

Prévention du risque allergique peranesthésique (1)

Paul Michel MERTES¹ et Jean Marc MALINOVSKY²

¹ Service d'Anesthésie-Réanimation, INSERM U961, Hôpital Central
CHU de Nancy, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
54035 Nancy cedex, France

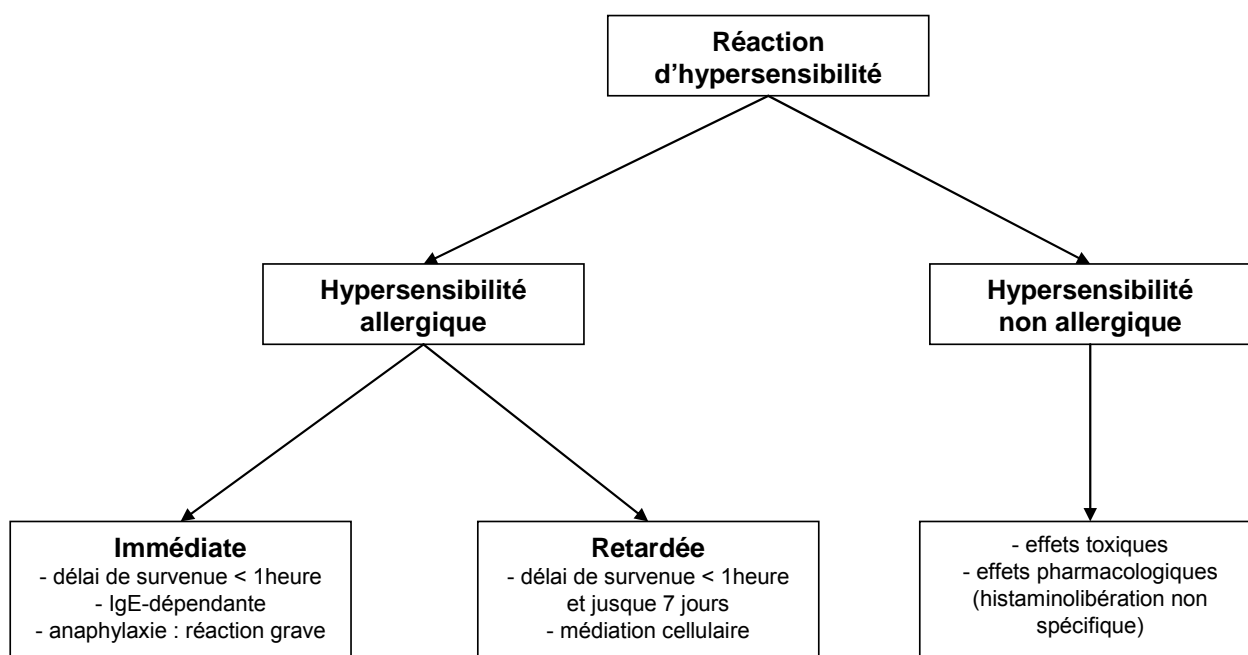
² Service d'Anesthésie-réanimation, pôle URAD, Hôpital Maison-Blanche
CHU de Reims, 45 rue Cognacq Jay
54092 Reims, France

1. Définitions

La classification des réactions d'hypersensibilité a été revue par l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (EAACI) (2). Elle définit les éléments nosologiques suivants :

- a. Les réactions d'hypersensibilité immédiates peuvent être allergiques (habituellement liées à la présence d'IgE spécifiques, parfois à d'IgG) ou non allergiques (anciennement réactions anaphylactoïdes, parmi lesquelles figurent les réactions d'histaminolibération non spécifique). Les réactions d'hypersensibilité retardées allergiques qui surviennent après un intervalle libre excédant 1 à 2 heures, et correspondant à une réaction à médiation cellulaire.
- b. Anaphylaxie ou réaction anaphylactique : terme réservé à une réaction grave d'hypersensibilité immédiate allergique ou non allergique.
- c. Atopie : susceptibilité anormale d'un organisme à synthétiser des IgE spécifiques contre des antigènes naturels de l'environnement introduits par voie naturelle (asthme allergique aux pollens, allergie alimentaire, allergie au latex).

Figure 1 : Classification des réactions d'hypersensibilité selon l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI)



Question 1

Quelle est la réalité du risque d'hypersensibilité allergique en anesthésie ? Quelles sont les substances responsables ? (3)

Les réactions d'hypersensibilité immédiate survenant durant la période périopératoire sont rares. Dans 60 % des cas elles correspondent à un mécanisme allergique IgE-dépendant (réaction d'hypersensibilité immédiate allergique). L'incidence de ces réactions varie selon les pays de 1 pour 10.000 à 1 pour 20.000 anesthésies. Elle a récemment été évaluée en France, sur une période de 8 ans, à partir d'une étude combinant les données du réseau du GERAP (Groupe d'Etude des Réactions Anaphylactoïdes Périopératoires), de la pharmacovigilance nationale française, l'activité anesthésique étant estimée à partir des données de la base INSERM. L'incidence estimée est de 100,6 [76,2-125,3] par million d'anesthésies. Il existe une nette prédominance féminine (incidence estimée : femme : 154,9 [117,2– 93,1] versus homme : 55,4 [42,0 – 69,0]), toutes substances responsables confondues. En France, les réactions allergiques immédiates aux curares représentent environ 60 % des cas, suivies du latex (19 %), des antibiotiques (13 %) et des colloïdes (3,5 %). L'allergie aux anesthésiques locaux apparaît exceptionnelle compte tenu de la fréquence d'utilisation de ces produits. Aucune réaction anaphylactique n'a été publiée avec les anesthésiques halogénés. D'autres substances peuvent induire une anaphylaxie en cours d'anesthésie : aprotinine, chlorhexidine, protamine, papaine, héparine, bleu patenté, bleu de méthylène...

L'incidence de l'anaphylaxie aux curares varie selon les pays. Elle a été estimée à 184,0 [139,3-229,7] en France (femme : 250,9 [189,8-312,9] versus homme : 105,5 [79,7-132,0]). Cette incidence a été estimée à 1 pour 5.200 en Norvège. Tous les curares peuvent être à l'origine de réactions d'hypersensibilité immédiate. Les curares le plus fréquemment impliqués dans la réaction immédiate allergique sont le suxaméthonium et

le rocuronium. Une sensibilisation croisée entre différents curares est possible.

Les substances potentiellement responsables de chocs anaphylactiques chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte mais l'allergène le plus fréquemment en cause est le latex, en particulier chez l'enfant multi-opéré et porteur de Spina Bifida, ce qui justifie la mise en place d'une stratégie de prévention primaire de la sensibilisation au latex.

Les réactions d'hypersensibilité non immédiates impliquant les produits d'anesthésie sont peu fréquentes. Elles sont principalement décrites avec les anesthésiques locaux, les antibiotiques, les antiseptiques, les héparines et les produits de contraste iodés ou gadoliniques. Une utilisation excessive des hypnotiques allonge la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation [9], augmente l'incidence des pneumopathies nosocomiales [10], et expose le patient au risque d'un syndrome de sevrage [11] et d'une confusion mentale [12]. Pour l'essentiel, ces conséquences sont prévenues par l'utilisation de protocoles écrits permettant une évaluation systématique et régulière du niveau de vigilance des patients.

Question 2

Comment reconnaître cliniquement une réaction d'hypersensibilité immédiate ?

Les signes cliniques ne sont pas toujours au complet et peuvent prendre des masques trompeurs. Ils associent de manière variable des signes cutanéomuqueux, cardiovasculaires, respiratoires, digestifs. L'absence de signes cutanéomuqueux n'exclut pas le diagnostic.

Les manifestations cliniques sont décrites suivant 4 grades de gravité croissante adaptés de la classification de Ring et Messmer.

Tableau 1

Score de gravité des manifestations cliniques au cours des réactions d'hypersensibilité immédiates.

I	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème
II	Atteinte multiviscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension artérielle (chute systolique > 30 %) et tachycardie (> 30 %), hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)
III	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique = collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.
IV	Arrêt circulatoire et/ou respiratoire

La symptomatologie est de survenue immédiate après l'injection des médicaments de l'induction anesthésique, mais peut être de survenue tardive (jusqu'à plus d'une heure) si les substances telles que le latex ou les colorants sont responsables.

Question 3

Diagnostic étiologique d'une réaction d'hypersensibilité de type immédiat. (4, 5)

Tout patient présentant une réaction d'hypersensibilité immédiate au cours de la période péri-opératoire doit bénéficier d'une investigation immédiate et à distance pour déterminer le type de réaction (IgE-dépendante ou non), l'agent causal est recherché, le cas échéant, une sensibilisation croisée. Le diagnostic est fondé sur une triade associant une symptomatologie clinique évocatrice, la mesure des concentrations plasmatiques de médiateurs (histamine, tryptase) au moment de la réaction, et la réalisation d'un bilan allergologique spécialisé, réalisé le plus rapidement possible, en respectant un intervalle libre de 4 à 6 semaines après la réaction.

L'anesthésiste-réanimateur doit s'assurer de la mise en œuvre des investigations en partenariat avec une consultation d'allergo-anesthésie. Il doit informer le patient sur la nature de la réaction peranesthésique, et sur la nécessité absolue de réaliser un bilan allergologique. La remise d'un courrier détaillé et d'une carte d'allergie provisoire est recommandée. Le médecin anesthésiste doit également déclarer l'accident au Centre Régional de Pharmacovigilance si un médicament est suspecté, ou un responsable de la matériovigilance de l'établissement si le latex est suspecté.

Bilan biologique immédiat : des examens biologiques immédiats utiles au diagnostic étiologique doivent être demandés en cas de réaction d'hypersensibilité péri-opératoire.

- *Dosage de la tryptase sérique* : l'augmentation franche de la concentration de tryptase sérique supérieure à $25 \mu\text{g.L}^{-1}$ est en faveur du mécanisme immunologique IgE-dépendant. Les concentrations sont normales ou peu augmentées dans les réactions cutanéomuqueuses (grade I) et les réactions systémiques modérées (grade II). Les délais optimaux de prélèvements sont de 15 à 60 minutes pour les grades I et II, 30 minutes à 2 heures pour les grades III et IV. La positivité excède souvent 6 heures pour les grades de sévérité élevés. Du fait de l'importante dispersion des valeurs normales d'un individu à l'autre, un échantillon à distance de la réaction est nécessaire pour interpréter les faibles augmentations.
- *Dosage de l'histamine plasmatique* : la mise en évidence d'une concentration d'histamine augmentée dans le plasma peut être due à un mécanisme d'hypersensibilité immédiate allergique ou non allergique, activant exclusivement les basophiles. Le pic d'histamine est observé dès la première minute qui suit la réaction. Le pic est d'autant plus élevé que la réaction est grave. La demi-vie d'élimination est ensuite de 15 à 20 minutes. Le dosage du taux d'histamine plasmatique doit donc être effectué le plus précocement possible après le début de la réaction, surtout en cas de réaction peu sévère. Il est possible de conserver le sang total une nuit à 4°C ou 2 heures à température ambiante. Il ne faut pas réaliser de dosage de l'histamine plasmatique dans les situations cliniques qui sont associées à des faux-négatifs : femmes enceintes à partir du 2^{ème} semestre de gestation et patients recevant de l'héparine.

Tests sérologiques : la recherche d'IgE spécifiques dans le sérum du patient concerne principalement l'ammonium quaternaire (curares, le thiopental, le latex, les bêta-lactamines et la chlorhexidine). Il est possible de rechercher ces IgE anti-médicaments dans le cadre du bilan d'une réaction d'hypersensibilité immédiate ou pour interpréter des

tests cutanés négatifs en présence de signes cliniques évocateurs de réactions d'hypersensibilité immédiate. On peut rechercher les IgE anti-ammonium quaternaire au décours immédiat de la réaction ou lors du bilan d'allergo-anesthésie réalisé à distance.

Modalités de prélèvement : les dosages d'histamine nécessitent un prélèvement sanguin de 5 mL sur tube EDTA. Les dosages de tryptase peuvent être réalisés sur tube sec ou EDTA. Le dosage des IgE se fait sur un tube sec de 7 mL. Les tubes doivent être transmis au laboratoire local dans les 2 heures. En cas d'impossibilité, ils peuvent être conservés au réfrigérateur à +4°C pendant 12 heures au maximum.

Tableau 2. Modes et temps de prélèvements sanguins pour les dosages d'histamine, de tryptase et d'IgE anti-ammonium quaternaire

Dosages	Tube	Prélèvement < 30 min	Prélèvement 1 à 2h	Prélèvement > 24 h
Histamine	EDTA	+	(+)	
Tryptase	EDTA/sec	+	+	+
IgE anti-AQ	Sec	+	(+)	(+)

† : recommandé ; (+) : si non réalisé au moment de la réaction

Tests cutanés : les tests cutanés, prick-tests et intradermoréactions (sur la référence pour les diagnostics des allergies IgE-dépendantes). Ces tests doivent être réalisés par un médecin allergologue rompu aux techniques de l'allergie médicamenteuse. Ces tests cutanés sont pratiqués et ne peuvent être interprétés qu'en fonction des renseignements cliniques chronologiques et détaillés fournis par l'anesthésiste, idéalement accompagnés d'une copie de la feuille d'anesthésie et de la feuille de salle de surveillance post-interventionnelle, ainsi que du résultat des dosages de tryptase et d'histamine pratiqués au décours de la réaction. Pour réaliser ces tests cutanés, il faut obtenir le consentement éclairé du patient, et arrêter quelques jours auparavant les médicaments connus pour inhiber la réactivité cutanée (par exemple les anti-histaminiques et les psychotropes). La grossesse, le jeune âge, ou un traitement par bêta-bloquants (souvent en ce qui concerne les bêta-lactamines), corticoïdes ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne constituent pas une contre-indication à la réalisation des tests cutanés. Il est recommandé de réaliser les tests cutanés avec les médicaments du protocole anesthésique, le latex et les autres médicaments ou produits administrés en période péri-anesthésique. Le choix des médicaments à tester se fera par le binôme médecin-allergologue/médecin anesthésiste lors de la consultation d'allergo-anesthésie.

Tableau 3

Concentrations normalement non réactives des agents anesthésiques.

Solutions commerciales			Prick-tests		Tests intradermiques	
DCI	Nom commercial	C (mg mL ⁻¹)	Dilution	CM (mg mL ⁻¹)	Dilution	CM (µg mL ⁻¹)
Atracurium	Tracrium [®]	10	1/10	1	1/1000	10
Cis-atracurium	Nimbex [®]	2	Non dilué	2	1/100	20
Mivacurium	Mivacron [®]	2	1/10	0,2	1/1000	2
Pancuronium	Pavulon [®]	2	Non dilué	2	1/10	200
Rocuronium	Esmeron [®]	10	Non dilué	10	1/200	50
Suxaméthonium	Célocurine-klorid [®]	50	1/5	10	1/500	100
Vécuronium	Norcuron	4	Non dilué	4	1/10	400
Étomidate	Hypnomidate [®] , Étomidate [®] , Lipuro [®]	2	Non dilué	2	1/10	200
Midazolam	Hypnovel [®]	5	Non dilué	5	1/10	400
Propofol	Diprivan [®]	10	Non dilué	10	1/10	1000
Thiopental	Nesdonal [®]	25	Non dilué	25	1/100	250
Kétamine	Ketalar [®]	100	1/10	10	1/100	1000
Alfentanil	Rapifen [®]	0,5	Non dilué	0,5	1/10	50
Fentanyl	Fentanyl [®]	0,05	Non dilué	0,05	1/10	5
Morphine	Morphine [®]	10	1/10	1	1/1000	10
Rémifentanil	Ultiva [®]	0,05	Non dilué	0,05	1/10	5
Sufentanil	Sufentanyl [®]	0,005	Non dilué	0,005	1/10	0,5
Bupivacaïne	Marcaïne [®]	2,5	Non dilué	2,5	1/10	250
Lidocaïne	Xylocaïne [®]	10	Non dilué	10	1/10	1000
Mépivacaïne	Carbocaïne [®]	10	Non dilué	10	1/10	1000
Ropivacaïne	Naropéine [®]	2	Non dilué	2	1/10	200

DCI : dénomination commune internationale ; C : concentration ; CM : concentration maximale.

Tableau 4

Concentrations normalement non réactives des antiseptiques et colorants.

DCI	C(mg mL ⁻¹)	Prick-tests		Tests intradermiques	
		Dilution	CM (mg mL ⁻¹)	Dilution	CM (µ mL ⁻¹)
<i>Antiseptiques</i>					
Chlorhexidine aqueuse non colorée	0,5	Non dilué	0,5	1/10	50
Povidone iodée aqueuse	100	Non dilué	10	1/10	10 000
<i>Colorants</i>					
Bleu patenté	25	Non dilué	25	1/10	2500
Bleu de méthylène (chlorure de méthylthionine)	10	Non dilué	10	1/100	100

Pour les tests intradermiques aux colorants risque de tatouage persistant plusieurs mois. DCI : dénomination commerciale internationale ; C : concentration ; CM : concentration maximale.

Question 4

Existe-t-il des facteurs de risque d'une réaction d'hypersensibilité immédiate périopératoire ? (6)

Cinq groupes à risque ont été identifiés :

Patients à risque de réaction d'hypersensibilité

- Patients dont le diagnostic d'allergie à un des médicaments ou produits susceptibles d'être administrés pour l'anesthésie a été établi par un bilan allergologique préalable.
- Patients ayant manifesté des signes cliniques évocateurs d'une allergie lors d'une précédente anesthésie.
- Patients ayant présenté des manifestations cliniques d'allergie lors d'une exposition au latex (NP2), quelles que soient les circonstances d'exposition.
- Enfants multi-opérés, notamment pour spina bifida ou myéломéningocèle, en raison de la fréquence importante de la sensibilisation au latex (NP1) et de l'incidence élevée de réactions d'hypersensibilité immédiate au latex chez ces patients (NP1).
- Patients ayant présenté des manifestations cliniques à l'ingestion d'avocat, kiwi, banane, châtaigne, sarrasin, etc., ou lors d'exposition au Ficus benjamina en raison de la fréquence élevée de sensibilisation croisée entre ces aliments ou plantes et le latex (NP2).

Situations particulières (7)

- Allergie alimentaire à l'œuf ou au soja : l'utilisation de propofol est possible chez les sujets allergiques à l'œuf ou au soja.
- Allergie aux fruits de mer et au poisson : l'allergène en cause n'étant pas l'iode, les médicaments et badigeons iodés ne sont pas contre-indiqués.

Question 5

Comment traiter une réaction d'hypersensibilité immédiate survenant en cours d'anesthésie ? (8)

Les recommandations pour le traitement des réactions d'hypersensibilité immédiate ne doivent pas être conçues comme un schéma rigide. Ce traitement doit être adapté à la gravité clinique, aux antécédents du patient, au traitement en cours et à la réponse au traitement d'urgence.

Il convient d'arrêter l'administration des produits suspectés. A cet égard, un cas clinique récemment rapporté suggère la possibilité d'utiliser du Suggamadex en cas d'allergie suspectée au rocuronium, et de résistance à un traitement classique.

En cas de réaction sévère (grade II ou III), le traitement fait appel à l'administration rapide d'Adrénaline et à un remplissage :

- Adrénaline par voie intraveineuse par bolus à doses titrées : la dose initiale dépend de la sévérité de l'hypotension (10 à 20 µg pour les grades II ; 100 à 200 µg pour les grades III), et doit être répétée toutes les 1 à 2 minutes jusqu'à restauration d'une pression artérielle suffisante (PAM = 60 mm Hg).

En cas d'efficacité insuffisante, les doses doivent être augmentées de façon rapidement croissante. Une perfusion intraveineuse à la dose de 0,05 à 0,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ peut éviter d'avoir à répéter les bolus d'adrénaline. En l'absence de voie veineuse efficace, la voie intramusculaire peut être utilisée (0,3 à 0,5 mg), à répéter après 5 à 10 min, en fonction des effets hémodynamiques. Dans les mêmes circonstances, la voie intratrachéale peut être utilisée chez le patient intubé, en sachant que seul un tiers de la dose parvient dans la circulation systémique.

- Remplissage vasculaire rapide par cristalloïdes isotoniques : les colloïdes sont substitués aux cristalloïdes lorsque le volume de ces derniers dépasse 30 ml.kg^{-1} , en évitant les produits suspectés être à l'origine de l'accident.
- Chez les patients traités par β -bloquants, il peut être nécessaire d'augmenter rapidement les doses d'adrénaline : le premier bolus est de 100 μg , suivi, en cas d'inefficacité, par 1 mg, voire 5 mg, à 1 ou 2 min d'intervalle. En cas d'inefficacité, le glucagon peut être proposé (1 à 2 mg par voie intraveineuse, à renouveler toutes les 5 min). Une perfusion continue de glucagon peut être utilisée (5-15 $\mu\text{g.min}^{-1}$ ou 0,3-1 mg.h^{-1}).
- En cas d'hypotension réfractaire à de fortes doses d'adrénaline, divers autres médicaments vasoconstricteurs ont été proposés, notamment la noradrénaline (à partir de 0,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) ou les autres α -agonistes, ou la terlipressine à la dose de 2 mg en bolus (la vasopressine n'étant pas commercialisée en France).
- En cas d'arrêt cardiaque (grade IV), les recommandations nationales de prise en charge de l'arrêt cardiaque s'appliquent.

Particularités chez la femme enceinte : les particularités de la réanimation du choc anaphylactique s'appliquent à la femme enceinte. Notamment il faut utiliser l'Adrénaline selon les mêmes modalités qu'en dehors de la grossesse. Il est possible d'utiliser les solutés de type hydroxyéthylamidon pour le remplissage vasculaire. Il faut envisager l'extraction fœtale dès la 25^{ème} semaine d'aménorrhée par césarienne après 5 minutes d'inefficacité circulatoire malgré une réanimation bien conduite pour améliorer la réanimation maternelle.

Particularités chez l'enfant : pour les réactions anaphylactiques de grade 2 et 3, en l'absence de données concernant la dose d'adrénaline à administrer, il est recommandé d'adapter les doses à la réponse hémodynamique en réalisant une titration jusqu'à restauration d'un niveau normal de pression artérielle en fonction de l'âge (NP4). Une dose de 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ peut être suffisante, des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires (5 à 10 $\mu\text{g.kg}^{-1}$). Une pression artérielle systolique < 70 mmHg entre 1 et 12 mois, 70 + 2 fois l'âge (en années) entre 1 et 10 ans, et 90 mmHg au-delà de 10 ans, traduit une hypotension. Le remplissage vasculaire est réalisé avec des cristalloïdes, à raison de 20 ml.kg^{-1} puis de colloïdes (10 ml.kg^{-1}). Une dose cumulée de 60 ml.kg^{-1} peut être nécessaire.

1. Société française d'anesthésie et de réanimation, Société française d'allergologie. Prévention du risque allergique peranesthésique. Texte court. [Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:212-22.](#)
2. Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, Van Cauwenberge P, Van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. [Allergy 2001;56:813-24.](#)
3. Mertes PM, Karila C, Demoly P, Auroy Y, Ponvert C, Lucas MM, Malinovsky JM. 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.](#)
4. Laroche D, Debaene B. Moyens diagnostiques des réactions immédiates. [Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:280-93.](#)
5. Lavaud F, Mouton C, Ponvert C. Les tests cutanés dans le bilan diagnostique des réactions d'hypersensibilité peranesthésiques. [Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:264-79.](#)
6. Malinovsky JM, Lavaud F, Demoly P, Mertes PM, Plaud B. Prévention du risque allergique. Choix de la technique et des agents anesthésiques. [Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:305-11.](#)
7. Moneret-Vautrin DA, Codreanu F, Drouet M, Plaud B, Karila C, Valfrey J, Debaene B, Malinovsky JM, Mertes JM. Conduite à tenir de l'anesthésiste en cas de réaction médicamenteuse antérieure. [Ann Fr Anesth Reanim;30:246-63.](#)
8. 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.](#)