

Risque allergique en anesthésie

Paul Michel Mertes¹, Frédéric De Blay², Siwei Dong¹

1. CHU de Nancy, hôpital Central, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, 54035 Nancy cedex, France
2. Nouvel hôpital civil, pôle de pathologie thoracique, unité de pneumologie, d'allergologie et de pathologie respiratoire de l'environnement, 67091 Strasbourg, France

Correspondance :

Paul Michel Mertes, CHU de Nancy, hôpital Central, Inserm U 911, groupe Choc, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, CO n° 60034, 54035 Nancy cedex, France.
pm.mertes@chu-nancy.fr

Disponible sur internet le :

■ Key points

Allergic risk in anaesthesia

Anaphylactic reactions may be either of immune (allergy, usually IgE-mediated, sometimes IgG-mediated) **or non-immune origin.**

The incidence of anaphylactic reactions during anaesthesia varies between countries ranging from 1/1250 to 1/13,000 per procedure. In France, the estimated incidence of allergic reactions is 100.6 [76.2–125.3]/million procedures with a high female predominance (male: 55.4 [42.0–69.0], female: 154.9 [117.2–193.1]). This predominance is not observed in children.

In adults, the most frequently incriminated substances are neuromuscular blocking agents, followed by latex and antibiotics. The estimated incidence of allergic reactions to neuromuscular blocking agents is 184.0 [139.3–229.7]/million procedure.

In most cases there is a close reaction between clinical symptoms and drug administration. When the reaction is delayed, occurring during the surgical procedure, a reaction involving latex, a vital dye, an antiseptic or a volume expanding fluid should be suspected.

■ Points essentiels

Les réactions anaphylactiques peuvent être d'origine immunologique (allergique, le plus souvent à médiation IgE, parfois IgG), **ou non immunologique.**

L'incidence des réactions anaphylactiques peranesthésiques tous mécanismes confondus diffère selon les pays : 1/1250 à 1/13 000 anesthésies. En France l'incidence des réactions anaphylactiques d'origine allergique est estimée à 100,6 [76,2–125,3]/million d'anesthésies dans la population générale avec une nette prédominance féminine (hommes : 55,4 [42,0–69,0], femmes : 154,9 [117,2–193,1]). Cette prédominance n'est pas trouvée chez l'enfant.

Chez l'adulte, les substances les plus fréquemment incriminées sont les curares, suivis du latex et des antibiotiques. L'incidence des réactions aux curares est évaluée à 184,0 [139,3–229,7]/million d'anesthésies.

La majorité des réactions apparaît dans les minutes suivant l'injection intraveineuse des produits. Lorsque la symptomatologie est d'apparition plus tardive, au cours de la période d'entretien de l'anesthésie, une allergie au latex, à un colorant, un antiseptique ou aux produits de remplissage doit être évoquée.

L'expression clinique d'une réaction anaphylactique est de gravité variable. Les signes cliniques initiaux les plus fréquemment rapportés sont l'absence de pouls, un érythème, une

Reaction severity may vary. The most frequently reported initial symptoms are pulselessness, erythema, increased airway pressure, desaturation or decreased end-tidal CO₂.

Clinical symptoms may occur as an isolated condition, making proper diagnosis difficult. In some cases a cardiovascular arrest can be observed.

Reaction mechanism identification relies on mediators (tryptase, histamine) measurement at the time of the reaction. In case of allergic reaction, the responsible drug can be identified by the detection of specific IgE using immunoassays or by skin tests performed 6 weeks after the reaction.

Predictive allergy investigation to latex or anaesthetics in the absence of history of reaction should be restricted to at-risk patients.

Premedication cannot prevent the onset of an allergic reaction. Providing a latex-free environment can be used for primary or secondary prevention.

Treatment is based on allergen administration interruption, epinephrine administration in a titrated manner based on symptoms severity, and on volume expansion.

difficulté de ventilation, une désaturation ou une baisse de la pression télé-expiratoire de CO₂.

Les signes cardiovasculaires ou respiratoires peuvent être isolés, rendant le diagnostic difficile. Dans certains cas, il peut s'agir d'une inefficacité cardiocirculatoire d'emblée.

Le diagnostic du mécanisme de la réaction repose sur le dosage des médiateurs (tryptase, histamine), au moment de la réaction. En cas d'allergie, l'identification de l'agent responsable se fait par la mise en évidence d'IgE spécifiques au moment de la réaction ou à distance, et sur la réalisation de tests cutanés six semaines après la réaction.

Un bilan allergologique préanesthésique à la recherche d'une sensibilisation latente à un des médicaments de l'anesthésie ou au latex n'est pas justifié, sauf chez certains sujets considérés à haut risque.

Il n'existe aucune prémédication qui prévient de façon certaine une réaction allergique. En revanche, les mesures d'éviction du latex dans l'environnement opératoire sont efficaces, tant en prévention primaire que secondaire.

Le traitement repose sur l'interruption de l'administration de l'allergène lorsqu'elle est possible, sur la prescription d'adrénaline à dose titrée en fonction de la gravité clinique et de la réponse au traitement, et sur le remplissage vasculaire.

Les réactions dites allergiques ou plus généralement d'hypersensibilité immédiates demeurent un sujet de préoccupation majeure en anesthésie, car elles surviennent souvent de manière imprévisible, peuvent menacer la vie, et réagissent parfois mal au traitement habituel.

Leur importance a été bien mise en évidence par de nombreuses enquêtes épidémiologiques réalisées en France par le Groupe d'études des réactions anaphylactiques peranesthésiques (GERAP) [1–8], mais également au Royaume-Uni [9–11], en Australie [12,13], en Nouvelle-Zélande [14], en Espagne [15], en Belgique [16], au Danemark [17] ou encore en Norvège [18,19].

Cette surveillance épidémiologique régulière permet tout à la fois d'évaluer le potentiel allergisant des substances utilisées en anesthésie, parallèlement à l'évolution des pratiques, de définir les expressions cliniques, de tenter d'identifier les facteurs et les groupes à risque et de déterminer la démarche diagnostique à suivre en cas de réaction et la stratégie à adopter pour les anesthésies ultérieures. Elle a conduit à la définition de recommandations pour la pratique clinique publiées sous l'égide de différentes sociétés savantes [20–25].

Physiopathologie

En pratique, en période périopératoire, le médecin anesthésiste-réanimateur est essentiellement confronté aux réactions

d'hypersensibilité immédiate par opposition aux réactions d'hypersensibilité retardées (survenant plus de deux heures après le contact avec l'allergène incriminé) [26]. Elles peuvent correspondre à un mécanisme immunologique (allergique), habituellement médié par des anticorps de type IgE ou IgG [27], ou non immunologique (pseudo-allergiques ou anaphylactoides) en relation avec des mécanismes variés tels qu'une histamino-libération non spécifique, une activation du complément, du système kinine-kallicréine conduisant à une production excessive de bradykinine [28].

Les réactions allergiques entraînent une activation des mastocytes, des basophiles et des polynucléaires neutrophiles qui jouent un rôle déterminant dans la physiopathologie des réactions anaphylactiques [27,29,30]. Si les réactions d'histamino-libération non spécifique s'accompagnent essentiellement d'une libération d'histamine par les basophiles du patient, les réactions d'anaphylaxie entraînent la libération de médiateurs préformés stockés dans les granules intracytoplasmiques (histamine, tryptase, chymase, carboxypeptidase, héparine), et de médiateurs néoformés synthétisés et libérés en réponse à l'activation des cellules effectrices (prostaglandines D₂, thromboxane A₂, leucotriènes LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, Platelet Activating Factor, sérotonine, bradykinine, calcitonine-gene related peptide, monoxyde d'azote) [28,31,32]. L'effet de ces médiateurs sur les différents organes cibles est responsable des signes cliniques observés.

Épidémiologie et substances responsables

L'incidence des réactions est diversement évaluée suivant les pays et suivant les mécanismes retenus. Ainsi, tous mécanismes confondus, l'incidence des réactions anaphylactiques varie de 1/1250 à 1/13 000 anesthésies [33,34]. Si l'on ne retient que le mécanisme allergique documenté, l'incidence varie entre 1/10 000 et 1/20 000 anesthésies toutes substances et techniques d'anesthésies confondues [33,34]. Récemment, une estimation précise de l'incidence des réactions anaphylactiques d'origine allergique en France a pu être réalisée en analysant de manière combinée les données des bases de données de la pharmacovigilance française et du GERAP, à l'aide d'une technique de capture/recapture [8]. La fréquence des réactions allergiques est estimée à 100,6 [76,2–125,3]/million d'anesthésies dans la population générale (hommes : 55,4 [42,0–69,0], femmes : 154,9 [117,2–193,1]). Cette étude met en évidence la prépondérance des réactions allergiques liées aux curares qui représentent en moyenne de 50 à 70 % des réactions. Ainsi, l'incidence de l'anaphylaxie aux curares est évaluée à 184,0 [139,3–229,7]/million d'anesthésies ayant comporté l'administration d'un myorelaxant, s'élevant jusqu'à 250,9 [189,8–312,9]/million chez la femme [8]. Vient ensuite les réactions induites par le latex (15 à 25 %), les antibiotiques (15 à 20 %) et les substituts du plasma (3 à 4 % dont 90 % ont été des gélamines), les réactions impliquant les hypnotiques modernes et les dérivés morphiniques étant peu fréquentes. Ainsi, il n'a jamais été rapporté de réactions allergiques mettant en cause les agents anesthésiques par inhalation. Il faut noter l'exceptionnelle rareté de l'allergie aux anesthésiques locaux si on rapporte le faible nombre de cas indiscutables publiés au nombre considérable d'anesthésies locales et locorégionales pratiquées annuellement.

D'autres substances ont parfois été incriminées, telles que l'aprotinine, la protamine, l'oxyde d'éthylène. Enfin, il faut garder à l'esprit que tous les médicaments ou substances auxquelles le patient est exposé durant la période périopératoire peuvent être à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Ainsi, une fréquence particulière des réactions impliquant le bleu patenté (utilisé dans le repérage des ganglions sentinelles en chirurgie carcinologique) en France [35] ou la chlorhexidine a été récemment mise en évidence dans certaines séries de la littérature [36].

Certaines différences concernant le risque relatif de survenue d'une réaction allergique selon les curares ont été rapportées. Ainsi, la plupart des auteurs considèrent que ce risque est plus élevé avec la succinylcholine [11,37,38]. L'hypothèse d'une fréquence accrue de réactions allergiques impliquant le rocuronium est plus controversée, certaines séries mettant en évidence une fréquence accrue des réactions comparées à la fréquence d'utilisation de ce produit [1,6,8,18], alors que d'autres auteurs considèrent que la fréquence des réactions

dues au rocuronium est en relation avec la fréquence de son utilisation [39–41].

Enfin, dans près de 30 à 70 % des cas, la réaction allergique peut survenir lors de la première administration d'un curare, suggérant une sensibilisation préalable par une substance différente possédant des épitopes communs avec celui-ci, notamment la présence d'ammoniums quaternaires ou d'amines tertiaires [42]. Les substances candidates dans notre environnement sont nombreuses (cosmétiques, détergents, désinfectants...). Par ailleurs, des différences importantes concernant la fréquence des réactions allergiques impliquant les curares ont récemment été rapportées entre différents pays, celles-ci représentant près de 90 % des réactions allergiques en Norvège et de l'ordre de 8 % en Suède et au Danemark [43]. Ces différences ont été mises à profit pour analyser l'impact de différents facteurs environnementaux sur l'apparition d'IgE anti-ammoniums quaternaires dans la population de ces pays. L'hypothèse d'une sensibilisation croisée avec un dérivé de la morphine, la pholcodine, a récemment été proposée pour expliquer l'importance de la prévalence de la sensibilisation aux curares dans la population norvégienne [44]. Cette hypothèse reste controversée [45] et sa démonstration sera difficile. Toutefois, une réduction de la prévalence des IgE spécifiques reconnaissant les ions ammonium quaternaires et une réduction de l'incidence des cas d'anaphylaxie aux curares ont été récemment rapportées après le retrait de la pholcodine en Norvège [19]. Si le rôle de la pholcodine devait être confirmé, ceci démontrerait l'importance des facteurs environnementaux dans le développement actuel des réactions d'hypersensibilité.

La survenue de réactions liées à une histamino-libération non spécifique a été rapportée avec la plupart des substances utilisées au cours de l'anesthésie (curares, hypnotiques, morphine, gélamines, vancomycine...). Si le diagnostic d'histamino-libération peut être confirmé par le dosage de l'histamine plasmatique lors de la réaction, l'identification formelle de l'agent responsable est souvent plus difficile à établir.

Signes cliniques

Les symptômes cliniques et la sévérité des réactions anaphylactiques dépendent des effets des médiateurs libérés lors de la réaction sur les organes cibles. Les symptômes cliniques trouvés chez les patients ayant une réaction anaphylactique d'origine allergique et les patients ayant une réaction d'origine non immunologique sont relativement similaires (tableau I). L'identification du mécanisme de la réaction ne peut donc être établie sur les seuls arguments cliniques. Cependant, lorsque l'on utilise une classification fondée sur le grade de sévérité de la réaction (tableau II), les manifestations cliniques apparaissent plus sévères chez les patients ayant une réaction d'origine allergique. Toutefois, des réactions allergiques d'intensité

TABEAU I

Signes cliniques selon le mécanisme de réactions d'hypersensibilité immédiates pendant l'anesthésie dans la population générale entre le 1^{er} janvier 1987 et le 31 décembre 2004 en France

	HSI-IgE (%)	HSI-non IgE (%)
Signes cutanés	70,24	95,34
Erythème	47,27	68,41
Urticaire	20,31	25,62
Angio-oedème	11,08	8,30
Signes cardiovasculaires	84,04	36,39
Hypotension	21,861	20,14
Collapsus cardiovasculaire	54,901	10,57
Arrêt cardiaque	5,34 (n = 97)	0,29 (n = 12)
Bronchospasme	41,35	19,29

TABEAU II

Grades de sévérité clinique de la réaction anaphylactique survenant en cours d'anesthésie

Grade de sévérité	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème angioneurotique.
II	Atteinte multiviscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelle, 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	Inefficacité cardiocirculatoire. Arrêt respiratoire. Décès

modérée (grade I ou II) ont pu être observées. De telles réactions peuvent être facilement méconnues [46] et conduire, à l'occasion d'une anesthésie ultérieure, à une nouvelle exposition des patients à un médicament auquel ils sont sensibilisés. C'est pourquoi toute réaction d'hypersensibilité immédiate survenant au cours d'une anesthésie, quelle qu'en soit la gravité, doit bénéficier d'une investigation immédiate et à distance afin d'établir un diagnostic précis et gérer les recommandations qui en découlent en vue des anesthésies ultérieures.

Les réactions anaphylactiques peuvent survenir à n'importe quel moment de l'anesthésie. Cependant, la majorité des réactions apparaît dans les minutes suivant l'injection intraveineuse des produits anesthésiques ou des antibiotiques [30,47,48]. La surveillance des patients doit être étroite car la progression des symptômes peut déjà être bien établie lorsque le diagnostic est évoqué. Les signes cliniques initiaux les plus fréquemment rapportés sont l'absence de pouls, un érythème, une difficulté de ventilation, une désaturation, ou une baisse inexplicée de la pression télé-expiratoire de CO₂ [49]. Lorsque la symptomatologie est d'apparition plus tardive, au cours de la période d'entretien de l'anesthésie, une allergie au latex, aux produits de remplissage ou à un colorant notamment dans le cadre du repérage de ganglions sentinelles en chirurgie carcinologique doit être évoquée [35,50–52]. Une allergie au latex doit également être évoquée lors de réactions survenant durant les procédures gynécologiques. En effet, l'accumulation intra-utérine de particules de latex provenant des gants de l'obstétricien au cours des manœuvres obstétricales, peut être responsable d'un passage brutal dans la

circulation sanguine à l'occasion de l'injection d'ocytocine. Des réactions anaphylactiques aux antibiotiques ont également été rapportées lors du lâchage de garrot au décours d'interventions de chirurgie orthopédique [53].

Les signes cutanéomuqueux sont souvent les premiers signes d'appel. Ils peuvent manquer, en particulier lors des réactions sévères, s'il existe d'emblée un état de choc avec collapsus cardiovasculaire [8]. Leur présence n'est pas indispensable au diagnostic. L'œdème de Quincke ou angio-œdème est visible dès que les couches profondes de la peau sont infiltrées. Il peut concerner le larynx, source chez le sujet éveillé de dysphonie et de gêne respiratoire, et le pharynx entraînant une dysphagie. En dehors de la localisation faciale classique, il peut atteindre la langue, les voies aériennes, les mains, et se généraliser. Il apparaît toujours après l'érythème et n'est parfois visible qu'au réveil, au niveau des paupières et des lèvres. Des signes accessoires peuvent également être observés : larmoiements avec hyperémie conjonctivale, érection mamelonnaire, horripilation.

Les signes respiratoires sont présents dans environ 40 % des cas [1,8]. Le bronchospasme peut prendre des masques différents selon son moment de survenue. À l'induction, si l'intubation n'est pas encore réalisée, il se manifeste habituellement par une toux sèche associée à une tachypnée rapidement suffocante, la ventilation assistée au masque peut être difficile voire impossible, conduisant à une cyanose rapide. Lorsque l'incident survient chez le patient déjà intubé ou au moment de l'intubation, une difficulté de ventilation peut être observée, pouvant aller jusqu'à un obstacle complet à l'insufflation manuelle. Lorsque la réaction se produit après l'induction, sous

assistance ventilatoire, l'attention est attirée par une désadaptation complète du malade au respirateur et l'existence d'une élévation des pressions d'insufflation reflétant une majoration des résistances bronchiques. Le bronchospasme est parfois rebelle au traitement classique conduisant à une hypoxémie et une hypercapnie et finalement à un arrêt cardiaque anoxique.

Le collapsus cardiovasculaire confère souvent un caractère dramatique au choc anaphylactique. Il coïncide fréquemment avec le premier signe clinique observé, et peut correspondre au seul signe clinique détecté [1,8].

Des troubles de l'excitabilité et de la conduction tels que : la bradycardie, le bloc auriculo-ventriculaire, le bloc de branche, l'extrasystolie et la fibrillation ventriculaire ont été décrits. Des manifestations évocatrices d'une ischémie myocardique à type de modifications du segment ST ou une nécrose myocardique ont également été observées. Les anomalies rythmologiques peuvent faire évoluer le choc vers une inefficacité cardiocirculatoire. L'arrêt cardiaque n'est pas exceptionnel et survient parfois d'emblée en l'absence de bronchospasme et de signes cutanés associés [1,8]. Il peut également compliquer un choc prolongé ou une anoxie sévère secondaire à un bronchospasme ou à une obstruction œdémateuse des voies aériennes supérieures.

Sous l'influence d'un traitement adapté et rapidement institué, l'évolution est le plus souvent favorable en quelques dizaines de minutes [30]. L'érythème, le bronchospasme et l'hypotension sont les signes régressant en premier. La tachycardie et l'œdème facial peuvent persister quelques heures. Dans certains cas, notamment lors de réactions induites par des colorants utilisés dans le cadre du repérage de ganglions sentinelles, l'hypotension peut être prolongée, nécessitant parfois de poursuivre le traitement durant plusieurs heures [35].

L'existence d'un traitement chronique par bêta-bloquants est un facteur de risque particulier pouvant expliquer l'absence de tachycardie ou la résistance à l'adrénaline.

Classiquement décrite, une évolution par vagues du choc anaphylactique, est rarement constatée en anesthésie, en dehors des réactions induites par les colorants. Il s'agit plutôt de résistance au traitement ou de rechute lorsque l'on allège le

débit des catécholamines. Ces risques imposent une surveillance de 24 h en soins intensifs des réactions sévères, même si les patients ont une rémission de leur symptomatologie [21]. Des complications liées à des chocs prolongés et à l'anoxie sont parfois observées : choc cardiogénique, syndrome de détresse respiratoire, insuffisances hépatique et rénale, syndrome hémorragique, coma végétatif. L'évolution reste mortelle dans 2 à 8 % des cas [54–56].

Diagnostic

Tout patient ayant une réaction anaphylactique doit bénéficier aussi d'un bilan biologique immédiat et d'un bilan secondaire destinés à faire la preuve du mécanisme immunologique éventuel de l'accident, à identifier l'agent causal, et à chercher l'existence éventuelle d'une sensibilisation croisée dans le cas d'une anaphylaxie à un curare [21].

Le bilan immédiat comprend la mesure des taux circulants de tryptase sérique et d'histamine plasmatique destinée à confirmer la réalité du choc anaphylactique, et éventuellement la recherche d'IgE spécifiques destinée à identifier l'agent causal (ions ammonium quaternaire [curares], le thiopental, le latex, les -lactamines et la chlorhexidine) [57]. Idéalement, trois prélèvements sont nécessaires pour optimiser la performance diagnostique du bilan immédiat. Les modalités en sont détaillées dans le (tableau III).

Le recueil des constatations cliniques demeure une source d'informations primordiales en matière d'investigations d'une réaction anaphylactique, en particulier pour guider la réalisation du bilan secondaire.

Les tests cutanés, chaque fois qu'ils sont possibles, sont la base du diagnostic de l'hypersensibilité. Les intradermo-réactions et les *prick tests* sont à réaliser idéalement 4 à 6 semaines après la réaction. En cas de nécessité, ils peuvent être pratiqués plus précocement, mais s'ils sont négatifs, ils ne peuvent pas être retenus.

Ces tests cutanés doivent être pratiqués par un professionnel expérimenté, dans leur réalisation et leur interprétation, en fonction des signes cliniques. Les traitements connus pour diminuer la réactivité cutanée, tels que les antihistaminiques, doivent être interrompus une semaine à l'avance. La réalisation

TABLEAU III

Modes et temps de prélèvements sanguins pour les dosages d'histamine, de tryptase et d'IgE anti-ammonium quaternaire (AQ)

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

X : recommandé ; (X) : si non réalisé au moment de la réaction.

technique et les dilutions seuil adaptées aux médicaments anesthésiques ont été standardisées, afin d'éviter les faux positifs liés aux propriétés histamino-libératrices directes de certaines substances [21]. Les produits à tester sont ceux qui ont été administrés quelques minutes avant la réaction, et le latex. A priori, toute substance administrée au cours de la période périopératoire doit être considérée comme potentiellement responsable. De plus, si un curare a été administré, tous les autres curares commercialisés doivent également être testés. Cette stratégie permet d'établir des recommandations sur le choix des curares pour les anesthésies futures.

La recherche des IgE spécifiques peut être réalisée à distance si celle-ci n'a pas été faite au moment de la réaction, ou si le résultat a été négatif. En effet, au moment de la réaction anaphylactique, les IgE circulantes ont pu être consommées, expliquant la possibilité d'un résultat négatif.

L'étude de l'activation des basophiles en cytométrie en flux connaît un intérêt croissant [58–61]. Il s'agit d'un test d'activation cellulaire qui repose sur les variations de l'expression du CD63 ou du CD203c membranaire lors de l'activation des basophiles en présence de l'allergène suspect. Ces tests peuvent s'avérer utiles en cas de réactions sévères et de forte suspicion clinique alors que le bilan allergologique s'avère négatif. Ils peuvent également être utiles lorsque les tests cutanés sont difficilement interprétables (dermographisme, sujet très âgé ou très jeune, patients atopiques avec lésions cutanées étendues, médicaments histamino-libérateurs). En cas de réaction d'hypersensibilité immédiate allergique à un curare, les tests cellulaires peuvent confirmer le choix d'un curare pour lequel les tests cutanés ont été négatifs. Enfin, ils ont également été proposés pour le diagnostic de l'hypersensibilité aux AINS. D'autres dosages tels que la sérotonine, la protéine cationique de l'éosinophile, ou le LTC₄ ont également été proposés mais ne sont pas actuellement recommandés en pratique clinique.

Dans certains cas, la réalisation de tests de provocation peut s'avérer nécessaire. L'information du patient sur leur déroulement et leurs risques est indispensable pour obtenir un consentement éclairé. La remise d'un document d'information est souhaitable. Son utilisation est essentiellement limitée à la recherche d'une sensibilisation aux anesthésiques locaux et plus rarement au latex. Ces indications relèvent d'un avis spécialisé [21].

Facteurs favorisant et groupes à risque

La sévérité potentielle des réactions anaphylactiques, plus particulièrement lorsqu'elles sont d'origine allergique, souligne l'importance de l'identification des facteurs de risques de déclenchement de ces réactions.

Une prédominance féminine, avec un sex-ratio allant de 2,7 à 8,1, est trouvée dans toutes les études portant sur la population générale [30]. Cette prédominance féminine n'apparaît qu'à l'adolescence, le sex-ratio étant de 1 chez l'enfant [8]. Elle

serait la conséquence du rôle favorisant des œstrogènes et de la progestérone sur la production d'IgE spécifiques dirigées contre des molécules de petite taille telles que les médicaments. Toutefois, en l'absence de données confirmant la valeur prédictive positive et négative de tests visant à prévoir la survenue d'une réaction anaphylactique, aucun dépistage systématique n'est actuellement recommandé dans la population générale. De la même manière, il n'y a aucun argument permettant de proposer un bilan allergologique prédictif chez des patients ayant une atopie ou une sensibilisation à l'encontre de substances auxquelles le sujet ne sera pas exposé au cours de la période périopératoire [21].

En revanche, des investigations à la recherche d'une sensibilisation ciblée sur les produits anesthésiques ou le latex sont réalisées chez certains patients considérés à haut risque (voir ci-dessous) :

- les patients qui ont une allergie documentée à un médicament de l'anesthésie ou au latex. Les conclusions du bilan allergologique initial doivent toujours être prises en compte. S'il s'agissait d'une allergie à un curare, le bilan doit être actualisé avant l'anesthésie si de nouveaux curares sont apparus sur le marché. Les tests cutanés associés aux IgE spécifiques des curares, voire un test d'histamino-libération leucocytaire, sont nécessaires pour guider le choix du protocole anesthésique ;
- les patients qui ont manifesté des signes cliniques évocateurs d'une allergie lors d'une précédente anesthésie, et qui n'ont pas bénéficié d'un bilan diagnostique. La liste des médicaments utilisés est alors indispensable à connaître pour définir les tests à pratiquer. L'anesthésiste est responsable de sa transmission à l'allergologue qui pratique les tests. Si le protocole anesthésique utilisé n'est pas disponible, les substances les plus fréquemment incriminées dans les études épidémiologiques, c'est-à-dire les curares et le latex, doivent être testées. Le bilan doit comporter des tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques, voire un test d'histamino-libération leucocytaire. On doit cependant garder à l'esprit que les tests cutanés pratiqués plusieurs années après une réaction peranesthésique peuvent s'être négativés. Ce phénomène est lié à la diminution toujours possible des taux d'IgE spécifiques au cours du temps. C'est pourquoi il est recommandé de réaliser le bilan allergologique diagnostique dans les 6 semaines suivant une réaction peranesthésique ;
- les patients qui ont eu des manifestations cliniques d'allergie lors d'une exposition au latex, quelles que soient les circonstances d'exposition. Le bilan allergologique doit chercher la présence d'IgE spécifiques du latex au niveau de la peau (*prick tests*), et dans le sang (IgE spécifique anti-latex), complété au besoin par un test de provocation par le port de gant ;
- les enfants qui ont été multi-opérés et notamment pour spina bifida, en raison de la fréquence importante de la sensibilisation au latex et l'incidence élevée des chocs

anaphylactiques au latex. Le bilan allergologique comporte la réalisation de *prick tests* au latex, et la recherche d'IgE spécifiques du latex ;

- les patients qui ont eu des manifestations cliniques à l'ingestion d'avocat, kiwi, banane, châtaigne, sarrasin... en raison de la fréquence élevée de sensibilisation croisée avec le latex. Celle-ci est détectée par des *prick tests* au latex et la recherche d'IgE spécifiques du latex.

En situation d'urgence, lorsque le temps manque pour la réalisation du bilan allergologique, le choix de la technique anesthésique doit être guidé par les antécédents du patient. En cas de survenue d'une réaction inexpliquée au cours d'une anesthésie générale antérieure, il faut privilégier une anesthésie

loco-régionale ou une anesthésie générale en évitant les curares, les médicaments histamino-libérateurs, et en faisant exclure le latex de l'environnement du patient (*figure 1*).

Prévention

L'éviction totale du latex dès la première intervention chirurgicale, ainsi que dans l'environnement médical des enfants atteints de spina bifida, permet d'éviter l'apparition d'une sensibilisation au latex [62]. De la même manière, l'utilisation de gants non poudrés permet de réduire le taux de particules de latex en suspension dans les blocs opératoires, et pourrait de ce fait réduire l'incidence de la sensibilisation chez les professionnels de santé [63].

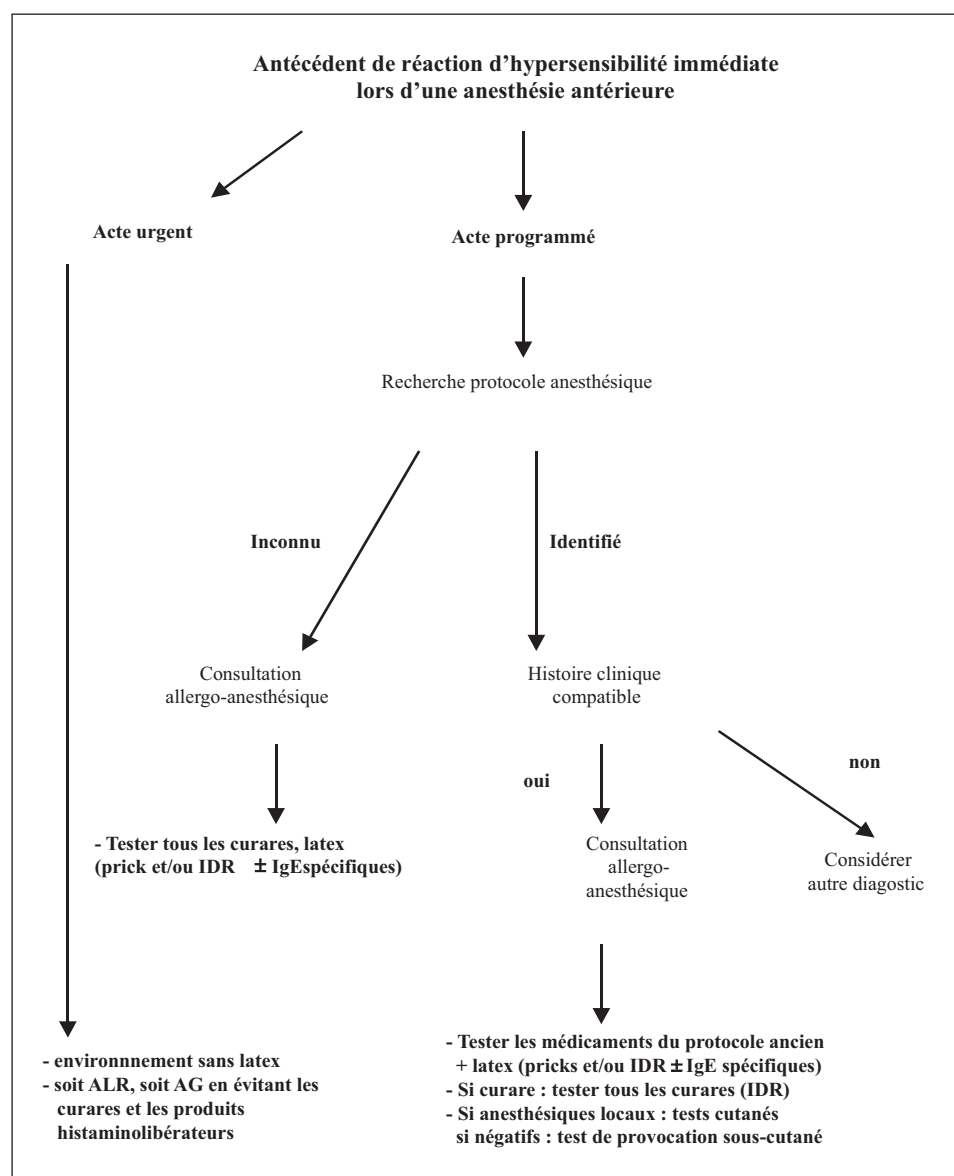


FIGURE 1
Algorithme décisionnel à mettre en œuvre chez le patient signalant une réaction d'hypersensibilité immédiate lors d'une anesthésie antérieure et n'ayant pas bénéficié d'un bilan allergologique diagnostique

En revanche, il n'existe actuellement pas de prévention primaire de la sensibilisation aux curares. Toutefois, l'hypothèse d'une sensibilisation croisée secondaire à une exposition à des sirops antitussifs contenant de la pholcodine a récemment été proposée [44]. Le retrait de la pholcodine du marché norvégien se serait accompagné d'une réduction de la prévalence des IgE reconnaissant les ions ammoniums quaternaires dans la population générale, ainsi que d'une diminution du nombre de réactions allergiques aux curares [19]. Bien que controversée [45], cette hypothèse, si elle était confirmée, permettrait d'envisager une politique nationale de prévention primaire de la sensibilisation aux curares.

La seule prévention secondaire efficace de l'anaphylaxie consiste en une identification de l'allergène responsable et en son éviction définitive afin d'empêcher les accidents allergiques ultérieurs.

Pour les sujets sensibilisés au latex, un environnement opératoire exempt de latex permet de prévenir la survenue de réaction anaphylactique [21]. Cette éviction doit concerner les salles d'interventions, de surveillances postinterventionnelles et les secteurs d'hospitalisations. Pour faciliter la transmission des consignes de prévention entre les différents secteurs, une « check-list » de prise en charge du patient est recommandée.

Aucune prémédication n'est efficace pour prévenir une réaction d'hypersensibilité immédiate allergique. En revanche, l'utilisation d'antihistaminiques a permis de diminuer l'incidence et l'intensité des réactions d'hypersensibilité immédiate non allergiques [64–66]. L'association d'un anti-H1 à un anti-H2 n'a pas montré de supériorité par rapport à un anti-H1 seul.

Il n'existe pas de preuve de l'efficacité, en administration unique, de la prémédication par corticoïdes pour la prévention d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Chez l'asthmatique prenant ce type de traitement au long cours, les corticoïdes diminuent l'incidence de l'hyperréactivité bronchique lors d'une anesthésie [21].

Traitement du choc anaphylactique

En l'absence d'étude clinique contrôlée, les recommandations thérapeutiques font habituellement appel à des avis d'experts. En conséquence, la pertinence des choix thérapeutiques lors de la survenue d'une réaction anaphylactique se fonde sur le jugement du clinicien qui doit tenir compte des manifestations cliniques et des options diagnostiques et thérapeutiques disponibles. Le traitement de l'anaphylaxie a pour objectif d'interrompre l'exposition du sujet à l'allergène incriminé, de minimiser les effets induits par les médiateurs libérés et d'en inhiber la production et la libération. Le traitement doit être institué dans les meilleurs délais et repose sur des principes consensuels [21,22,30,67,68].

L'administration du médicament ou du produit suspect doit être interrompue. Ceci est rarement possible lorsque l'allergène en

cause est une substance administrée en bolus par voie veineuse. Toutefois, une observation récente décrit une amélioration clinique significative après l'administration de sugammadex (Bridion®), une cyclodextrine capable d'encapsuler les curares stéroïdiens, dans un cas de choc anaphylactique réfractaire aux catécholamines [69]. Cette observation, si elle était confirmée, pourrait constituer un exemple de stratégie thérapeutique nouvelle, destinée à diminuer rapidement la fraction libre d'une substance responsable de la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate.

Les mesures générales peuvent être suffisantes dans les réactions anaphylactiques de grade I. Certaines recommandations internationales préconisent l'administration d'antihistaminiques H1 (diphenhydramine) à la posologie de 25 à 50 mg soit 0,5–1 mg/kg IV associés à des antihistaminiques H2 (ranitidine 50 mg à diluer et à injecter en 5 minutes), notamment dans les réactions de grade I. La diphenhydramine IV n'étant pas commercialisée en France, elle peut être remplacée par l'administration de dexchlorphéniramine à la posologie de 5 mg IV éventuellement renouvelable une fois.

Dans les réactions sévères, l'adrénaline est le produit de choix. En première intention, associée au remplissage vasculaire, l'adrénaline s'oppose aux effets délétères des médiateurs libérés au cours de la réaction anaphylactique par ses propriétés vasoconstrictrices (agoniste α_1), inotrope positive (agoniste β_1) et bronchodilatatrice (agoniste β_2). Elle permet également de diminuer la libération des médiateurs par les mastocytes et les basophiles.

L'administration est réalisée par bolus à doses titrées en fonction de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, afin d'éviter l'apparition de troubles du rythme en cas de doses trop fortes d'emblée (réaction de grade II : 10 à 20 μ g, réaction de grade III : 100 à 200 μ g). La tachycardie ne contre-indique pas l'utilisation d'adrénaline. L'administration est à renouveler toutes les une à deux minutes jusqu'à rétablissement de la situation clinique, à savoir : restauration d'une pression artérielle moyenne suffisante (60 mmHg), régression du bronchospasme, stabilisation et/ou régression de l'angioedème. Les doses doivent être augmentées rapidement en cas d'inefficacité.

Une perfusion intraveineuse à la dose de 0,05 à 0,1 μ g/kg par minute, titrée en fonction de la réponse clinique, 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. Un remplissage vasculaire rapide doit être associé à la prescription d'amine vasopressive. Le remplissage doit être institué sans délai, pendant la préparation de l'adrénaline. Il consiste en la perfusion rapide de cristalloïdes (10 à 25 ml/kg) en 20 minutes, répétée si besoin. Le recours à des colloïdes en

évitant les produits suspects d'être à l'origine de l'accident doit être envisagé lorsque la perfusion de cristalloïdes dépasse 30 ml/kg.

Le bronchospasme régresse habituellement à la faveur de l'injection d'adrénaline. Cependant, en cas de bronchospasme persistant, ou survenant en l'absence d'hypotension artérielle, l'administration d'agonistes bêta-2-adrénergiques (type salbutamol) à l'aide d'une chambre d'inhalation adaptée au circuit de ventilation est recommandée (type Aerovent, Peters). En cas de résistance au traitement ou de forme d'emblée sévère, l'administration intraveineuse d'un bolus de salbutamol (100 à 200 µg/kg) suivie d'une perfusion continue à raison de 5 à 25 µg/min doit être instituée. Le recours à la voie veineuse peut également être envisagé chez les patients non intubés ou en l'absence de chambre d'inhalation.

D'autres médicaments peuvent être proposés dans certaines situations cliniques. 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 µg/kg par minute). L'utilisation de la vasopressine a récemment été proposée dans certaines situations de chocs réfractaires à l'adrénaline en clinique humaine [70]. Son intérêt et les modalités pratiques de son utilisation restent à définir [71]. Ce produit n'étant pas commercialisé en France, le recours à une administration de son analogue, la terlipressine a été proposé [72]. Le recours à une assistance circulatoire a été proposé dans certains cas.

Chez certains patients traités par bêtabloquants, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter les doses d'adrénaline (bolus initial 100 µg), suivies en cas d'inefficacité d'injection de 1 mg voire 5 mg toutes les 1 à 2 minutes. En cas d'inefficacité, l'administration de glucagon doit être envisagée (dose initiale 1 à 2,5 mg) suivie d'une perfusion à la dose de 2,5 mg/h [73]. Chez la femme enceinte, il faut utiliser l'adrénaline selon les mêmes modalités (séquence, voie d'administration, doses) qu'en dehors de la grossesse. Il est également possible d'utiliser les solutés de type hydroxyéthylamidon pour le remplissage vasculaire.

En cas d'arrêt circulatoire, les mesures habituelles de réanimation d'une inefficacité circulatoire doivent être appliquées selon les recommandations de la SFAR (www.sfar.org). Elles comprennent l'institution d'un massage cardiaque externe et l'administration d'adrénaline en bolus intraveineux à la dose d'un milligramme toutes les 1 à 2 minutes, les doses étant répétées en cas d'une inefficacité.

En seconde intention, l'administration de corticoïdes (hydrocortisone 200 mg IV), renouvelée toutes les 6 heures est habituellement proposée dans le cadre de la prévention des manifestations récurrentes de l'anaphylaxie.

Conclusion

Les réactions allergiques demeurent une préoccupation importante en anesthésie. Les réactions peuvent être liées à la mise en contact des patients avec de nombreuses substances qui ne sont pas limitées aux agents anesthésiques proprement dits.

En l'absence de prémédication efficace permettant d'éviter la survenue des réactions allergiques, il est de la responsabilité de l'anesthésiste de s'assurer que toute réaction anaphylactique bénéficie de la réalisation d'un bilan allergeo-anesthésique immédiat et à distance. Le bilan doit être conduit en concertation avec un allergologue. L'anesthésiste est responsable de l'information du patient sur la nature de l'accident et sur les recommandations qui en découleront, ainsi que de l'information du médecin traitant et de la déclaration de l'accident au centre régional de pharmacovigilance si un médicament est suspecté, et au responsable de matériovigilance de l'établissement s'il s'agit d'une réaction mettant en cause le latex.

De plus, la recherche de facteurs de risques doit être systématique avant toute anesthésie. Les patients doivent être informés du résultat des investigations et des conseils qui en découlent en vue de toute anesthésie future. Le port d'une carte ou d'un bracelet d'information doit être encouragé.

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

Références

- [1] Laxenaire MC, Mertes PM. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001;87(4): 549-58.
- [2] Laxenaire MC. Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A French multicenter epidemiological inquiry. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12(2):91-6.
- [3] Laxenaire MC. Substances responsible for perianesthetic anaphylactic shock. A third French multicenter study (1992-94). *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15(8):1211-8.
- [4] Laxenaire MC. Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996). *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18(7):796-809.
- [5] Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Mouton C, Gueant JL, Bonnet MC *et al*. Anesthetics responsible for anaphylactic shock. A French multicenter study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;9(6):501-6.
- [6] Mertes PM, Alla F, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003;99:536-45.
- [7] 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.
- [8] Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France:

- an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(2):366-73.
- [9] Watkins J. Investigation of allergic and hypersensitivity reactions to anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1987;59(1):104-11.
- [10] Watkins J. Second report from an anaesthetic reactions advisory service. *Anaesthesia* 1989;44(2):157-9.
- [11] Watkins J. Adverse reaction to neuromuscular blockers: frequency, investigation, and epidemiology. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1994;102:6-10.
- [12] Fisher MM. The epidemiology of anaesthetic anaphylactoid reactions in Australasia. *Klin Wochenschr* 1982;60(17):1017-20.
- [13] Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12(2):97-104.
- [14] Whittington T, Fisher MM. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Clinical Anaesthesiology*. *B Clin Anaesthesiol* 1998;12:301-23.
- [15] Escolano F, Valero A, Huguet J, Baxarias P, de Molina M, Castro A *et al.* Prospective epidemiologic study of perioperative anaphylactoid reactions occurring in Catalonia (1996-7). *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002;49(6):286-93.
- [16] Soetens FM, Smolders FJ, Meeuwis HC, Van der Donck AG, Van der Aa PH, De Vel MA *et al.* Intradermal skin testing in the investigation of suspected anaphylactic reactions during anaesthesia – a retrospective survey. *Acta Anaesthesiol Belg* 2003;54(1):59-63.
- [17] Garvey LH, Roed-Petersen J, Menne T, Husum B. Danish Anaesthesia Allergy Centre – preliminary results. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(10):1204-9.
- [18] Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anaesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology* 2005;102(5):897-903.
- [19] Florvaag E, Johansson SG, Irgens A, de Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011;66(7):955-60.
- [20] Société française d'anesthésie et de réanimation. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Abbreviated text. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21(Suppl. 1):7s-23s.
- [21] Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar), Société française d'allergologie (SFA). Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(3):212-22.
- [22] Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, Johansson SG, Mosbech H, Florvaag E *et al.* Scandinavian clinical practice guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51(6):655-70.
- [23] Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. Revised edition 1995. London: The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and The British Society of Allergy and Clinical Immunology; 1995.
- [24] Harper NJ, Dixon T, Dugue P, Edgar DM, Fay A, Gooi HC *et al.* Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2009;64(2):199-211.
- [25] 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.
- [26] Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF *et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):832-6.
- [27] Jonsson F, Mancardi DA, Kita Y, Karasuyama H, Iannascoli B, Van Rooijen N *et al.* Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J Clin Invest* 2011;121(4):1484-96.
- [28] Magnan A, Pipet A, Berard F, Malinovsky JM, Mertes PM. Mechanisms of allergic reactions occurring during anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(3):240-5.
- [29] Marone G, Stellato C, Mastronardi P, Mazzarella B. Mechanisms of activation of human mast cells and basophils by general anesthetic drugs. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12(2):116-25.
- [30] Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Gueant-Rodriguez RM *et al.* Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am* 2010;94(4):761-89.
- [31] Mertes PM, Pinaud M. What are the physiopathological mechanisms? How can severe anaphylactoid reactions be explained. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21(Suppl. 1):55s-72s.
- [32] Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology* 1991;75(6):945-9.
- [33] Mertes PM, Karila C, Demoly P, Auroy Y, Ponvert C, Lucas MM *et al.* 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(3):223-39.
- [34] Laxenaire MC. Prévention du risque allergique en anesthésie: recommandations pour la pratique clinique. *Epidémiologie*. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21(S1):38-54.
- [35] Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C, Bonnet-Boyer MC, Benhajjoub A, Lavaud F *et al.* Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2):348-52.
- [36] Garvey LH, Kroigaard M, Poulsen LK, Skov PS, Mosbech H, Venemalm L *et al.* IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(2):409-15.
- [37] Naguib M, Magboul MM. Adverse effects of neuromuscular blockers and their antagonists. *Drug Saf* 1998;18(2):99-116.
- [38] Galletly DC, Treuren BC. Anaphylactoid reactions during anaesthesia. Seven years' experience of intradermal testing. *Anaesthesia* 1985;40(4):329-33.
- [39] Bhananker SM, O'Donnell JT, Salemi JR, Bishop MJ. The risk of anaphylactic reactions to rocuronium in the United States is comparable to that of vecuronium: an analysis of food and drug administration reporting of adverse events. *Anesth Analg* 2005;101(3):819-22.
- [40] Watkins J. Incidence of UK reactions involving rocuronium may simply reflect market use. *Br J Anaesth* 2001;87(3):522.
- [41] Rose M, Fisher M, Rocuronium. high risk for anaphylaxis? *Br J Anaesth* 2001;86(5):678-82.
- [42] Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature* 1983;306(5940):262-4.
- [43] Florvaag E, Johansson SG, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T *et al.* Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(4):437-44.
- [44] Florvaag E, Johansson SG. The pholcodine story. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(3):419-27.
- [45] Baldo BA, Fisher MM, Pham NH. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. *Clin Exp Allergy* 2009;39(3):325-44.
- [46] Malinovsky JM, Decagny S, Wessel F, Guilloux L, Mertes PM. Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52(2):175-81.
- [47] Fisher M, Baldo BA. Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and prevention. *Eur J Anaesthesiol* 1994;11(4):263-84.
- [48] Mertes PM, Lambert M, Gueant-Rodriguez RM, Aimone-Gastin I, Mouton-Faivre C, Moneret-Vautrin DA *et al.* Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(3):429-51.
- [49] Baumann A, Studniska D, Audibert G, Bondar A, Fuhrer Y, Carreaux JP *et al.* Refractory anaphylactic cardiac arrest after succinylcholine administration. *Anesth Analg* 2009;109(1):137-40.
- [50] Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and

- cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96(3):497-500.
- [51] Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13(3): 301-10.
- [52] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Bavoux F. Allergic shock to latex and ethylene oxide during surgery for spinal bifida. *Anesthesiology* 1990;73(3):556-8.
- [53] Laxenaire MC, Mouton C, Frederic A, Viry-Babel F, Bouchon Y. Anaphylactic shock after tourniquet removal in orthopedic surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15(2): 179-84.
- [54] Currie M, Webb RK, Williamson JA, Russell WJ, Mackay P. The Australian Incident Monitoring Study. Clinical anaphylaxis: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensive Care* 1993;21(5):621-5.
- [55] Mitsuhashi H, Matsumoto S, Hasegawa J. The epidemiology and clinical features of anaphylactic and anaphylactoid reactions in the perioperative period in Japan. *Masui* 1992;41:1664-9.
- [56] Axon AD, Hunter JM, EditorialIII. Anaphylaxis and anaesthesia – all clear now? *Br J Anaesth* 2004;93(4):501-4.
- [57] Laroche D, Debaene B. Moyens diagnostiques des réactions immédiates. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(3):280-93.
- [58] Abuaf N, Rajoely B, Ghazouani E, Levy DA, Pecquet C, Chabane H *et al.* Validation of a flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of muscle relaxant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):411-8.
- [59] de Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Bienvenu J, Blanca M *et al.* Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146(3):177-89.
- [60] Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ *et al.* Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy* 2006;61(9):1028-39.
- [61] Sainte-Laudy J, Touraine F. Use of basophil sensitivity not reactivity as a good marker for allergy diagnosis. *Inflamm Res* 2009; 1(58 Suppl.):28-9.
- [62] Cremer R, Lorbacher M, Hering F, Engelskirchen R. Natural rubber latex sensitization and allergy in patients with spina bifida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with a normal paediatric population. *Eur J Pediatr Surg* 2007;17(3):194-8.
- [63] Rueff F, Schopf P, Putz K, Przybilla B. Effect of reduced exposure on natural rubber latex sensitization in health care workers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(5):530-7.
- [64] Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med* 1999; 27(9):1732-7.
- [65] Doenicke A, Moss J, Toledano A, Hoerneck R, Lorenz W, Ostwald P. Administration of H1 and H2 antagonists for chemoprophylaxis: a double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1997;37(2):140-6.
- [66] Lorenz W, Duda D, Dick W, Sitter H, Doenicke A, Black A *et al.* Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomised study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. *Trial Group Mainz/Marburg. Lancet* 1994;343(8903):933-40.
- [67] Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A *et al.* Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):391-7.
- [68] Longrois D, Lejus C, Constant I, Bruyere M, Mertes PM. Traitement des réactions anaphylactiques survenant en cours d'anesthésie et en particulier du choc anaphylactique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(3):312-22.
- [69] McDonnell NJ, Pavy TJ, Green LK, Platt PR. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *British J Anaesth* 2011;106(2):199-201.
- [70] Schummer C, Wirsing M, Schummer W. The pivotal role of vasopressin in refractory anaphylactic shock. *Anesth Analg* 2008;107(2):620-4.
- [71] Dunser MW, Torgersen C, Wenzel V. Treatment of anaphylactic shock: where is the evidence? *Anesth Analg* 2008;107(2): 359-61.
- [72] Rocq N, Favier JC, Plancade D, Steiner T, Mertes PM. Successful use of terlipressin in post-cardiac arrest resuscitation after an epinephrine-resistant anaphylactic shock to suxamethonium. *Anesthesiology* 2007; 107(1):166-7.
- [73] Compton J. Use of glucagon in intractable allergic reactions and as an alternative to epinephrine: an interesting case review. *J Emerg Nurs* 1997;23(1):45-7.