



Épidémiologie des réactions d'hypersensibilité immédiates peranesthésiques chez l'adulte et l'enfant Bilan de huit années d'enquête du Gerap

Epidemiology of perioperative immediate hypersensitivity reactions in children and adults

Summary of an eight-year GERAP survey

P.-M. Mertes^{*}, J.-M. Malinovsky, F. Alla, D. Studnicska, P. Tréchet, M.-C. Laxenaire
les membres du Gerap

Inserm, U 684, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital Central, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy cedex, France

Résumé

Les réactions d'hypersensibilité immédiate, qu'elles soient médiées par les immunoglobulines E (HSI IgE) ou non (HSI non IgE) survenant au cours de l'anesthésie demeurent un sujet de préoccupation majeure. Les auteurs rapportent les données de huit années de surveillance épidémiologique effectuée par le Gerap. Deux mille cinq cent seize patients ayant présenté une réaction clinique évocatrice d'une hypersensibilité immédiate entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2004 ont été inclus dans l'étude. Une réaction non IgE-médiée a été diagnostiquée dans 700 cas (27,82 %), un diagnostic de réaction à médiation IgE ayant été retenu dans 1816 cas (72,18 %). Les agents plus fréquemment incriminés étaient les curares ($n = 1067$, 58,08 %), suivi du latex ($n = 361$, 19,65 %) et des antibiotiques ($n = 236$, 12,85 %). Chez l'enfant, les résultats étaient significativement différents. Le latex étant impliqué dans plus de 50 % des cas, suivi des curares (39 %) et des antibiotiques (10,2 %). Chez l'adulte, les résultats confirment l'existence d'une prédominance féminine, quelque soit le mécanisme de la réaction, cette prédominance n'est pas retrouvée chez l'enfant. Ces résultats confirment la nécessité d'un bilan systématique en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate survenant au cours de l'anesthésie et l'intérêt du développement de centres de consultation spécialisé en allergeo-anesthésie capables d'apporter une aide aux anesthésistes et aux allergologues.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Immediate hypersensitivity reactions occurring during anaesthesia, whether IgE-mediated or non IgE-mediated, remain a major cause of concern. The authors report results from an eight-year survey conducted by the GERAP. From 1 January 1997 to 31 December 2004, 2516 patients who had experienced an immediate hypersensitivity reaction were included in this survey. A non-IgE mediated reaction was diagnosed in 700 cases (27.82%) and an IgE mediated reaction in 1816 cases (72.18%). The most common causes were neuromuscular blocking agents ($n = 1067$, 58.08%), latex ($n = 361$, 19.65%) and antibiotics ($n = 236$, 12.85%). The results were significantly different in children: latex was incriminated in more than 50% of the cases, followed by neuromuscular blocking agents (39%) and antibiotics (10.2%). The data showed a female predominance in adults but not in children, whatever the mechanism of the reaction. These results emphasize the need for systematic screening in case of an immediate hypersensitivity reaction during anaesthesia and for the development of centres specializing in perioperative allergies capable of providing expert advice to anaesthesiologists and allergists.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anesthésie ; Allergie ; Épidémiologie ; Curares ; Latex ; Antibiotiques ; Adultes ; Enfant

Keywords : Perioperative allergy; Epidemiology; Adults; Children; Neuromuscular blocking agents; Latex; Antibiotics

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pm.mertes@chu-nancy.fr (P.M. Mertes).

1. Introduction

Les allergies médicamenteuses représentent une part non négligeable de la pathologie iatrogène médicamenteuse pouvant atteindre plus de 10 % des sujets hospitalisés [1] et 7 % de la population générale [2]. Elles sont responsables d'une mortalité, d'une morbidité et de surcoûts encore très mal évalués. La notion de sous déclaration des effets secondaires dus aux médicaments est constamment évoquée dans toutes les études. Si une sous-estimation de ces réactions peut être due à l'absence fréquente de leur déclaration, ces chiffres peuvent également souffrir d'une surestimation quant à leur origine allergique. En effet, pour bon nombre d'entre elles, l'origine allergique est alléguée par le médecin déclarant, mais la preuve diagnostique allergologique n'est pas apportée. Un diagnostic de certitude, basé sur une enquête allergologique effectuée dans un centre spécialisé, est important, car, si une allergie vraie est démontrée, une nouvelle administration du médicament suspect, ainsi que des substances de structure proche, expose à un risque de récurrence grave.

Les allergies survenant au cours de la période périopératoire constituent une part non négligeable de la iatrogénie médicamenteuse, responsables d'une mortalité, d'une morbidité et d'un surcoût mal évalués. Tous les agents anesthésiques ou substances utilisées durant cette période peuvent être en cause. Ces réactions d'hypersensibilité immédiates sont régulièrement colligées en France depuis plus de 20 ans, grâce aux études épidémiologiques réalisées à intervalles réguliers par le Groupe d'étude des réactions anaphylactiques per-anesthésiques (Gerap), constitué de consultations d'allergo-anesthésie au sein desquelles sont adressés pour bilans

diagnostiques et conseils anesthésiques les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiates per-anesthésique. Nous présentons ici une analyse préliminaire des résultats des bilans effectués dans les centres d'allergo-anesthésie chez les patients ayant fait une réaction d'hypersensibilité entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2004, constituant une des bases de connaissances les plus importantes dans le domaine de l'allergie en anesthésie. Cette analyse nous permet pour la première fois d'envisager l'épidémiologie de ces réactions en fonction d'un score d'imputabilité et de comparer ces réactions chez l'adulte et l'enfant.

2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant les patients adressés en consultation d'allergo-anesthésie dans l'un des 40 centres de consultation spécialisée membres du Gerap. Les méthodes diagnostiques étaient en conformité avec les Recommandations pour la pratique clinique (RPC) publiées en 2001 par la Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar) et la Société française d'allergologie et d'immunologie clinique (SFAIC) (Tableau 1) [2].

Le diagnostic d'hypersensibilité immédiate IgE dépendante (HSI IgE) était retenu en cas d'histoire clinique évocatrice d'une réaction allergique associée à des tests cutanés positifs ; ou à la présence de taux élevés de tryptase et à la détection d'IgE spécifiques en cas de tests cutanés négatifs ou non fait. Dans les autres cas le diagnostic de réaction non IgE-médiée (HSI non IgE) était retenu. La classification en quatre niveaux d'imputabilité était établie selon les critères résumés dans le Tableau 2.

Tableau 1
Concentrations normalement non réactives des agents anesthésiques pour la pratique des tests cutanés

Solutions commerciales			Prick-tests		Tests intradermiques	
DCI	Nom commercial	C mg/mL	Dilution	CM mg/mL	Dilution	CM µg/mL
Atracurium	Tracrium	10	1/10	1	1/1000	10
Cisatracurium	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	Esméron	10	Non dilué	10	1/100	100
Suxaméthonium	Célocurine	50	1/5	10	1/500	100
Vécuronium	Norcuron	4	Non dilué	4	1/10	400
Etomidate	Hypnomidate/Etomidate Lipuro	2	Non dilué	2	1/10	200
Midazolam	Hypnovel	5	Non dilué	5	1/10	500
Propofol	Diprivan	10	Non dilué	10	1/10	1000
Thiopental	Nesdonal	25	Non dilué	25	1/10	2500
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
Remifentanyl	Ultiva	0,05	Non dilué	0,05	1/10	5
Sufentanil	Sufenta	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 2

Classification des réactions d'hypersensibilité immédiate selon leur degré d'imputabilité

IgE et/ou prick-test et/ou IDR	Grades de sévérité	Tryptase	Réintroduction	Imputabilité
Négatif ou absent				1 = « douteux »
Positif	1 ou 2	Négatif ou absent		2 = « plausibles »
Positif	1 ou 2	Positif		3 = « vraisemblables »
Positif	3 ou 4	Négatif ou absent		3 = « vraisemblables »
Positif	3 ou 4	Positif		4 = « très vraisemblables »
			Positive	4 = « très vraisemblables »

Tableau 3

Réactions d'hypersensibilité immédiates peranesthésiques durant la période périopératoire en France entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2004

Mécanisme de la réaction	Nombre de cas <i>n</i> (%)	Imputabilité certaine <i>n</i> (%)	Imputabilité probable <i>n</i> (%)	Imputabilité possible <i>n</i> (%)
HSI IgE	1816 (72,18)	409 (16,26)	856 (34,02)	551 (21,9)
HSI non IgE	700 (27,82)	–	–	–

3. Résultats et discussion

Deux mille cinq cent seize patients ayant présenté une réaction clinique évocatrice d'une hypersensibilité immédiate entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2004 ont été inclus dans l'étude. Une réaction non IgE-médiée a été diagnostiquée dans 700 cas (27,82 %), un diagnostic de réaction à médiation IgE ayant été retenu dans 1816 cas (72,18 %). L'utilisation d'une classification fondée sur le degré d'imputabilité est utilisée, confirme cette répartition, l'essentielle des réactions à médiation IgE étant d'une imputabilité certaine ou probable (Tableau 3), et souligne la cohérence des résultats régulièrement rapportés par le Gerap [3,4].

Les différents agents incriminés sont représentés dans le Tableau 4. Les plus fréquemment incriminés sont les curares (*n* = 1067, 58,08 %). Des réactions anaphylactiques sont

observées avec l'ensemble des curares commercialisés, qui sont classés, en France en trois groupes à risque de sensibilisation (risque élevé : succinylcholine, rocuronium ; risque moyen : pancuronium, vécuronium, mivacurium ; risque faible : atracurium, cisatracurium) [3].

Les réactions d'hypersensibilité immédiate au latex demeurent la seconde cause d'anaphylaxie au cours de l'anesthésie (*n* = 361, 19,65 %). En dépit de l'efficacité des mesures de prévention primaire et secondaire, en particulier en ce qui concerne la sensibilisation des enfants multiopérés et des enfants porteurs de spina bifida, le taux de réactions au latex demeure élevé. Toutefois, on doit remarquer que chez près de 30 % des patients, il existait des signes évocateurs d'une sensibilisation au latex qui auraient pu être détectés avant l'anesthésie si l'interrogatoire avait été orienté. On aurait pu ainsi éviter une réaction allergique au latex dans près d'un tiers

Tableau 4

Substances incriminées dans les réactions d'hypersensibilité immédiate IgE médiée durant la période périopératoire en France (1837 substances, 1816 patients) entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2004

Agents incriminés	Pourcentage	Nombre de patients
Curares (<i>n</i> = 1067, 58,08 %)		
Succinylcholine	33,40	356
Rocuronium	29,30	313
Atracurium	19,30	206
Vécuronium	10,20	109
Pancuronium	3,60	38
Mivacurium	2,50	27
Cisatracurium	1,70	18
Latex (<i>n</i> = 361, 12,85 %)		
Antibiotiques (<i>n</i> = 236, 12,85 %)		
Hypnotiques (<i>n</i> = 43, 2,34 %)		
Morphiniques (<i>n</i> = 31, 1,69 %)		
Colloïdes (<i>n</i> = 63, 3,43 %)		
Gélatines	88,9	56
Amidons	9,5	6
Albumines	1,6	1
Anesthésiques locaux (<i>n</i> = 6, 0,33 %)		
Autres agents (<i>n</i> = 44, 2,40 %)		

des cas. Cette observation confirme l'intérêt de la mise en place de questionnaire spécifique concernant la recherche d'une sensibilisation au latex, questionnaire dont l'efficacité démontrée devrait permettre d'éviter la survenue d'une grande part de ces réactions [5].

Après une période de hausse continue, les réactions mettant en cause les antibiotiques apparaissent stabilisées à un niveau élevé ($n = 236$, 12,85 %) [3,4,6]. Ces réactions représentent la troisième cause de choc anaphylactique périopératoire, mettant en cause les produits les plus fréquemment utilisés au cours de l'antibioprophylaxie (pénicilline et céphalosporines).

Les hypnotiques et les morphiniques ont été respectivement incriminés dans 43 (2,34 %) et 31 cas (1,69 %) cas, les colloïdes dans 63 cas (3,43 %), et les anesthésiques locaux dans six cas (0,33 %).

Enfin des substances diverses ont été mises en cause dans 44 cas (2,4 %), justifiant la recherche systématique, par un interrogatoire bien conduit, d'une intolérance potentielle à l'ensemble des produits qui seront administrés, comme l'atteste la diversité des cas mettant en cause des produits non anesthésiques.

Lorsque les résultats obtenus sur une période de huit ans sont analysés en tenant compte de l'âge (avec une limite d'âge fixée à 18 ans chez l'enfant), les résultats apparaissent significativement différents. Le latex étant impliqué dans plus de 50 % des cas, suivi des curares (39 %) et des antibiotiques (10,2 %).

Chez l'adulte, nos résultats confirment l'existence d'une prédominance féminine, quelque soit le mécanisme de la réaction (homme 27,5 %, femme 72,5 %) [7]. Cette différence persiste même après prise en compte du sex-ratio concernant le nombre d'hommes et de femmes bénéficiant d'une anesthésie générale en France [8]. Toutefois cette prédominance féminine est nettement moins élevée que celle retrouvée dans les séries les plus anciennes [9–11]. Par ailleurs, chez l'enfant, aucune différence significative n'est observée en ce qui concerne le sexe et la survenue d'une réaction allergique en période périopératoire (homme 48,9 %, femme 51,2 %).

L'existence d'un terrain atopique ou d'une intolérance médicamenteuse ou alimentaire a été systématiquement recherchée lors de la réalisation des investigations allergologiques secondaires à la réaction. Aucune différence n'a été observée entre ces antécédents allergiques des patients et la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Cependant, en ce qui concerne les réactions à médiation IgE, l'existence d'une atopie et d'une intolérance alimentaire a été plus fréquemment associée à la survenue d'une réaction mettant en cause le latex, comparé aux autres causes et en particulier aux curares. Ainsi, l'atopie et l'intolérance médicamenteuse ne sont pas des facteurs de risque identifiés d'anaphylaxie aux curares. À l'inverse, nos résultats concernant le latex confirment les données de la littérature sur le risque accru de sensibilisation au latex chez les sujets atopiques [12,13] ou ayant une intolérance alimentaire pour certains aliments (avocat, kiwi, banane, figue, noix, melon, ananas, papaye...) en raison de la survenue possible d'une réaction croisée avec certaines protéines constituant le latex [14,15].

Ainsi, les enquêtes du Gerap confirment la pertinence des groupes à risque justifiant de la réalisation d'un bilan allergologique préanesthésique tels qu'ils ont été définis dans la RPC et notamment les sujets ayant présenté une réaction anormale lors d'une anesthésie antérieure et n'ayant pas fait l'objet d'investigation complémentaires et les sujets présentant des facteurs de risque de sensibilisation au latex. Elles confirment également l'absence de justification à la pratique d'explorations complémentaires systématiques chez les sujets de sexe féminin, chez les sujets atopiques ou chez les patients présentant une intolérance médicamenteuse (en dehors des médicaments devant être administré au cours de l'intervention).

4. Conclusion

La survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate demeure un sujet de préoccupation en anesthésie et l'incidence de ces réactions est probablement sous-estimée. Cependant, comme pour tout événement rare, la réalisation d'une surveillance épidémiologique de telles réactions est nécessaire. En l'absence de prémédication efficace, il est de la responsabilité de l'anesthésiste qui observe une réaction d'hypersensibilité de mettre en œuvre la réalisation d'un bilan immédiat et à distance, d'en recueillir les résultats et de prodiguer, en collaboration étroite avec un allergologue, des conseils en vue d'une anesthésie ultérieure. Par ailleurs, le dépistage systématique des facteurs de risque doit être réalisé avant toute anesthésie. En raison de la complexité relative des investigations allergologiques à mettre en œuvre, le développement et la pérennisation d'un réseau spécialisé de consultations d'allergo-anesthésie doit être encouragé.

Références

- [1] Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1(4):305–10.
- [2] Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34(10):1597–601.
- [3] Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(4):240–62.
- [4] Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001–December 2002). *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23(12):1133–43.
- [5] Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15(2):91–101.
- [6] Laxenaire M, Mertes PM. Gerap: Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a 2-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001;21:549–58.
- [7] Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology* 2003;99(3):536–45.
- [8] Clergue F, Auroy Y, Pequignot F, Jouglu E, Lienhart A, Laxenaire MC. French survey of anaesthesia in 1996. *Anesthesiology* 1999;91(5):1509–20.
- [9] Galletly DC, Treuren BC. Anaphylactoid reactions during anaesthesia. Seven years' experience of intradermal testing. *Anaesthesia* 1985;40(4):329–33.
- [10] Watkins J. Adverse anaesthetic reactions. An update from a proposed national reporting and advisory service. *Anaesthesia* 1985;40(8):797–800.

- [11] Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12(2):97–104.
- [12] Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Widmer S, Mouton C, Kanny G, Prestat F, et al. Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(5):668–77.
- [13] Porri F, Lemiere C, Birnbaum J, Guilloux L, Lanteaume A, Didelot R, et al. Prevalence of latex sensitization in subjects attending health screening: implications for a perioperative screening. *Clin Exp Allergy* 1997;27(4):413–7.
- [14] Blanco C. Latex-fruit syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3(1):47–53.
- [15] Condemi JJ. Allergic reactions to natural rubber latex at home, to rubber products, and to cross-reacting foods. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110 (2 Suppl.):S107–10.