

Prévention du risque allergique peranesthésique
Recommandations pour la pratique clinique

Test cutanés pour le diagnostic d'allergie aux curares¹ Cutaneous tests in anaphylactic reactions to muscular blocking agents

D.A. Moneret-Vautrin *

Service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie, hôpital central, avenue du Maréchal de Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy, France

Reçu le 30 mai 2002; accepté le 30 mai 2002

POINTS ESSENTIELS

- La similarité de structure des curares, représentée par des radicaux ammoniums quaternaires est la base des différences observées entre la réactivité croisée in vitro et la sensibilité croisée in vivo. La réactivité croisée constante in vitro contribue à expliquer les phénomènes de sensibilisation croisée. La sensibilisation croisée in vivo est plus restreinte en raison de facteurs limitant le pontage des IgE spécifiques cellulaires. L'anaphylaxie croisée est plus rare.
- La réactivité croisée des curares a été mise en évidence à la suite des travaux montrant l'existence d'IgE spécifiques à un curare par une technique radio-immunologique utilisant le couplage du curare à un support solide. L'épitope, commun à tous les curares, est le radical ammonium quaternaire.
- L'inhibition de liaison à ces molécules est obtenue par tous les curares. Le taux d'inhibition est maximal pour le curare responsable du choc. Le rocuronium inhibe fortement le test radio-immunologique, ce qui fait envisager une particulière affinité de cette molécule pour les sites anticorps spécifiques du radical ammonium quaternaire.
- La constance de ces réactions croisées in vitro, même avec des curares que le patient n'a jamais reçus, montre qu'elles ne sont d'aucune aide au clinicien souhaitant une évaluation prédictive d'innocuité d'un curare.
- Il existe parfois des IgE spécifiques reconnaissant une portion élargie de la molécule de curare, adjacente au radical ammonium quaternaire, telle que cette configuration n'est pas retrouvée dans les autres curares.
- In vivo, certains facteurs limitent la possibilité de pontage d'IgE spécifiques d'épitopes NH_4^+ par des molécules présentant ces épitopes :
 - la distance entre deux épitopes NH_4^+ doit être supérieure à 6,2 Angströms, l'optimum étant atteint pour une distance de 10,6 Å (pancuronium : 10,8 Å ; succinylcholine : 11,6 Å) ;
 - une molécule rigide (pancuronium) réalise moins fréquemment un pontage qu'une chaîne flexible (succinylcholine).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : a.moneret-vautrin@chu-nancy.fr (D.A. Moneret-Vautrin).

¹ Ce travail a fait l'objet d'une première publication dans Ann Fr Anesth Reanim 2002 ; 21 (suppl 1) : 97-107.

- La sensibilisation croisée in vivo est étudiée couramment par tests cutanés et par test d'histaminolibération leucocytaire (HLL). Les prick-tests ne sont pas adaptés à l'étude de la sensibilisation croisée car en cas de sensibilisation croisée faible, ils sont couramment faussement négatifs. Les IDR nécessitent d'utiliser une échelle de concentrations croissantes. L'interprétation d'IDR au 1/100^e pour recherche de sensibilisation croisée à l'atracurium et au mivacurium est délicate, en raison de l'effet histaminolibérateur. La plupart des études de sensibilisation croisée reposent couramment sur les seules intradermo-réactions. Certains auteurs conseillent de fonder un conseil d'emploi sur la conjugaison de tests cutanés et d'un test d'HLL, une positivité dissociée étant possible. Cette attitude est d'autant plus préconisée qu'il s'agit de déterminer l'emploi d'atracurium et de mivacurium pour lesquels l'effet histaminolibérateur gêne l'interprétation des IDR au 1/100^e.
- La période optimale d'étude de la sensibilisation croisée n'est pas déterminée. La sensibilisation au curare responsable peut disparaître avec le temps. On peut ainsi craindre de ne pas détecter une sensibilisation croisée quelques années après. La proposition de réaliser cette recherche peu avant une nouvelle anesthésie générale demande à être validée.
- Le taux global de sensibilisation croisée dépend des concentrations utilisées. Lorsque le curare responsable du choc est un aminostéroïdien, la sensibilisation croisée avec l'autre est très courante. En cas d'anaphylaxie à l'atracurium, la sensibilisation croisée aux autres curares est peu fréquente, à l'exception de la sensibilisation croisée au cisatracurium quasi-constante [28]. En ce qui concerne le rocuronium, chez des sujets allergiques à un curare, la réactivité croisée est observée dans les 2/3 des cas, pour peu que l'on teste jusqu'à la dilution de 10⁻¹.
- On peut préconiser de convoquer pour un nouveau bilan, les patients antérieurement connus allergiques à un curare et tester les nouveaux curares. Ces tests prédictifs peuvent dénoncer une sensibilisation croisée à un curare nouvellement commercialisé et dissuader de l'utiliser.

La recherche bibliographique a été faite dans trois bases de données (Medline, Pascal et Excerpta Medica) à partir des mots clés suivants : *anaphylaxis* et *neuromuscular blocking agent* ont été croisés avec *skin test* (en mots-clés MeSH ou Medical Subject Heading ou en texte), restreinte aux articles relatifs à l'Homme, en langue anglaise et française et à partir de 1990. Ont été exclus les revues générales, les chapitres de livres, et les mises au point n'apportant pas de données chiffrées. Au total, sur les 739 références analysées, seules 27 d'entre elles ont été retenues, et 35 références complémentaires provenant de la bibliographie des articles sélectionnés ou de la base de données de l'expert, prenant ainsi compte des données plus anciennes, ont été ajoutées.

1. Réflexions introductives

Les tests cutanés à lecture immédiate sont fondés sur l'observation des effets d'une libération d'histamine locale par les mastocytes cutanés sensibilisés, en présence de l'allergène. L'activation cellulaire est consécutive au pontage des IgE spécifiques par des allergènes plurivalents ou au moins divalents.

D'abord standardisés pour le diagnostic de l'allergie IgE dépendante aux allergènes protéiques naturels, ils ont vu

progressivement s'étendre leurs applications au diagnostic d'allergies IgE dépendantes aux médicaments. Ils ne sont pas applicables à des allergies médicamenteuses de type immédiat, mais médiées par des IgG spécifiques (dextrans). D'autres tests cutanés, les épicutanéoréactions, mettant en évidence une hypersensibilité retardée, n'ont aucune indication dans le diagnostic d'une allergie médicamenteuse de type immédiat.

Appliqués aux allergies médicamenteuses IgE dépendantes, les tests cutanés à lecture immédiate sont limités par la nécessité que l'allergène soit au moins divalent. Lorsque ce dernier est une protéine, chaque molécule contient de nombreux épitopes B. Le pontage des molécules d'anticorps IgE cellulaires nécessite au moins que deux épitopes soient présents dans la molécule. Cette condition est aisément remplie.

Dans le cas des médicaments, le plus souvent, les épitopes ne sont pas connus. Dans le cas des pénicillines, et des sulfamides, des épitopes ont été caractérisés, mais il n'existe pas d'épitope répété deux fois par molécule. Sur le plan théorique, le pontage ne peut donc être réalisé que si la sensibilisation a créé des IgE de différentes spécificités, vis-à-vis de plus d'un épitope par molécule. En pratique, on sait que, dans la majorité des cas d'allergie médicamenteuse, la positivité des tests cutanés est aléatoire. Leur performance diagnostique est faible.

L'allergie IgE dépendante aux curares constitue le domaine privilégié des tests cutanés à lecture immédiate, dans la mesure où tous les curares sont des molécules divalentes, portant deux épitopes NH₄⁺ (ammoniums quaternaires), soit structuralement, soit après protonisation rapide *in vivo*. La distance entre les deux épitopes varie peu d'une molécule à l'autre : elle est en général d'une dizaine d'Angströms. Cette distance est compatible avec ce qui est connu de la distance entre les sites anticorps de deux molécules d'anticorps IgE, contigus sur la membrane cellulaire, et de la possibilité effective de pontage [1,2]. Cette bivalence, ainsi que la congruence de la distance inter-épitopes avec l'espacement entre les sites anticorps de deux molécules d'IgE cellulaires, sont les conditions d'un pontage optimal des anticorps cellulaires, à l'origine de histaminolibération et donc de la réaction cutanée. L'excellente performance globale des tests cutanés aux curares (excellentes sensibilité et spécificité) les a donc fait proposer précocement comme moyens de diagnostic de la sensibilisation aux curares, chez des patients ayant présenté une réaction anaphylactoïde lors de l'injection d'un curare à l'induction anesthésique [3].

La recherche d'une sensibilisation croisée avec d'autres curares, bien que fondée sur les mêmes tests cutanés, fait l'objet d'un chapitre distinct permettant d'analyser les bases de la réactivité croisée *in vitro*, ainsi que les problèmes particuliers posés par l'interprétation des tests cutanés aux autres curares que le curare responsable du choc.

Cette analyse de la littérature porte sur :

- les conditions générales de réalisation des tests cutanés d'allergie IgE dépendante ;
- les techniques : prick-tests et intradermo-réactions ;
- la localisation des tests cutanés : avant-bras et dos ;
- les critères de positivité des tests cutanés ;
- les concentrations préconisées :
 - pour les prick-tests ;
 - pour les intradermoréactions ;
 - préparation des dilutions ;
 - utilisation des dilutions.
- la spécificité, sensibilité, reproductibilité des tests cutanés ;
- la comparaison intra-individus des prick-tests et des IDR ;
- les effets indésirables des tests cutanés chez les sujets ayant présenté une anaphylaxie à un curare ;
- les indications des tests cutanés : conduite du bilan diagnostique et recherche de sensibilisation croisée (voir chapitre : réactions croisées aux curares) ;
- les tests cutanés prédictifs aux curares : état de la question ;
- les tests cutanés aux curares : inhibition par des haptènes monovalents.

2. Conditions générales de réalisation des tests cutanés d'allergie IgE dépendante

Il est nécessaire d'éviter les facteurs interférant avec la libération d'histamine par les mastocytes, avec la réactivité des récepteurs à l'histamine, avec la capacité de la microcirculation à réagir par une vasodilatation [4].

La libération d'histamine par les mastocytes cutanés est tributaire du stock intracellulaire d'histamine. Celui-ci est diminué dans les suites d'un choc anaphylactique sévère (expliquant la période réfractaire à une nouvelle anaphylaxie, comme il a été démontré expérimentalement par les travaux de Halpern).

C'est pourquoi il est conseillé d'attendre six semaines après le choc pour être assuré d'une réactivité cutanée basale correcte [5-10].

En cas de nécessité, les tests cutanés peuvent être réalisés précocement, mais le risque de faux négatifs est accru. Dans ce cas, seuls les tests positifs seront pris en compte. Ce bilan précoce ne doit pas se substituer au bilan réalisé après un délai de six semaines.

Le sujet ne doit pas être traité par des médicaments inhibant la réceptivité à l'histamine : tous les anti-histaminiques, mais également les benzodiazépines, les antidépresseurs tricycliques et les vasoconstricteurs (pour ces derniers, aussi bien *per os* que sous forme de solutés nasals). Le délai d'interruption conseillé, pour un traitement *per os* est de 48 heures pour la chlorphéniramine, quatre à six jours pour l'hydroxyzine, le loratadine, le cétirizine, le fexofénadine, le kétotifène, le méquitazine et le mizolastine. Les formes locales (lévocabastine et azélastine en collyres et solutés nasaux) ne modifient pas la réactivité cutanée. Une corticothérapie orale n'altère pas significativement la réactivité cutanée à l'histamine [11], mais les dermo-corticoïdes la diminuent très nettement. Les IEC isolés sont sans effet, mais l'association IEC-AINS pourrait diminuer cette réactivité [12].

Des pathologies altérant la microcirculation, comme le diabète et l'hémodialyse chronique, ainsi que la dénutrition avancée, peuvent altérer la réactivité cutanée. Les cancers ne la modifient pas.

La pigmentation cutanée ne diminue pas la réaction histaminique, mais rend plus délicate l'observation et la mesure de l'œdème.

La grossesse n'est pas une contre-indication aux tests cutanés et ne modifie pas la réactivité cutanée. Les traitements bêtabloqueurs ne sont pas considérés comme une contre-indication aux tests cutanés. Il est toutefois rappelé qu'ils aggravent les réactions anaphylactiques.

Le jeune âge fait préconiser des prick-tests plutôt que des IDR. Il s'agit d'un problème très théorique, car l'anaphylaxie aux curares est encore plus rare chez l'enfant que chez l'adulte.

3. Intradermo-réactions et prick-tests

3.1. Intradermo-réaction

L'intradermo-réaction (IDR) est la plus anciennement décrite [6,7,13-16]. Elle consiste en l'injection dans le derme (à une profondeur de 0,5 à 1 mm) d'un volume inférieur à 0,05 mL (50 µL) et supérieur à 0,02 mL. Pour des raisons techniques liées au matériel, les seringues intradermiques ne permettent pas de fixer un volume strict. À un volume compris entre 0,02 et 0,05 mL correspond couramment une papule d'injection de 3 à 5 mm. La mesure de cette papule est préconisée.

3.2. Prick-test

Le prick-test (PT) ou poncture épidermique, appliqué aux curares, a été proposé en 1987 [17,18]. C'est une piqûre superficielle de l'épiderme, au centre d'une goutte du produit testé. Il a été calculé que cette pratique entraîne dans l'épiderme un volume de 20 nanolitres soit 1000 fois moins que la quantité introduite dans le derme par IDR (si volume de 0,02 mL) [19].

Trois options sont possibles :

- piqûre à 45° par aiguille intradermique ou hypodermique en soulevant l'épiderme (technique en toile de tente proposée initialement par Pepys dès 1975 [20,21] ;
- piqûre perpendiculaire au plan cutané, par matériel spécial (plastique ou métallique), nécessitant une pression cutanée ;
- piqûre perpendiculaire au plan cutané, par aiguille intradermique, sans pression cutanée.

Il a été montré que les options 1 et 2 sont équivalentes dans les mains d'un médecin entraîné, avec un coefficient de variation de 8 à 21,7 %.

NB : Les épicutané-réactions (ou patch-tests) consistent dans le dépôt d'une substance chimique sur la peau sous occlusif, avec lecture à 48 h ou 72 h. Ces tests mettent en évidence une hypersensibilité retardée et n'ont aucune indication dans le diagnostic d'une allergie médicamenteuse de type immédiat, comme les chocs anaphylactiques aux curares.

4. Localisation des tests cutanés

La peau ne présente pas une densité uniforme de mastocytes et donc une aptitude uniforme aux réactions histaminiques. D'autre part, l'innervation sensitive n'est pas uniforme : or, elle initie des réactions nociceptives qui favorisent l'histaminolibération non spécifique. Il serait donc important d'obtenir un consensus sur la localisation des tests de façon à pouvoir comparer les résultats. Cette

étude comparative n'a été menée que pour les prick-tests, sur l'avant-bras et sur le dos, vis-à-vis de l'histamine et d'allergènes : moindre réactivité de l'avant-bras, vis-à-vis d'un allergène, qui pourrait rendre compte de faux négatifs de l'ordre de 2,3 % des tests [22]. Pour les curares, on préconise de réaliser les prick-tests sur la face antérieure de l'avant-bras [17,23,24]. Les IDR selon les auteurs sont réalisées sur la face externe des bras, sur la face antérieure de l'avant-bras ou sur le dos [20,25].

Les auteurs en faveur du dos avancent les arguments suivants :

- la peau non exposée aux intempéries ou au soleil a une réactivité plus similaire d'un individu à l'autre que la peau des bras ;
- la surface plane plus importante permet une comparaison plus facile des échelles de concentrations à plusieurs curares [26].

Actuellement, il n'existe pas de comparaison stricte entre des IDR aux curares pratiquées sur le dos ou les bras et sur la face antérieure de l'avant-bras. L'espacement recommandé est de 2,5 cm au moins entre les tests [4,27].

5. Critères de positivité

Les tests cutanés sont évalués à un temps moyen de 15 à 20 min après l'injection [5,20,26]. La positivité d'un test IgE dépendant est évaluée par comparaison avec un témoin de non-réactivité de la peau à des stimuli non-spécifiques : témoin négatif, et un témoin d'aptitude de la peau à réagir à l'histamine, ou à la codéine : témoin positif.

Le témoin négatif est le sérum salé isotonique phénolé à 5 ‰.

Le témoin positif a longtemps été l'histamine, à 1 mg·mL⁻¹ puis 10 mg·mL⁻¹ (en prick-tests). Ce test ne renseigne que sur la réactivité des récepteurs à l'histamine. Le phosphate de codéine à 9 % provoque la libération d'histamine à partir des mastocytes cutanés. Ce témoin renseigne donc sur les deux conditions de la réaction cutanée à l'allergène : aptitude des mastocytes à libérer de l'histamine et disponibilité des récepteurs H1 à réagir à l'histamine (Fig. 1). Les curares sont testés soit à la concentration commercialisée, soit après dilution en sérum isotonique phénolé à 5 ‰.

5.1. Critères de positivité d'un prick-test

Un test est positif s'il apparaît un œdème avec un érythème périphérique souvent accompagné de prurit. La taille de la réaction fait l'objet désormais de mesure et de comparaison avec la taille des tests contrôles (témoin négatif et témoin positif). Le critère de positivité est un diamètre de 3 mm d'œdème, observé 15 à 20 min après le

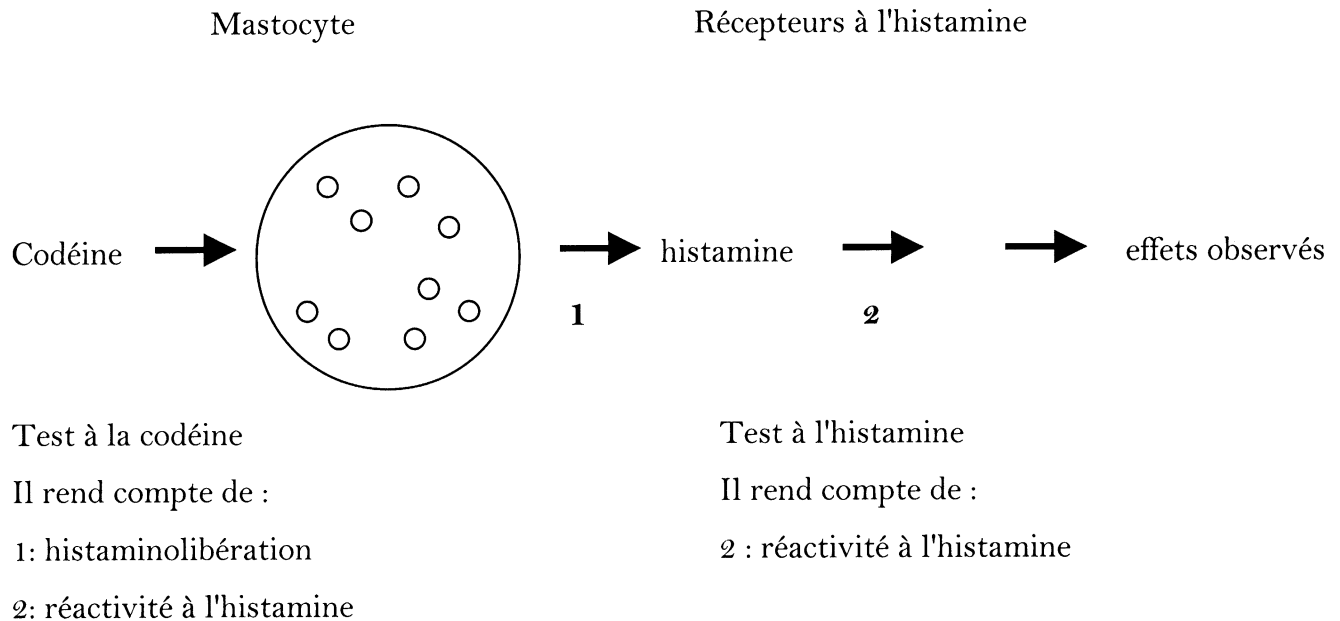


Fig. 1. Effets pharmacologiques de la codéine et de l'histamine au niveau de la peau.

test [5]. Les publications issues de milieux anesthésistes ne font pas souvent état de tests témoins et fixent des critères de positivité variable : 4 mm pour Fisher [20], 2 mm pour l'association des anesthésistes du Royaume-Uni.

Une positivité, même faible du témoin négatif rend l'interprétation plus délicate. Si l'œdème est de 1 mm, la taille du test, pour être significative, doit être augmentée d'autant ; au-delà de 1 mm, le testing ne devrait pas être retenu. Une anormale fréquence de « faux positifs » fait incriminer une technique défectueuse ou une inexpérience [24].

NB : Lorsqu'il s'agit de prick-tests aux allergènes protéiques, le critère de positivité courant est de 3 mm. Un diamètre du test atteignant 66 % à 75 % de la taille du test à la codéine est admis dans de nombreuses publications. Ceci n'a pas été retenu jusqu'ici pour les curares. La commission tripartite considère que des prick-tests non nuls, mais inférieurs à 3 mm de différence avec le témoin négatif, ne permettent pas de conclure et nécessitent le recours aux IDR [5].

5.2. Critères de positivité des IDR

Il est licite de recommander des témoins au sérum salé et à la codéine ($50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) ils ne sont pas encore couramment utilisés [26,10]. L'estimation du diamètre de l'œdème permettant de considérer le test cutané comme positif, a beaucoup varié : 9 mm pour Vervloet [16], 10 mm pour Fisher [7], 5 mm pour Leynadier [17], 8 mm pour Fisher [20].

La commission tripartite a retenu un diamètre de 8 mm pour une IDR positive. Lorsque le diamètre d'œdème est de 5 à 8 mm, avec érythème, la CT recommande de pratiquer la concentration supérieure si possible et sinon, de considérer l'IDR comme douteuse [5]. Il est proposé de comparer la taille de l'œdème à la taille de la papule d'injection. Un volume de 0,02 à 0,05 mL crée une papule de 3 à 4,5 mm. Le diamètre d'œdème de 8 mm correspond couramment au doublement de la papule d'injection.

6. Concentrations préconisées

Les concentrations préconisées doivent être couramment non réactives chez des sujets contrôles. Une réactivité cutanée non spécifique d'allergie est à craindre avec les curares qui sont des molécules potentiellement histaminolibératrices en raison de la présence d'ammoniums quaternaires. L'effet histaminolibérateur non spécifique, évalué par la fréquence des rashes cutanés à l'injection intraveineuse et/ou par le suivi de l'histaminémie plasmatique, est maximal pour le d-tubocurarine, puis l'atracurium [17,28]. Les études de l'histaminémie plasmatique montrent que, expérimentalement, le cisatracurium n'est pas histaminolibérateur à une dose équivalente à 60 X ED 95 chez le chat [29], non plus que chez l'homme [30]. De même, le rocuronium n'est pas histaminolibérateur [31].

Une étude menée par insertion intradermique de fibres capillaires de microdialyse et injections séquentielles de huit curares, mesurant la libération des médiateurs dans l'effluent, confirme l'activité histaminolibératrice de l'atra-

Tableau 1

Concentrations normalement non réactives des curares pour prick-tests (mg·mL⁻¹)

Curares	Fischer 1997 [20]	Pepys 1994 [21]	Tamayo 1999 [35]	Sanchez 1998 [10]	Laxenaire Moneret-Vautrin 1991-1999
succinylcholine	50	50	50	50	10
gallamine	40	40	–	–	20
atracurium	10	10*	–	–	1
pancuronium	2	2	2	2	2
vécuronium	4	2	1	4	1
mivacurium	–	–	–	–	0,2
cisatracurium	–	–	–	–	2**
rocuronium	–	–	–	–	10***

*concentration fréquemment positive de façon non spécifique ;

**concentration de cisatracurium publiée par Clendenen [36] ;

***consensus des allergologues français.

curium, du mivacurium et du rapacurium, à l'inverse du cisatracurium et des aminostéroïdiens : vécuronium, pancuronium, rocuronium [32].

Les concentrations utiles doivent être envisagées séparément pour les prick-tests et pour les IDR.

6.1. Prick-tests

Ils peuvent être réalisés avec la concentration commercialisée sauf pour l'atracurium : 18 % de faux positifs dans l'étude de Maria sur 300 sujets [33], ce qui est confirmé par Pepys [21], et pour le mivacurium [34]. Ces deux curares doivent être dilués au 1/10 [10,20,21,25,26] (Tableau 1).

6.2. Intradermo-réactions

6.2.1. Sur volontaires sains

L'étude de Galletly (tests intradermiques sur l'avant-bras, à doses croissantes de curares) a confirmé que la d-tubocurarine et l'atracurium sont très histaminolibérateurs, la succinylcholine est intermédiaire entre eux et le pancuronium et vécuronium, peu histaminolibérateurs [37]. L'étude de Vervloet (sur 15 volontaires sains) conclut à une positivité non-significative des IDR au 1/10^e pour la succinylcholine (1000 µg·mL⁻¹), au 1/20, pour la gallamine (2000 µg·mL⁻¹) au pancuronium non dilué, après 2000 µg·mL⁻¹ [16,38]. Booi et al. montrent que le pancuronium et le vécuronium n'ont pas d'effet histaminolibérateur à 200 et 400 µg·mL⁻¹ [39]. L'étude de Leynadier conclut à la négativité des IDR au 1/100^e à succinylcholine (100 µg·mL⁻¹), gallamine (400 µg·mL⁻¹), pancuronium (20 µg·mL⁻¹) et vécuronium (40 µg·mL⁻¹) [34].

6.2.2. Chez les patients testés après un choc peranesthésique

Les auteurs utilisent les concentrations rapportées dans le Tableau 2 [5,20,34,40-46].

En ce qui concerne le rocuronium, la proposition de tester 10⁻¹ (1000 µg·mL⁻¹) est fondée sur la comparaison

des tests intradermiques avec le test d'histaminolibération leucocytaire [45].

- IDR négative à 10⁻¹ : 0 HLL positive sur six tests ;
- IDR positive à 10⁻¹ : 4 HLL positives sur huit tests ;
- IDR positive à 10⁻² : 7 HLL positives sur dix tests.

L'enquête française multicentrique, portant sur les anaphylaxies peranesthésiques survenues en 1997 et 1998, relève 77 cas d'anaphylaxie au rocuronium, documentées par l'association d'IDR positives et d'IgE spécifiques : 7,7 % des patients ont une positivité uniquement décelable à 10⁻¹ (79 % réagissent à 10⁻² et 10⁻³ et le restant à 10⁻⁴ et 10⁻⁵) [47].

6.2.3. Préparation des dilutions avec sérum physiologique phénolé à 5 %

Il est nécessaire de réaliser extemporanément les dilutions d'atracurium en raison de son hydrolyse rapide in vitro. Les autres curares peuvent être conservés dilués à +4 °C jusqu'à une durée de trois semaines [5]. Cette donnée empirique n'est toutefois pas validée par une étude précise.

6.2.4. Utilisation des dilutions

Fisher utilise une dilution (concentration) unique alors que les auteurs français préconisent une échelle de concentrations en commençant au 1/10 000^e et en s'arrêtant à la concentration reconnue normalement non réactive.

7. Spécificité — sensibilité — reproductibilité

Aux concentrations préconisées, la spécificité des prick-tests et tests intradermiques, étudiée chez des sujets sains, est absolue [17,33,34]. Ces tests cutanés négatifs sont bien reproductibles six semaines après une AG avec utilisation de curares, chez des sujets préalablement négatifs et dont l'AG s'est déroulée sans incident [48].

Tableau 2

Concentrations (dilutions) des curares normalement non réactives, utilisées couramment pour les tests intradermiques

Curare	Concentration commerciale (mg·mL ⁻¹)	10 ⁻³ (µg·mL ⁻¹)	10 ⁻² (µg·mL ⁻¹)	10 ⁻¹ (µg·mL ⁻¹)
succinylcholine	10 (France) jusqu'à 2000	oui	oui : 100 (µg·mL ⁻¹) (1/500) Moneret-Vautrin 1981 [40] Leynadier 1987 [34] Binkley 1992 [41]	
	50 (autres pays) et France depuis année 2000		Fisher 1997 [20] Commission Tripartite 1997 [5] oui : 200 µg·mL ⁻¹	
Gallamine (n'est plus commercialisée)	20 (France) 40 (autres pays)	oui	Leynadier 1987 [34] oui : 80 µg·mL ⁻¹ Fisher 1997 [20]	
atracurium	10	oui : 10 µg·mL ⁻¹ Fisher 1997 [20] Commission Tripartite 1997 [5] Vervloet 1999 [42]	non : HLL fréquente	
mivacurium	2	oui : 2 µg·mL ⁻¹ Moneret-Vautrin 1996 [43] Commission Tripartite 1997 [5]	non : HLL fréquente	
pancuronium	2	oui	oui	oui : 200 µg·mL ⁻¹ Moneret-Vautrin 1992 [44] Commission Tripartite 1997 [5]
vécuronium	4	oui	oui	oui : 400 µg·mL ⁻¹ Moneret-Vautrin 1992 [44] Commission Tripartite 1997 [5]
rocuronium	10	oui	oui	oui : 1000 µg·mL ⁻¹ Laxenaire 1995 [45] Commission Tripartite 1997 [5]
cisatracurium	2	oui : 2 µg·mL ⁻¹ Fisher 1999 [46]	oui	Accord empirique (non publié)

La sensibilité des tests cutanés étudiée chez les patients ayant présenté un choc anaphylactique après injection d'un curare, réalisés dans le meilleur délai, est supérieure à 95 % [6,15,17,18,20].

La reproductibilité des tests positifs chez ces sujets a été estimée globalement à 88 % dès 1979 par Fisher [6]. Il confirme la reproductibilité des tests positifs à plusieurs années d'intervalle dans ses publications de 1992 à 1999 [49,8,20]. L'avis de Vervloet est identique [16,38]. Une persistance quatorze puis trente ans après a été signalée [20,50]. La persistance pourrait être moindre pour le pancuronium et vécuronium [20]. On manque de données pour les curares récemment commercialisés.

8. Comparaison des prick-tests et des IDR

Le prick-test délivre dans l'épiderme un volume d'environ 20 nanolitres. L'IDR délivre, sous forme de 0,02 mL, un volume mille fois supérieur. On peut donc s'attendre à ce

que la positivité du prick corresponde à la positivité de l'IDR réalisée à une dilution du 1/1000^e, ce qui représente une dose à peu près identique. Une étude réalisée sur 38 sujets allergiques à un curare est allée dans ce sens [9] (Tableau 3).

Leynadier et Moneret-Vautrin considèrent que le prick-test est discrètement moins sensible et pourrait être faussement négatif dans certain cas de sensibilisation modérée, ne

Tableau 3

Sensibilisation aux curares : comparaison intra-individu de la réactivité cutanée étudiée simultanément par prick-tests et par IDR [9]

Dilution des solutions commerciales	IDR positive	Prick positif
10 ⁻⁴	3	nf
10 ⁻³	27	0
10 ⁻²	7	6
10 ⁻¹	1	21
pur	nf	14

nf = non fait

Tableau 4
Prévalence de la sensibilisation latente aux curares

année — auteur — population	(n)	taux de positivité	Curares positifs
1989 – Maria [33] pop. anesthésique (préopératoire)	447	0	aucun
1997 – Moneret-Vautrin [26] pop. avec facteurs de risque	500	6,8	cinq curares
1998 – Sanchez-Fernandez [10] pop. avec facteurs de risque	965	0,2	Atracurium-suxaméthonium
1999 – Porri [55] pop. centre de médecine préventive	258	4,6	quatre curares

Pop. = population.

s'exprimant qu'à 10^{-1} , voire 10^{-2} en IDR. La concordance globale des PT et des IDR est excellente, 97,3 % pour Leynadier, sur 553 tests cutanés (concordance positive dans 98 cas et négative dans 440 cas) [17]. La concordance des tests positifs chez des sujets sensibilisés, est de 93 % [20]. Toutefois, pratiquer les deux augmenterait discrètement la détection d'une sensibilisation, l'étude de Fisher, sur 135 patients, montre que 108 ont un PT positif, 112 ont une IDR positive, 116 patients ont l'un ou l'autre [20].

9. Effets indésirables des tests cutanés aux curares

Une réaction systémique (chute tensionnelle, tachycardie, rash cutané) survient avec une prévalence inférieure à 0,3 % dans l'expérience de Fisher et Moneret-Vautrin. Deux cas récents ont été documentés, liés à $3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ d'atracurium [51] et $20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ de vécuronium [52]. La pratique d'une échelle de concentrations rend ce risque à peu près nul.

10. Indications des tests cutanés — quels curares tester ? quels opérateurs ?

Les tests cutanés sont pratiqués par des allergologues, éventuellement présents au sein de consultations hospitalières d'allergo-anesthésie.

Dès lors qu'un curare est impliqué, la question posée est de limiter les tests cutanés au curare impliqué, ou de tester tous les curares disponibles.

Il est rare mais possible d'observer des tests cutanés négatifs au curare injecté, mais positifs à un autre curare [20]. Ce cas semble bien témoigner d'une primo sensibilisation à cet autre curare. Le choc est dû à une allergie croisée. Les IgE spécifiques du premier curare ont moins d'affinité pour une molécule différente, si bien que le test au second curare est faussement négatif. Ce cas est plus particulièrement à craindre pour l'atracurium (observation personnelle). C'est pourquoi il a été souligné dès 1980 qu'il

faut tester tous les curares [53]. Cette pratique est devenue courante en France [15,17].

La commission tripartite a conclu que « la possibilité d'allergie croisée entre les curarisants impose de pratiquer les tests avec les autres produits de cette classe thérapeutique » [5]. L'application des tests cutanés à l'étude de la réactivité croisée entre curares dans le but de proposer un ou des curares non réactifs pour un emploi ultérieur, fait l'objet d'un autre chapitre.

Une seule étude a contrôlé les tests cutanés réalisés par des anesthésistes, par un second bilan dans les mains d'allergologues. Elle indique la nécessité de confier l'expertise de ces tests aux allergologues : les techniques d'injection, et l'interprétation nécessitent une formation spécialisée, une pratique courante, et une expertise... [24].

11. Tests cutanés prédictifs aux curares : état de la question

En raison de la sensibilité, de la spécificité et de la reproductibilité excellentes des tests cutanés aux curares, leur utilisation dans un but prédictif a été proposée à partir de 1987 [9,18,23,54]. Quatre études prospectives de la sensibilisation latente aux curares dans diverses populations ont été publiées (Tableau 4) [10,26,33,55]. Les taux de sensibilisation observés (de 0,2 à 6,8 %) sont beaucoup plus élevés que la prévalence de l'anaphylaxie : 1 pour 6000 AG. La valeur prédictive positive de ces tests est donc très faible [8,25], elle n'apporte aucun bénéfice par rapport à l'essai de prédiction par l'interrogatoire, s'attachant aux antécédents d'allergie, qui s'est également révélé sans valeur [56]. Ceci n'invite pas à des bilans prédictifs systématiques. La Société espagnole d'anesthésie a conclu dans ce sens [57].

Certains auteurs réalisent néanmoins ces tests chez des sujets présentant plusieurs facteurs de risque parmi les suivants : femme enceinte à risque de césarienne, atonie, antécédents d'allergies médicamenteuses, exposition antérieure aux curares, professions exposées aux ammoniums quaternaires (personnel soignant, coiffeuse, etc.) [58-60].

En effet, le travail mené sur une population dont ces facteurs de risque sont évalués montre que la prévalence de la sensibilisation latente croît avec le nombre de facteurs présents : nulle en l'absence de ces facteurs, elle est de 4 % s'il existe un facteur, 6,6 % s'il en existe deux, 14,7 % s'il en existe trois ou plus. Il est admissible de postuler qu'à un taux de sensibilisation plus fréquent dans certains groupes de patients pourrait correspondre un risque clinique supérieur [26].

Toutefois, s'il y a simple doute sur une réaction clinique antérieure, ces tests sont préconisés puisque, en cas de réaction clinique antérieure, Thacker a montré qu'un test cutané positif dénonce le risque clinique car l'utilisation ultérieure du même curare a entraîné une réaction clinique six fois sur 40 [61]. Ce cas est à la limite des tests prédictifs et des tests diagnostiques.

12. Tests cutanés aux curares : inhibition par haptènes monovalents

L'incubation de curares avec des molécules monovalentes obtient la diminution ou même l'annihilation de la réactivité cutanée. Ceci, joint à l'inhibition de histaminolibération leucocytaire par le mélange curare-molécule monovalente (citidylcholine ou éthamsylate) ainsi que la négativation de l'histaminolibération leucocytaire au curare après une perfusion de l'haptène monovalent, a fait proposer d'envisager l'utilisation de ces molécules dans la prévention des réactions anaphylactiques aux curares [62].

Références

- [1] Didier A, Benzarti M, Senft M, Charpin D, Lagier F, Charpin J, et al. Allergy to suxamethonium: persisting abnormalities in skin tests, specific IgE antibodies and leukocyte histamine release. *Clinical Allergy* 1987;17:385–92.
- [2] Didier A, Cador D, Bongrand P, Furstoss R, Fourneron P, Senft M, et al. Role of the quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:578–84.
- [3] Vervlœt D, Arnaud A, Vellieux P, Kaplanski S, Charpin J. Anaphylactic reactions to muscle relaxants under general anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:348–53.
- [4] Dreborg S. Skin tests used in type I allergy testing. Position paper prepared by the sub-committee on skin tests of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 1989;44:22–30.
- [5] Commission Tripartite de consensus en allergologie. Texte de recommandation pour les tests cutanés aux curarisants. *Rev Fr Allergol* 1997;37:776–7.
- [6] Fisher M. Intradermal testing in the diagnosis of acute anaphylaxis during anaesthesia – results of five year's experience. *Anaesth Intensive Care* 1979;7:58–61.
- [7] Fisher M. Practical aspects of intradermal testing. *Anaesth Intensive Care* 1984;12:115–20.
- [8] Fisher M, Baldo BA. Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and prevention. *Eur J Anaesth* 1994;11:263–84.
- [9] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Widmer S, Hummer M. Intérêt des prick-tests dans le dépistage de l'anaphylaxie aux myorelaxants. *Ann Fr Anesth Réanim* 1987;6:352–5.
- [10] Sanchez-Fernandez C, Quirce S, Sanchez-Cano M. Preoperative screening for general anesthesia. *Allergy* 1998;53:542–3.
- [11] Des Roches A, Paradis L, Bougeard YH, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:522–7.
- [12] Snyman JR, Sommer DK. Effect of enalapril on allergen-induced cutaneous hypersensitivity reaction. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:713–6.
- [13] Fisher M. Intradermal testing in the diagnosis of allergic reactions to intravenous drugs. *Anaesth Intensive Care* 1976;4:97–104.
- [14] Galletly DC. Anaphylactoid reactions during anaesthesia. Seven year's experience of intradermal testing. *Anaesthesia* 1985;40:329–33.
- [15] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Bertrand F. Conduite du bilan immuno-allergologique en cas d'accident anaphylactoïde peranesthésique. *Ann Fr Anesth Réanim* 1982;1:267–9.
- [16] Vervlœt D, Arnaud A, Didier A, Furstoss M, Charpin D. Allergy to quaternary ammonium cationic compounds. In: Reed CE, editor. *Proceedings of the XIIth International Congress of Allergology and Clinical Immunology*. Washington: Mosby; 1986. p. 69–74.
- [17] Leynadier F, Sansarricq M, Didier JM, Dry J. Prick tests in the diagnosis of anaphylaxis to general anaesthetics. *Br J Anaesth* 1987;59:683–9.
- [18] Moneret-Vautrin DA, Mata E, Widmer S. Intérêt des prick-tests pour le dépistage d'une sensibilisation latente aux myorelaxants. *Rev Fr Allergol* 1989;29:139–40.
- [19] Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA. Le risque allergique en anesthésie-réanimation. « Collection d'Anesthésiologie et de Réanimation ». Paris: Masson; 1991. p. 151.
- [20] Fisher M, Bowey CJ. Intradermal compared with prick testing in the diagnosis of anaesthetic allergy. *Br J Anaesth* 1997;79:59–63.
- [21] Pepys J, Pepys EO, Baldo BA, Whitwam JG. Anaphylactic/anaphylactoid reactions to anaesthetic and associated agents. Skin prick tests in aetiological diagnosis. *Anaesthesia* 1994;49:470–5.
- [22] Pepys J. Skin testing. *Br J Hospital Med* 1975;14:412–7.
- [23] Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Mata E. Détection d'une sensibilisation latente aux myorelaxants par prick-tests. *Ann Fr Anesth Réanim* 1989;8:293–4.
- [24] Porri F, Pradal M, Rud C, Charpin D, Alazia M, Gouin F, et al. Is systematic preoperative screening for muscle relaxant and latex allergy advisable? *Allergy* 1995;50:374–7.
- [25] Vervlœt D, Charpin D, Pradal M, Lagier F, Birnbaum J. Faut-il faire des tests de dépistage aux myorelaxants ? *Rev Fr Allergol* 1990;30:1–5.
- [26] Moneret-Vautrin DA, Renaudin JM, Kanny G, Widmer S, Hanesse B, Dezfoulian B. Prospective study of the latent sensitization to muscle relaxants. In: Oehling AK, Huerta Lopez JG, editors. *Progress in Allergy and Clinical Immunology (volume 4). Proceedings of the XVIth International Congress of Allergology and Clinical Immunology*. Cancun ; Oct 19–24, 1997. Hogrefe & Huber Publishers; 1997. p. 361–7.
- [27] Nelson HS, Knœtzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:596–601.
- [28] Rowlands DE. Harmless cutaneous reactions associated with the use of atracurium. A report of 1 200 anaesthetics. *Br J Anaesth* 1987;59:693–6.

- [29] Wastila WB, Maehr RB, Turner GL, Hill DA, Savarese JJ. Comparative pharmacology of cisatracurium (51W89), atracurium and five isomers in cats. *Anesthesiology* 1996;85:169–77.
- [30] Doenicke A, Soukup J, Hoernecke R, Moss J. The lack of histamine release with cisatracurium: a double-blind comparison with vecuronium. *Anesth Analg* 1997;84:623–8.
- [31] Levy JH, Davis GK, Duggan J, Szlam F. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N₂O/O₂ sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1994;78:318–21.
- [32] Koppert W, Blunk J, Petersen L, Skov P, Rentsch K, Schmelz M. Different patterns of mast cell activation by muscle relaxants in human skin. *Anesthesiology* 2001;95:659–67.
- [33] Maria Y, Grosdidier R, Haberer JP, Moneret-Vautrin DA. Enquête prospective préopératoire chez 300 patients par prick-tests aux myorelaxants. *Ann Fr Anesth Réanim* 1989;8:301–5.
- [34] Leynadier F, Sansarricq M, Dry J. Reproducibility of intradermal tests after anaphylaxis caused by muscle relaxants. *Presse Méd* 1987;16:523–5.
- [35] Tamayo E, Perez M, Gomez JI, Alvarez FJ. Allergy to anaesthetizing agents in Spain. *Br J Anaesth* 1999;83:336–7.
- [36] Clendenen SR, Harper JV, Wharen RE, Guarderas JC. Anaphylactic reaction after cisatracurium. *Anesthesiology* 1997;87:690–2.
- [37] Galletly DC. Comparative cutaneous histamine release by neuromuscular blocking agents. *Anaesth Intensive Care* 1986;14:365–9.
- [38] Vervloet D, Benzarti DM, Arnaud A, Charpin J. Reproductibilité des tests cutanés aux myorelaxants. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:184–5.
- [39] Booij LHDJ, Krieg N, Crul F. Intradermal releasing effect caused by Org-NC45. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980;24:393–4.
- [40] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Moeller R. Anaphylaxis due to succinylcholine. *Clin Allergy* 1981;11:175–83.
- [41] Binkley K, Cheema A, Sussman G, Moudgil G, O'Connor M, Evans S, et al. Generalized allergic reactions during anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:768–74.
- [42] Vervloet, Magnan A, Birbaum J, Pradal M. Allergic emergencies seen in surgical suites. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;17:459–67.
- [43] Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Mouton C, Kanny F, Laxenaire MC. Étude de la réactivité cutanée normale au mivacurium par tests et intradermo-réactions. *Ann Méd Nancy Est* 1996;35:187–9.
- [44] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. Skin tests in diagnosis of allergy to muscle relaxants and other anaesthetic drugs. In: Assem ESK, editor. *Monographs in Allergy. Allergic reactions to anaesthetics-clinical and basic aspects*, (volume 30). Basel, Karger; 1992. p. 145–55.
- [45] 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.
- [46] Fisher M. Cisatracurium and atracurium as antigens. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:369–70.
- [47] 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.
- [48] Grange C, Fisher M, Baldo BA. Allergy testing after uneventful anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1993;21:124.
- [49] Fisher M, Baldo BA. Persistence of allergy to anaesthetic drugs. *Anaesth Intensive Care* 1992;20:143–6.
- [50] Assem ESK, Symons IE. Anaphylaxis due to suxamethonium in a 7-year-old child: a 14-year follow-up with allergy testing. *Anaesthesia* 1989;44:121–4.
- [51] Aldrete JA. Allergic reaction after atracurium. *Br J Anaesth* 1985;57:929–30.
- [52] Farrell AM, Gowland G, McDowell JM, Simpson KH, Watkins J. Anaphylactoid reaction to vecuronium followed by systemic reaction to skin testing. *Anaesthesia* 1998;43:207–9.
- [53] Fisher M. Anaphylaxis to muscle relaxants: cross sensitivity between relaxants. *Anaesth Intensive Care* 1980;8:211.
- [54] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. Anaphylaxis to muscle relaxants: predictive tests. *Anaesthesia* 1990;45:246–60.
- [55] Porri F, Lemiere C, Birnbaum J, Guilloux L, Lanteaume A, Didelot R, et al. Prevalence of muscle relaxant sensitivity in a general population: implications for a preoperative screening. *Clin Exp Allergy* 1999;29:72–5.
- [56] Fisher M, Outhred A, Bowey CJ. Can clinical anaphylaxis to anaesthetic drugs be predicted from allergic history? *Br J Anaesth* 1987;59:690–2.
- [57] Boletín I. Informativo de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1994;41:31–2.
- [58] Huriez C, Agache P, Martin P, Vandamme G, Menegier J. L'allergie aux sels d'ammonium quaternaire. *Sem Hôp Paris* 1965;41:2301–4.
- [59] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Guéant JL. Anaphylactic reactions to muscle relaxants. In: Pichler WJ, Stadler BM, Dahinden CA, et al., editors. *Progress in allergy and clinical immunology*. Toronto: Hogrefe & Huber; 1989. p. 450–4.
- [60] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. Concept and limitations of predictive tests in anaesthesiology. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993;12:212–8.
- [61] Thacker MA, Davis FM. Subsequent general anaesthesia in patients with a history of previous anaphylactoid/anaphylactic reaction to muscle relaxants. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:190–3.
- [62] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guéant JL, Widmer S, Laxenaire MC. Prevention by monovalent haptens of IgE dependent leucocyte histamine release to muscle relaxants. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:172–5.