

Choc anaphylactique lors de l'utilisation de l'aprotinine à fortes doses en chirurgie cardiaque

Anaphylactic shock during use of high-dose aprotinin in cardiac surgery

C. COTTINEAU *, X. MOREAU *, M. DROUET ***, J.L. DE BRUX **, O. BRENET *, A. DELHUMEAU *

* Département d'Anesthésie-Réanimation,

** Service de Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique,

*** Laboratoire d'Immunologie-Allergologie, CHU, 49033 Angers Cedex 01

RÉSUMÉ : La réutilisation peropératoire d'aprotinine, chez un patient de 77 ans, admis pour un remplacement valvulaire mitral, au 46^e jour postopératoire d'une plastie mitrale, est à l'origine d'un état de choc anaphylactoïde grave. L'analyse de cette observation confirme l'histaminolibération immédiate. Le diagnostic de présomption vis-à-vis de l'aprotinine repose sur les circonstances de survenue, le contact antérieur et la positivité des tests cutanés. En revanche, le mécanisme de cet accident allergique n'est pas démontré. Cette molécule possède les bases structurales de l'antigénicité des protéines naturelles ; la production d'anticorps anti-aprotinine de type IgE, après utilisation répétée chez l'homme, a été rapportée. Les réactions allergiques de l'aprotinine ont jusqu'alors été considérées comme exceptionnelles (moins de 1 %). Depuis 1987, l'aprotinine est utilisée, à haute dose, en chirurgie cardiaque, pour réduire le saignement périopératoire. Cet aspect bénéfique ne doit pas faire oublier le risque immunogène de cette protéine hétérologue. Aussi convient-il de respecter certaines précautions d'utilisation et d'administration de l'aprotinine en chirurgie cardiaque.

Mots-clés : ALLERGIE : choc anaphylactique peropératoire ; CHIRURGIE : cardiaque ; COMPLICATION : choc anaphylactique ; SANG : aprotinine.

INTRODUCTION

L'utilisation de l'aprotinine, antifibrinolytique naturel, en chirurgie cardiaque s'inscrit dans le cadre de la politique d'économie de sang : réduire les pertes hémorragiques périopératoires, afin de diminuer le recours à la transfusion homologue [13, 14]. Cependant, l'aprotinine, protéine hétérologue, expose au risque de complications anaphylactoïdes. Si ces complications sont exceptionnelles [6, 8, 11], leurs manifestations peuvent compromettre le pronostic d'un patient dont la fonction cardiaque est altérée, comme en témoigne l'observation rapportée.

OBSERVATION

Une plastie mitrale et une plastie tricuspide, associées à un double pontage aortocoronarien veineux, avaient été réalisées, en décembre 1991, chez un homme de 77 ans (83 kg, 168 cm). Le

patient avait reçu, au cours de cette intervention, 2 500 UPHE d'aprotinine (Antagosan®). Les pertes hémorragiques postopératoires avaient été estimées à 1 090 ml ; il n'y avait pas eu de transfusion homologue. En raison de la reconstitution de l'insuffisance mitrale à l'origine d'une insuffisance cardiaque décompensée (stade IV de la NYHA), il était adressé, de nouveau, au 46^e jour postopératoire pour un remplacement valvulaire mitral, en urgence. Il recevait une administration continue de dobutamine.

L'anesthésie générale était induite sous perfusion de dobutamine ($10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) en associant kétamine ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), midazolam (1 mg), bromure de pancuronium ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), fentanyl ($3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$). L'antibioprophylaxie associait le céfamandole et la nétilmicine. L'intubation trachéale était réalisée avec une sonde à ballonnet à basse pression, Portex blue line. La tolérance hémodynamique était correcte : stabilité de la fréquence cardiaque ($98 \text{ b} \cdot \text{min}^{-1}$), de la SpO_2 (100 %), de la pression artérielle systolique

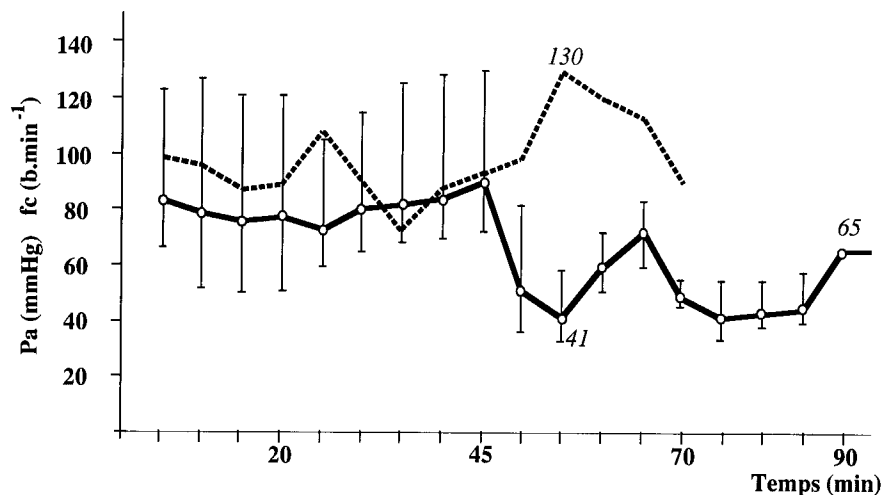


Fig. 1. — Evolution cardiovasculaire et choc anaphylactique à l'aprotinine. t 20 min : induction de l'anesthésie ; t 45 min : perfusion de l'aprotinine ; t 70 min : fibrillation ventriculaire ; t 90 min : circulation extracorporelle.

▬ fréquence cardiaque (b · min⁻¹) ; — pression artérielle moyenne (mmHg) ; les valeurs des pressions artérielles systolique et diastolique (mmHg) sont représentées par les extrémités des barres verticales.

($P_{a_{sys}} = 118$ mmHg), de la pression artérielle pulmonaire moyenne ($\bar{P}_{pa} = 24$ mmHg). Vingt minutes après l'induction de l'anesthésie et avant l'incision chirurgicale, une perfusion de 250 UPhE d'aprotinine était débutée au rythme de $10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$. A l'issue de celle-ci (50 ml), l'état du patient se dégradait brutalement avec un collapsus cardiovasculaire ($P_{a_{sys}} = 58$ mmHg), une tachycardie sinusale ($f_c = 133 \text{ b} \cdot \text{min}^{-1}$) et un bronchospasme ; dans le même temps, un érythème diffus, intense, généralisé, associé à un œdème palpébral, s'installait (fig. 1). L'administration d'aprotinine était arrêtée. L'adrénaline était prescrite sous forme de deux injections intraveineuses de 1 mg, puis relayée en administration continue ($1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) et associée à 120 mg de méthylprednisolone ($1,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). Très rapidement, la pression artérielle systolique s'améliorait (85 mmHg) ; le bronchospasme et l'érythème s'atténuaient.

Au cours de la dissection rétrosternale, survenait une fibrillation ventriculaire, non réduite par deux chocs électriques externes et l'administration de lidocaïne. Le massage cardiaque permettait d'obtenir une pression artérielle moyenne supérieure à 40 mmHg, pendant le temps nécessaire pour réaliser la canulation des deux vaisseaux fémoraux droits. Dès lors, sous CEC, la dissection péricardique était reprise ; puis, après la canulation des veines caves et la réalisation d'une hypothermie à 20°C , une bioprothèse mitrale était mise en place. Le sevrage de la CEC était possible après une période d'assistance circulatoire de 45 min et l'administration de catécholamines (adrénaline et dobutamine). L'examen neurologique était normal à la levée de la sédation, à la sixième heure postopératoire. Les pertes hémorragiques

postopératoires étaient estimées à 3 650 ml. L'exploration de la coagulation montrait l'effondrement des facteurs du complexe prothrombinique (11 %).

Les prélèvements biologiques étaient réalisés à la quinzième minute après le début de l'état de choc et avant le départ en CEC. Le dosage radioimmunologique de l'histamine plasmatique (RIA histamine, Immunotech, Luminy France) montrait un taux circulant de $33 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ (moyenne inférieure à $1 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$) ; le compte des basophiles était nul, alors qu'il était de $17 \text{ G} \cdot \text{l}^{-1}$ avant l'induction. Le taux des IgE totales (dosage radioimmunologique, Pharmacia cap system) était estimé à $92,5 \text{ kUI} \cdot \text{l}^{-1}$ (moyenne inférieure à $150 \text{ kUI} \cdot \text{l}^{-1}$). Un dosage néphélométrique des fractions C_{3c} et C_4 du complément révélait une discrète consommation de la fraction C_4 ($0,13 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$; moyenne comprise entre 0,2 et $0,5 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$).

Un bilan immunoallergique secondaire était effectué au quatrième mois. Les IgE totales étaient évaluées à $53 \text{ kUI} \cdot \text{l}^{-1}$. L'histaminolibération *in vitro* en présence des médicaments utilisés en période peropératoire, notamment l'aprotinine, était négative ainsi qu'une recherche d'IgE spécifique anti-aprotinine (dosage réalisé par couplage de l'allergène sur gel d'époxysepharose, préparé au laboratoire de biochimie, Faculté de médecine, Nancy). Après un accord éclairé du patient, des tests cutanés étaient réalisés ; le patient ne prenait aucun médicament pouvant interférer avec la réactivité cutanée. Les tests témoins de la réactivité cutanée, pratiqués à l'aide de prick-tests chargés à l'histamine ($1 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$) et la codéine (9 %), étaient positifs (œdème de 10 mm et érythème de 40 mm, pour ces deux témoins). Le prick-test au

chlorure de sodium (solvant de l'Antagosan®) était négatif. Les tests cutanés aux substances utilisées à l'induction de l'anesthésie étaient négatifs en prick-tests et en IDR (10^{-3} à 10^{-1}). Ceux à l'aprotinine étaient positifs en prick-test au produit pur (œdème de 5 mm, érythème de 8 mm) et en IDR 10^{-1} (œdème de 10 mm, érythème de 25 mm).

DISCUSSION

Les signes cliniques, rapportés dans l'observation, associant bronchospasme, collapsus, urticaire généralisée, représentent les manifestations cliniques d'une hypersensibilité immédiate de type I. L'évolution particulièrement grave de cet état de choc peut s'expliquer en partie par l'altération de la fonction cardiaque sous-jacente (cardiopathie décompensée), constituant ainsi un facteur aggravant de la réaction anaphylactoïde. Sur ce terrain, les doses élevées et répétées des catécholamines se sont révélées arythmogènes (fibrillation ventriculaire). L'importance du saignement postopératoire et la perturbation du bilan de coagulation ont plusieurs causes : la reprise chirurgicale précoce, l'état de choc avant la CEC, l'hypothermie, l'assistance circulatoire et la non-utilisation d'antifibrinolytiques.

Le bilan immunoallergique immédiat met en évidence l'histaminolibération. L'histamine plasmatique est élevée et les basophiles circulants sont dégranulés. Or, l'histamine plasmatique est le plus sensible des marqueurs biologiques précoces des réactions anaphylactoïdes [9]. Son pic plasmatique se situe dans les dix premières minutes. Cette histaminolibération se manifeste à la fin de la perfusion de 250 UPHe d'aprotinine, à distance de l'induction de l'anesthésie générale (intervalle libre net de 20 min) et avant l'incision chirurgicale. La chronologie des événements permet d'écarter toute relation avec les agents anesthésiques intraveineux et le latex (la sonde d'intubation utilisée n'en contient pas) et de retenir le diagnostic de présomption vis-à-vis de l'aprotinine. De plus, il existe un contact antérieur avec cette même molécule, utilisée à haute dose selon le protocole de ROYSTON [13], 46 jours auparavant.

Le bilan immunoallergique secondaire confirme ce diagnostic de présomption ; seuls les tests cutanés à l'aprotinine sont positifs et validés par les résultats des tests témoins. Ces résultats associés à l'état de choc observé font évoquer une réaction anaphylactique ; cependant, la recherche d'IgE anti-aprotinine, après couplage de l'aprotinine à un gel d'époxy-sépharose, est négative. Quant à la consommation discrète de la fraction C4 du complément, non contrôlée par des dosages ultérieurs, elle n'est pas interprétable pour envisager la participation du complément.

Théoriquement, administrée par voie i.v. chez l'homme, l'aprotinine peut induire une réponse

immunitaire (immunogénicité). L'aprotinine est, en effet, une protéine hétérologue, extraite du poumon du bœuf. Elle possède les bases structurales de l'antigénicité des protéines naturelles : copolymères de 58 acides aminés, poids moléculaire = 6 512 daltons, présentation spatiale tertiaire complexe [1, 7]. En 1985, YANAGIHARA et SHIDA [17] ont établi la capacité de l'aprotinine à induire des anticorps spécifiques lors de son utilisation répétée chez les patients traités pour pancréatite aiguë : les anticorps anti-aprotinine étaient de type IgE. SCHULER et coll. [15], en explorant un choc anaphylactique consécutif à l'administration répétée d'aprotinine chez un homme de 25 ans, ont corrélié les tests cutanés positifs à l'aprotinine et la présence d'anticorps anti-aprotinine de type IgE. Ces faits établissent la possibilité d'une réponse immunitaire (antigénicité) lors de l'utilisation répétée de l'aprotinine.

Depuis sa première utilisation en 1953, l'aprotinine a été à l'origine de chocs anaphylactiques rapportés dans la littérature [2, 6, 8, 10, 12, 15]. Ces observations ont insisté sur le caractère évolutif grave de ces chocs. Cependant, leur fréquence n'a jamais été estimée ; seules les réactions allergiques, toutes gravités confondues, ont été estimées exceptionnelles : moins de 1 % [6, 8, 11]. Depuis 1987, l'aprotinine connaît un regain d'engouement en chirurgie cardiaque : réduction des saignements périopératoires et diminution des transfusions sanguines homologues [13, 14]. Cette nouvelle indication n'est pas épargnée par le risque d'accidents anaphylactoïdes ; ainsi BÖHRER et coll. [4] ont rapporté une observation de choc anaphylactoïde chez un enfant âgé de 3 ans et demi lors de l'administration d'aprotinine à haute dose avant une CEC pour fermeture de CIV. Elle pose également le problème de la reprise chirurgicale des patients ayant reçu de l'aprotinine lors d'une intervention chirurgicale cardiaque antérieure.

Afin de prévenir ces complications anaphylactoïdes graves, l'utilisation de l'aprotinine impose certaines précautions. La première consiste à rechercher un contact antérieur avec la molécule. Lors de l'interrogatoire, certains antécédents peuvent orienter cette recherche (antécédent cardiovasculaire, pancréatite aiguë, chirurgie sus-mésocolique...) ; cependant, les indications ont été extrêmement nombreuses et variées [5]. A cette difficulté s'ajoutent la commercialisation de l'aprotinine sous différents noms de spécialités pharmaceutiques et la présence d'aprotinine dans certaines colles biologiques (Fibrogel® et Biocol®). Faut-il réaliser une exploration immunoallergique avant la réadministration de l'aprotinine ? La recherche d'IgE anti-aprotinine, anticorps à vocation cellulaire, n'est pas à effectuer ; elle serait à l'origine de faux négatifs dangereux. Les tests cutanés prédictifs ont été conseillés depuis 1971 [2, 6, 11, 12]. Leur pratique est recommandée chez

les patients ayant été en contact avec l'aprotinine (y compris les colles biologiques) et chez les patients faisant une allergie aux protéines de bœuf (viande, lait, fromage) [16]. Compte tenu des conséquences du résultat de ces tests prédictifs, il convient qu'ils soient effectués par un médecin hautement entraîné à cette pratique, en testant des dilutions croissantes (IDR 10^{-3} à 10^{-1}) et en testant la réactivité cutanée (tests à l'histamine, à la codéine et au solvant).

En fait, la pratique des tests cutanés en chirurgie cardiaque est difficile à mettre en œuvre. Or, la réduction des saignements périopératoires par les antifibrinolytiques n'est pas l'exclusivité de l'aprotinine ; l'administration d'acide tranexamique s'est montrée aussi efficace [3]. Etant donné cette alternative, il conviendrait de discuter le changement d'antifibrinolytique chez les patients ayant reçu de l'aprotinine. De même, la non-utilisation de l'aprotinine en chirurgie cardiaque de première intention autoriserait son administration lors de la reprise chirurgicale plus hémorragique.

Quand l'indication de l'aprotinine est retenue, il convient de respecter deux règles :

— observer la tolérance clinique et hémodynamique dès les premiers millilitres de perfusion de l'aprotinine sur la voie centrale et tout au long de l'administration de la dose charge (1 000 UPhE chez l'adulte). Le respect d'un intervalle libre après l'induction de l'anesthésie générale permet d'obtenir une stabilité hémodynamique chez un patient monitoré [14]. La vitesse de perfusion recommandée pour l'aprotinine est classiquement de $5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$;

— n'introduire l'aprotinine dans le circuit de la CEC qu'après s'être assuré de l'absence de réaction d'intolérance à l'issue de la dose de charge totale.

CONCLUSION

L'aprotinine participe efficacement à la réduction des transfusions homologues en chirurgie cardiaque. Cependant, elle peut être à l'origine d'exceptionnelles complications anaphylactoïdes graves. Aussi, convient-il de rechercher une sensibilisation préalable avant sa réutilisation chez le patient cardiaque.

BIBLIOGRAPHIE

1. BACH JF, LESAVRE P. Antigène et immunogènes (pp 31-48). In : Immunologie. Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1982.
2. BAUER J, FUTTERMAN S, DREILING DA. Anaphylactic shock secondary to initial Trasylol administration. *Am J Gastroenterol*, **56** : 542-544, 1971.
3. BADOUI R, TOQUE Y, QUINTARD JM, GROSSE S, TOUATI G, OSSART M. Comparaison de l'efficacité respective de l'aprotinine et de l'acide tranexamique en chirurgie cardiaque. *Cahiers du CECEC*, **39** : 69-79, 1993.
4. BÖHRER H, BACH A, FLEISCHER F, LANG J. Adverse haemodynamic effects of high-dose aprotinin in a paediatric cardiac surgical patient. *Anaesthesia*, **45** : 853-854, 1990.
5. EMERSON THE. Pharmacology of aprotinin and efficacy during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Drug Rev*, **7** : 127-140, 1989.
6. FREEMAN JG, TURNER GA, VENABLES CW, LATNER AL. Serial use of aprotinin and incidence of allergic reactions. *Curr Med Res Opin*, **8** : 559-561, 1983.
7. FRITZ H, WUNDERER G. Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs. *Arzneim Forsch Drug Res*, **33** : 479-494, 1983.
8. LAFERLA GA, MURRAY WR. Anaphylactic reaction to aprotinin despite negative ocular sensitivity tests. *Br Med J*, **289** : 1176-1177, 1984.
9. LAROCHE D, DUBOIS F, LEFRANÇOIS C, VERGNAUD MC, GÉRARD JL, SOUFARAPIS H, SILLARD B, BRICARD H. Marqueurs biologiques précoces des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. *Ann Fr Anesth Réanim*, **11** : 613-618, 1992.
10. LEVY AH. Unusual reaction to Trasylol. *Can Med Assoc J*, **111** : 1304, 1974.
11. MEYER C, OTTENI F, HOLLENDER LF. A propos d'un cas d'allergie aux inhibiteurs de protéases. *Presse Méd*, **79** : 2495, 1971.
12. PROUD G, CHAMBERLAIN J. Anaphylactic reaction to aprotinin. *Lancet*, **2** : 48-49, 1976.
13. ROYSTON D, BIDSTRUP BP, TAYLOR KM, SAPSFORD RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet*, **2** : 1289-1291, 1987.
14. ROYSTON D. High-dose aprotinin therapy : a review of the first five years' experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, **6** : 76-100, 1992.
15. SCHULER TM, FROSC PJ, ARZA D, WAHL R. Allergie vom Soforttyp. Anaphylaktische Reaktion auf Aprotinin. *Munch Med Wochenschr*, **129** : 816-817, 1987.
16. SIEGEL M, WERNER H. Allergische Pankreatitis bei einer Sensibilisierung gegen Kallikrein - Trypsin - Inaktivator. *Dtsch Med Wochenschr*, **90** : 1712-1716, 1965.
17. YANAGIHARA Y, SHIDA T. Immunological studies on patients who received aprotinin therapy. *Jpn J Allergol*, **34** : 899-904, 1985.

ABSTRACT : A 77-year-old man was admitted for mitral valve replacement, 46 days after a failed conservative mitral surgery where he received high-dose aprotinin. Twenty minutes after induction of anaesthesia, 250 UPh E of aprotinin were infused intravenously ; before the end of this infusion, bronchospasm, systemic hypotension and generalized rash were noted. Immediate treatment included intravenous adrenaline and methylprednisolone ; cardiovascular stability was restored after 10 minutes. Immediate histamine liberation was confirmed by the analysis of the time course of the clinical events, a previous contact and positive skin tests. Aprotinin has the antigenic molecular structure of natural proteins. Since 1987, it is used in cardiac surgery to reduce postoperative blood loss : to prevent serious allergic reactions to aprotinin, it is necessary, in patients known to have had previous aprotinin therapy, to perform skin testing with diluted aprotinin before infusion.