A new option for the treatment of anaphylaxis linked to steroidal neuromuscular blockers: How much value should we grant to case reports?

Benoît Plaud, MD, PhD

Received: 20 February 2014 / Accepted: 13 March 2014 / Published online: 13 May 2014
© Canadian Anesthesiologists' Society 2014

Neuromuscular blockers (NMBs) are commonly used in anesthesia to facilitate tracheal intubation and optimize surgical conditions. However, these compounds share a common side effect – the risk of an allergic reaction. Anaphylactic shock is a rare (approximately one case in 10,000–20,000 procedures) but life-threatening complication of anesthesia.¹ In France, various epidemiological studies over the last three decades have shown that the most common causal agents of anaphylaxis are NMBs.² In the event of anaphylactic shock, epinephrine is the first-line therapy. The dose is usually titrated – except in case of cardiac arrest – depending on the clinical presentation and based on heart rate and blood pressure, to avoid the occurrence of arrhythmia with large doses of epinephrine.³ This symptomatic treatment, coupled with crystalloid fluid resuscitation, allows to counteract hemodynamic (decreased blood pressure and cardiac output) and respiratory (bronchoconstriction) effects of the numerous mediators that are released during the course of an anaphylactic reaction. Despite these measures, the outcome remains potentially lethal in approximately 10% of cases.⁴ However, there is no specific therapy of NMB-associated anaphylaxis. Proposed therapies could involve a substance able to rapidly inhibit the anaphylactic reaction by masking or binding the causal allergen. A specific therapy for the anaphylactic reaction to dextran, used in some countries as a fluid therapy, was attempted during the 1980s with the arrival on the market of a dextran-inhibitor

happen.⁵ This hapten was purported to reduce the allergy-stimulating effects of dextrans through specific inhibition. The effectiveness of this preventive strategy proved unreliable, notwithstanding the other adverse effects of dextrans, renal in particular.⁶

Thus, there remains no specific strategy at this time regarding the prevention or treatment of allergic reactions to NMBs. Could this situation change with the recent availability of sugammadex? Sugammadex is a gamma-cyclodextrine that was modified by the addition of side chains that specifically encapsulate the steroidal core of the NMB, mainly through interactions between the negative charges of the cyclodextrine molecule and the positive charges of the quaternary ammonium ions.⁷ Their binding at the centre of the cyclodextrine molecule, more specifically the sterol moiety, is strong and prolonged, implying the presence of various high-energy chemical bonds. Binding is rapid, and steroidal NMBs show a high affinity for sugammadex, especially rocuronium and to a lesser degree vecuronium.⁸ Beyond the rapid reversal of NMBs allowed by sugammadex,⁷ neutralizing the NMB molecules by masking the causal allergen (i.e., the quaternary ammonium ion) should also be considered when an NMB-related allergic event is suspected. This hypothesis was reported for the first time through a case report.⁹ The authors of that report described a serious anaphylactic reaction that occurred immediately after an induction sequence that included fentanyl, propofol, and rocuronium. There was sudden cardiac arrest – a grade IV reaction in the Ring and Messner classification.¹⁰ Although initial management was performed according to standard guidelines (including chest compression, epinephrine, and intravenous fluid administration), the hemodynamic status of the patient did not improve. Approximately 20 min after beginning resuscitation, the

B. Plaud, MD, PhD (✉)
Université Paris-Diderot & Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Département d'Anesthésie et de Réanimation
Chirurgicale, Hôpitaux Universitaires Saint-Louis-Lariboisière,
1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France
e-mail: benoit.plaud@sls.aphp.fr

patient received a single bolus dose of sugammadex ($6.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ iv}$). Within minutes, the patient's hemodynamic status was stabilized. Since this first case (published in 2011), others have appeared that described a similar significant clinical improvement in the hemodynamic and respiratory status within a few minutes of sugammadex administration. A new positive clinical case is reported in this issue of the *Journal*. The table summarizes the key elements in the management of the clinical cases published to date.¹¹ The case described herein is different from those in previous reports in that sugammadex was administered much earlier in the course of the anaphylactic reaction, that is, as soon as six minutes after the rocuronium had been injected, and four minutes after injection of the first ineffective doses of epinephrine.¹¹

How can we explain these positive results? In the absence of a controlled trial, it is not possible to conclude that sugammadex is effective. Nor can we separate the factors related to the efficacy of the usual therapies (e.g., epinephrine, fluid administration) from the effect of sugammadex itself. The natural course of the reported cases of severe anaphylactic shock (grades III and IV) may have been trending toward improvement, regardless of the subsequent administration of sugammadex. However, Conte *et al.*¹¹ described a very rapid deterioration of the cardiovascular status despite the injection of epinephrine. They reported a nearly immediate *restitutio ad integrum* to a stable hemodynamic status following sugammadex injection. Did the drug mask the antigen responsible for the allergic symptoms? Did the very early injection of sugammadex allow interruption of a vicious cycle and the deleterious consequences of prolonged tissue hypoperfusion related to the anaphylactic shock? Were other mechanisms responsible? At this stage, it is impossible to find simple answers to those questions. Similarly, what dose of sugammadex is suitable in this context?¹² Barthel *et al.*¹² (Table) reported the case of a patient who suffered serious anaphylactic shock (grade III) following administration of rocuronium. The first dose of sugammadex ($12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) allowed transient improvement of the hemodynamic status. Subsequent deterioration was corrected with an additional dose of sugammadex of $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, for a total dose of $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Should we accept the hypothesis that it is possible to mask the antigen responsible for the allergic reaction? Considering that the sugammadex–rocuronium interaction relies on a 1:1 ratio (one molecule of one compound bound to each molecule of the other compound),⁷ it would then be logical to use the same dose suggested for “rescue reversal” that has been reported in various studies.^{13–17} The goal of those controlled trials was to quickly reverse the NMB action of a very deep block induced with rocuronium, as would be

needed with an unexpected cannot ventilate, cannot intubate situation. In the majority of those studies, the main outcome was the time to obtain a train-of-four ratio at the adductor pollicis > 0.9 following administration of sugammadex, thereby defining complete recovery from the neuromuscular block or at least the absence of residual curarization. The doses of sugammadex (respectively, 8^{13} – $12^{14,15}$ or $16^{14,17} \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) took into account the dose of rocuronium (respectively, 0.6^{13} – $1.0^{15,17}$ or $1.2^{14,16} \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) that had been given to facilitate tracheal intubation and the time interval between the rocuronium and sugammadex injections (respectively, three^{13,15,16}–five^{13,14,17} or fifteen^{13,15} min). In each of those cases, the median time to obtain a train of four ratio > 0.9 at the adductor pollicis was less than five minutes.^{13–17} For a shorter time (i.e., three minutes after injection of rocuronium),^{13,15,16} the dose of sugammadex was between 12 and $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$.^{14,17} Beyond five minutes, a sugammadex dose of 8^{13} or $12^{14,15} \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ seemed sufficient. This more or less corresponds to the periods of time reported in clinical cases of rocuronium allergy in which an injection of sugammadex resulted in improved hemodynamic and/or respiratory status within a few minutes (Table). The case reported by Barthel *et al.*¹² was a typical example of the need to inject a sufficient dose when firstly, a high dose of rocuronium has been used ($0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ in this case), and also, the time to onset of allergic symptoms following the injection of rocuronium was immediate. This is also consistent with the case of Conte *et al.*,¹¹ where the authors administered sugammadex $14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ six minutes after a dose of rocuronium $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, resulting in correction of the hypotension within approximately one minute.

Nevertheless, demonstrating the effectiveness of a treatment requires a controlled trial. It cannot be based only on clinical case reports, however convincing. In the case of a potentially fatal emergency situation such as anaphylactic shock, a controlled trial appears difficult to undertake, particularly as this event is rare.¹ Therefore, what value can we give to the various published case reports? It is probable that only cases with a positive outcome were submitted for publication. In addition, the peers assessing those manuscripts did not have access to the source data, as is now the case for controlled trials. The trust between editors of medical journals and authors submitting case reports must therefore be high, particularly at a time when modified or falsified results from controlled trials have been published, and later to be withdrawn.¹⁸ Some journals have discontinued publishing case reports.¹⁹ Nevertheless, these reports at least provide some valuable information even if it cannot be controlled and verified. Can the successive publication of such reports lead to at least a questioning of, if not a change, in

Table Summary of the case reports reporting hemodynamic and/or respiratory efficacy of sugammadex when an anaphylactic reaction followed administration of rocuronium*

Reference	Age (years)/sex	Procedure	Dose of rocuronium ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	Onset of symptoms following rocuronium administration (min)	Clinical severity grade (I-IV)**	Time to 1 st dose of epinephrine from onset of symptoms (min)	Epinephrine dose	Other therapies	Sugammadex dose ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	Time from injection of rocuronium (min)	Observed effects
9	33/F	Laparoscopy for infertility assessment	0.4	< 1	IV	< 1	4 mg (total)	Chest compression, crystalloids, colloids, hydrocortisone, metaraminol	6.5	19	Correction of hypotension in 2 min
11	22/F	Laparoscopic cholecystectomy	0.6	2	III, later IV	< 1	0.7 mg (total)	Colloid	14	6	Correction of hypotension in 1 min
12	44/F	Wall hernia	0.8	3	III	< 1	0.7 mg in repeated doses + continuous infusion ($2\text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$)	Crystalloid	16 Total (12 then 4)	Unspecified	Transient efficacy of 1 st dose and stabilization following the 2 ^e dose
25	47/F	Laparoscopic cholecystectomy	0.65	< 1	III	< 1	Bolus (unspecified dose) + continuous infusion ($0.17\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	Hydrocortisone, crystalloid, chlorpheniramine	5	60	Decrease of epinephrine doses, halved in 2.5 min
26	66/F	Cementoplasty	0.6	7	III	3	0.2 mg (total)	Ephedrine	4	16	Correction of hypotension in 2 min
27	51/F	Umbilical hernia	0.45	2	III	3	0.5 mg + continuous infusion ($0.5\text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$)	Crystalloid and colloid	18	18	Complete weaning of epinephrine in 60 min
28	62/F	Mastectomy	0.45	< 1	II	-	-	Ephedrine and crystalloid	4.4	30	Resolution of cutaneous signs and hypotension in 1 min
29	52/F	Rectal tumour resection	0.6	2	III	3	6 mg in repeated doses + continuous infusion ($0.5\text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$)	Crystalloid and colloid	12	20	Complete weaning of epinephrine 60 min after admission in the ICU

* As only the summary was accessible from a foreign language report,³⁰ the case is not included in this table** Grade I: erythema, hives with or without angioedema; grade II: cutaneous and mucosal signs $\pm$ hypotension $\pm$ tachycardia $\pm$ dyspnea $\pm$ gastrointestinal disorders; grade III: cardiovascular collapse, tachycardia, or bradycardia $\pm$ cardiac dysrhythmia $\pm$ bronchospasm $\pm$ cutaneous and mucosal signs $\pm$ gastrointestinal disorders; grade IV: cardiac arrest¹⁰

our practices? Let us take the example of the efficacy of lipid emulsions for the treatment of serious symptoms of local anesthetic toxicity. It was on the basis of case reports²⁰ highlighting the apparent benefit of lipid emulsions that their use has now been implemented in clinical guidelines despite very limited proof of efficacy.²¹ In this case, again, the mechanisms governing the beneficial effect of the lipid emulsions on the acute signs of local anesthetic toxicity are complex and have been partially elucidated. We still do not have any controlled clinical trials showing that they are effective compared to any other treatment or even to a placebo. What practical conclusions can we then draw from published clinical cases reporting the benefit of sugammadex in reducing, or even correcting, the hemodynamic and/or respiratory symptoms of anaphylactic reactions seen after rocuronium administration? Should we change our practice and recommend its use in those potentially fatal emergency situations? The first-line treatment to administer without delay obviously remains titrated doses of epinephrine.³ Alongside this symptomatic treatment, however, as suggested by Conte *et al.*¹¹ and others (Table), very early administration of high-dose sugammadex could be a novel therapeutic approach intended to rapidly decrease the free fraction of rocuronium once serious anaphylactic symptoms occur. The overall risk-benefit ratio of this strategy appears to favour sugammadex administration in situations with potentially life-threatening consequences.⁴ However, for completeness, one should note that sugammadex itself may induce allergic reactions.²²⁻²⁴ Nothing is simple!

Overall, case reports remain a potentially important source of information for improving our practice and they still warrant careful consideration by the editors-in-chief of medical journals to have them published. This is particularly true when the authors report an unexpected negative or positive side effect of a drug, especially recently available ones.

Une nouvelle option dans le traitement de l'anaphylaxie liée aux curares stéroïdiens. Quelle valeur accorder aux cas cliniques?

Les curares sont utilisés en anesthésie pour faciliter l'intubation de la trachée et le geste chirurgical. Tous ont en commun un effet secondaire: l'allergie. L'anaphylaxie, dont la forme la plus grave est représentée par l'état de choc, est une complication rare de l'anesthésie (un cas pour 10 000 à 20 000 interventions) et pouvant engager le pronostic

vital.¹ Dans ce contexte, en France, les agents le plus souvent mis en cause dans les différentes enquêtes épidémiologiques menées depuis trente ans sont les curares.²

L'adrénaline, donnée le plus précocement possible, à doses titrées -à moins qu'il y ait un arrêt cardiaque d'emblée- en fonction de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle afin d'éviter l'apparition de troubles du rythme en cas de doses initiales trop fortes, est le médicament à administrer sans délai et en première intention.³ Ce traitement symptomatique, complété par un remplissage vasculaire à base de cristalloïdes, permet de s'opposer aux effets hémodynamiques (diminution de la tension artérielle et du débit cardiaque notamment) et respiratoires (bronchoconstriction) des nombreux médiateurs libérés lors d'une réaction anaphylactique. Il n'en reste pas moins que l'évolution de l'état de choc anaphylactique demeure potentiellement mortelle dans environ 10 % des cas.⁴ Ainsi il n'existe pas de traitement spécifique de l'anaphylaxie au curare. Il pourrait s'agir par exemple d'une substance capable d'inhiber rapidement la réaction anaphylactique en masquant ou en captant l'allergène en cause. Une tentative de traitement spécifique avait été menée dans les années quatre-vingts avec la mise à disposition d'un haptène inhibiteur des dextrans, utilisés dans certains pays comme soluté de remplissage vasculaire.⁵ Cet haptène, était supposé atténuer les effets allergisants des dextrans, en les inhibant spécifiquement. Outre les autres effets secondaires des dextrans, rénaux notamment, l'efficacité de cette stratégie préventive s'était avérée aléatoire.⁶

Pour ce qui concerne la prévention ou le traitement spécifique des réactions allergiques liées aux curares il n'existe pas pour le moment pas de stratégie de ce type. Cela pourrait-il évoluer avec la mise à disposition récente du sugammadex? Le sugammadex est une gamma-cyclodextrine modifiée par l'adjonction de chaînes latérales, qui encapsule spécifiquement les curares stéroïdiens en son centre, principalement par des interactions entre les charges négatives de la cyclodextrine et les charges positives des ions ammoniums quaternaires des curares stéroïdiens.⁷ La fixation de ceux-ci au centre de la molécule de cyclodextrine, notamment le noyau stérol, est forte, prolongée, impliquant différents types de liaison chimique à haute énergie. La fixation est rapide et l'affinité des curares stéroïdiens pour le sugammadex est élevée, surtout pour le rocuronium, et à un moindre degré pour le vécuronium.⁸ Au-delà de la levée du bloc neuromusculaire rapide que permet le sugammadex,⁷ il pourrait être envisageable de neutraliser les molécules d'un curare stéroïdien en cas de suspicion d'accident allergique lié à celui-ci en masquant l'allergène responsable, en l'occurrence l'ion ammonium quaternaire. Cette hypothèse a été rapportée pour la première fois grâce à la

publication d'un cas clinique.⁹ Dans cette situation, les auteurs décrivaient une réaction anaphylactique sévère, survenant immédiatement après l'administration d'une séquence d'induction comprenant fentanyl, propofol et rocuronium avec un arrêt cardiaque d'emblée, soit un grade IV de la classification de Ring et Messner.¹⁰ Malgré une prise en charge initiale conforme aux recommandations (massage cardiaque, adrénaline, remplissage vasculaire notamment) l'état hémodynamique ne s'améliorait pas. Vingt minutes environ après le début de la réanimation, l'injection d'une dose de sugammadex ($6,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) permettait de rétablir en quelques minutes un état hémodynamique stable. Depuis ce premier cas publié en 2011 d'autres l'ont été, tous décrivant la même amélioration clinique significative, tant sur le plan hémodynamique que respiratoire, dans les minutes suivant l'injection de sugammadex. Dans ce numéro du *Journal* un nouveau cas clinique positif est rapporté.¹¹ Le Tableau de l'article résume les éléments clés de la prise en charge des différents cas cliniques illustratifs publiés à ce jour. Par rapport aux précédents, le cas décrit dans ce numéro du *Journal* se démarque par une administration de sugammadex très précoce, soit six minutes après l'injection du rocuronium et quatre minutes après l'injection des premières doses d'adrénaline, qui s'étaient montrées peu efficaces.¹¹

Comment expliquer ces résultats? En l'absence d'un essai contrôlé il n'est pas possible de conclure à l'efficacité du sugammadex ou même de faire la part entre ce qui revient à l'efficacité des thérapeutiques habituelles (adrénaline et remplissage vasculaire notamment) à celle du sugammadex proprement dite. L'évolution naturelle de ces chocs anaphylactiques sévères (grades III et IV) allait peut-être vers une amélioration avec ou sans l'administration concomitante de sugammadex. Pourtant dans le cas de Conte *et al.*¹¹ les auteurs décrivaient une dégradation très rapide de la situation cardio-vasculaire malgré l'injection d'adrénaline et rapportaient un *restitutio in integrum* quasi immédiat d'un état hémodynamique stable après l'injection du sugammadex. Celui-ci avait-il permis de masquer l'antigène responsable des manifestations allergiques? Cette injection très précoce de sugammadex aurait-elle permis d'interrompre le cercle vicieux des conséquences délétères d'une hypoperfusion tissulaire prolongée liée à l'état de choc anaphylactique? D'autres mécanismes entreraient-ils en jeu? À ce stade il n'est pas possible de répondre simplement à ces questions. De même, quelle dose de sugammadex serait adaptée dans ce contexte?¹² En effet Barthel *et al.*¹² (Tableau) rapportaient le cas d'une patiente ayant présenté un choc anaphylactique sévère (grade III) après l'administration de rocuronium et pour lequel une première dose de sugammadex ($12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) permettait une amélioration transitoire de la situation hémodynamique suivie d'une nouvelle aggravation finalement corrigée par une dose

supplémentaire de sugammadex de $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, soit $16 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ au total. Si l'hypothèse de la possibilité de masquer l'antigène responsable de la réaction allergique devait être retenue pour expliquer ces résultats et puisque l'interaction sugammadex-rocuronium se fait sur la base d'un rapport de un pour un (une molécule de l'un se lie à une molécule de l'autre),⁷ il serait ainsi logique de retenir les schémas posologiques proposés pour une décurarisation dite de secours, comme cela a pu être testé dans différentes études.¹³⁻¹⁷ Dans ces essais contrôlés, l'objectif recherché était de décurariser très précocement un bloc très profond induit par le rocuronium, comme c'est le cas par exemple lors d'une intubation impossible non prévue associée ou non à une impossibilité de ventiler au masque facial. Dans la plupart de ces études, le critère choisi était le délai pour obtenir un rapport de train-de-quatre à l'adducteur du pouce supérieur à 0,9 après l'administration de sugammadex, définissant la récupération complète du bloc neuromusculaire ou pour le moins l'absence de curarisation résiduelle. La dose de sugammadex ($8,^{13-12} \text{ }^{14,15}$ ou $16 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1},^{14-17}$ respectivement) tenait compte de la dose de rocuronium ($0,6,^{13-1,0} \text{ }^{15,17}$ ou $1,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1},^{14-16}$ respectivement) administrée pour faciliter l'intubation de la trachée et également du délai séparant l'injection du rocuronium de celle du sugammadex (trois,^{13,15,16} cinq^{13,14,17} ou quinze min,^{13,15} respectivement). Dans toutes ces situations, le délai médian pour obtenir un rapport de train-de-quatre supérieur à 0,9 à l'adducteur du pouce était inférieur à cinq minutes.¹³⁻¹⁷ Pour le délai le plus court, soit trois minutes après l'injection du rocuronium,^{13,15,16} la dose de sugammadex était comprise entre 12 et $16 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$.¹⁴⁻¹⁷ Au-delà de cinq minutes, 8^{13} ou $12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^{14,15} de sugammadex semblaient suffire. Cela correspond également peu ou prou au délai rapporté dans les cas cliniques d'allergie au rocuronium où l'injection de sugammadex permettait une amélioration de l'état hémodynamique et/ou respiratoire en quelques minutes (Tableau). Le cas de Barthel *et al.*¹² était illustratif de la nécessité d'injecter une dose suffisante quand premièrement la dose de rocuronium était élevée ($0,8 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ dans ce cas) et deuxièmement le délai d'apparition des symptômes après l'injection du rocuronium était très précoce. Ceci est également en cohérence avec le cas de Conte *et al.*¹¹ où les auteurs administraient $14 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de sugammadex six minutes après une dose de $0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de rocuronium permettant une correction de l'hypotension en environ une minute.

Pourtant, démontrer l'efficacité d'un traitement nécessite de conduire un essai contrôlé et non de se baser sur des cas cliniques, fussent-ils démonstratifs. Dans le cas d'une situation d'urgence vitale, comme le choc anaphylactique, l'essai contrôlé paraît difficile à mettre en œuvre, d'autant plus que cet événement est rare.¹ Alors quelle valeur donner à ces différents cas cliniques? Probablement que seuls ceux

Tableau Résumé des principaux cas cliniques rapportant une efficacité hémodynamique et/ou respiratoire de l'injection de sugammadex quand une réaction anaphylactique après l'administration de rocuronium était suspectée*

Référence	Age (ans)-M/F	Procédure	Dose de rocuronium (mg·kg ⁻¹)	Début des symptômes après l'administration de rocuronium	Grade de sévérité clinique (I-IV) **	Délai de la 1 ^{ère} dose d'adrénaline par rapport au début des symptômes	Dose d'adrénaline	Autres traitements	Dose de sugammadex (mg·kg ⁻¹)	Délai (min) par rapport à l'injection du rocuronium	Effets observés
9	33 – F	Laparoscopie pour bilan d'infertilité	0,4	< 1 min	IV	< 1 min	4 mg (total)	Massage cardiaque, cristalloïde, colloïde, hydrocortisone, méfaminalol	6,5	19	Correction de l'hypotension en 2 min
11	22 – F	Cholécystectomie par laparoscopie	0,6	2 min	III puis IV	< 1 min	0,7 mg (total)	Colloïde	14	6	Correction de l'hypotension en 1 min
12	44 – F	Hernie de paroi	0,8	3 min	III	< 1 min	0,7 mg en doses répétées + perfusion continue (2 mg·h ⁻¹)	Cristalloïde	16 au total (12 puis 4)	Non précisé	Efficacité transitoire de la 1 ^{ère} dose et stabilisation après la 2 ^{ème} dose
25	47 – F	Cholécystectomie par laparoscopie	0,65	< 1 min	III	< 1 min	Bolus (dose non précisée) + perfusion continue (0,17 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	Hydrocortisone, cristalloïde, chlorpheniramine	5	60	Diminution des doses d'adrénaline de moitié en 2,5 min
26	66 – F	Cimentoplastie	0,6	7 min	III	3 min	0,2 mg (total)	Ephédrine	4	16	Correction de l'hypotension en 2 min
27	51 – F	Hernie ombilicale	0,45	2 min	III	3 min	0,5 mg + perfusion continue (0,5 mg·h ⁻¹)	Cristalloïde et colloïde	18	18	Sevrage complet de l'adrénaline en 60 min
28	62 – F	Mastectomie	0,45	< 1 min	II	-	-	Ephédrine et cristalloïde	4,4	30	Disparition des signes cutanés et de l'hypotension en 1 min
29	52 – F	Réséction d'une tumeur rectale	0,6	2 min	III	3 min	6 mg en doses répétées + perfusion continue (0,5 mg·h ⁻¹)	Cristalloïde et colloïde	12	20	Sevrage complet de l'adrénaline 60 min après l'arrivée en réanimation

* Un autre cas positif est rapporté dans la revue Masui, publiée en japonais.³⁰ Seul le résumé était accessible, il n'est donc pas présenté dans ce tableau** Grade I: érythème, urticaire avec ou sans angioedème; grade II: signes cutanéomuqueux ± hypotension ± tachycardie ± dyspnée ± troubles gastro-intestinaux; grade III: collapsus cardio-vasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes cutanéomuqueux ± troubles gastro-intestinaux; grade IV: arrêt cardiaque⁴⁰

montrant une efficacité ont été soumis à publication. Par ailleurs, les experts évaluant ces manuscrits n'ont pas eu accès aux données sources comme cela peut-être désormais le cas pour les essais contrôlés. La confiance que les rédacteurs en chef des revues médicales témoignent envers celles et ceux qui soumettent des cas cliniques doit donc être forte, alors même que des données modifiées ou mêmes fabriquées d'essais cliniques contrôlés sont parfois soumises à publication pour être acceptées puis finalement retirées.¹⁸ Certaines revues ont ainsi renoncé à publier les cas cliniques.¹⁹ Pourtant ces cas rapportés ont au minimum une valeur informative à défaut d'être contrôlés et vérifiables. Leur publication successive peut-elle inciter à s'interroger, voire à modifier nos pratiques? Prenons l'exemple de l'efficacité des émulsions lipidiques dans le traitement des manifestations cliniques graves de surdosage aux anesthésiques locaux. C'est sur la base de cas cliniques²⁰ rapportant leur efficacité qu'aujourd'hui leur emploi est implémenté dans nos recommandations cliniques avec un niveau de preuve finalement faible.²¹ Là encore les mécanismes qui gouvernent cet effet positif des émulsions lipidiques sur les signes cliniques d'intoxication aiguë aux anesthésiques locaux sont complexes et partiellement éludés. Pour autant nous n'avons toujours pas d'essai clinique contrôlé ayant démontré leur efficacité par rapport à un autre traitement ou son placebo. Alors que peut-on déduire en pratique de ces cas cliniques publiés montrant une efficacité du sugammadex pour atténuer, voire corriger, les manifestations hémodynamiques et/ou respiratoires de réactions anaphylactiques observées après l'administration de rocuronium (Tableau)? Devons-nous changer nos pratiques et recommander son usage dans ces situations d'urgence pouvant mettre en jeu le pronostic vital? Le traitement de première intention à mettre en œuvre sans délai reste bien entendu l'adrénaline à dose titrée.³ Mais parallèlement à ce traitement symptomatique et comme le suggère Conte *et al.*,¹¹ précédés par d'autres (Tableau), l'administration très précoce de sugammadex à dose élevée pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique destinée à diminuer rapidement la fraction libre de rocuronium lors de la survenue de manifestations anaphylactiques graves observées après son administration. Le rapport bénéfice-risque de cette stratégie semble favorable dans une situation pouvant menacer le pronostic vital.⁴ Enfin, pour être complet il faut mentionner que le sugammadex est également susceptible d'induire des réactions allergiques.²²⁻²⁴ Comme quoi rien n'est simple.

Au total, les cas cliniques restent une source potentielle d'amélioration de nos pratiques et méritent encore l'attention des éditeurs en chef des revues médicales pour les publier, notamment quand il s'agit de rapporter un effet adverse ou positif inattendu d'un médicament, particulièrement pour les plus récents d'entre eux.

Conflicts of interest Benoît Plaud has received consulting fees from MSD^{TM} France, and MSD^{TM} International. He also took part in the clinical development of sugammadex (Bridion®).

Liens d'intérêt Benoît Plaud est un consultant rémunéré par MSD^{TM} France et MSD^{TM} International et a participé au développement clinique du sugammadex (Bridion®).

References

1. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, *et al.* Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am* 2010; 94: 761-89.
2. Mertes PM, Karila C, Demoly P, *et al.* What is the reality of anaphylactoid reactions during anaesthesia? Classification, prevalence, clinical features, drugs involved and morbidity and mortality (French). *Ann Fr Anesth Reanim* 2011; 30: 223-39.
3. Longrois D, Lejus C, Constant I, Bruyere M, Mertes PM. Treatment of hypersensitivity reactions and anaphylactic shock occurring during anaesthesia (French). *Ann Fr Anesth Reanim* 2011; 30: 312-22.
4. Axon AD, Hunter JM. Editorial III: Anaphylaxis and anaesthesia—all clear now? *Br J Anaesth* 2004; 93: 501-4.
5. Ljungstrom KG, Renck H, Hedin H, Richter W, Wiholm BE. Hapten inhibition and dextran anaphylaxis. *Anaesthesia* 1988; 43: 729-32.
6. Berg EM, Fasting S, Sellevold OF. Serious complications with dextran-70 despite hapten prophylaxis. Is it best avoided prior to delivery? *Anaesthesia* 1991; 46: 1033-5.
7. Duvaldestin P, Plaud B. Sugammadex in anesthesia practice. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2759-71.
8. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003; 99: 632-7.
9. McDonnell NJ, Pavy TJ, Green LK, Platt PR. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth* 2011; 106: 199-201.
10. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW, Beloucif S. Case scenario: bronchospasm during anesthetic induction? *Anesthesiology* 2011; 114: 1200-10.
11. Conte B, Zoric L, Bonada G, Debaene B, Ripart J. Reversal of a rocuronium-induced grade IV anaphylaxis via early injection of a large dose of sugammadex. *Can J Anesth* 2014; 61: this issue. DOI:10.1007/s12630-014-0148-3
12. Barthel F, Stojeba N, Lyons G, Biermann C, Diemunsch P. Sugammadex in rocuronium anaphylaxis: dose matters. *Br J Anaesth* 2012; 109: 646-7.
13. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, *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.
14. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerckamp H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2007; 107: 239-44.
15. Pühringer FK, Rex C, Sielenkamper AW, *et al.* Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology* 2008; 109: 188-97.
16. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with

- spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009; 110: 1020-5.
17. *Sorensen MK, Breilau C, Gatke MR, Sorensen AM, Rasmussen LS.* Rapid sequence induction and intubation with rocuronium-sugammadex compared with succinylcholine: a randomized trial. *Br J Anaesth* 2012; 108: 682-9.
  18. *Miller DR.* Retraction of articles written by Dr. Yoshitaka Fujii. *Can J Anesth* 2012; 59: 1081-8.
  19. *Eisenach JC.* Case reports are leaving anesthesiology, but not the specialty. *Anesthesiology* 2013; 118: 479-80.
  20. *Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB.* Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006; 105: 217-8.
  21. *Weinberg GL.* Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* 2012; 117: 180-7.
  22. *Menendez-Ozcoidi L, Ortiz-Gomez JR, Olaguibel-Ribero JM, Salvador-Bravo MJ.* Allergy to low dose sugammadex. *Anaesthesia* 2011; 66: 217-9.
  23. *Tokuwaka J, Takahashi S, Tanaka M.* Anaphylaxis after sugammadex administration. *Can J Anesth* 2013; 60: 733-4.
  24. *Godai K, Hasegawa-Moriyama M, Kuniyoshi T, et al.* Three cases of suspected sugammadex-induced hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2012; 109: 216-8.
  25. *Funnell AE, Griffiths J, Hodzovic I.* A further case of rocuronium-induced anaphylaxis treated with sugammadex. *Br J Anaesth* 2011; 107: 275-6.
  26. *Motamed C, Baguenard P, Bourgain JL.* Possible mitigation of rocuronium-induced anaphylaxis after administration of sugammadex. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012; 28: 127-8.
  27. *Raft J, Leclercq M, Longrois D, Meistelman C.* Fast recovery of haemodynamic and ventilatory functions after sugammadex bolus following rocuronium-induced anaphylactic shock refractory to conventional treatment (French). *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31: 158-61.
  28. *Kawano T, Tamura T, Hamaguchi M, Yatabe T, Yamashita K, Yokoyama M.* Successful management of rocuronium-induced anaphylactic reactions with sugammadex: a case report. *J Clin Anesth* 2012; 24: 62-4.
  29. *Badaoui R, Popov I, Dupont H.* A case of rocuronium-induced anaphylactic shock, improved by sugammadex (French). *Can J Anesth* 2012; 59: 909-10.
  30. *Ishikawa T, Kawanoue N, Minami E, et al.* A case of rocuronium-induced anaphylactic shock successfully treated with sugammadex (Japanese). *Masui* 2013; 62: 1230-2.