

## Vingt années de progrès dans la compréhension et le diagnostic des accidents allergiques des anesthésies générales

D.A. MONERET-VAUTRIN

### RÉSUMÉ

La fréquence des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques est actuellement appréciée à 1/3 500 anesthésies, tous mécanismes confondus, et à 1/6 500 quand le mécanisme est allergique (réaction anaphylactique). L'anaphylaxie immunoglobuline E-dépendante est trouvée chez 52 % des patients testés. Les curarisants sont responsables de 70 % de chocs anaphylactiques. Tous sont impliqués ; le suxaméthonium est toujours en tête, suivi par le vécuronium. Le latex est à l'origine de 12,5 % des chocs peranesthésiques. Des chocs au propofol, d'origine immunologique, sont décrits, mais restent très rares (1/45 000 anesthésies au propofol). Des facteurs de risque sont reconnus en cas d'allergie au latex, mais restent encore à prouver avec les curarisants. Les dosages des médiateurs (tryptase, histamine, méthylhistamine urinaire) doivent être pratiqués lors de l'accident car ils présentent un intérêt diagnostique et médico-légal. Le diagnostic de l'anaphylaxie peut être établi par les tests cutanés et le dosage des anticorps spécifiques des agents anesthésiques (thiopental, propofol), et des curarisants, ainsi que pour le latex. Il n'existe pas pour l'instant de prémédication spécifiques de l'anaphylaxie. Les antihistaminiques H1 sont préconisés. Le traitement bien standardisé devrait contribuer à diminuer la gravité des accidents.

### SUMMARY

**Twenty years of progress in the understanding and diagnosis of allergic complications of general anesthesia.** – The incidence of perianesthetic anaphylactoid reactions is currently assessed at 1/3,500 anesthetics, taking all mechanisms together, and 1/6,500 when the mechanism is allergic (anaphylactic reaction). Immunoglobulin E-dependent anaphylaxis is found in 52 % of patients tested. Curarizing agents are responsible for 70 % of anaphylactic shocks. All can be involved : suxamethonium retains its first place, followed by vecuronium. Latex is responsible for 12.5 % of cases of perianesthetic shock. Shock due to propofol, of immunological origin, has been described but remains very rare (1/45,000 propofol anesthetics). There are known risk factors in the case of latex allergy, but this still remains to be shown as far as curarizing agents are concerned. Mediators (tryptase, histamine, urinary methylhistamine) should be assayed immediately following the adverse event since they are of diagnostic and medicolegal value. The diagnosis of anaphylaxis can be confirmed by skin tests and by assay of specific antibodies to anesthetic agents (thiopental, propofol) as well as to curarizing agents, and latex. No specific premedication against anaphylaxis exists at present. The use of H1 antihistamines is suggested. Properly defined treatment should contribute to a decrease in the severity of these events.

On a pendant longtemps ignoré que les anesthésiques généraux et autres substances utilisées par l'anesthésiste pouvaient entraîner des réactions allergiques ou pseudo-allergiques.

Il avait été montré expérimentalement que certaines substances étaient capables d'induire des

chocs par libération d'histamine, substances appelées histamino-libératrices par Halpern en 1958. La même année, un important travail de Paton, s'attachait à préciser la structure chimique des substances histamino-libératrices, d'origine très variée, parmi lesquelles il citait des médicaments :

Service de Médecine « D », Immunologie Clinique et Allergologie, Hôpital de Brabois, Centre Hospitalier Universitaire, 54511 VANDŒUVRE CEDEX.

Tirés à part : Pr D.A. Moneret-Vautrin, adresse ci-dessus.

Communication présentée à la 20<sup>e</sup> Journée Parisienne d'Immunologie Allergologie Infantile, 21 novembre 1992.

MONERET-VAUTRIN D.A. – Vingt années de progrès dans la compréhension et le diagnostic des accidents allergiques des anesthésies générales. *Rev. fr. Allergol.*, 1993, 33 (2), 113-118.

Codéine et D-Tubocurarine en particulier [36]. C'est surtout à partir de 1970 que le concept de *choc per-anesthésique par histamino-libération non spécifique* secondaire à l'injection de nombreux anesthésiques ou solutés macromoléculaires est mis en avant par les travaux de Lorenz et Doenicke [25].

Le risque allergique est resté longtemps ignoré. La première publication est celle de Jerums en 1967, prouvant un cas d'anaphylaxie au suxaméthonium par un test de Prausnitz-Küstner [16]. Une vingtaine de publications de 1967 à 1972 attireront l'attention sur cette possibilité. C'est surtout à partir de 1972 que trois équipes vont souligner le rôle de l'anaphylaxie : Fisher, Moneret-Vautrin et Laxenaire, et Vervloet [5, 8, 38, 41].

De nombreuses publications de ces trois équipes ont prouvé la part majeure des myorelaxants (ou curarisants de synthèse) dans les chocs survenant dans les minutes après l'induction anesthésique et la très grande fréquence de la réactivité croisée entre les différents myorelaxants, fréquence d'environ 84 p. cent des cas.

De 1972 à 1977, l'existence d'IgE spécifiques est postulée, d'abord par le test de Prausnitz-Küstner, puis par l'étude de l'histamino-libération leucocytaire bloquée par pré-désensibilisation des leucocytes à l'anti-IgE [29, 42]. En 1983, Baldo identifie les épitopes des myorelaxants qui sont les ions ammoniums quaternaires et confirme définitivement l'existence d'IgE spécifiques [2]. Quelques années plus tard, des anticorps IgE sont démontrés vis-à-vis du thiopental, de la morphine, de la codéine, et plus récemment du propofol [3, 9, 21].

En 1976, un troisième mécanisme est identifié par Watkins [44, 45] travaillant sur les accidents (relativement nombreux), survenant après injection d'alphaxolone (Alfathésine, désormais retirée du commerce). Il s'agit d'une activation non spécifique du complément, l'activation de C<sub>3</sub> étant bien mise en évidence par l'électrophorèse bidimensionnelle de Laurell. Il ne semble pas que ce mécanisme puisse être incriminé vis-à-vis des agents anesthésiques actuels, mais on sait que l'activation du complément joue un rôle important dans les accidents à la protamine, au dextran (où il s'agit du reste d'une activation de la voie classique par complexes immuns à IgG spécifiques) ou liés à l'utilisation de certaines prothèses vasculaires. C'est pourquoi, le terme général de *choc* ou de *réaction anaphylactoïde* a été proposé pour baptiser les accidents cliniques vus par l'anesthésiste par Watkins [45]. En effet, seul le bilan immuno-allergologique permettra de trancher entre mécanisme IgE-dépendant et autres mécanismes.

Depuis une vingtaine d'années, les études menées en Australie, en France et en Angleterre,

ont rapporté un très grand nombre de chocs à l'induction, alors que cette pathologie reste pratiquement inconnue dans les autres pays [35]. En France, de nombreuses consultations spécialisées d'allergo-anesthésies se sont mises en place et une étude épidémiologique récente portant sur l'année 1991 (qui sera publiée en avril 1993) pouvait se fonder sur des réponses de 28 consultations différentes. En 1990, une première étude multicentrique pouvait faire état de 1 240 chocs correctement investigués. Ceci permettrait d'établir l'incidence des chocs anaphylactoïdes à 1/3 500 et d'anaphylaxie vraie à environ 1/6 500 anesthésies [18, 19].

L'étude réalisée en 1991 montre que les substances les plus fréquemment responsables de l'anaphylaxie sont toujours les myorelaxants (70 %) suivis par le latex (12,6 %) [11, 23, 37, 43] puis les hypnotiques (9 %) avec apparition de chocs au propofol, anesthésique nouvellement commercialisé. Les morphiniques ne représentent que moins de 3 p. cent des chocs anaphylactiques. Il s'agit dans les deux tiers des cas de dextromoramide.

La première place des myorelaxants est occupée par le suxaméthonium et ceci est confirmé en Angleterre comme aux Etats-Unis. L'alcuronium reste la cause principale des chocs anaphylactiques en Australie. En fait, ces données dépendent de l'utilisation relative des myorelaxants dans les différents pays. Il est patent depuis trois ans que l'utilisation croissante de vécuronium s'accompagne d'une incidence croissante des chocs au vécuronium qui occupe désormais la seconde place des myorelaxants. Par contre, les chocs à l'atracurium augmentent de fréquence en Australie et sont encore peu nombreux en France.

La possibilité de chocs par allergie au latex des gants du chirurgien a été montrée par Leynadier et a été confirmée depuis par différents auteurs [23]. Il est actuellement certain que, si le choc per-anesthésique est rare chez l'enfant, lorsqu'il survient, il est presque toujours en relation avec une allergie au latex [11, 37, 39, 43]. Il s'agit le plus souvent d'enfants porteurs de spina bifida [30, 39]. Il a été montré que ceux-ci sont à haut risque de choc anaphylactique au latex parce qu'ils sont sensibilisés au latex dans un pourcentage élevé de cas, qui atteint 33 p. cent [31, 39]. Cette étiologie est le plus souvent suspectée dès l'interrogatoire montrant que le délai d'installation des symptômes a été le plus souvent de 30 minutes à deux heures après l'induction proprement dite.

Les symptômes cliniques du choc anaphylactoïde dû à l'induction anesthésique sont désormais bien connus. Ils comportent essentiellement des symptômes cutanés et cardio-vasculaires, tachycardie et collapsus. Le bronchospasme n'est

retrouvé que dans 39 p. cent des cas. Des troubles du rythme cardiaque ne sont pas rares et peuvent conduire à une défaillance cardiocirculatoire. Il semblerait que la bradycardie soit plus fréquente lors de choc à l'atracurium. Elle peut être, exactement comme la tachycardie, un symptôme d'histamino-libération pouvant siéger dans le myocarde, riche en mastocytes. Les effets de l'histamine sur l'automatisme et la conduction cardiaque s'exercent sur les régions sino-atriale et atrioventriculaire, par le biais de récepteurs  $H_1$  et  $H_2$  locaux. Ils peuvent être potentialisés par la SRS-A [22].

L'installation du choc est souvent brutale dans les 3 à 5 minutes suivant l'induction. Lorsque le choc est grave, il débute par un collapsus et ce n'est que plus tardivement après remontée de la tension qu'apparaîtront les symptômes cutanés d'érythème, d'urticaire ou d'œdème de Quincke généralisé. L'évolution dépend encore largement de la réanimation qui est désormais bien codifiée le plus souvent. Dans les chocs d'intensité moyenne, tout revient à la normale en moins de deux heures. Toutefois, on sait qu'un sujet sous bétabloquant peut présenter un choc gravissime ou bien que le bronchospasme peut être extrêmement sévère et entraîner une hypoxémie profonde et donc une anoxie cérébrale. La mortalité peut encore avoisiner 6 p. cent des chocs [19].

A quoi est due la grande fréquence d'anaphylaxie aux myorelaxants par rapport aux autres médicaments utilisés par l'anesthésie ? La raison principale est probablement la divalence des molécules. En effet, tous les myorelaxants contiennent deux ou trois ions ammoniums quaternaires. Le vécuronium qui n'en contient qu'un, possède en fait un azote tertiaire qui est protonisé *in vivo*. Dans le cas d'un médicament ordinaire, une très petite partie se lie aux protéines et se transforme ainsi en composés plurivalents. La plus grande partie reste non liée aux protéines et peut alors être considérée comme un haptène monovalent capable de saturer les sites anticorps si le sujet possède des anticorps pour cette molécule. Ceci empêche le pontage par les composés plurivalents. Ce phénomène décrit par De Weck comme l' "In-built-inhibition" représente la protection la plus efficace contre d'éventuelles réactions allergiques [6]. Par contre, les molécules de myorelaxants divalentes sont aptes à ponter les IgE spécifiques conduisant à une histamino-libération massive même si le taux d'IgE spécifiques est faible.

D'autres facteurs pourraient jouer un rôle aggravant. Les myorelaxants sont des substances polycationiques, or il existe sur la membrane mastocytaire des récepteurs pour les polycations et il a été montré que leur stimulation par les polycations est capable de potentialiser l'histaminolibé-

ration dépendante d'IgE [40]. En ce qui concerne le suxaméthonium, analogue structural de la choline, il pourrait également se lier aux récepteurs cholinergiques membranaires conduisant à une activation du GMP, et potentialisant une histamino-libération.

C'est parce que les myorelaxants sont divalents qu'ils sont tout à fait aptes à ponter immédiatement les IgE spécifiques à la surface des mastocytes cutanés. C'est pourquoi, les tests cutanés sont extrêmement sensibles. Les myorelaxants possédant tous les mêmes épitopes, on comprend que la réactivité croisée, mise en évidence par les tests cutanés, soit particulièrement fréquente [24].

Toutefois, la longueur et la flexibilité de la chaîne entre les ions ammoniums quaternaires jouent un rôle important. Les myorelaxants qui ont une structure cyclique plus rigide que ceux ayant une chaîne aliphatique (pancuronium et vécuronium) donnent moins de réactivité croisée que les myorelaxants aliphatiques lorsque le choc est lié à un myorelaxant à chaîne linéaire. Pancuronium et vécuronium ayant des structures chimiques très proches, il est très fréquent lorsque l'un est impliqué dans un choc d'observer une réactivité croisée pour l'autre [24].

On ne connaît pas avec certitude les substances sensibilisant aux ammoniums quaternaires. En effet, seulement 70 p. cent des chocs anaphylactiques aux myorelaxants ont pu correspondre à une utilisation répétée. 30 p. cent se sont produits lors d'un premier contact avec un myorelaxant. Fisher a postulé une sensibilisation aux cosmétiques et autres substances de la vie courante contenant des ammoniums quaternaires (antiseptiques, etc.). Ceci pourrait expliquer à son avis, la forte prépondérance de femmes concernées par cette pathologie [9].

Nous faisons personnellement une autre hypothèse en raison de la présence dans l'organisme de constituants naturels contenant des ammoniums quaternaires, acétylcholine mais également phospholipides membranaires, comme les lécithines. Nous postulons qu'il pourrait s'agir d'IgE spécifiques auto-immunes primitivement dirigées contre ces constituants. En effet, il est parfaitement démontré que dans le cadre de certaines affections auto-immunes, il existe des anticorps IgG-antiphospholipides (LED, syndrome des anticorps anti-phospholipides, etc...). On sait que les affections auto-immunes sont plus fréquentes chez les femmes.

D'autre part, on ne peut pas écarter l'hypothèse d'IgE spécifiques dirigées contre des constituants alimentaires comme les lécithines des légumineuses, des œufs, etc.

Le diagnostic s'est grandement amélioré ces dernières années. Il peut être abordé désormais par une prise de sang réalisée immédiatement lors du choc anaphylactoïde ou dans les heures suivantes. Il est possible de doser l'histamine mais surtout la méthylhistamine et la tryptase, celle-ci étant accrue 6 heures à 24 heures après le choc [17]. Le prélèvement sérique permet également de demander la recherche d'IgE spécifiques aux myorelaxants et l'ensemble de ces analyses est d'un intérêt médico-légal tout particulier en cas de décès du sujet.

Le bilan immuno-allergologique précis prend place dans les deux mois suivant le choc. Si dès le réveil, le patient a été mis au courant par l'anesthésiste d'une réaction anaphylactoïde en cours d'anesthésie, et s'il s'est vu remettre un document temporaire portant mention de l'accident et des produits utilisés, il est indispensable qu'un allergologue puisse réaliser ce bilan ultérieurement muni d'une lettre détaillée et de la fiche anesthésique [19].

Il est démontré que les prick-tests et les IDR ont une spécificité supérieure à 95 p. cent et une excellente sensibilité de 88 p. cent plusieurs années après [19, 24, 19]. Sensibilité et spécificité restent très bonnes pour les gélatines. La sensibilité avoisine 50 p. cent pour le propofol, elle est mauvaise pour les barbituriques, les opiacées, les benzodiazépines. Elle est très bonne pour le latex [23].

La détection des IgE spécifiques peut être réalisée par des tests commerciaux (RAST Pharmacia) pour l'alcuronium, la choline et le latex [1]. Différentes équipes ont mis au point des tests radio-immunologiques plus sensibles. Harle et Baldo utilisent des TRI avec des substances ayant un groupe ammoniums tertiaires comme la Tri-éthylamine et la Triméthylamine [15]. Une autre technique utilise la liaison d'un groupe choline au sépharose par une liaison éther. Cette méthode (SAQ-RIA pour Sépharose, Ammonium Quaternaire, Radio-Immuno-Assay), est plus sensible que les RIA à l'alcuronium et à la choline sur le Sépharose Epoxy activé : 88,9 p. cent contre 66,7 p. cent pour la choline, et 40,7 p. cent pour l'alcuronium. Ce test, SAQ RIA, utilise une épreuve d'inhibition par le myorelaxant responsable du choc. Il a été montré que la plus grande inhibition est obtenue par ce myorelaxant comparé aux autres et que la plus petite inhibition est obtenue pour le myorelaxant vis-à-vis duquel les tests cutanés et l'histaminolibération leucocytaire sont négatifs [12]. Un TRI au thiopental a été mis au point. Il a été montré que la procédure de couplage du thiopental au sépharose présente quelques écueils, dus à la dégradation de la molécule de thiopental en produits exposant des groupements ammonium, si bien que des tests

faussement positifs au thiopental peuvent être observés chez certains sujets allergiques aux myorelaxants [4]. Il s'agit d'un artefact technique. Les sujets, bien entendu, n'ont aucun risque de réaction allergique au thiopental.

L'histaminolibération leucocytaire a l'intérêt de pouvoir être utilisée pour tous les médicaments. Sa sensibilité est de 65 p. cent pour les myorelaxants, inconnue pour les autres substances [28]. L'utilisation simultanée de tests cutanés, de RIA SAQ et d'HLL permet de diagnostiquer presque 100 p. cent des cas. L'histaminolibération leucocytaire permet également de confirmer la non-réactivité croisée d'un myorelaxant, sélectionné sur la base d'une non-réactivité cutanée. Il a été montré que la reprise de ce myorelaxant donnant un test cutané et une HLL négative, chez un sujet ayant présenté antérieurement un choc anaphylactique à un autre myorelaxant, est parfaitement bien tolérée [28].

Il faut attacher actuellement un grand intérêt aux tests prédictifs [31]. Dans la mesure où les IgE spécifiques aux myorelaxants sont extrêmement durables [10], où les prick-tests sont extrêmement sensibles, il y a là la base d'un screening pré-anesthésique qui pourrait être conduit idéalement par les anesthésistes. Dans la mesure où la constatation d'une non-réactivité cutanée, ne nécessite pas d'expertise particulière, c'est d'autre part, la même raison qui pousse à conseiller des prick-tests prédictifs au latex chez les enfants porteurs de spina bifida, mais également chez des sujets exposés professionnellement au latex et de façon générale, chez des sujets connus pour être atopiques. En effet, l'incidence de sensibilisation latente pourrait atteindre 9 p. cent dans ces cas [33].

Un autre point d'intérêt est l'institution de grandes études prospectives utilisant des prick-tests afin de connaître l'incidence de sensibilisation dans la population et de déterminer l'importance exacte de facteurs variés, considérés comme facteurs de risque après des études rétrospectives : sexe, atopie, contacts antérieurs probables par anesthésies générales antérieures, exposition fréquente au latex, antécédents de réactions systémiques aux médicaments, etc. [14].

Ainsi, nous avons constaté que la fréquence de réactions systémiques aux myorelaxants et à d'autres médicaments est extraordinairement élevée chez des patients ayant présenté un choc anaphylactoïde au propofol [21]. Ceci nous amène à poser l'hypothèse qu'il pourrait exister une prédisposition génétique à synthétiser des IgE spécifiques vis-à-vis des haptènes (substances chimiques de petit poids moléculaire) à l'instar des atopiques dont on sait qu'ils fabriquent aisément des IgE spécifiques aux protéines de l'environnement. Une autre hypothèse qui n'est pas forcément exclusive de la première, est que certains

sujets présenteraient des particularités de structure physico-chimique des IgE, telles qu'elles seraient particulièrement aptes à établir des interactions non spécifiques avec certains types de molécules médicamenteuses. Ceci entraînerait une très grande affinité des anticorps aux médicaments telle que ces sujets seraient particulièrement aptes à des réactions allergiques médicamenteuses [21].

On peut donc estimer qu'il y a actuellement toute une série de points passionnants à envisager en allergologie médicamenteuse, les anesthésiques, macromolécules et myorelaxants représentant un secteur bien défini de l'ensemble des médicaments.

Sur un plan pratique, les anesthésistes sont actuellement bien avertis que l'exposition professionnelle au latex, une allergie alimentaire à la banane ou à l'avocat, peuvent faire suspecter une sensibilité au latex [26]. Ils savent également que des antécédents de réactions systémiques médicamenteuses sont probablement un facteur de risque dont il faut tenir compte s'il est associé à d'autres facteurs de risque [14]. Ils doivent considérer avec le plus grand soin l'asthme et l'atopie. Il a été montré que les basophiles de sujets atopiques ou asthmatiques sont plus aptes à l'histaminolibération non spécifique déclenchée par des substances anesthésiques [13, 20, 27]. Il est possible actuellement de choisir un protocole anesthésique offrant peu de risques d'histamino-libération non spécifique et d'utiliser des alternatives à l'emploi d'un myorelaxant. Dans tous les cas, les substances anesthésiques doivent être injectées lentement et diluées.

Une prémédication anti-H<sup>1</sup> et neurosédative (Hydroxyzine) prévient les effets d'une histaminolibération non spécifique. L'association d'un anti-H<sup>2</sup> n'a pas d'intérêt. Toutefois, on doit rappeler qu'*aucun médicament ne peut empêcher la survenue d'une anaphylaxie*. C'est dire l'importance de la consultation pré-anesthésique et le conseil des prick-tests prédictifs.

La conduite à tenir en cas de choc anaphylactique per-anesthésique est désormais bien stan-

dardisée. Le traitement doit être commencé immédiatement avec remplissage par des solutions cristalloïdes, et adrénaline, et bétastimulant en cas de bronchospasme associé. L'acte chirurgical doit être remis à plus tard ou stoppé aussi vite que possible pour pouvoir arrêter le plus vite possible l'anesthésie [7]. Il est nécessaire que le sujet soit adressé dans les six semaines à deux mois plus tard à un immuno-allergologue.

Dans le cas particulier de l'anaphylaxie aux myorelaxants qui sont des molécules divalentes, on peut envisager une prévention selon le principe des haptènes monovalents. Nos études actuelles montrent la possibilité d'inhibition de la réaction cutanée et de l'histamino-libération par de telles substances médicamenteuses ne contenant qu'un ammonium quaternaire. De même, la parfaite tolérance d'une perfusion de ces mêmes substances est actuellement démontrée [34]. Il est certain que cette recherche devrait être prise en main par les industries pharmaceutiques, et que l'on pourrait envisager de développer un haptène monovalent des myorelaxants comme le Promit l'a été pour les dextrans.

Les anesthésiques, les myorelaxants et toutes les autres substances utilisées durant l'acte chirurgical provoquent sans aucun doute des réactions anaphylactiques. Toutefois, ce diagnostic ne doit pas être évoqué à la légère pour masquer des erreurs techniques. Il est donc essentiel que les immuno-allergologues soient parfaitement informés de ces problèmes et puissent assurer les meilleurs diagnostics. Il sera alors possible en associant leurs expériences de développer des études épidémiologiques qui donneront une idée précise de l'importance du risque allergique en anesthésie.

D'autre part, il est désormais certain que le marketing de nouveaux anesthésiques doit prendre en compte ce risque anaphylactique et tout incident ou accident doit être investigué par des équipes bien entraînées. Un des points qui reste étonnant en 1992, est certainement que cette pathologie reste encore largement inconnue dans des pays de bon niveau économique et scientifique...

## RÉFÉRENCES

1. Assem E.S.K. – Anaphylactic anaesthetic reactions. The value of paper radioallergosorbent tests for IgE antibodies to muscle relaxants and thiopentone. *Anaesthesia*, 1990, 45, 1032-1038.
2. Baldo B.A., Fisher M.M. – Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature*, 1983, 306, 262-264.
3. Baldo B.A., Fisher M.M., Harle D.G. – Allergy to thiopentone. *Clin. Rev. Allergy*, 1991, 9, 295-308.
4. Baldo B.A., Harle D.G. – Drug allergenic determinants. In : Baldo B.A. *Molecular approaches to the study of allergens*. Monogr Allergy Basel, Karger, 1990, 28, 11-51.
5. Belotti J.J. – *Choc anaphylactique provoqué par les curarisants*. Thèse Med., Nancy, 1973.
6. De Weck A.L. – Drugs as allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 1047-1050.
7. Eon B., Paparian L., Gouin F. – Management of anaphylactic and anaphylactoid reactions during anesthesia. *Clin. Rev. Allergy*, 1991, 9, 415-429.
8. Fisher M.M. – Intradermal testing in the diagnosis of allergic reactions to intravenous drugs. *Anaesth Intensive Care*, 1976, 4, 97-104.
9. Fisher M.M., Harle D.G., Baldo B.A. – Anaphylactoid reactions to narcotic analgesics. *Clin. Rev. Allergy*, 1991, 9, 309-318.
10. Fisher M.M., Baldo B.A. – Persistence of Allergy to Anaesthetic Drugs. *Anaesth Intensive Care*, 1992, 20, 143-146.

11. Gold M., Schwartz J.S., Braude B.M., Dolovich J., Shandling B., Gilmour R.F. – Intraoperative anaphylaxis: an association with latex sensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 662-.
12. Guéant J.L., Mata E., Monin B., Moneret-Vautrin D.A., Kamel L., Nicolas J.P., Laxenaire M.C. – Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs. *Allergy*, 1991, 46, 452-458.
13. Guldager H., Sondergaard I. – Histamine release from basophil leukocytes in asthma patients after in vitro provocation with various neuromuscular blocking drugs and intravenous anaesthetic agents. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1987, 31, 728-729.
14. Haddi E., Charpin D., Tafforeau M., Kulling G., Lanteaume A., Kleishauer J., Vervloet D. – Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy*, 1990, 45, 236-239.
15. Harle D.G., Baldo B.A., Fisher M.M. – Immunoassays employing substituted ammonium compounds other than neuromuscular blocking drugs in increase the detection of IgE antibodies to these drugs. *Mol. Immunol.*, 1990, 27, 1039-1045.
16. Jerums G., Whittingham S., Wilson P. – Anaphylaxis to suxamethonium. *Br. J. Anaesth.*, 1967, 39, 73-76.
17. Laroche D., Vergnaud M.C., Sillard B. – Soufarapis H., Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. *Anesthesiology*, 1991, 75, 945-949.
18. Laxenaire M.C., Moneret-Vautrin D.A., Widmer S., Mouton C., Guéant J.L. – Substances anesthésiques responsables de chocs anaphylactiques. Enquête multicentrique française. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 1990, 9, 501-506.
19. Laxenaire M.C., Moneret-Vautrin D.A. – Le risque allergique en anesthésie-réanimation. *Collection d'Anesthésiologie et de Réanimation*. Edited by F. Lemaire, J.M. Desmonts. Paris : Ed. Masson, 1990, 17, 1-54.
20. Laxenaire M.C., Mata E., Guéant J.L., Moneret-Vautrin D.A., Haberer J.P. – Basophil histamine release in atopic patients after in vitro provocation with thiopental, Diprivan and chlormethiazole. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1991, 35, 706-710.
21. Laxenaire M.C., Mata-Bermejo E., Moneret-Vautrin D.A., Guéant J.L. – Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan®). *Anesthesiology*, 1992, 77, 275-280.
22. Levi R., Burke J.A. – Cardiac anaphylaxis: SRS-A potentiates and extends the effects of released histamine. *Eur. J. Pharmacol.*, 1980, 62, 41-49.
23. Leynadier F., Dry J. – Allergy to latex. *Clin. Rev. Allergy*, 1991, 9, 371-377.
24. Leynadier F., Dry J. – Anaphylaxis to muscle-relaxant drugs: study of cross-reactivity by skin tests. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1991, 94, 349-353.
25. Lorenz W., Doenicke A., Feifel G., Messmer K., Meyer P., Benesch L., Barth H., Kusche J., Hutzl M., Werle E. – Histamine release in man by propanidid, gelatin (Haemaccel), Histalog, Pentagastrin and Insulin. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1970, 266, 396-397.
26. M'Raihi M.L., Charpin D., Pons A., Bongrand P., Vervloet D. – Cross-reactivity between latex and banana. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 129-130.
27. Marone G., Stellato C., Mastronardi P., Mazzarella B. – Non-specific histamine-releasing properties of general anesthetic drugs. *Clin. Rev. Allergy*, 1991, 9, 269-280.
28. Mata E., Guéant J.L., Moneret-Vautrin D.A., Bermejo N., Gérard P., Nicolas J.P., Laxenaire M.C. – Clinical evaluation of in vitro leukocyte histamine release in allergy to muscle relaxant drugs. *Allergy*, 1992, 0, 1-6.
29. Moneret-Vautrin D.A., Laxenaire M.C., Moeller R. – Anaphylaxis due to succinylcholine: immuno-allergological study in thirteen cases. *Clin. Allergy*, 1981, 11, 175-183.
30. Moneret-Vautrin D.A., Laxenaire M.C., Bavoux F. – Allergic shock to latex and ethylene oxide during surgery for spina bifida. *Anesthesiology*, 1990, 73, 556-558.
31. Moneret-Vautrin D.A., Mata E., Guéant J.L., Turgeman D., Laxenaire M.C. – High risk of anaphylactic shock during surgery for spina bifida. *Lancet*, 1990, 335, 865-866.
32. Moneret-Vautrin D.A., Laxenaire M.C. – Anaphylaxis to muscle relaxants: predictive tests. *Anaesthesia*, 1990, 45, 246-247.
33. Moneret-Vautrin D.A., Laxenaire M.C. – Routine testing for latex allergy in patients with spina bifida. *Reply. Anesthesiology*, 1991, 74, 391-392.
34. Moneret-Vautrin D.A., Motin J., Mata E., Guéant J.L., Kohler C., Widmer S., Laxenaire M.C. – The prevention of anaphylaxis to muscle relaxants by monovalent haptens. Preliminary study. *Actualités en Allergo-Anesthésie*. Nancy, 11-12 juin 1992. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 1993 (sous presse).
35. Moscicki R.A., Sockin S.M., Corsello B.F., Ostro M.G., Bloch K.J. – Anaphylaxis during induction of general anesthesia. Subsequent evaluation and management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 86, 325-332.
36. Paton W.D.M. – Histamine release by compounds of simple chemical structure. *Pharmacol. Rev.*, 1957, 9, 269-328.
37. Setlock M.A., Kelly K.J. – Anaphylaxis on induction of anesthesia associated with latex allergy (Abstract). *Anesthesiology*, 1991, 75 (suppl.), 1043.
38. Sigel M., Laxenaire M.C., Moneret-Vautrin D.A., Condi M., Jacob F., Picard J.M. – Trois cas de choc anaphylactique à la Célocurine. *Anesth. Analg.*, 1975, 32, 447-462.
39. Slater J.E. – Allergic reactions to natural rubber. *Ann. Allergy*, 1992, 68, 203-209.
40. Tobin M.C., Karns B.K., Anselmino L.M., Thomas L.L. – Potentialisation of human basophil histamine release by protamine: a new role for a polycation recognition site. *Mol. Immunol.*, 1986, 23, 245-253.
41. Vervloet D., Arnaud A., Vellieux P., Kaplanski, Charpin J. – Accidents de type anaphylactique imputables aux myorelaxants au cours de l'anesthésie générale. *Presse Méd.*, 1977, 6, 725-728.
42. Vervloet D., Arnaud A., Vellieux P., Kaplanski S., Charpin J. – Anaphylactic reactions to muscle relaxants under general anesthesia. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 63, 348-353.
43. Warpinski J.R., Folger J., Cohen M., Bush R.K. – Allergic reaction to latex: a risk factor for unsuspected anaphylaxis. *Allergy Proc.*, 1991, 12, 95-102.
44. Watkins J., Clark A., Appleyard T.N., Padfield A. – Immune-mediated reactions to Althesin (alphaxalone). *Br. J. Anaesth.*, 1976, 48, 881-886.
45. Watkins J., Udnoon S., Taussig P.E. – Mechanisms of adverse response to intravenous agents in man. In: *Adverse response to intravenous drugs*. Academic Press. London: Grune and Stratton, New York, 1978.

