



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE  
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx-xxx

Article original

## Allergies aux anesthésiques généraux. Résultats d'une enquête à l'hôpital Ibn-Sina de Rabat

*Allergies to general anesthetics. Results of a survey at the Ibn-Sina hospital in Rabat*

M. Elftouh<sup>a</sup>, K. Bouti<sup>a,\*</sup>, E. Ardouz<sup>a</sup>, R. Moussaoui<sup>b</sup>, M.T. El Fassy Fihry<sup>a</sup>, A. Azzouzi<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Service de pneumologie-allergologie, hôpital Ibn-Sina, Rabat, Maroc

<sup>b</sup> Service de réanimation centrale, hôpital Ibn-Sina, Rabat, Maroc

Reçu le 26 septembre 2011 ; accepté le 8 mars 2012

### Résumé

**Introduction.** – L'anesthésie générale implique l'administration de plusieurs médicaments (curares, hypnotiques et morphiniques) en une durée de temps très courte. Ces produits peuvent donner plusieurs effets secondaires, notamment allergiques. Dans cet article, nous rapportons les résultats d'une étude prospective anesthésio-allergologique menée au CHU de Rabat sur les réactions allergiques aux produits d'anesthésie générale.

**Méthodes.** – Étude prospective déroulée entre novembre 2007 et octobre 2009 à l'hôpital Ibn-Sina du CHU de Rabat, incluant toute réaction peranesthésique d'allure allergique.

**Résultats.** – Trois cas ont été retenus sur 9941 procédures anesthésiques. Deux cas ont été confirmés comme allergies aux anesthésiques généraux. Le troisième cas restait incertain avec des tryptases et tests cutanés négatifs.

**Conclusion.** – Pour réduire le risque allergique peranesthésique, il faut mettre en place un Registre national et harmoniser les procédures de prise en charge et d'exploration diagnostique.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Mots clés :** Allergie ; Anesthésie générale ; Curares ; Tryptase ; Histamine ; IgE spécifiques ; Tests cutanés

### Abstract

**Introduction.** – General anesthesia involves the administration in a very short period of time of several medications (muscle relaxants, hypnotics and opioids). These products can cause several side effects, especially allergic reactions. The true incidence of these reactions is unknown. In this article, we report the results of a prospective study conducted at Rabat University Hospital, about allergic reactions to drugs of general anesthesia.

**Methods.** – Prospective study conducted between November 2007 and October 2009 in Ibn Sina University Hospital, including any suspected allergic perianesthetic reaction.

**Results.** – Three cases in 9941 patients were included. Two cases were confirmed as anesthesia related reactions. The third case had no reliable diagnostic testing such as serum tryptase and skin test.

**Conclusions.** – To reduce the risk of allergic reactions during anesthesia, we hope practical related data bases and guidelines for management and diagnostic will be published in the future.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

**Keywords:** Allergy; General anesthesia; Muscle relaxants; Tryptase; Histamine; Specific IgE; Skin tests

### 1. Introduction

L'incidence des accidents allergiques ou anaphylactiques (AA) peranesthésiques varie selon les études entre un sur 3500 et

un sur 13 000 [1,2]. Au Maroc, aucune étude prospective ne s'est intéressée à établir cette incidence. Les résultats obtenus proviennent le plus souvent d'une estimation, résultat d'une simple évaluation ayant pour base des études rétrospectives. Il existe par ailleurs, peu d'études systématiques couplant le double aspect épidémiologique (fréquence, facteurs de risque) et étiologique (médicament responsable), qui permettent de

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : khalidbouti@gmail.com (K. Bouti).

déterminer avec précision si les AA peranesthésiques sont réellement en augmentation actuellement, et si la fréquence des AA liés aux curares est une réalité dans notre pratique ou non. Afin de préciser les caractères épidémiologiques et étiologiques des AA peranesthésiques dans un centre hospitalier universitaire marocain, une étude conjointe de ces accidents a été entreprise par les anesthésistes et les allergologues du CHU de Rabat.

## 2. Malades et méthodes

Il s'agissait d'une étude prospective, observationnelle de cohorte, effectuée entre début novembre 2007 et fin octobre 2009 dans le service de réanimation-anesthésie du bloc opératoire central de l'hôpital Ibn-Sina de Rabat, en collaboration avec l'équipe d'allergologie du service de pneumologie du même hôpital.

### 2.1. Sélection des malades

Tout incident d'allure allergique peranesthésique survenu lors d'une intervention chirurgicale programmée était signalé au coordinateur de l'étude. La symptomatologie clinique retenue était l'existence d'un ou des signes suivants : œdème de Quincke, collapsus cardiovasculaire, chute tensionnelle sévère, tachycardie, bronchospasme, ou éruption cutanée d'allure allergique. Des prélèvements de sang étaient réalisés chez ces patients pour dosage de tryptase sérique et d'histamine plasmatique.

Les enfants de moins de 16 ans n'étaient pas considérés dans cette étude compte tenu que les interventions se déroulaient au bloc pédiatrique.

### 2.2. Recueil des données cliniques et anamnétiques

Des interrogatoires standardisés ont été recueillis respectivement par l'anesthésiste et l'allergologue. Ils précisaient les circonstances de survenue, les signes cliniques observés, les médicaments utilisés, le lien entre leur administration et l'apparition des symptômes, les antécédents anesthésiologiques, les antécédents allergologiques, les médicaments et topiques utilisés, ainsi que l'environnement professionnel.

### 2.3. Bilan immuno-allergologique

Dans un délai de six semaines après l'accident allergique, un bilan était réalisé en consultation d'allergologie pour rechercher les facteurs de risque à la survenue de l'accident allergique et la drogue potentiellement responsable. Ce bilan comportait le dosage des IgE spécifiques, ainsi que la réalisation des tests cutanés (prick-tests et intradermoréactions [IDR]).

## 3. Résultats

Durant la période de notre étude, 9941 interventions chirurgicales programmées ont été réalisées sous anesthésie générale au bloc opératoire central de l'hôpital Ibn-Sina (toute chirurgie confondue). Trois cas d'anaphylaxie peranesthésique

ont été rapportés dont deux confirmées après le bilan allergologique, ce qui donne une incidence annuelle d'un sur 4970.

Tous nos patients ont bénéficié d'une consultation pré-anesthésique.

Les produits fréquemment utilisés dans notre contexte étaient :

- le fentanyl (Fentanyl<sup>®</sup>) comme analgésique ;
- les hypnotiques, pour l'induction le thiopental (Pentothal<sup>®</sup>) a été le plus souvent utilisé, et plus rarement le midazolam (Hypnovel<sup>®</sup>), l'entretien était obtenu par le protoxyde d'azote et les halogénés ;
- les curares, dont les plus utilisés étaient le vécuronium (Norcuron<sup>®</sup>), et le rocuronium (Esméron<sup>®</sup>). Les posologies étaient adaptées au poids des patients.

Durant cette période, trois cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Le [Tableau 1](#) résume les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques de ces cas.

Pour les deux premiers cas, les valeurs de tryptase sérique et d'histamine plasmatique étaient élevées. La troisième patiente avait des valeurs normales de tryptase alors que l'histamine était élevée suggérant une réaction non IgE médiée.

Nos trois patientes ont bénéficié d'une consultation d'allergo-anesthésie, dans un délai de six semaines. Le courrier adressé à l'allergologue comprenait la feuille d'anesthésie, la liste des produits utilisés, un descriptif précis de la réaction allergique, la feuille de réanimation et les résultats des prélèvements sanguins. On note ici que les résultats des dosages de tryptase et d'histamine ne conditionnaient pas l'envoi en consultation et la réalisation du bilan immuno-allergologique.

Aucune de ces trois patientes n'avait un antécédent d'atopie personnelle ou familiale. Aucune de ces malades n'était asthmatique.

Des tests cutanés, prick-tests (PT) puis IDR ont été réalisés, objectivant une positivité chez nos deux premières patientes pour le vécuronium. Lors des PT, le vécuronium utilisé à l'état pur et à la concentration de 4 mg/mL a donné des papules de 4 et 5 mm, supérieures à plus de la moitié du témoin histamine. Les IDRs sont revenues positives pour le même produit chez ces deux patientes dès les concentrations d'un sur 1000. Le critère de positivité était au moins un doublement de la papule d'injection, avec apparition d'un érythème et d'un prurit. Chez la troisième patiente, les tests cutanés restaient négatifs (absence de papule au PT et papule inchangé lors de l'IDR). Un dosage des IgE spécifiques pour le latex et les ammoniums quaternaires a été réalisé par technique radio-immunologique. Il est revenu négatif à tous les produits.

Au terme de ces consultations, deux allergies au vécuronium étaient confirmées, ce qui donne une incidence annuelle d'un sur 4970. Aucune anaphylaxie au latex n'a été objectivée durant la période de l'étude.

On a recherché la réactivité croisée avec les autres curares par IDR selon les règles consensuelles dans ces deux cas afin de pouvoir s'orienter vers un autre curare pour les prochaines interventions. Cette recherche n'a pas révélé d'allergie croisée.

Tableau 1  
Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des patients.

| Observation                             | 1                          | 2                          | 3                                         |
|-----------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|
| <i>Sexe</i>                             | Féminin                    | Féminin                    | Féminin                                   |
| <i>Âge</i>                              | 55                         | 60                         | 21                                        |
| <i>AG antérieure</i>                    | –                          | +                          | +                                         |
| <i>Indication chirurgicale actuelle</i> | Cholécystectomie           | Lobectomie pulmonaire      | Kyste hydatique du foie                   |
| <i>Grade de la réaction allergique</i>  | II                         | II                         | III                                       |
| <i>Phase d'apparition des signes</i>    | Induction                  | Induction                  | Entretien                                 |
| <i>Délai d'apparition des signes</i>    | 10 s                       | 5 min                      | 15 min                                    |
| <i>Signes cardiovasculaires</i>         | Tachycardie<br>Hypotension | Tachycardie<br>Hypotension | Tachycardie<br>Fibrillation ventriculaire |
| <i>Signes respiratoires</i>             | Désaturation               | –                          | Bronchospasme                             |
| <i>Œdème de Quincke</i>                 | –                          | –                          | +                                         |
| <i>Signes cutanés</i>                   | –                          | Urticaire                  | Urticaire                                 |
| <i>Tryptase sérique (ug/L)</i>          |                            |                            |                                           |
| 0 h                                     | 31,4                       | 23,6                       | 1,4                                       |
| 1 h–2 h                                 | 21,7                       | 17,7                       | 1,1                                       |
| À 24 h                                  | 14,8                       | 18,1                       | 0,9                                       |
| <i>Histamine plasmatique (nmol/L)</i>   | 17,4                       | 25,3                       | 32,6                                      |
| <i>Prick-tests</i>                      | +                          | +                          | –                                         |
| <i>IDR</i>                              | +                          | +                          | –                                         |
| <i>IgE spécifiques</i>                  | –                          | –                          | –                                         |
| <i>Drogue incriminée</i>                | Vécuronium                 | Vécuronium                 | Non prouvée                               |

AG : anesthésie générale ; IDR : intradermoréactions.

#### 4. Discussion

Les anaphylaxies aux anesthésiques généraux (AG) sont des accidents sévères parfois mortels. Tous les agents anesthésiques peuvent être en cause. En France, les curares sont les plus incriminés, avec des taux entre 49,6 et 81,0 % selon les études [1].

Au Maroc, l'incidence des anaphylaxies aux anesthésiques généraux est difficile à apprécier en raison du recensement non exhaustif des chocs (sous-déclaration, absence de Registre national), le peu d'études qui se sont intéressés à ce sujet, et de l'imputabilité approximative. Dans notre étude, cette incidence est de l'ordre d'un sur 4970. Ailleurs, cette incidence varie selon les études et les pays entre un sur 3000 et un sur 110 000. De grandes différences ont été notées dans les différents centres du même pays. En France, selon le groupe d'étude des réactions anaphylactiques peranesthésiques (GERAP), l'incidence est estimée entre un sur 3500 et un sur 13 000 anesthésies générales et 72,5 % des cas sont de sexe féminin. La mortalité est estimée entre 2 et 6 % [1–3]. La grande prépondérance féminine régulièrement notée dans des enquêtes similaires est confirmée dans notre étude puisque nos trois observations concernaient des femmes [4,5].

La symptomatologie retenue dans notre étude devait comporter une manifestation systémique et faisait donc partie de ce qui est habituellement retenu sous le terme d'accidents

majeurs. La prise en compte de signes cutanés locaux isolés aboutit sans doute à des incidences beaucoup plus élevées, alors que les conséquences en sont infiniment moindres. Nous avons classé les tableaux cliniques observés selon la stadification de Ring et Messmer [6].

Nos deux patientes victimes d'allergie confirmée par les tests cutanés avaient respectivement 55 et 60 ans, ce qui est élevé par rapport aux pics de fréquences cités dans la littérature et qui se situe entre 20 et 40 ans [7,8].

La deuxième patiente avait bénéficié d'une chirurgie orthopédique sous AG 15 ans auparavant, mais le protocole de l'anesthésie n'a pu être précisé. Cela a suggéré une sensibilisation antérieure sans qu'on pût la prouver ou préciser l'agent incriminé.

La troisième patiente a fait une réaction grade III, sans incrimination d'un agent causal, laissant possible deux théories : réaction non IgE médiée, ou réaction liée à la cure chirurgicale du kyste hydatique. La chronologie de l'intervention confirme que la réaction est survenue avant qu'on commence l'exérèse du kyste. Cela n'infirme pas l'implication de ce kyste puisque la laparotomie pourrait permettre un écoulement du liquide hydatique du kyste déjà fissuré.

Les AG peuvent induire plusieurs types de réactions d'hypersensibilité, IgE-dépendantes et non IgE-dépendantes, non immunologiques. Les IgE sont synthétisées lors du premier contact de l'organisme avec l'allergène, c'est le contact

préparant qui est asymptomatique. Après une phase de latence d'au moins une dizaine de jours, une réexposition à l'allergène entraîne la dégranulation des mastocytes et des basophiles, c'est le contact déclenchant.

Parfois, la réaction se produit lors du premier contact apparent avec l'allergène. Celui-ci réagit avec des IgE générées par une sensibilisation à un autre allergène, il s'agit dans ce cas d'une sensibilisation croisée [9]. Les réactions non IgE médiées font intervenir entre-autres les lymphocytes T, les éosinophiles et les IgG.

Les signes cliniques observés sont les mêmes pour les deux types de réactions (IgE dépendantes ou non). Ces signes ne sont pas toujours au complet et l'absence de signes cutanéo-muqueux n'exclut pas le diagnostic.

La prise en charge immédiate consiste en l'arrêt de l'administration du produit d'AG suspect ou de tout autre agent suspect, pouvant justifier l'arrêt de la procédure d'anesthésie si la réaction survient en phase d'induction ou écourter l'intervention chirurgicale si elle survient pendant cet acte [10].

Le bilan diagnostique cherche à prouver une réaction IgE-dépendante, le rôle du produit suspect et une éventuelle sensibilisation croisée. L'investigation immédiate est basée essentiellement sur le dosage de la tryptase sérique, avec trois prélèvements nécessaires en phase aiguë. Un échantillon à distance de la réaction est nécessaire pour interpréter les faibles augmentations. Le dosage du taux d'histamine plasmatique fait partie également du bilan immédiat. La concordance avec les concentrations de tryptase est généralement bonne, mais certains patients ont uniquement une augmentation de la concentration d'histamine et d'autres uniquement de tryptase. L'histamine apparaît plus sensible que la tryptase dans les réactions modérées. L'association des dosages d'histamine et de tryptase augmente la sensibilité diagnostique [11]. Toutes nos patientes avaient une histaminolibération, et les deux premières avaient une augmentation de leurs taux de tryptase ce qui plaide en faveur de réactions d'hypersensibilité.

L'investigation ultérieure est réalisée dans le cadre d'une consultation d'allergo-anesthésie. Le bilan comporte le dosage des IgE spécifiques avec des tests cutanés (prick-tests puis IDR) et concernera les curares, les hypnotiques et morphiniques. Si les tests cutanés quantifient les IgE fixées sur les mastocytes cutanées, le dosage des IgE évalue les IgE libres sériques. Les IgE spécifiques concernent dans le cas des curares les anti-ammoniums quaternaires [12,13].

La prévention primaire consiste à la non-exposition des patients aux médicaments susceptibles d'induire une hypersensibilité immédiate en peropératoire. Cette notion est difficilement réalisable avec les anesthésiques généraux. La prévention secondaire consiste à ne pas réexposer le patient à un produit contre lequel il est sensibilisé, d'où l'intérêt de l'enquête allergologique systématique après une réaction d'hypersensibilité immédiate lors d'une AG. On note ici que la prémédication dans ce cas s'est avérée inefficace. Mieux encore, il faut privilégier l'anesthésie locorégionale et éviter la myorelaxation quand elle n'est pas justifiée (endoscopie digestive, chirurgie ORL...) [14].

## 5. Conclusion

Les réactions allergiques peranesthésiques sont une réalité dans le contexte marocain d'où l'intérêt d'élargir cette étude à d'autres services, et de sensibiliser les anesthésistes à la pratique de prélèvements sanguins systématiques lors d'une réaction clinique évoquant une hypersensibilité, puis d'adresser les patients à la consultation d'allergo-anesthésie. Les dernières recommandations Sfar/SFA « prévention du risque allergique en anesthésie » vont permettre de mieux sensibiliser les différents spécialistes (anesthésistes, chirurgiens, allergologues) et d'harmoniser les procédures.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Mertes PM, Laxenaire MC, les membres du GERAP. Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique (janvier 2001–décembre 2002). *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:1133–43.
- [2] Mertes PM, Malinovsky JM, Alla F, Studniska D, Tréchet P, Laxenaire MC, et al. Épidémiologie des réactions d'hypersensibilité immédiates peranesthésiques chez l'adulte et l'enfant. Bilan de huit années d'enquête du Gerap. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008;48:217–21.
- [3] Jeong WJ, Kim WJ, Son JH, Lee YS, Kim JH, Park YC. Anaphylaxis with angioedema by rocuronium during induction of general anesthesia – a case report. *Korean J Anesthesiol* 2010;58:391–5.
- [4] Langrehr D, Newton D, Agoston S. Epidemiology of adverse reactions in anaesthesia in Germany and the Netherlands. *Klin Wochenschr* 1982; 60:1010–6.
- [5] Laxenaire MC, Moneret-vautrin DA, Boileau S, Moeller R. Adverse reactions to intravenous agents in anaesthesia in France. *Klin Wochenschr* 1982;60:1006–9.
- [6] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1(8009):466–9.
- [7] Vuitton D, Neidhardt-Audion M, Girardin P, Racadot E, Geissmann C, Laurent R, et al. Caractéristiques épidémiologiques de 21 accidents anaphylactoïdes peranesthésiques observés dans une population de 12 855 sujets opérés. *Ann Fr Anesth Reanim* 1985;4:167–72.
- [8] Mertes PM, Malinovsky JM, Laxenaire MC, les membres du GERAP. Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:158–61.
- [9] Magnan A, Pipet A, Bérard F, Malinovsky JM, Mertes PM. Mécanismes immunologiques de l'allergie peranesthésique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:240–5.
- [10] Sociétés française d'anesthésie réanimation/Société française d'allergologie. Prévention du risque allergique peranesthésique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:212–22.
- [11] Lavaud F, Mouton C, Ponvert C, Mertes PM, Malinovsky JM. Recommandations pour le diagnostic des accidents allergiques peropératoires. *Rev Fr Allergol* 2011;51:157–63.
- [12] Guilloux L, Benoit Y, Aimone-Gastin I, Ponvert C, Beaudouin E. Conduite du bilan diagnostique biologique. Les IgE. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:294–304.
- [13] 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.
- [14] 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.