



Anaphylaxie aux antiseptiques

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 838-41

**S. Paiano
J. Seebach
C. Hauser**

**Dr Sandra Paiano
Pr Jörg D. Seebach**
Service d'immunologie
et d'allergologie
Département des spécialités
de médecine
HUG, 1211 Genève 14
sandra.paiano@hcuge.ch
joerg.seebach@hcuge.ch

Dr Conrad Hauser
Faculté de médecine de Genève
et Merck Serono SA
Chemin des Mines, 9
1202 Genève
conrad.hauser@merckserono.net

Antiseptics anaphylaxis

Antiseptics are widely used in medical practice. Their cutaneous secondary effects such as allergic contact dermatitis are well known. However, anaphylactic reactions are less. The scope of this article is to describe antiseptics currently used which cause immediate hypersensitivity reactions. Finally, the diagnostic tools and therapeutic approach will be discussed.

Les antiseptiques sont des produits couramment utilisés dans la pratique médicale. Leurs effets secondaires cutanés comme la dermatite allergique de contact sont bien connus. Par contre, les réactions anaphylactiques qu'ils engendrent le sont moins. Cet article vise à répertorier quels antiseptiques fréquemment utilisés provoquent des réactions d'hypersensibilité immédiate, les moyens diagnostiques et l'approche thérapeutique.

DESCRIPTION DE CAS

Une patiente de 86 ans, atopique, a présenté un choc anaphylactique durant la pose élective d'un pacemaker, dans les minutes qui ont suivi le rinçage de la loge de pacemaker à la gentamycine. La patiente avait également reçu de la vancomycine, qui était encore en train de couler durant le geste (vitesse de perfusion lente), une désinfection de la zone d'incision à la chlorhexidine et une anesthésie locale de lidocaïne. Il n'y a pas eu d'autre facteur déclenchant possible. Une tuméfaction du bras au niveau de la zone désinfectée par la chlorhexidine pour poser la voie veineuse était aussi signalée.

La chronologie des événements parlant en faveur d'une réaction à la gentamycine ou à la chlorhexidine, des tests cutanés ont été réalisés avec ces deux produits. Il n'y a eu aucune réaction à la gentamycine, mais par contre une réaction locale étendue (urticaire de 15x5 cm) à une très faible quantité de chlorhexidine (diluée à 0,58 mg/l et administrée en intradermique avec un volume de 0,03 ml), ne pouvant absolument pas s'expliquer par un effet irritatif du produit,

raison pour laquelle nous n'avons pas effectué de tests chez des contrôles sains. Le diagnostic d'hypersensibilité immédiate à la chlorhexidine a donc été posé et une éviction stricte de ce produit recommandée. A noter que la vancomycine et la lidocaïne n'ont pas été testées, au vu de leur imputabilité extrinsèque basse, et du fait que la zone désinfectée par la chlorhexidine pour poser la voie veineuse avait également présenté une tuméfaction d'allure urticaire. Ceci allait clairement dans le sens d'une réaction à la chlorhexidine, la perfusion de vancomycine n'ayant pas commencé à ce moment-là, pas plus que l'injection de lidocaïne et le rinçage de gentamycine d'ailleurs.

INTRODUCTION

Les antiseptiques sont des produits couramment utilisés dans la pratique médicale. Leurs effets secondaires cutanés sont bien connus, irritatifs ou dermatites de contact allergique en particulier.¹ En revanche, les réactions anaphylactiques aux antiseptiques sont moins bien connues et moins bien documentées.² La littérature médicale cite cependant, depuis plus de vingt ans, de telles réactions systémiques après application topique du produit antiseptique.

DÉFINITION DES ANTISEPTIQUES

Les antiseptiques sont des produits chimiques visant à tuer les microbes ou à les empêcher de proliférer. Ils s'appliquent sur des êtres vivants, contrairement aux désinfectants qui s'utilisent sur des surfaces inertes. La substance active peut être commune aux deux types de produits, mais à des concentrations différentes. Le **tableau 1** liste les antiseptiques les plus couramment utilisés, classés par propriétés chimiques. A noter que la merbromine (dérivé mercuriel commercialisé entre autres sous le nom de Mercurochrome) n'y figure pas, étant donné les nombreux cas décrits de réactions cutanées³ mais aussi systémiques^{4,5} ayant mené à son retrait du marché. On retrouvera, dans le **tableau 2**, les noms commerciaux des antiseptiques à base de povidone iodée et de chlorhexidine selon le Compendium suisse des médicaments 2011.

ANAPHYLAXIE AUX ANTISEPTIQUES : ÉPIDÉMIOLOGIE

Parmi les antiseptiques cités dans le **tableau 1**, une partie n'est pas décrite pour provoquer des réactions anaphylactiques, et la plupart ne sont rapportés que rarement pour induire de telles réactions (hypochlorite de sodium,⁶ iode de potassium,⁷ benzalconium,⁸ hexamidine,⁹ polyhexanide^{10,11}). Les produits le plus souvent en cause sont la povidone iodée^{12,13} et, surtout, la chlorhexidine.^{14,15}

Une grande partie des données viennent de registres de réactions péri-opératoires.¹⁶ L'incidence de ces réactions est inconnue, mais a priori plutôt rare, avoisinant 1% des réactions anaphylactiques péri-opératoires. En dehors des

interventions nécessitant la présence d'un anesthésiste – par exemple chez le dentiste ou lors de soins de plaies – soit environ deux tiers des réactions décrites, l'incidence est inconnue. Il est par contre évident dans la littérature que le nombre de cas rapportés augmente, en particulier pour la chlorhexidine,^{14,15} probablement en lien avec son utilisation de plus en plus répandue. La prise de conscience que de telles réactions existent a probablement mené à une attention et un intérêt plus grands à décrire et comprendre ce type d'allergie souvent sous-estimé.

A noter aussi que la voie d'application a toute son importance, les réactions anaphylactiques survenant surtout lors de contact avec les muqueuses (par exemple lors de lavement rectal,¹⁷ toucher rectal¹⁸) ou avec la peau lésée, plus rarement lors d'application sur la peau intacte. Un désinfectant à haute efficacité, l'ortho-phthalaldéhyde, utilisé pour le nettoyage de différents instruments médicaux comme des endoscopes ou des specula, a été décrit aussi pour provoquer des réactions anaphylactiques, par exemple suite à cathétérisme vésical.¹⁹ A noter que ce dernier n'est pas un antiseptique, c'est-à-dire qu'il n'est pas appliqué directement sur le patient, mais l'est lors de l'utilisation de l'instrument qui a été désinfecté par ce produit.

MOYENS DIAGNOSTIQUES

L'histoire clinique reste la base de l'enquête allergologique. Elle tient compte du type de réaction (s'agit-il d'une allergie, d'un effet indésirable toxique ou autre ?) et du lien chronologique entre l'administration du produit et la réaction (imputabilité intrinsèque). De plus, une sensibilisation préalable doit être identifiée (par exemple : application répétée, blessure ouverte, surface interne). En l'occurrence, ceci permet de déterminer les substances potentiellement responsables de l'allergie. Pour cela, toutes les substances administrées au patient, par voie topique et systémique, sont recensées.

En général, cela ne suffit pas à trouver l'agent responsable de la réaction anaphylactique,²⁰ raison pour laquelle des tests paracliniques sont nécessaires. En effet, l'imputabilité extrinsèque, c'est-à-dire la réputation d'une substance à produire une réaction – comme la fréquence à laquelle elle est impliquée dans l'anaphylaxie – induirait en erreur en cas de réactions rares. De plus, il arrive que plusieurs substances soient en cause.²⁰

Les tests cutanés à la recherche d'une hypersensibilité immédiate, à savoir les *prick-tests* et les intradermoréactions, sont nécessaires afin de déterminer l'allergène responsable. Leur sensibilité et spécificité pour les antiseptiques ne sont pas clairement établies. Un test négatif ne permet donc pas d'exclure une allergie à un antiseptique. Par contre, un test positif est conclusif si l'imputabilité intrinsèque corrèle. A noter, toutefois, que ceci est surtout valable lors d'utilisation de dilution importante d'antiseptiques (10^{-4} à 10^{-2}) pour les intradermoréactions, car à des dilutions moindres (10^{-1} ou 10^0) la réaction cutanée peut être due à l'effet irritant, aspécifique.

Des IgE spécifiques ont été détectées, en particulier contre la povidone²¹ et la chlorhexidine.²² Ceci témoigne que l'anaphylaxie peut être due à une hypersensibilité spé-

Tableau 1. Liste des principaux antiseptiques

Antiseptiques décrits dans la littérature comme responsables d'anaphylaxie après application topique

- Halogénés chlorés : hypochlorite de sodium (par exemple : soluté de Dakin)
- Halogénés iodés : povidone iodée, iode de potassium (par exemple : Bétadine, etc. (voir **tableau 2**), Lugol)
- Biguanides : chlorhexidine (Hibiscrub, etc. (voir **tableau 2**)), polyhexanide (par exemple : Lavasept)
- Ammoniums quaternaires : benzalconium (par exemple : Benasep (Ets-Unis))
- Diamidines : hexamidine (par exemple : Désoméline)

Antiseptiques non décrits dans la littérature comme responsables d'anaphylaxie après application topique

- Carbanilides : triclocarban (par exemple : Septivon)
- Alcools : éthanol, isopropanol (par exemple : Skinsept)
- Oxydants : eau oxygénée
- Dérivés métalliques : nitrate d'argent, sulfate de cuivre/zinc
- Acides : acide borique

Tableau 2. Noms commerciaux des antiseptiques à base de povidone iodée et de chlorhexidine
(Selon le Compendium suisse des médicaments 2011).

- **Povidone iodée** : Bétadine, Bétaseptic, Braunol, Braunoderm, Braunosan, Braunovidon, Destrobac, Jodoplex
- **Chlorhexidine** : Atoseptal, Chlorhexamed, Collu-Blache, Collunosol, Corsodyl, Dentohepine, DermaPlast, Dosiseptine, Eludril, Hibidil, Hibiscrub, Lifoscrub, Merfen, Méridol-chlorhexidine, Uro-Trainer chlorhexidine

cifique à la substance, et pas seulement à une histaminolibération non spécifique. Ces tests ne sont pas utilisés en routine, mais la recherche d'IgE spécifiques peut être réalisée au cas par cas, sur prescription d'un spécialiste en allergologie.

Enfin, le *gold standard* serait le test de provocation en exposant le patient à l'antiseptique incriminé, en particulier quand tous les autres tests sont négatifs et que le doute sur une allergie à l'antiseptique subsiste. Toutefois, ce test est peu mentionné dans la littérature²³ traitant de l'anaphylaxie aux antiseptiques. Il est envisageable, en particulier, si l'asepsie a été réalisée sur la peau saine. Dans le cas contraire (plaie, muqueuse), la pénétration dans la circulation sanguine étant plus importante par ces voies qu'à travers la peau intacte, l'exposition ne sera pas similaire à celle ayant potentiellement provoqué la réaction anaphylactique, et le test ne sera pas conclusif s'il est négatif.

LES ALLERGÈNES DE LA POVIDONE IODÉE ET DE LA CHLORHEXIDINE

Une partie des réactions anaphylactiques aux antiseptiques est IgE médiée, et les autres réactions sont dues à une histaminolibération non spécifique. En cas de réaction IgE médiée, les constatations suivantes sont utiles.

Concernant la povidone iodée, l'allergène est la polyvinylpyrrolidone (PVP) (figure 1), un polymère de la N-vinylpyrrolidone.²⁴ L'iode contenu dans l'antiseptique n'est pas impliqué dans la réaction allergique.²⁵ Seule une dizaine de réactions anaphylactiques à la PVP sont rapportées dans la littérature.¹³

Cette substance est présente dans plusieurs produits pharmaceutiques, mais aussi dans certains aliments – sous le nom «E1201» – et dans quelques cosmétiques (tableau 3). Souvent, elle n'est pas mentionnée dans la composition du produit.

Quant à la chlorhexidine, l'allergène peut être aussi bien le dimère (sel de chlorhexidine) (figure 2) que le polymère (polyhexanide) (figure 3). Plusieurs dizaines de réactions ont été décrites concernant le dimère,^{14,15} et plus rarement le polymère.^{10,11}

Tableau 3. Où trouve-t-on principalement la polyvinylpyrrolidone (E1201)?

- **Produits pharmaceutiques:** antiseptiques, désinfectants
- **Cosmétiques:** émulsifiants, fixateurs capillaires, liants, antistatiques
- **Aliments** (utilisée comme stabilisant, raffermissant): compléments alimentaires, concentrés pour boissons à base d'eau aromatisée, bière, cidre, vinaigre, fruits frais traités en surface, édulcorants de table, chewing-gum

Tableau 4. Où se trouve principalement la chlorhexidine?

- **Produits pharmaceutiques:** antiseptiques cutanés/buccaux/muqueux, collyres, dentifrices, bains de bouche; souvent en association avec les anesthésiques locaux (gel, crème...) ainsi qu'en tant que conservateur de médicaments (par exemple: pansements gastriques)
- **Cosmétiques:** déodorants, crèmes, après-shampooing

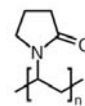


Figure 1. Formule chimique de la polyvinylpyrrolidone

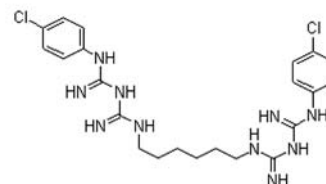


Figure 2. Formule chimique de la chlorhexidine sous forme de dimère

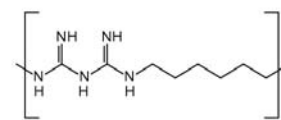


Figure 3. Formule chimique de la polyhexanide (polymère de chlorhexidine)

Le sel de chlorhexidine est essentiellement retrouvé dans des préparations pharmaceutiques topiques et quelques cosmétiques (tableau 4). Il est rarement utilisé comme conservateur de médicaments administrés par voie systémique (pansements gastriques surtout). Sa présence est en général mentionnée dans la composition du produit.

TRAITEMENT

Après identification de l'allergène incriminé ou si un doute persiste (en particulier en cas de réaction sévère), le traitement de base est l'éviction de l'allergène. Les antiseptiques ne présentant probablement pas de réactions croisées entre eux, le choix d'un produit aux propriétés antimicrobiennes équivalentes permet donc, avec une forte probabilité, de protéger le patient d'une potentielle récurrence de l'allergie en question.

Cette éviction doit se faire sous toutes les formes de l'allergène (topique, oral...) et quelle qu'en soit la source (produit pharmaceutique, cosmétique, aliment). A noter qu'en dehors des préparations pharmaceutiques topiques à visée antiseptique, on ne sait pas si la concentration du conservateur, en l'occurrence, est suffisante pour déclencher une réaction anaphylactique, mais dans le doute l'éviction est plus prudente.

CONCLUSION

L'anaphylaxie aux antiseptiques est peu connue, et son incidence va croissant, en particulier concernant la chlorhexidine. Lors d'une réaction anaphylactique, il faut penser



qu'un antiseptique peut être en cause, et considérer aussi les sources cachées. Les tests cutanés sont nécessaires au diagnostic. Le traitement est l'éviction de l'allergène sous toutes ses formes. L'iode ne cause pas d'anaphylaxie. ■

Implications pratiques

- > L'anaphylaxie aux antiseptiques existe, et son incidence augmente concernant la chlorhexidine
- > Il y a plusieurs sources cachées d'antiseptique
- > L'anaphylaxie à l'iode n'existe pas

Stratégie de recherche et critères de sélection

Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche PubMed des articles publiés en anglais, français, allemand ou italien depuis 1980 dans le domaine de l'allergologie et de la toxicologie. Les articles ont été inclus dans la liste des références s'ils illustraient de manière représentative l'anaphylaxie aux antiseptiques couramment utilisés et les circonstances de manifestation de cette allergie. Les quatre mots-clés principaux utilisés pour la recherche étaient : «antiseptic», «anaphylaxis», «allergy», «hypersensitivity». Chaque antiseptique listé dans le [tableau 1](#) a également été recherché simultanément avec les trois derniers mots-clés.

Bibliographie

- 1 Barbaud A, Vigan M, Delrous JL, et al. Contact allergy to antiseptics: 75 cases analyzed by the dermatology-allergy network (Revidal). *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:962-5.
- 2 ** Sachs B, Fischer-Barth W, Erdmann S, et al. Anaphylaxis and toxic epidermal necrolysis or Stevens-Johnson syndrome after nonmucosal topical drug application: Fact or fiction? *Allergy* 2007;62:877-83.
- 3 Bardazzi F, Vassilopoulou A, Valenti R, et al. Mercuriochrome-induced allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990;23:381-2.
- 4 Lerch M, Bircher AJ. Systemically induced allergic exanthem from mercury. *Contact Dermatitis* 2004;50:349-53.
- 5 Corrales Torres JL, De Corres F. Anaphylactic hypersensitivity to mercuriochrome (merbrominum). *Ann Allergy* 1985;54:230-2.
- 6 Çalışkan MK, Türkün M, Alper S. Allergy to sodium hypochlorite during root canal therapy: A case report. *Int Endod J* 1994;27:163-7.
- 7 Indraccolo U, Palombino K, Greco P. Anaphylactic-like reaction to lugol solution during colposcopy. *South Med J* 2009;102:96-7.
- 8 Anderson D, Faltay B, Haller NA. Anaphylaxis with use of eye-drops containing benzalkonium chloride preservative. *Clin Exp Optom* 2009;92:444-6.
- 9 Mullins RJ. Systemic allergy to topical hexamidine. *Med J Aust* 2006;185:177.
- 10 Olivieri J, Eigenmann PA, Hauser C. Severe anaphylaxis to a new disinfectant: Polyhexanide, a chlorhexidine polymer. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128:1508-11.
- 11 Kautz O, Schumann H, Degerbeck F, et al. Severe anaphylaxis to the antiseptic polyhexanide. *Allergy* 2010;65:1168-70.
- 12 Le Pabic F, Sainte-Laudy J, Blanchard N, et al. First case of anaphylaxis to iodinated povidone. *Allergy* 2003;58:826-7.
- 13 Caballero MR, Lukawska J, Dugué P. A hidden cause of perioperative anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:353-4.
- 14 Beaudouin E, Kanny G, Morisset M, et al. Immediate hypersensitivity to chlorhexidine: Literature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004;36:123-6.
- 15 * Garvey LH, Kroigaard M, Poulsen LK, et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:409-15.
- 16 Laxenaire MC et Groupe d'études des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Epidémiologie des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994-décembre 1996). *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18:796-809.
- 17 Bae YJ, Park CS, Lee JK, et al. A case of anaphylaxis to chlorhexidine during digital rectal examination. *J Korean Med Sci* 2008;23:526-8.
- 18 Palobart C, Cros J, Orsel I, et al. Choc anaphylactique à la povidone iodée. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:168-70.
- 19 * Sokol WNI. Nine episodes of anaphylaxis following cystoscopy caused by cidex OPA (ortho-phthalaldehyde) high-level disinfectant in 4 patients after cystoscopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:392-7.
- 20 * Kroigaard M, Garvey LH, Menné T, et al. Allergic reactions in anaesthesia: Are suspected causes confirmed on subsequent testing? *British J Anaesth* 2005;95:468-71.
- 21 Lopez Saez, de Barrio M, Zubeldia JM, et al. Acute IgE-mediated generalized urticaria-angioedema after topical application of povidone-iodine. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998;26:23-6.
- 22 Garvey LH, Kroigaard M, Poulsen LK, et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:409-15.
- 23 Gonzalo Garijo MA, Durán Quintana JA, Bobadilla González P. Anaphylactic shock following povidone. *Ann Pharmacother* 1996;30:37-40.
- 24 Pedrosa C, Costa H, Oliveira G, et al. Anaphylaxis to povidone in a child. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:361-2.
- 25 ** Dewachter P, Tréchet P, Mouton-Faivre C. Lofidine allergy: Point of view. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:40-52.

* à lire

** à lire absolument