



Article original

Résultats de tests cutanés intradermiques sur un groupe de sujets contrôles avec le rocuronium et le cis-atracurium à la concentration de 1/10

Results of intradermal skin tests on control subjects,
using 1/10 rocuronium and 1/10 cis-atracurium

F. Bord

9, rue Kléber, 24000 Périgueux, France

Accepté le 21 octobre 2006

Résumé

Dans l'exploration d'une réaction adverse peropératoire, les tests intradermiques sont une méthode validée pour le diagnostic d'une réaction d'hypersensibilité allergique immédiate aux curares. Les concentrations maximales à injecter sont sujettes à discussion. Ainsi, cette étude veut vérifier que des tests réalisés avec des dilutions au 1/10 pour le rocuronium et le cis-atracurium entraînent des réactions de faux positifs. Vingt-six sujets volontaires sains ont été testés pour le rocuronium et 53 pour le cis-atracurium en tests intradermiques et à la concentration de 1/10 (respectivement 1 et 0,2 mg/ml). Nous avons évalué les réponses cutanées 15–20 minutes après. Le critère de positivité choisi est une papule d'œdème dont le diamètre est au moins le double de celui de la papule d'injection. Nos résultats montrent une propension certaine à l'histaminolibération non spécifique à ces concentrations pour les deux myorelaxants. Ainsi, nous observons des tests positifs chez 11/26 (42 %) des sujets témoins avec le rocuronium et 19/53 (35,8 %) avec le cis-atracurium. Nous confirmons donc les actuelles recommandations pratiques de la Société française d'anesthésie et de réanimation concernant les dilutions utiles à injecter pour le rocuronium et le cis-atracurium afin d'éviter de fausses réactions cutanées positives. Les concentrations maximales à utiliser en tests intradermiques, ne devraient pas dépasser 1/100 pour le dépistage d'une allergie peranesthésique avec ces deux curares.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

To investigate the cause of a pre-operative adverse reaction, intradermal tests are the validated method used for the diagnosis of immediate allergic reactions to curares. The maximal concentrations to be injected are still under discussion. The aim of this study was, therefore, to show that tests done with 1/10 dilutions of rocuronium and cis-atracurium lead to false positive reactions. Twenty-six healthy volunteers were tested with rocuronium and 53 with cis-atracurium. Intradermal tests were done with concentrations of 1/10 (1 mg/ml and 0.1 mg/ml, respectively), the cutaneous responses being read 15–20 minutes later. A wheal with a diameter of at least twice the diameter of the wheal produced by the injection was considered positive. Our results showed a tendency toward nonspecific histamine liberation at the concentrations of the two myorelaxants used. Thus, we observed positive reactions in 11/26 (42%) of the rocuronium controls and 19/53 (36%) of the cis-atracurium controls. Our results support the present recommendations of the Société Française d'Anesthésie et de Réanimation concerning the dilutions to be used with rocuronium and cis-atracurium to avoid false positive skin tests. In screening for peri-operative allergy, the maximum concentration used in intradermal testing with these two curares should not exceed 1/100.

© 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Hypersensibilité immédiate aux curares ; Allergie médicamenteuse ; Anaphylaxie**Keywords:** Muscle relaxants; Immediate hypersensitivity; Drug allergy; AnaphylaxisAdresse e-mail : f.bord@wanadoo.fr (F. Bord).

0335-7457/\$ - see front matter © 2006 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.allerg.2006.10.005

REVCLI-2491

Pour citer cet article : F. Bord, Résultats de tests cutanés intradermiques sur un groupe de sujets contrôles avec le rocuronium et le cis-atracurium à la concentration de 1/10, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique (2006), doi: 10.1016/j.allerg.2006.10.005.

1. Introduction

L'allergie vraie IgE dépendante aux myorelaxants est maintenant bien établie dans la majorité des accidents anaphylactiques au cours des anesthésies générales [1,2]. Les curares utilisés en anesthésie sont allergisants par leur groupement ammonium quaternaire divalent qui permet le pontage de deux IgE spécifiques à la surface des mastocytes ou basophiles sensibilisés [3,4].

Les tests cutanés à lecture immédiate, notamment intradermiques, constituent le meilleur moyen de diagnostiquer cette sensibilisation et ils ont pour les myorelaxants une excellente performance globale tant sur la sensibilité que sur la spécificité [1,2].

Les concentrations préconisées dans le dépistage d'une allergie aux curares doivent être non irritantes chez des sujets témoins ou contrôles. On connaît l'effet histaminolibérateur non spécifique de certains myorelaxants en fonction de la dose injectée (d'atracurium et de mivacurium par exemple) [5].

Actuellement, les concentrations utiles pour les curares n'entraînant pas de réactions cutanées en prick-tests (PT) et en tests intradermiques (IDR) chez des sujets contrôles, figurent dans les recommandations du groupe de travail pour l'Anaes publiées en mai 2002 [1] : prévention du risque allergique peranesthésique (recommandations pour la pratique clinique) (Tableau 1). Un test positif à ces concentrations ou à des concentrations plus faibles est en faveur d'une allergie IgE dépendante.

Ces recommandations préconisent d'exclure la concentration de 1/10 en IDR pour le rocuronium (Esméron®) et le cis-atracurium (Nimbex®), c'est-à-dire une concentration respectivement de 1 et 0,2 mg/ml. Certaines équipes estiment que le cis-atracurium n'est pas histaminolibérateur et considèrent que les IDR à la concentration de 1/10 avec ces curares sont toujours négatives [13,16,17]. Les concentrations maximales pour ces myorelaxants sont donc utilisées au moins jusqu'à la concentration de 10^{-1} [13]. Certains articles publiés par le réseau d'allergovigilance du cercle d'allergologie médicamenteuse (Médic'Inter) dans la revue du Cicbaa vont dans le même sens [14,15].

Ce travail a été réalisé afin de vérifier si les tests intradermiques dilués au dixième avec le cis-atracurium et le rocuronium (concentration de 1/10) pouvaient donner ou pas de fausses réactions positives sur un groupe de sujets contrôles.

Tableau 1
Concentrations maximales des myorelaxants n'entraînant pas de réactions en tests cutanés chez des sujets contrôles [1,2]

	Prick-test	Intradermo-réaction
Succinylcholine (à ramener à 10 mg/ml)	Non dilué	1/100
Vécuronium	Non dilué	1/10
Pancuronium	Non dilué	1/10
Rocuronium	Non dilué	1/100
Atracurium	1/10	1/1000
Mivacurium	1/10	1/1000
Cis-atracurium	Non dilué	1/100

2. Matériels et méthode

2.1. Sujets étudiés

Les tests cutanés ont été réalisés chez des patients se présentant à la consultation pour une recherche d'allergie aux pneumallergènes. Ils étaient tous volontaires, sans antécédents de réactions adverses aux anesthésiques généraux et avec un test au latex négatif (laboratoire Stallergènes).

Vingt-six sujets (15 femmes et 11 hommes) ont été testés pour le rocuronium (Esméron®) et cinquante-trois (33 femmes et 20 hommes) pour le cis-atracurium (Nimbex®). L'âge moyen des volontaires est de 37,5 ans dans les deux groupes avec des âges limites de 9 à 81 ans pour le rocuronium et de 7 à 81 ans pour le cis-atracurium. Trente pour cent des sujets témoins dans le groupe rocuronium et 32 % dans celui du cis-atracurium, avaient déjà été opérés avec une anesthésie générale ou locorégionale mais il a été impossible de savoir s'ils avaient reçu un curare et éventuellement combien de fois.

2.2. Bilan pratiqué

Les sujets ont tous été testés en IDR pour le rocuronium et/ou le cis-atracurium à la concentration de 1/10 au niveau de la face antérosupérieure de l'avant-bras, soit respectivement 1 et 0,2 mg/ml.

La préparation des dilutions de curares a été réalisée avec du sérum physiologique phénolé à quatre pour mille. Les dilutions ont été conservées à +4 °C et utilisées le jour même (dans les huit heures). Le témoin négatif utilisé en IDR était le solvant des curares (sérum physiologique phénolé).

Le volume injecté intradermique était de 0,04 ml, et la papule d'injection (PI) a été comprise entre 4 et 5 mm de diamètre (4,50 mm en moyenne). L'IDR a été réalisée avec des seringues de 1 ml à tuberculine graduées au 1/100 et montées avec des aiguilles de 0,45×10 mm. La lecture des IDR a été réalisée au bout de 15–20 minutes.

Les sujets ont bénéficié également de PT pour les aéroallergènes : acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus* et *Dermatophagoides farinae*), blattes, chien, chat, *Alternaria* et cinq pollens de graminées. Le sujet était considéré comme atopique lorsque au moins un PT était positif. Le témoin positif était réalisé en PT avec l'histamine du laboratoire Stallergènes®.

2.3. Critères de positivité

Ont été comparés le diamètre de la PI avec celui de la papule d'œdème (PO) 15 à 20 minutes après l'injection [1,2]. Le test a été considéré comme positif quand le diamètre de la PO était supérieur ou égal au double du diamètre de la PI.

3. Résultats

Dans ce travail ont été considérées comme positives les IDR avec une PO d'au moins 9 mm de diamètre. Cela correspond au moins au dédoublement de la PI puisque celle-ci, dans cette étude, est en moyenne de 4,50 mm de diamètre.

3.1. Rocuronium (Tableau 2)

Les tests intradermiques ont été réalisés chez 26 sujets témoins. Un terrain atopique a été retrouvé 15 fois.

Le diamètre moyen de la papule du témoin positif (histamine) à 15–20 minutes a été de 4,44 mm. Le témoin négatif (diluant phénolé à quatre pour mille) a été constamment négatif.

Lors de l'injection intradermique du rocuronium dilué, une brûlure fugace a été notée de même qu'un érythème plus ou moins prurigineux quasi-systématique dans les minutes qui suivent.

Les résultats montrent un diamètre moyen de la PI de 4,5 mm et un diamètre moyen de la PO de 8 mm±1,57. La PO moyenne dans le groupe atopique était de 7,93 mm±1,83, et de 8,09 mm±1,22 dans le groupe non atopique.

Onze sujets témoins sur 26 ont eu des réactions positives, ce qui représente 42 % des cas.

3.2. Cis-atracurium (Tableau 3)

Cinquante-trois sujets témoins ont été testés. Le terrain atopique a été retrouvé 27 fois. Le diamètre moyen de la papule d'histamine à 15–20 minutes a été de 4,17 mm dans ce groupe. Le témoin négatif est toujours resté négatif.

À l'injection intradermique il n'a pas été décrit de brûlure locale, mais un érythème parfois prurigineux a été constaté plus d'une fois sur deux dans les minutes qui suivirent.

Tableau 2
Tests au rocuronium en IDR au 1/10 (lecture à 15 min)

Sexe	Âge	Atopie	Esméron(Pmm)
F	23	N	7
F	65	N	10
M	9	O	8
M	38	O	10
F	15	O	7
M	33	N	9
F	23	O	3
F	22	O	7
M	27	O	8
F	66	O	8
F	59	O	7
M	81	O	10
F	53	N	9
M	40	O	6
M	66	N	8
F	38	N	7
M	64	N	6
M	16	O	10
F	16	N	9
F	52	O	9
F	11	N	7
F	51	N	9
M	15	N	8
F	48	O	9
F	28	O	8
M	20	O	9

F : féminin ; M : masculin ; O : oui ; N : non ; P : papule observée à 15 minutes.

Les résultats à 15–20 minutes ont montré un diamètre moyen de la PI de 4,5 mm et un diamètre moyen de la PO de 7,85 mm±1,58. Dans le groupe atopique, la PO moyenne était de 7,67 mm±1,83, et de 8,02 mm±1,29 dans le groupe non atopique.

Dix-neuf sujets témoins sur 53 ont eu des tests intradermiques positifs, soit 35,8 %.

Tableau 3
Tests au cis-atracurium en IDR au 1/10 (lecture à 15 min)

Sexe	Âge	Atopie	Nimbex (P mm)
M	33	N	9
F	23	O	4
F	22	O	7
M	27	O	7,5
F	66	O	5
F	59	O	5,5
M	81	O	8
F	53	N	7
M	40	O	7
M	66	N	10
F	38	N	7
M	64	N	8
M	34	O	5
M	11	O	10
F	26	N	6
M	11	O	12
M	52	O	10
F	49	N	10
F	33	N	8
F	35	O	7
F	51	N	8
F	34	N	8
F	19	O	9
M	70	N	6,5
F	70	N	10
F	43	O	9
F	51	N	9
M	12	O	9
F	69	N	9
F	54	N	8
F	34	N	6,5
F	35	N	9
M	36	O	9
M	29	N	9
F	10	O	8,5
M	7	N	7
F	25	O	8
M	23	O	8
M	76	N	5
F	42	N	9
F	12	O	8
F	10	O	5
F	47	O	6
M	51	O	9
M	13	O	9
F	21	N	8,5
F	52	O	7
F	16	N	9
F	11	N	7
F	51	N	8
M	15	N	7
F	48	O	6,5
F	28	O	8

F : féminin ; M : masculin ; O : oui ; N : non ; P : papule observée à 15 minutes.

4. Discussion

Les tests cutanés réalisés six à huit semaines après l'accident peranesthésique sont indispensables au diagnostic. Ils sont pratiqués avec toutes les substances du protocole anesthésique, les autres médicaments administrés pendant l'anesthésie et le latex. Ils comportent des prick-tests (PT) et des tests intradermiques (IDR). Ils sont réalisés par des allergologues selon les recommandations pour la pratique clinique, au mieux dans le cadre de ce qui a été dénommé les consultations d'allergoanesthésie [1,2]. Dans une allergie aux curares, il faudra rechercher par IDR une sensibilisation croisée aux autres myorelaxants disponibles.

Pour les curares et aux concentrations admises, la sensibilité des tests cutanés (94 %) est excellente de même que leur spécificité (97 %) [1,6]. Dans la recherche d'une allergie aux curares par tests cutanés en IDR, les concentrations préconisées doivent être couramment non réactives chez des sujets témoins.

Le but de ce travail a été d'évaluer l'effet histaminolibérateur non spécifique du rocuronium (Esméron®) et du cis-atracurium (Nimbex®) à la dilution de 10^{-1} (1 mg/ml pour le rocuronium et 0,2 mg/ml pour le cis-atracurium) par intradermoréaction sur des volontaires sains. Il n'a pas été possible dans ce travail de savoir si les volontaires sains avaient reçu ou non un curare lors d'une anesthésie antérieure. Cela peut constituer effectivement un biais méthodologique dans l'interprétation des tests positifs car on ne peut pas totalement exclure une sensibilisation antérieure au myorelaxant testé, d'autant que les tests avec les dilutions recommandées pour le dépistage d'une allergie (dilution jusqu'à 10^{-2}) n'ont pas été réalisés. Néanmoins si l'on prend comme critère de positivité un diamètre de PO d'au moins 8 mm à 15–20 minutes comme dans un grand nombre de publications [1,2,8,18], le pourcentage de sujets témoins positifs dans ce travail aurait été plus élevé avec plus de 65 % pour le rocuronium et 60 % pour le cis-atracurium. Les résultats de cette étude montrent que le cis-atracurium est assez souvent histaminolibérateur de même que le rocuronium provoque fréquemment de fausses réactions positives.

D'autres études arrivent à une conclusion similaire. Le travail de Lévy et al. [7] tout d'abord a étudié les réponses cutanées à des tests intradermiques chez 30 sujets témoins avec le rocuronium et le cis-atracurium. Il montre que la concentration maximale pour éviter des fausses réponses positives en IDR est de 1/100 (dilution de 10^{-2}) pour les deux curares. À la dilution de 10^{-1} il constate, à 15 minutes, une PO moyenne de 7 mm de diamètre pour le rocuronium et de plus de 8,5 mm pour le cis-atracurium. Il trouve ainsi 66 % de sujets témoins avec des réponses cutanées positives pour le rocuronium et plus de 83 % pour le cis-atracurium en prenant comme critères de positivité soit une PO supérieure ou égale à 8 mm, soit une PO supérieure ou égale à 75 % du témoin positif (dans ce cas l'histamine en IDR à 2,75 mg/ml). Il précise qu'en testant à la dilution de 10^{-1} , on surestime par des faux tests positifs l'incidence du rocuronium dans les réactions peranesthésiques. A contrario il s'interroge sur le peu d'études cliniques allant dans le sens d'une histaminolibération non spécifique avec le

cis-atracurium, peut-être à cause d'une sous-utilisation quantitative du curare. Des biopsies cutanées de papules, analysées en microscopie électronique, montrent une faible dégranulation mastocytaire pour le cis-atracurium et aucune pour le rocuronium.

L'étude de Berg et al. [8], effectuée chez des volontaires sains non allergiques, montre une relation proportionnelle entre le nombre de réponses positives en tests intradermiques et l'augmentation des concentrations injectées de rocuronium et de cis-atracurium. Ce travail fait apparaître nettement chez des sujets témoins un rapport entre l'augmentation du diamètre de la PO et la concentration croissante des curares en IDR quel que soit le critère positif de réponse retenu (soit une PO supérieure ou égale à 8 mm de diamètre, soit une PO doublée par rapport à la PI). Dans cette étude, la PI moyenne est légèrement supérieure à 4,50 mm de diamètre. L'auteur constate à la dilution de 10^{-1} une PO moyenne de près de 7 mm de diamètre pour le rocuronium et de 8 mm pour le cis-atracurium. Sur les 28 sujets testés en IDR et à la dilution de 10^{-1} , il retrouve environ 64 % de témoins positifs pour le rocuronium et plus de 42 % pour le cis-atracurium avec les deux critères de positivité précités. Les biopsies cutanées de réactions positives ne détectent aucune dégranulation mastocytaire avec les deux curares.

Enfin Krombach [9], commentant l'étude de Lagneau et al. [10], estime que le diagnostic d'une allergie vraie IgE dépendante au cis-atracurium est évalué actuellement en dessous de sa valeur réelle. Mais il évoque également une possible sous-estimation des réactions histaminolibératrices avec ce curare en se basant sur une lecture rétrospective plus étroite de deux publications [11,12]. Il montre dans ces deux études que plusieurs cas auraient dû être interprétés comme des réactions d'histaminolibération non spécifique.

5. Conclusion

Ce travail montre que les tests cutanés intradermiques dilués au 1/10 avec le rocuronium et le cis-atracurium sont effectivement à exclure dans le cadre du bilan allergologique après accidents peropératoires aux myorelaxants conformément aux recommandations pour la pratique clinique dans la prévention du risque allergique peranesthésique [1,2].

Remerciements

Remerciements au Pr Pascal Demoly, Exploration des allergies, maladies respiratoires, Inserm U454, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, pour son aide.

Références

- [1] Prévention du risque allergique peranesthésique. recommandations pour la pratique clinique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21(S1):1–180.
- [2] Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, The working group for the Sfar, Aberer W, Ring J, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15(2):91–101.
- [3] Baldo BA, Fisher MM. Anaphylaxis to muscle relaxant drugs: cross-reactivity and molecular basis of binding of IgE antibodies detected by radioimmunoassay. *Mol Immunol* 1983;20:1393–400.

- [4] Didier A, Cador D, Bongrand P, Furstoss R, Fourneron P, Senft M, et al. Role of the quaternary ammonium in determinants in allergy to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:578–84.
- [5] Naguib M, Samarkandi AH, Bakhammees HS, Magboul MA, el-Bakry AK. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1995;75:588–92.
- [6] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler WJ, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45–51.
- [7] Levy JH, Gottge M, Szlam F, Zaffer R, McCall C. Weal and flare responses to intradermal rocuronium and cisatracurium in humans. *Br J Anaesth* 2000;85:844–9.
- [8] Berg CM, Heier T, Wilhelmsen V, Florvaag E. Rocuronium and cisatracurium-positive skin tests in non-allergic volunteers: determination of drug concentration thresholds using a dilution titration technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:576–82.
- [9] Krombach JW, Wright PM, Kampe S, Buzello W. Possible underestimation of histamine releasing potency of cisatracurium? *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:159–60.
- [10] Lagneau F, Corda B, Marty J. Possible underestimation of the relative incidence of anaphylactic reactions to benzylisoquinoline neuromuscular blocking agents. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:577–8.
- [11] Lien CA, Belmont MR, Abalos A, Eppich L, Quessy S, Abou-Donia MM, et al. The cardiovascular effects and histamine releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:1131–8.
- [12] Doenicke A, Soukop J, Hoenecke R, Moss J. The lack of histamine release with cisatracurium: a double blind comparison with vecuronium. *Anesth Analg* 1997;84:623–8.
- [13] Moneret-Vautrin DA. Un cas clinique inusité : bilan prédictif aux curares. Exemple de réactivité cutanée normale, par IDR aux curares. *Cicbaa* 2004;9(5):261–2.
- [14] Parisot L. Les 100 premières réactions allergiques graves aux médicaments déclarées au réseau d'allergovigilance. Recueil et traitement des données. *Cicbaa* 2004;9(6):313–7.
- [15] Réseau d'Allergovigilance. Déclaration d'accident grave médicamenteux : cas n° 161b à 163b. *Cicbaa* 2006;11(3):155–6.
- [16] Clendenen SR, Harper JV, Wharen RE, Guarderas JC. Anaphylactic reaction after cisatracurium. *Anesthesiology* 1997;87:690–2.
- [17] Laxenaire MC, Gastin I, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Guéant JL. Cross-reactivity of rocuronium with other neuromuscular blocking agents. *Eur J Anaesth* 1995;12:55–64.
- [18] Laxenaire MC, Mertes PM, Groupe d'études des réactions anaphylactoides peranesthésiques. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001;87:549–58.