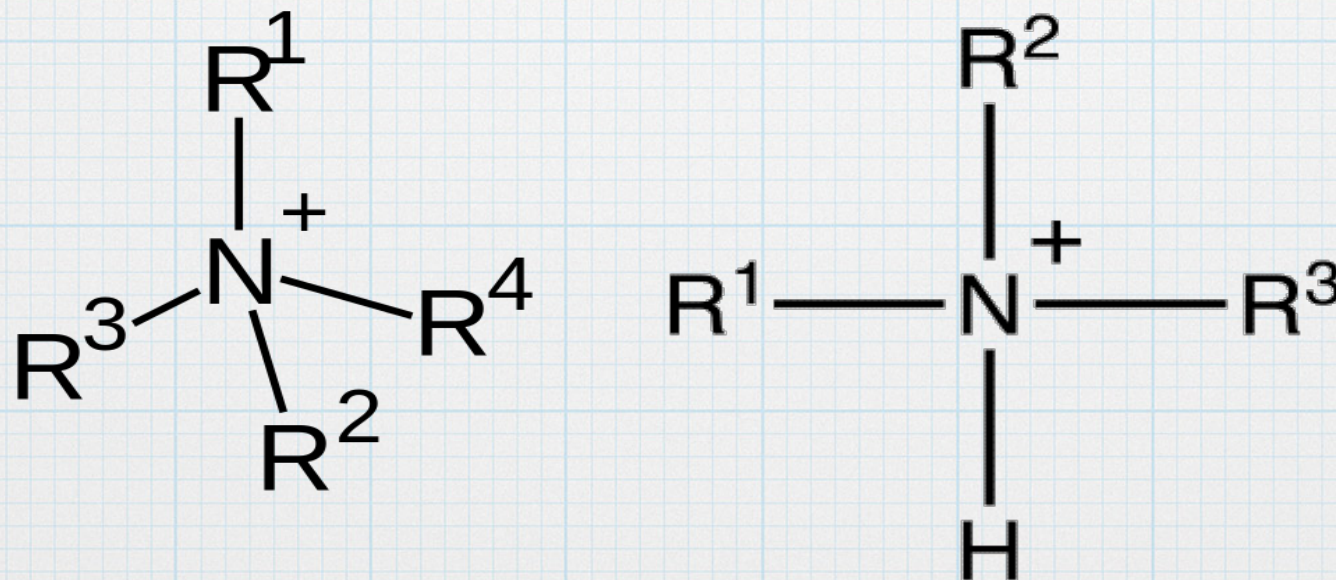
TABLE I. Agents involved in IgE-mediated reactions during anesthesia (1816 patients, 1851 substances) between January 1, 1997, and December 31, 2004

Causal agent	Reactions (%)	No. of patients
NMBAs	58.08	1067
Succinylcholine	33.40	356
Rocuronium	29.30	313
Atracurium	19.30	206
Vecuronium	10.20	109
Pancuronium	3.60	38
Mivacurium	2.50	27
Cisatracurium	1.70	18

- * Incidence de l'anaphylaxie aux curares (parmi les autres anaphylaxies péri-op)
- * 11 % aux États-Unis
- * ad 60 % Europe / Asie / Australie
- * Souvent pas d'ATCD d'exposition avant anaphylaxie...
- * Hypothèse : **Facteur externe, géographiquement variable**, qui joue un rôle dans la sensibilisation.

- * Épitope des curares : ion ammonium quaternaire ou tertiare
- * Années 90 : ↑ prévalence anaphylaxie aux curares en Norvège

Results: Immunoglobulin E-mediated anaphylaxis was established in 71.1% of the cases, and neuromuscular blocking agents were by far the most frequent allergen (93.2%). Suxamethonium was the most frequently involved substance, followed by rocuronium and vecuronium.



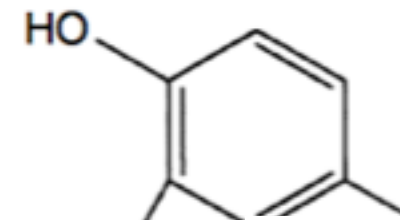
- * Études de prévalence : 10x plus d'anaphylaxie aux curares en Norvège qu'en Suède

Recherche d'individus sensibilisés à SUX et à MOR

(Donneurs sanguins et patients atopiques)

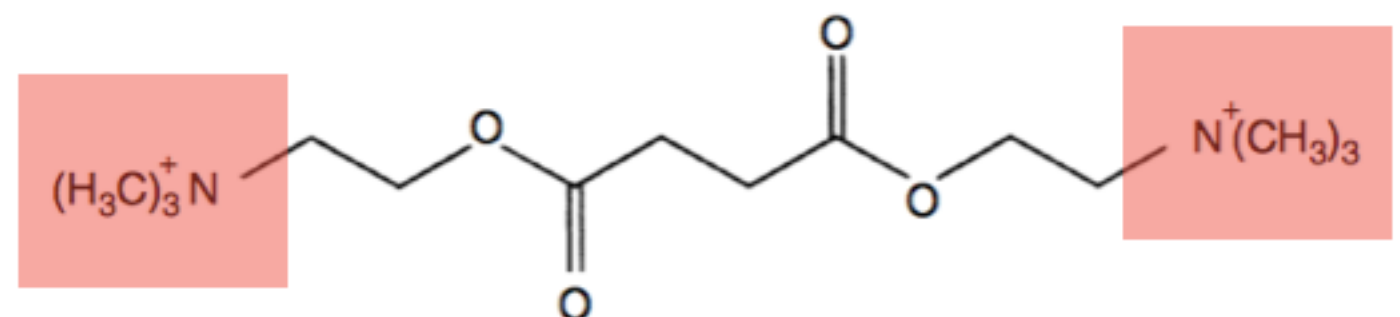
Recherche de produits ménagers pouvant être responsables

Recherche de médicaments pouvant être responsables

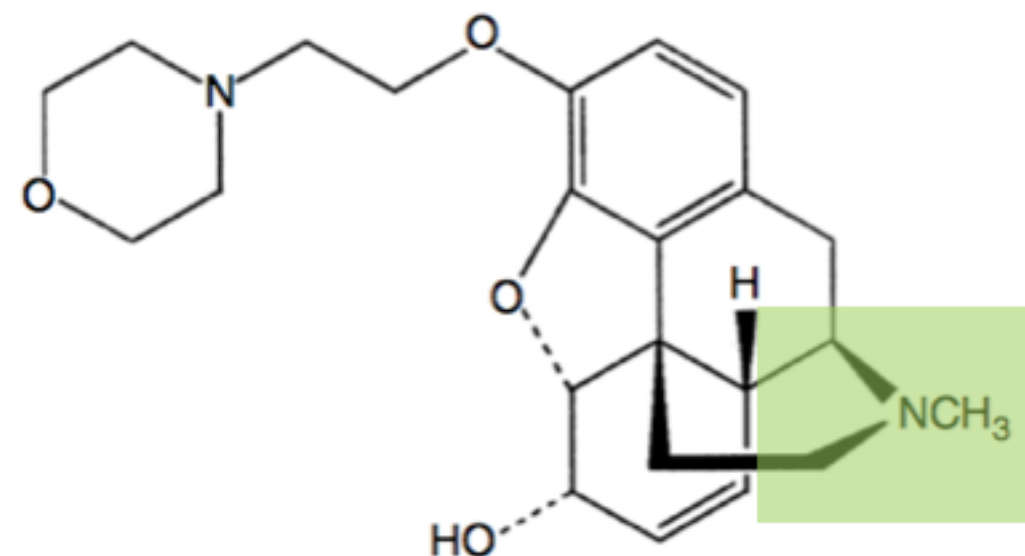


Sample groups	MOR (%)	SUX (%)
Blood donors*	25 (5.0)	2 (0.4)
Allergics group A*	30 (10.0)	11 (3.7)

Morphine



Suxamethonium



Pholcodine

Recherche d'individus sensibilisés à PHO



Norvège

Sample groups	PHO (%)
Blood donors*	30 (6.0)
Allergics group A*	33 (11.0)

Table 2. Median IgE (kU/l) and IgE antibody (kU_A/l) levels before and after cough syrup exposure

	Pholcodine group, (n = 11)			Guaifenesin group, (n = 6)		
	Day 0	4 weeks	8 weeks	Day 0	4 weeks	8 weeks*
IgE-pholcodine	1.0 (0.4–5.1)	81 (11–232)	31 (10–115)	3.4 (0.9–4.5)	3.2 (1.0–4.2)	2.7 (0.4–5.1)
IgE-morphine	1.1 (0.2–3.1)	57 (12–207)	24 (8.9–93)	2.1 (0.5–3.4)	2.3 (0.5–4.0)	0.8 (0.3–3.1)
IgE-suxamethonium	0.1 (0.1–0.2)	9.3 (3.4–28)	5.5 (1.7–9.5)	0.2 (0.1–1.4)	0.2 (0.1–1.3)	0.1 (0.1–0.3)
IgE	153 (70–289)	5218 (589–8029)	3106 (481–3336)	163 (72–213)	142 (74–210)	143 (51–174)
IgE-inhalants	0.1 (0.1–0.1)	0.45 (0.3–1.2)	0.4 (0.2–0.8)	0.1 (0.1–0.1)	0.1 (0.1–0.1)	0.1 (0.1–0.1)
IgE-foods	0.1 (0.1–0.1)	0.2 (0.1–0.9)	0.1 (0.1–0.6)	0.1 (0.1–0.1)	0.1 (0.1–0.1)	0.1 (0.1–0.1)

The 25th and 75th percentiles are given in parentheses.

2007 : Retrait de la Pholcodine en Norvège

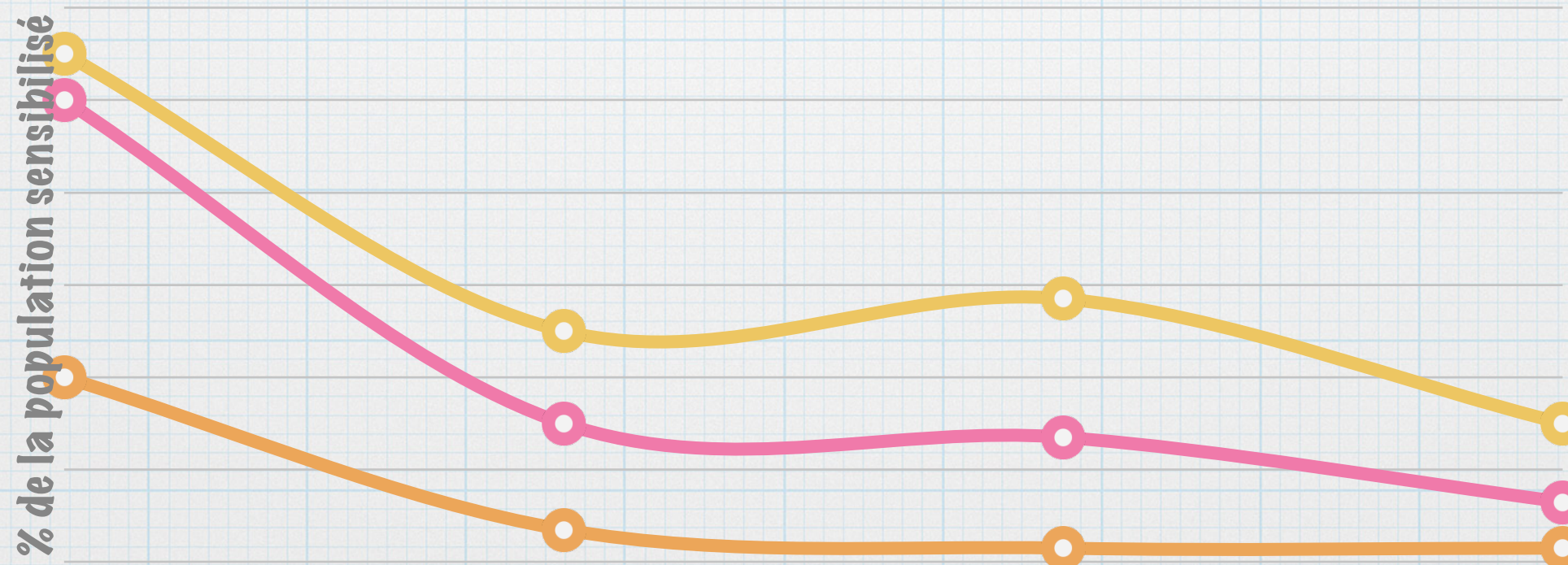
Évolution de la sensibilisation dans la population norvégienne post-retrait de la pholcodine

Table 4 Linear trend of reported suspected anaphylactic reactions during general anaesthesia from the NARA registered yearly through 2005–2010. Shown are the total numbers of reported reactions (Total) and the number of reactions related to the use of NMBAs (NMBA). In addition, the number of sera with IgE antibodies to SUX (≥ 0.35 kU_A/l) measured at the time of reaction is listed (IgE SUX). For statistical analysis, the total number of general anaesthesias per year is set to 200 000

	2005	2006	2007	2008	2009	2010 first 6 month	Trend	P-value	P-value Linear by linear
Total	94	89	81	88	53	25	-0.116	<0.001	<0.001
NMBA	57	62	56	66	34	18	-0.089	0.020	0.018
IgE SUX	11	18	12	15	3	2	-0.198	0.021	0.017*

NARA, Norwegian Network for Anaphylaxis under Anaesthesia; NMBAs, neuromuscular blocking agents; SUX, suxamethonium.

*Exact method.



L'hyp


line

ALPHO
Anaphylaxie aux curares et exposition à la PHOLCODINE
Recherche Biomédicale – Étude Cas-Témoins
Avis favorable CPP 07/03/2013, autorisation ANSM 30/06/2013
Coordonnateur scientifique : Pr P. M. MERTES
Avec le soutien de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
Et de la Société Française d'Allergologie

Objectif : rechercher une association entre exposition à la pholcodine et le risque de réaction anaphylactique peranesthésique liée à un curare (étude cas-témoins)

À partir du **02 NOVEMBRE 2013**

Après observation d'un CHOC
ANAPHYLACTIQUE à l'induction anesthésique
Composez sans tarder le:

 **0 800 871 943 (n°vert)**

Vous contribuerez ainsi à la réussite de l'étude ALPHO !

Fin de l'étude prévue en 2016

* Étude
relat

* Colla

er

JS

L'hypothèse Pholcodine

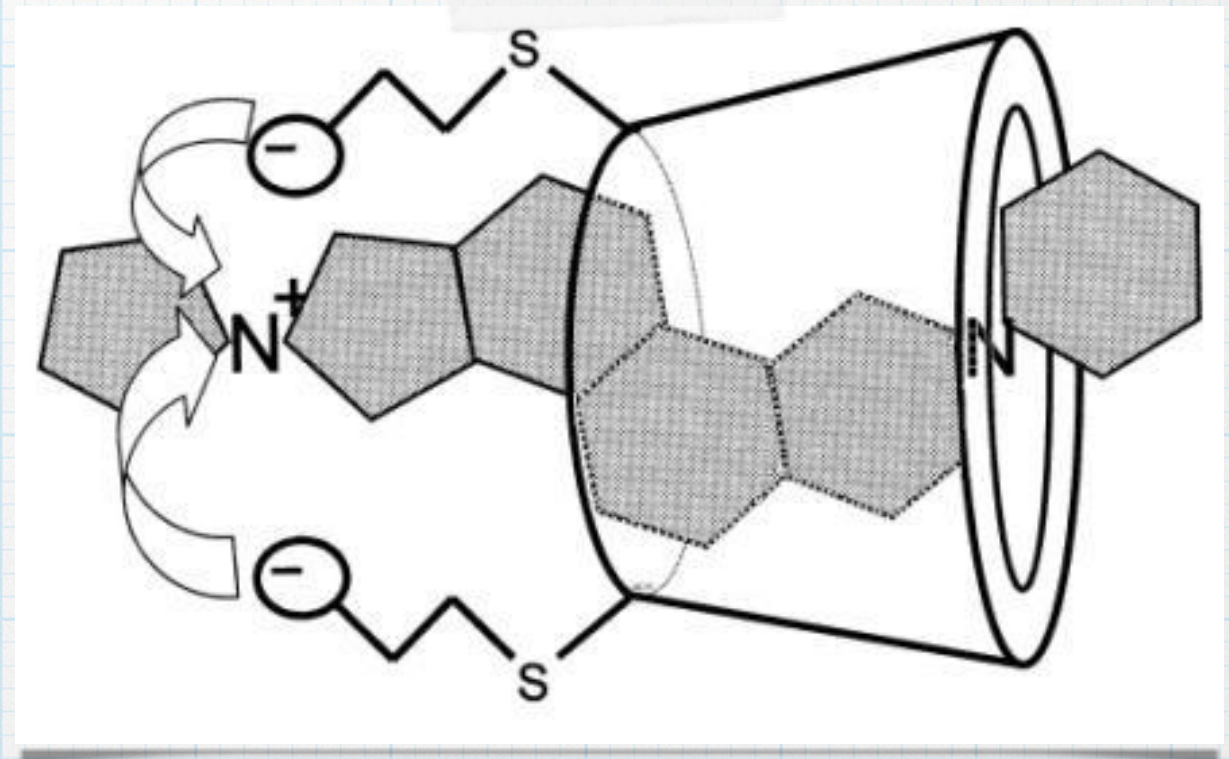
- * Grands consommateurs :

- * France
- * Royaume-Uni
- * Australie

- * Faibles consommateurs :

- | | |
|------------|-------------|
| * Danemark | * Allemagne |
| * Finlande | * Suède |
| * Pays-Bas | * Norvège |
| * USA | * Canada |

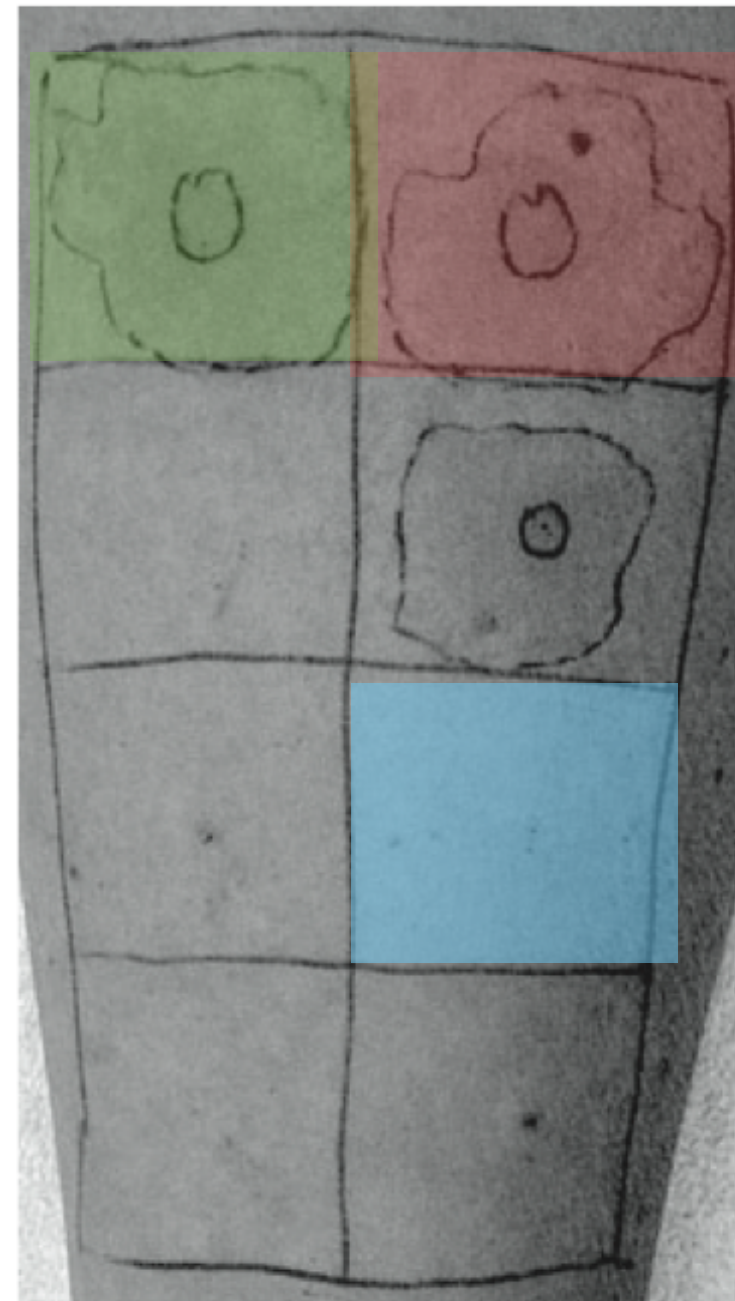
Sugammadex : traitement à l'anaphylaxie au rocuronium ?



<http://en.wikipedia.org/wiki/Sugammadex>

Sugammadex - traitement à l'anaphylaxie au rocuronium ?

Rocuronium followed by sugammadex 0.13 mg.ml^{-1}	Rocuronium 0.01 mg.ml^{-1}
Saline 0.9%	Histamine
Low-dose sugammadex (0.13 mg.ml^{-1})	Pre-mixed rocuronium with sugammadex (1:4)
High-dose sugammadex (1.3 mg.ml^{-1})	Pre-mixed rocuronium with sugammadex (1:20)



Brusch AM, Clarke RC, Platt PR, Phillips EJ. Exploring the link between pholcodine exposure and neuromuscular blocking agent anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 Nov; n/a-n/a. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/bcp.12290/asset/bcp12290.pdf?v=1&t=hubysl9b&s=dc80b8cdf4e22af5856b4a2a1aac21a148df5b0d>

Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, Hasdenteufel F, Malinovsky JM, GERAP. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005-2007). *Minerva Anesthesiol*. 2012 Aug;78(8):868-78.

Florvaag E, Johansson SGO. Pholcodine in cough medicines and IgE-sensitization in the EU: an urgent task. *Allergy*. 2012 Mar 2;67(5):581-2.

Gurrieri C, Weingarten TN, Martin DP, Babovic N, Narr BJ, Sprung J, et al. Allergic Reactions During Anesthesia at a Large United States Referral Center. *Anesthesia & Analgesia*. 2011 Nov;113(5):1202-12.

Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;128(2):366-73.

Florvaag E, Johansson SGO, Irgens Å, de Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* [Internet]. 2011 Jan 17;66(7):955-60. Available from:

<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1398-9995.2010.02518.x/asset/j.1398-9995.2010.02518.x.pdf?v=1&t=huc7bbkk&s=19f42b1560399e5ce438b91bdf933d41edadae3e>

Johansson SGO, Florvaag E, Öman H, Poulsen LK, Mertes PM, Harper NJN, et al. National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. *Allergy*. 2010 Apr;65(4):498-502.

Florvaag E, Johansson SGO. The pholcodine story. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009 Aug;29(3):419-27.

Harboe T, Johansson SGO, Florvaag E, Öman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy*. 2007 Dec;62(12):1445-50.

Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology*. 2005 May;102(5):897-903.

Mertes PM, Laxenaire MC. Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique (Janvier 2001-Décembre 2002). *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2004 Dec;23(12):1133-43.

Laxenaire MC, Mertes PM, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth*. 2001 Oct;87(4):549-58.

Les Français et l'anaphylaxie aux curares...

Est-ce maintenant une de vos considérations anesthésiques?

- a) Oui, j'évite le plus souvent les curares chez les européens.**
- b) Oui, je remplace le rocuronium par de la succinylcholine.**
- c) Non, j'ai déjà entendu que l'incidence était plus élevée, mais je ne prends pas de précautions particulières.**
- d) Non, je pense que c'est une légende urbaine...**