



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Fait clinique

Un cas clinique d'une allergie multiple : les conséquences pour le choix d'un antiseptique approprié

Sequential multiple drug hypersensitivity and adequate perioperative disinfection, a case report

N. Touati^{a,*}, B. Cauquil^{a,d,1}, R. Schrijvers^{a,b}, J.-L. Bourrain^a, A.M. Chiriac^{a,c}, P. Demoly^{a,c}
^a Exploration des allergies, unité d'allergologie, département de pneumologie et addictologie, university hospital of Montpellier, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

^b Médecine interne, university hospitals Leuven, Leuven, Belgium

^c UMR-S 1136 Inserm, équipe EPAR - IPLESP, Sorbonne université, Paris, France

^d LPA, laboratoires de proximité associés, Besançon, France


INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 28 mars 2020

Accepté le 28 mai 2020

Disponible sur Internet le 16 juillet 2020

Mots clés :

Hypersensibilité aux médicaments
Hypersensibilité multiple aux médicaments
Chlorhexidine
Polyvidone iodée
Anaphylaxie
Anaphylaxie périopératoire
Chlorure de benzalkonium

RÉSUMÉ

Monsieur D. s'est présenté dans le cadre d'un bilan allergologique de choc anaphylactique survenu 30 minutes après l'induction de l'anesthésie générale pour une exploration laparoscopique d'une masse colique sub-occlusive, différant ainsi l'opération. Le patient a bénéficié de plusieurs anesthésies générales au préalable sans incidents. Dans ses antécédents, on notait une allergie de type IV (selon Gell et Coombs) à la povidone (polyvinylpyrrolidone) iodée entraînant l'utilisation de la chlorhexidine par la suite. La biologie montrait une tryptase sérique augmentée (139,0 µg/L à 2 h et 5,5 µg/L à 24 h après la réaction) et des IgE spécifiques (méthode immunoCAP, Phadia) antichlorhexidine élevées (c8 = 32,70 kUa/L). Les prick-tests se sont positivés pour la chlorhexidine (0,2 %) et le bilan a pu exclure les diagnostics différentiels. Des tests épicutanés effectués pour la povidone iodée, le chlorure de benzalkonium et l'alcool benzylique, antiseptiques en combinaison avec la chlorhexidine, ont démontré l'allergie de type IV à la povidone iodée et au chlorure de benzalkonium. Une carte d'allergie a été remise et l'utilisation de l'alcool (70 %), l'hypochlorite de sodium, l'alcool benzylique ou l'hexamidine, autorisés. L'utilisation d'hypochlorite de sodium par la suite n'a entraîné aucune réaction. Lors d'une chirurgie ultérieure, il a présenté un nouveau choc anaphylactique 30 minutes après pose d'un cathéter central préalablement imbibé de chlorhexidine. Ce cas clinique illustre une allergie médicamenteuse multiple vis-à-vis des produits antiseptiques y compris cachés compliquant la prise en charge peropératoire. Le bilan allergologique a pu identifier le produit responsable du choc anaphylactique et guider le choix d'une alternative efficace.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

A male patient consulted the allergy department for presumed anaphylactic shock. The reaction had occurred 30 minutes after induction of general anaesthesia for laparoscopic exploration of a sub-occlusive colonic mass and the operation was consequently halted. The patient had previously undergone multiple surgeries involving general anaesthesia without complications and had a history of delayed hypersensitivity to povidone-iodine, which had prompted the use of chlorhexidine during previous operations and the one in question here. Serum tryptase levels indicated a transient increase after the incident (139.0 µg/L at 2 h and 5.5 µg/L 24 h after the event). Specific IgE (ImmunoCAP, Phadia) for chlorhexidine was elevated (c8 = 32.70 kUa/L) and a skin prick-test for chlorhexidine (0.2%) was positive. Other potential causes were ruled out. Next, epicutaneous tests demonstrated delayed hypersensitivity to povidone-iodine and benzalkonium chloride but not to benzyl alcohol, the latter two of which are often present in mixtures of antiseptic agents and thus require a differential diagnosis. Sodium hypochlorite and alcohol (70%) along

Keywords:

Drug hypersensitivity
Multiple drug hypersensitivity
Chlorhexidine
Povidone-iodine
Anaphylaxis
Perioperative anaphylaxis
Benzalkonium chloride

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : n-touati@chu-montpellier.fr (N. Touati).

¹ Les auteurs ont contribué de façon équitable à ce travail.

with benzyl alcohol and hexamidine were proposed as alternatives. Subsequent use of sodium hypochlorite for skin antisepsis led to no complications. However, further anaphylactic shock occurred 30 minutes after insertion of a central venous catheter pre-soaked with chlorhexidine. In conclusion, we report on a patient presenting sequential multiple drug allergies to antiseptics, including potentially hidden agents that complicate perioperative antisepsis. The allergy workup identified chlorhexidine as the causative agent of the anaphylactic shock and assisted in the selection of effective alternatives.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les réactions d'hypersensibilités multiples à des antiseptiques utilisés en pré- et peropératoire sont rares et nous rapportons ici un cas.

1. Histoire clinique

Un patient de 62 ans s'est présenté à la consultation pour un bilan allergologique 6 semaines après un choc anaphylactique peropératoire supposé. Le patient était traité par du bisoprolol pour une hypertension artérielle et présentait une allergie de type IV à la povidone iodée (eczéma de contact) et à la néomycine diagnostiquées par des tests épicutanés à l'âge de 38 ans. Dans ses antécédents, sont notées plusieurs anesthésies générales sans complication. Le patient est un ancien employé de bureau et fume activement (18 PA). Il n'utilise pas de cosmétiques.

Le patient a subi une colectomie suite au diagnostic d'une masse colique sub-occlusive. Le bilan pré-anesthésique était sans particularité. La veille de l'intervention, il avait reçu du bisacodyl par voie orale pour la préparation intestinale. L'induction anesthésique a comporté : sufentanyl (20 µg), propofol (300 mg) et cisatracurium (14 mg). L'entretien de l'anesthésie a comporté du desflurane. Pendant l'induction, une antibioprophylaxie par céfoxitine (2 g) a été administrée et il a été perfusé avec du Ringer lactate. Trente minutes après l'induction, lors de la pose d'une voie veineuse centrale jugulaire après plusieurs tentatives en sous-claviculaire effectuée sur un champ à la chlorhexidine en utilisant des gants en latex d'hevea non poudrés, le patient a présenté un bronchospasme et une hypotension (pression systolique à 50 mmHg) suivi d'une dissociation électromécanique. Une échocardiographie transœsophagienne montrait une hypokinésie myocardique généralisée. Pendant la réanimation qui a duré 45 min, le patient a reçu de l'atropine (dosage non spécifié), du calcium (dosage non spécifié), de l'amiodarone (300 mg), de l'adrénaline (dosage non spécifié), de la noradrénaline (dosage non spécifié), de la dobutamine (dosage non spécifié), du magnésium (1000 mg), ainsi que des solutés de remplissage (non spécifié). L'opération a été différée.

Les résultats des analyses biologiques montraient une tryptasémie élevée (139,0 µg/L) 2 h après la réaction, pour une tryptase basale à 5,5 µg/L. Le dosage des IgE spécifiques (ImmunoCAP Phadia Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suède) était négatif pour le latex ($k82 < 0,1$ kUA/L) et positif pour la chlorhexidine ($c8 = 32,70$ kUA/L, normale $< 0,1$ kUA/L). Le prick-test (PT) s'est révélé négatif pour le latex (Alyostal 100 IR/mL) mais positif pour la chlorhexidine (chlorhexidine digluconate 0,2 %, Gilbert, France ; Fig. 1a). Le propofol, le cisatracurium et la céfoxitine n'ont pas été testés car réadministrés par la suite sans survenue d'effets indésirables. Afin de déterminer quels désinfectants alternatifs pourraient être utilisés, des tests épicutanés avec le chlorure de benzalkonium et l'alcool benzylique, souvent présents dans des combinaisons antiseptiques, et la povidone iodée ont été réalisés. Ils confirmaient une positivité pour la povidone iodée (10 % dans l'eau, 2++, Fig. 1b et c) et pour le chlorure de benzalkonium (0,1 % dans l'eau, 1+, Fig. 1g) et une négativité pour l'alcool benzylique (10 % dans l'eau, Fig. 1f). Une allergie de type I à la chlorhexidine et de type IV à la povidone iodée et au chlorure

de benzalkonium ont été démontrées. Une carte d'allergique a été remise au patient et une déclaration à la pharmacovigilance réalisée. Il a été conseillé d'utiliser dorénavant l'hypochlorite de sodium, l'alcool (70 %) ou l'alcool benzylique comme désinfectant. Le patient a été opéré 4 mois après la première tentative (9 semaines après la fin du bilan allergologique) en utilisant les mêmes produits hormis la chlorhexidine qui a été remplacée par l'hypochlorite de sodium sans réaction. Lors d'une nouvelle colectomie prévue par cœlioscopie 18 mois après la réaction initiale, le patient a présenté un nouveau choc anaphylactique 30 min après la pose d'un cathéter central préalablement imbibé de chlorhexidine. La chirurgie a été maintenue et réalisée de façon différée avec conversion en laparotomie après retrait du cathéter et récupération hémodynamique.

2. Discussion

Chez notre patient, une allergie de type IV pour la povidone iodée a nécessité l'utilisation d'autres désinfectants depuis l'âge de 38 ans. La chlorhexidine qui était jusqu'alors tolérée a probablement conduit à une sensibilisation et finalement à deux épisodes anaphylactiques, dont un de grade IV (selon Ring et Messmer [1]). Le diagnostic différentiel lors du 1^{er} épisode incluait une hypokaliémie suite à sa préparation intestinale avec bisacodyl mais n'a pas été retenu compte tenu de la présentation clinique et des résultats du bilan allergologique. La chlorhexidine (1,1'-hexaméthylène bis-[5-(4-chlorophényl) biguanide] digluconate) est un antiseptique à large spectre, avec des propriétés bactéricides, virucides et fongicides (Tableau 1), utilisé en médecine pour la désinfection de la peau. Elle existe en solution aqueuse, alcoolisée mais peut aussi être présente dans des solutions buccales, des gels pour les sondages vésicaux et imprégner des cathéters [2]. Les manifestations allergiques peuvent être immédiates (type I), allant d'une urticaire de contact jusqu'au choc anaphylactique, ou retardées (type IV) sous forme d'eczéma de contact [3]. Les déterminants allergéniques de la chlorhexidine sont inconnus. Dans notre cas, le bêtabloquant a probablement réduit la réponse pour l'épinéphrine et norépinéphrine lors du traitement du choc.

L'allergie de type I à la chlorhexidine est rare en France, un seul cas a été rapporté par le groupe d'études des réactions anaphylactoïdes per-anesthésiques (GERAP) entre 2011 et 2012 [4] et 50 réactions anaphylactiques, dont 15 peropératoires ont été imputables à la chlorhexidine dans une revue de la littérature internationale sur les dix dernières années publiée en 2004 [5]. En revanche, au Danemark ou en Belgique chez des patients ayant présenté une réaction per-anesthésique supposée allergique, une allergie à la chlorhexidine a été retrouvée dans 9,6 % [6] et 3,4 % [7] des patients respectivement, si bien que certains centres testent la chlorhexidine de façon systématique, de même façon qu'ils testent le latex [7]. Pour l'antisepsie préopératoire en France, la povidone iodée est utilisée plus fréquemment que la chlorhexidine bien que les deux soient recommandées et que l'efficacité de la povidone iodée soit inférieure à celle de la chlorhexidine [8]. Pour l'antisepsie orale, la chlorhexidine occupe la 24^e place parmi les médicaments

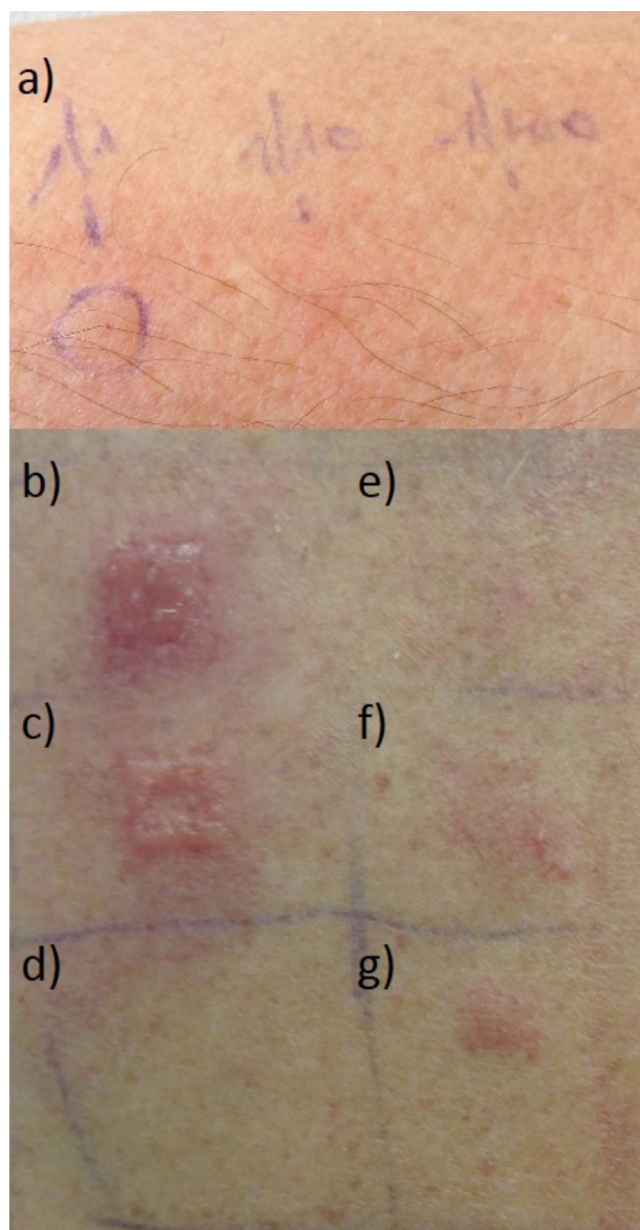


Fig. 1. Résultats des tests cutanés (PT) pour la chlorhexidine (a) et des tests épicutanés pour la povidone iodée (b–e), l'alcool benzylique (f), et le chlorure de benzalkonium (g). Le PT pour la chlorhexidine digluconate 5 mg/mL (1/1) est positif avec l'infiltration entourée (a) et négatif à 0,02 % (1/10) et 0,002 % (1/100). Les tests épicutanés sont positifs pour la povidone iodée liquide pure (Betadine® dermique 10 %) (2+, b), et à 1/10 dans l'eau (2+, c), et négatifs à 1/100 dans l'eau (d) ; négatifs pour la povidone iodée savon (Betadine® scrub, 4 %) 1/100 dans l'eau (e) ; l'alcool benzylique (batterie standard européenne, Chemotechnique diagnostics®, Suède) et à 10 % dans l'eau (f) ; le benzalkonium chloride (batterie standard européenne, Chemotechnique diagnostics®, Suède) est positif à 0,1 % dans l'eau (1+, g).

les plus fréquemment vendus en officine en 2013 en France, selon le rapport de l'ANSM.

Des tests cutanés (PT ou intradermoréaction ou IDR) sont nécessaires pour poser le diagnostic d'allergie de type I à la chlorhexidine [9]. Les concentrations recommandées par le groupe de travail en allergie médicamenteuse européen et endossées par celui de la société savante française sont respectivement 5 mg/mL pour le PT, 0,002 mg/mL pour l'IDR [10]. La valeur des IgE spécifiques pour le diagnostic a été étudiée par Garvey et al., démontrant que pour 11 des 12 patients présentant une positivité pour la chlorhexidine lors des tests cutanés, des IgE antichlorhexidine ont été retrouvées [11] (spécificité de 98 %). Pour les 10 patients avec des tests cutanés négatifs, les IgE dirigées contre la chlorhexidine étaient absentes. Cette concordance entre tests cutanés et dosages biologiques a été observée également chez notre patient.

Parmi les antiseptiques, les dérivés iodés (la povidone iodée), les dérivés chlorés (l'hypochlorite de sodium), les alcools (60 à 70 %, l'alcool benzylique) et les biguanides (chlorhexidine) présentent les spectres d'action les plus larges. Les antiseptiques de seconde ligne sont les diamidines (hexamidine), les ammoniums quaternaires (chlorure de benzalkonium), les carbanilides (triclocarban), les acides (borique, salicylique) et les dérivés métalliques (nitrites d'argent). Les dérivés mercuriels sont abandonnés du fait de leur toxicité et d'une faible activité antiseptique. L'hexamidine ne doit pas être utilisée pour la désinfection cutanée lors des gestes de médecine courants (ponction, injection) parce qu'elle présente un délai d'action longue (environ 5 minutes).

Les différents mécanismes d'action, spectres et éventuelles allergies sont résumés dans le [Tableau 1](#). La povidone iodée est connue pour les réactions de type IV (à cause de la povidone ou

Tableau 1
Différents antiseptiques.

Classes d'antiseptiques	Spectre d'action, (faible action)	Type d'action	Mécanisme	Allergie rapportée
Antiseptiques majeurs				
Dérivés iodés	Bactéries, mycobactéries, champignons, spores, virus enveloppés et nus	Bactéricide	Oxydation	Type IV > Type I (povidone iodée)
Dérivés chlorés	Bactéries, mycobactéries, champignons, spores, virus enveloppés et nus	Bactéricide	Oxydation	–
Chlorexidine	Bactéries, (mycobactéries), champignons, (spores), (virus enveloppés)	Bactéricide	Action altérant la membrane	Type I et IV
Alcool (60°–70°)	Bactéries, mycobactéries, champignons, virus enveloppés et nus	Bactéricide	Déshydratation	–
Autres antiseptiques				
Carbanilides	Bactéries (Gram+ > Gram–), (mycobactéries)	Bactériostatique et/ou bactéricide	Découple les phosphorylations	Type IV et photosensibilisation (triclocarban)
Ammonium quaternaires	Bactéries, champignons, virus enveloppés	Bactéricide	Lyse de la membrane	Type IV (chlorure de benzalkonium)
Diamidine (hexamidine)	Bactéries, champignons	Bactériostatique	Actions altérant la membrane, tensio-actif	Type IV (eczéma de contact)
Acides (borique, salicylique)	Bactéries, champignons	Bactériostatique		
Dérivés métalliques sulfates de cuivre et de zinc (eau de Dalibour), nitrate d'argent	(Bactéries)	Bactériostatique		
Produits faiblement antiseptiques				
Colorants (éosine)	(Bactéries)	Bactériostatique		
H ₂ O ₂	Bactéries (surtout anaérobies), (champignons), spores	Bactériostatique faible		
Antiseptiques déconseillés				
Dérivés mercuriels	Bactéries, champignons	Bactériostatique		Type IV ²⁵

l'excipient nonoxynol 9) et les réactions de type I sont considérées rares [12]. Il n'y a aucun argument pour une allergie croisée entre la povidone iodée et d'autres produits « iodés » utilisés en médecine (par exemple les produits de contraste iodés). Les dérivés chlorés, *in casu* l'hypochlorite de sodium, peuvent donner des réactions irritatives mais sont bien tolérés du point de vue allergologique. L'hexamidine et le triclocarban peuvent être responsables d'eczémas de contact et entraînent également des photosensibilisations. Des allergies de type IV pour le chlorure de benzalkonium sont également décrites [13].

Notre patient présentait finalement une allergie multiple séquentielle pour plusieurs antiseptiques (la povidone iodée, la chlorhexidine et le chlorure de benzalkonium). L'hypersensibilité médicamenteuse multiple (HMM) est définie par des réactions démontrées (allergiques ou non allergiques) à plusieurs médicaments de différentes classes chimiques, pharmacologiques et immunologiques, excluant les allergies croisées. Les sensibilisations peuvent être séquentielles, comme c'était le cas chez notre patient vraisemblablement, ou simultanées, comme c'est souvent (20–25 % des patients) le cas pour les patients avec « *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* » (DRESS) [14]. L'incidence de l'HMM est moins fréquente que celle rapportée par les patients. Après bilan allergologique, une HMM n'est retrouvée que chez 0,5 % des patients testés [15].

3. Conclusion

Nous avons présenté un patient porteur d'une allergie médicamenteuse multiple documentée par des tests cutanés (povidone iodée, chlorhexidine et chlorure de benzalkonium) à des allergènes potentiellement cachés chez qui le risque majeur d'une nouvelle exposition accidentelle s'est reproduit malgré les conseils d'évictions remis après la confirmation d'une réelle allergie IgE-médiée. Compte tenu des données émergentes sur l'utilisation de

la chlorhexidine, son potentiel allergisant et le fait qu'il s'agisse d'un allergène caché (sondes, catheters imbibés de chlorhexidine) nous avons pris la décision de tester la chlorhexidine systématiquement, dans des contextes d'anaphylaxies peropératoires. Dans notre cas, nous avons proposé l'hypochlorite de sodium, les alcools et aussi en seconde ligne l'alcool benzylique et l'hexamidine comme alternatives.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Remerciements au Dr Marie-Caroline Bonnet-Boyer, allergo-anesthésiste.

Références

- [1] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466–9.
- [2] Faber M, Laysen J, Bridts C, Sabato V, De Clerck LS, Ebo DG. Allergy to chlorhexidine: beware of the central venous catheter. *Acta Anaesthesiol* 2012;63:191–4.
- [3] Barbaud A, Vigan M, Delrous JS, Assier H, Avenel-Audran M, Collet E, et al. [Contact allergy to antiseptics: 75 cases analyzed by the dermatology-allergy network (Revidal)]. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:962–5.
- [4] Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky JM, Petitpain N, Demoly P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:290–9.
- [5] Beaudouin E, Kanny G, Morisset M, Renaudin JM, Mertes M, et al. Immediate hypersensitivity to chlorhexidine: literature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36(4):123–6.
- [6] Opstrup MS, Mallin HJ, Krogaard M, Mosbech H, Skov PS, Poulsen LK, et al. Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy – A large single centre evaluation. *Allergy* 2014;69:1390–6.
- [7] Antunes J, Kochuyt AM, Ceuppens JL. Perioperative allergic reactions: experience in a Flemish referral centre. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;42:348–54.

- [8] SF2H. Antisepsie de la peau saine avant un geste invasif chez l'adulte–Recommandations pour la pratique clinique; 2016 <https://www.sf2h.net/publications/antisepsie-de-peau-saine-geste-invasif-chez-ladulte>.
- [9] Lavaud F, Mouton C, Ponvert C. Les tests cutanés dans le bilan diagnostiques des réactions d'hypersensibilité per-anesthésiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(3):264–79.
- [10] Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopak P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* 2019;74(10):1872–84.
- [11] Garvey LH, Kroogard M, Poulsen LK, Skov PS, Mosbech H, Venemalm L, et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:409–15.
- [12] Lachapelle JM. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine: a re-evaluation study. *Contact Dermatitis* 2005;52:9–10.
- [13] Barbaud A, Collet E, Le Coz CJ, Meaume S, Gillois P. Contact allergy in chronic leg ulcers: results of a multicentre study carried out in 423 patients and proposal for an updated series of patch tests. *Contact Dermatitis* 2009;60:279–87.
- [14] Pichler WJ, Srinoulprasert Y, Yun J, Hausmann O. Multiple drug hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172:129–38.
- [15] Landry Q, Zhang S, Ferrando L, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac AM. Multiple drug hypersensitivity syndrome in a large database. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(1):258–66.