

Allergie à l'aprotinine

M.C. Laxenaire^{1*}, P. Dewachter¹, P.M. Mertes¹, C. Pecquet²

¹Département d'anesthésie réanimation, hôpital Central, 29, avenue du-Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54035 Nancy cedex, France ; ²centre d'allergologie, hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France

Résumé

L'aprotinine est largement utilisée pour la réduction du saignement opératoire, en particulier en chirurgie cardiaque et orthopédique. Cette protéine étrangère est à l'origine de réactions allergiques avec une incidence variant entre 0,5 et 5,8 % selon les critères d'inclusion. Elles sont médiées par des anticorps IgG et IgE. L'aprotinine a aussi un effet histaminolibérateur direct non spécifique. La symptomatologie a divers degrés de gravité pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque. Les facteurs de risque documentés sont l'administration d'aprotinine dans les 15 jours à six mois qui précèdent et l'intolérance à la viande de bœuf, au blanc d'œuf, au fromage et au lait. Le diagnostic biologique immédiat repose sur le dosage des produits résultant de la dégranulation des basophiles (histamine) et des mastocytes (tryptase) ainsi que des anticorps anti-aprotinine (IgG et IgE) avec test d'inhibition. Le bilan secondaire, six semaines plus tard, comporte des prick-tests et des intradermoréactions quand les premiers sont négatifs. Les précautions d'utilisation reposent sur la consultation d'anesthésie à la recherche de facteurs de risque. La valeur des tests cutanés prédictifs systématiques n'a pas été validée ni le dosage prédictif des IgG et IgE anti-aprotinine. La prémédication anti-H₁ et anti-H₂ est inefficace. Une dose test peut déclencher une réaction grave. Compte tenu du risque allergique non négligeable, l'administration d'aprotinine n'est licite qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

allergie médicamenteuse / aprotinine

L'aprotinine (Trasylol®, Antagosan®) est une molécule ancienne, introduite sur le marché en 1959 pour le traitement de la pancréatite aiguë en raison de son action inhibitrice des protéases pancréatiques et de la trypsine. Elle a connu un renouveau en 1987, après que deux études aient montré son intérêt pour diminuer les complications hémorragiques de la chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (Royston D1987, Van Oeveren 1987) dans l'objectif de réduire les pertes sanguines chirurgicales et les ris-

ques transfusionnels. Depuis, son utilisation s'est généralisée à la chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle de l'enfant et de l'adulte, à la chirurgie de la greffe de foie, à la chirurgie orthopédique hémorragique (rachis scoliotique, chirurgie orthopédique septique et carcinologique). Elle est également utilisée en chirurgie pulmonaire, ORL, esthétique, intracrânienne, discal, urologique où elle entre dans la composition de la colle biologique (Tissucol®, Bio-col®) qui, administrée par voie topique ou par infiltration, sert à colmater les brèches vasculaires ou durement. L'élargissement du domaine d'utilisation de l'aprotinine est allé de pair avec l'augmentation des réactions allergiques vis-à-vis de cette protéine.

*Correspondance et tirés à part.
Adresses e-mail : mc.laxenaire@chu-nancy.fr (M.C. Laxenaire),
PASCALE.DEWACHTER@wanadoo.fr (P. Dewachter),
catherine.pecquet@tnn.ap-hop-paris.fr (C. Pecquet).

PROPRIÉTÉS DE L'APROTININE

L'aprotinine est extraite d'organes bovins où elle est contenue dans les mastocytes tissulaires : poumon, pancréas, glandes parotides. Elle a une activité inhibitrice à large spectre : très puissante vis-à-vis de la kallicréine, trypsine, chymotrypsine, plasmine, plus faible pour l'urokinase. Ces propriétés sont à la base des applications thérapeutiques [1] : inhibition des enzymes pancréatiques libérées dans la pancréatite aiguë ; effet antifibrinolytique s'opposant à l'activation du système contact de la coagulation et du système fibrinolytique induite par la circulation extracorporelle lors de la chirurgie cardiaque ou la chirurgie orthopédique délabrante ; effet antifibrinolytique par inhibition de la plasmine en excès car non épurée par le foie dans la transplantation hépatique ; limitation de l'activation de la coagulation par la voie intrinsèque en inhibant la kallicréine. L'aprotinine exerce aussi une action protectrice sur les fonctions plaquettaires, les neutrophiles et diminue la réponse inflammatoire généralisée [1].

L'aprotinine est un polypeptide de poids moléculaire 6 512 daltons, constitué d'une seule chaîne de 58 acides aminés, repliée sur elle-même et stabilisée par trois ponts disulfures (*figure 1*). La structure tridimensionnelle de l'aprotinine est celle d'une molécule piriforme dont les radicaux hydrophobes sont rassemblés à l'intérieur de la molécule, tandis que

les radicaux hydrophiles sont exposés à la surface. La molécule d'aprotinine a une structure compacte résistante aux températures très élevées et aux agents dénaturants tels qu'acides, bases, solvants organiques ou enzymes protéolytiques [2]. Le point isoélectrique de l'aprotinine est élevé (= 10,5) expliquant sa forte basicité. Cette propriété peut être responsable de la libération d'histamine après administration par voie intraveineuse à fortes doses, comme en chirurgie cardiaque ou lors de transplantation hépatique et induire des réactions anaphylactoïdes.

INCIDENCE DES RÉACTIONS ALLERGIQUES À L'APROTININE

Dès 1965, les premiers cas de réactions anaphylactoïdes après utilisation d'aprotinine dans cette indication, commençaient à être publiés [3-11]. Il s'agissait de réactions mineures à type de rash urticarien, mais aussi de réactions graves, voire mortelles [6-9] chez des patients qui, pour la plupart, avaient déjà reçu de l'aprotinine antérieurement. L'origine immunologique des réactions était fortement suspectée, mais ce risque allergique n'a été souligné par le fabricant qu'à partir de 1976 [9].

En égard à l'extension des indications de l'aprotinine en milieu chirurgical, la fréquence d'accidents allergiques s'est inévitablement accrue. Ils sont surtout décrits en chirurgie cardiaque [12-26], mais aussi

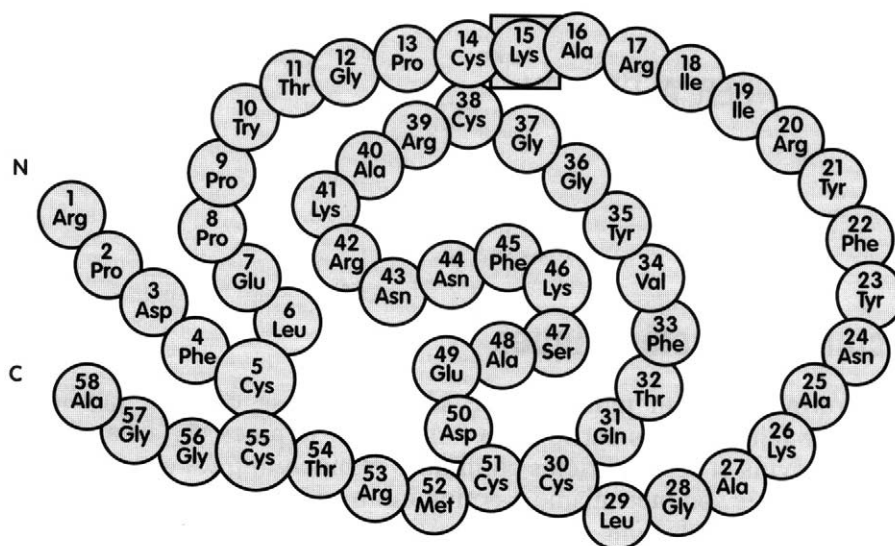


Figure 1. Structure primaire de l'aprotinine.

Tableau I. Incidence des réactions anaphylactoïdes à l'aprotinine en chirurgie cardiaque chez des patients ayant déjà été exposés au produit.

Auteurs	Patients (réexposition)	Réactions anaphylactoïdes	Incidence (%)
Schulze et al [14] (1993)	86	5	5,8
Bidstrup et al [17] (1993)	457	4	0,8
Ceriana et al [20] (1995)	200	1	0,5
Dietrich et al [23] (1997)	248	7	2,8
Dietrich et al [40] (2001)	121	3	2,5

en chirurgie orthopédique [27, 28], ORL [29] et pulmonaire [30]. Des cas ont également été publiés après infiltration de colle biologique [31-36].

L'incidence des réactions allergiques à l'aprotinine est très différente suivant les études, car les critères de recueil sont variables et la confirmation de l'origine immunologique est rarement apportée. Il est par ailleurs fort probable que tous les cas ne sont pas recensés, surtout si la symptomatologie a été modérée. Preuve en est, en France, où trois cas de choc allergique vrai ont été publiés [15, 16, 33] alors qu'il en a été recensé 12 cas (les trois publiés en faisaient partie) entre 1992 et 1998, dans les trois enquêtes épidémiologiques nationales concernant les réactions anaphylactoïdes peranesthésiques [37-39]. Par ailleurs, en l'absence de bilan allergologique, certaines réactions ont pu être faussement rapportées à l'aprotinine, alors que la responsabilité pouvait en incomber à d'autres produits administrés conjointement (curares, substituts du plasma, antibiotiques, latex). Quoi qu'il en soit, les dernières études en chirurgie cardiaque, avec des cohortes importantes de patients ayant déjà été exposés à l'aprotinine, font état d'une incidence de réactions anaphylactoïdes allant de 0,5 % [20] à 5,8 % [14] (tableau I). L'incidence des réactions d'hypersensibilité rapportée à l'aprotinine contenue dans la colle biologique (Tissucol®) a été évaluée à 0,5 pour 100 000 applications [36].

MÉCANISME DES RÉACTIONS À L'APROTININE

Mécanisme allergique

L'aprotinine étant un polypeptide basique provenant d'organes bovins, il constitue une source protéique

étrangère potentiellement allergisante, lors d'administrations répétées. En effet, des lapins ont été facilement immunisés après six injections de 50 000 UIK de Trasylol® espacées de deux semaines [41]. Chez ces animaux, un taux élevé d'anticorps spécifiques de type IgG a été mis en évidence par diverses techniques biochimiques (double diffusion, immunoélectrophorèse en gel, hémagglutination passive et chromatographie).

Chez l'homme, la sensibilisation à l'aprotinine a été démontrée, médiée par des anticorps de type IgG et IgE. Ainsi, une équipe a étudié 61 sujets, six mois après une première exposition à l'aprotinine pour chirurgie cardiaque [42]. Des anticorps spécifiques de type IgG ont été détectés chez 46,5 % d'entre eux (dosage par technique western-blot), alors qu'il n'a pas été mis en évidence d'IgE spécifiques de l'aprotinine. D'autres ont également détecté des IgG anti-aprotinine chez 47 % de 36 patients opérés six semaines auparavant en chirurgie cardiaque. Chez 39 % de ceux-ci, les anticorps étaient toujours détectables quatre ans plus tard [43].

Ce potentiel immunogène a aussi été prouvé lorsque l'aprotinine était administrée par voie topique sous forme de colle biologique [35, 36, 44]. Ainsi, chez 49 sujets, l'évolution des taux d'IgG et IgE a été surveillée à une, deux, six semaines et un an après chirurgie ayant nécessité des applications topiques de colle biologique [44]. La prévalence de sensibilisation est plus élevée pour les IgG, avec un maximum de sujets immunisés dès la sixième semaine (tableau II). À signaler que la technique utilisée pour la détection des IgG à l'aprotinine (*enzyme linked immunosorbent assay* : Elisa) a une sensibilité faible comparée à la technique western-blot [42].

Tableau II. Prévalence de la sensibilisation à l'aprotinine après administration topique de colle biologique chez 49 patients (Scheule 1998).

	Délai postopératoire (%)			
	1 semaine	2 semaines	6 semaines	1 an
IgG aprotinine (technique Elisa*)	8	17	39	12
IgE aprotinine (technique enzyma- tique par fluores- cence)	8	8	6	0

* Elisa : *enzyme linked immunosorbent assay*.

Tableau III. Prévalence des IgG spécifiques de l'aprotinine suivant sa voie d'administration chez 150 patients opérés de chirurgie cardiaque (d'après Scheule 1999 [35]).

Voie	Nbre	Patients positifs (%)		p
Locale	45	33,3	9,8	0,005
Intraveineuse	46	26,1	31,0	NS
Combinée	59	69,5	49,1	0,03
Groupe entier	150	45,3	32,1	0,002

La même équipe a comparé chez 150 patients de chirurgie cardiaque, la prévalence de la sensibilisation postopératoire à l'aprotinine après administration locale d'aprotinine (Tissucol®) ou administration par voie intraveineuse ou administration combinée [35]. À trois mois et demi après la chirurgie, 45 % des patients avaient un taux élevé d'IgG spécifiques, et la prévalence de cette sensibilisation diminuait avec le temps puisqu'à 13,3 mois après la chirurgie, il n'y avait plus que 32 % des patients qui conservaient un taux élevé d'IgG anti-aprotinine. La prévalence de la sensibilisation après Tissucol® à trois mois et demi était aussi élevée qu'après aprotinine par voie intraveineuse. L'administration combinée augmentait le risque de sensibilisation (tableau III). Chez aucun des 150 patients, il n'avait été détecté d'IgE spécifiques anti-aprotinine.

On ne connaît pas les conséquences de la présence de ces anticorps IgG. Ils ne peuvent être considérés comme systématiquement prédictifs d'une anaphylaxie, contrairement aux anticorps IgE. Cela a bien été montré avec la protamine : des patients porteurs d'anticorps antiprotamine faisaient beaucoup moins de réactions lors d'une réexposition comparés à ceux qui avaient des anticorps de type IgE [45]. Il en est de même avec les dextrans : plus de 60 % de la population aurait des anticorps IgE antidextrans [46], mais les réactions graves ne surviennent que chez ceux qui ont des taux très élevés [47]. Des anticorps IgG anti-aprotinine ont cependant bien été détectés chez des patients ayant fait des réactions sévères (tableau IV, patients n° 8, 10, 12, 13 et 14). La responsabilité des IgG dans la réaction anaphylactique a été bien documentée [44], chez un patient qui avait, avant l'injection d'aprotinine, des taux élevés d'anticorps IgG (tableau IV, patient n° 10). Ceux-ci se sont effondrés dans les minutes suivant le choc et sont restés indétectables pendant plusieurs jours, vraisemblablement captés avec l'aprotinine pour former les

complexes antigènes-anticorps. Au 14^e jour, ils avaient retrouvé leur taux préopératoire. Dans une série de 120 patients ayant été antérieurement exposés à plusieurs reprises à l'aprotinine et devant à nouveau être opérés, Dietrich et al. [40] ont mis en évidence des IgG spécifiques de l'aprotinine en phase préopératoire chez 18 d'entre eux. Trois patients sur les 18 ont fait un choc anaphylactique lors de l'administration d'aprotinine et il n'y a eu aucun choc chez les sujets ayant un taux normal d'IgG (pas de faux négatifs).

Ces anticorps IgG sont circulants et les complexes immuns formés avec l'aprotinine activent la cascade du complément, en générant la production d'anaphylatoxines C3a et C5a. Celles-ci activent les basophiles, produisent l'agrégation des leucocytes et des thromboses dans la microcirculation. De nombreux médiateurs préformés et néoformés sont libérés, parmi lesquels le thromboxane A2 qui serait initiateur d'hypertension artérielle pulmonaire et autres dysfonctionnements d'organe [49]. Ces retentissements hémodynamiques et microcirculatoires pourraient peut-être expliquer certains tableaux cliniques atypiques [29].

La responsabilité des anticorps IgE spécifiques dans la réaction allergique à l'aprotinine a été clairement établie en documentant les observations cliniques par des tests allergologiques in vivo et in vitro (tableau IV). Les tests in vivo ont été des tests cutanés : prick-tests avec l'aprotinine diluée ou pure, injections intradermiques avec l'aprotinine diluée de 10^{-3} à 10^{-1} . Bien que la sensibilité et la spécificité de ces tests cutanés n'aient pas été étudiées dans les larges séries publiées [14, 17, 23], il semble malgré tout que leur sensibilité soit bonne. En effet, dans tous les cas cliniques où ils ont été réalisés dans un but diagnostique, ils ont été positifs. On ne peut cependant pas extrapoler à leur intérêt prédictif pour la recherche d'une sensibilisation latente, en dehors de toute réaction. Quant aux tests allergologiques in vitro, il s'est agi dans quelques cas, du dosage des marqueurs de l'anaphylaxie (tryptase), plus souvent de la détection des IgE spécifiques par la technique du Rast complétée par un test d'inhibition [16, 27]. Les anticorps IgE spécifiques circulants n'ont pas été détectés dans tous les cas [28] faisant discuter la sensibilité de la technique de dosage. D'autres tests allergologiques in vitro ont été utilisés, en complément des

Tableau IV. Réactions allergiques à l'aprotinine documentées par un bilan allergologique.

Auteur	Cas	Sexe	Âge (ans)	Type de chirurgie	Exposition antérieure	Moment de survenue	Signes du choc			Traitement	Prémédication	Méthodes diagnostiques	Évolution
							Cut-mu	BS	PA	Fc			
Schuler et al. 1987 [27]	1	H	25	Genou	Oui (x 2)	Dès la fin de perfusion aprotinine (250 000 KIU)	+	+	↑↑	↓	Adrénaline, corticoïdes, anti-H1-H2	–	Prick-test + IgE + Favorable
Wuthrich et al. 1992 [30]	2	H	3	Décoltation pleurale	Oui (j –60)	Dès la fin de perfusion aprotinine	+	+	↑↑		Adrénaline, noradrénaline, corticoïdes	–	IgE + (avant réintervention) Favorable
Dewachter et al. 1993 [16]	3	H	58	Remplacement valve mitrale	Oui (j –60)	Dès la fin de perfusion aprotinine (50 mL)	+		↑↑	↓	Adrénaline	–	Prick-test + IDR 10-1 + IgE + Rast Inhib. + Favorable
Cottineau et al. 1993 [15]	4	H	77	Remplacement valve mitrale	Oui (j –46)	Dès la fin de la perfusion aprotinine (50 mL en 5 min)	+	+	↑↑	↓ puis FV	Adrénaline, corticoïdes, MC	–	Prick-test + IDR 10-1 + IgE + HLL – Favorable
Gérard et al. 1994 [19]	5	H	75	Péricardectomie	Oui (j –180)	Au début de perfusion aprotinine		+	↑↑	↓	Adrénaline, dopamine, dobutamine, MC, CEC	–	Histamine + tryptase + Défaillance multiviscérale, décès
Mitsuhata et al. 1994 [32]	6	F	67	Chirurgie pulmonaire	Non	3 min après application colle biologique	–		↑↑	↑↑	Adrénaline, éphédrine, atropine, dopamine	Atropine, anti-H1	Tryptase + HLL + Favorable
Kon et al. 1994 [31]	7	F	38	Mastectomie	Non	Après colle			↑↑			–	Prick-test + IgE + TTL + Favorable
Diefenbach et al. 1995 [21]	8	F	31	Commissurotomie mitrale	Oui (amygdalectomie) (j –60)	5 min après début perfusion aprotinine (après 250 000 KIU)		+	↑↑	↓ puis AC	Adrénaline, corticoïdes, théophylline, anti-H1-H2, MC, CEC	–	IgE aprotin. + IgG aprotin + IgE curare – Défaillance multiviscérale, décès (j +3)
Martinelli et al. 1996 [22]	9	H	56	Médiastinite après implantation Novacor	Oui (j –30)	Dès la fin de perfusion aprotinine (600 000 KIU)		+			Salbutamol, corticoïdes	–	Tryptase + Favorable
				Transplantation cardiaque (47 j après Novacor)	Oui (j –117 et j –47)	Après dose test aprotinine (10 000 KIU)			↑↑	↑↑	Adrénaline, noradrénaline, CEC	–	Défaillance multiviscérale, décès (j +15)
Scheule et al. 1996 [44]	10	F	74	Remplacement valve mitrale	Inconnu	Pendant perfusion d'aprotinine (150 000 KIU)		+	↑↑	↓ puis AC	Catécholamines	–	IgE préop. + IgG préop. + IgG postop. – Favorable, décès (j +17)
Orsel et al. 1997 [33]	11	F	68	Télangiectasies nasales (Rendu Osler)	Multiples expositions depuis 7 ans	Dès l'infiltration de colle dans muqueuse nasale			↑↑	→	Adrénaline	–	Prick-test + IDR 10-3 + IgE + Favorable
Brinkmann et al. 1997 [50]	12	H	33	Transplantation cardiaque (36 j après Novacor)	Oui (j –36)	Après dose test d'aprotinine (40 000 KIU)			↑↑	↓↓	Adrénaline (échec), CEC	–	IgG aprot. + Test inhib. + Favorable
Dietrich et al. 1997 [23]	13	H	7	Shunt aortopulmonaire	Oui (j –22)	Après dose test d'aprotinine (10 000 KIU)			↑↑	↓	Adrénaline, dopamine, CEC	Anti-H1-H2	IgE + IgG aprot. + Favorable
	14	H	66	Remplacement valve mitrale	Oui (j –120)	Après dose test d'aprotinine (10 000 KIU)	+		↑	→		Anti-H1-H2	IgG aprot. + Favorable
Ryckwaert et al. 1999 [28]	15	F	2	Hanche	Oui (j –120)	Après dose test d'aprotinine (20 000 KIU)	+	+	↑↑	↑	Adrénaline, corticoïdes	–	Histamine +, tryptase + prick-test aprot. + IgE aprot. – latex, curares : prick-tests et IgE négatifs
Cohen et al. 1999 [24]	16	H	3.5	Réintervention ventricule droit	Non	Après dose test d'aprotinine 10 000 KIV		+	↑↑	Inefficacité cardiaque 50 min	Adrénaline, corticoïdes, anti-H1-H2, CEC	–	IgE aprotinine + (Elisa) Favorable
Pecquet et al. 2000 [26]	17	H	66	Pontage coronarien	Non	Après dose test d'aprotinine			↑↑ AC		Adrénaline, MC, CEC	–	Prick-test – IDR 10-3 + IgE aprotinine + Favorable
Blier et al. 2000 [36]	18	F	48	Tumeur cérébrale	Oui (j –21)	30 min après colle biologique	+	–	–	–	Corticoïdes, anti-H1	–	IgE + IgG – Elisa + Favorable

Cut-mu : cutanéomuqueux ; BS : bronchospasme ; PA : pression artérielle ; Fc : fréquence cardiaque ; AC : arrêt cardiaque ; MC : massage cardiaque ; CEC : circulation extracorporelle ; HLL : histaminolibération leucocytaire ; Rast : *radio allergeo sorbent test* ; TTL : test de transformation lymphoblastique.

précédents : test de transformation lymphoblastique [31], test d'histaminolibération leucocytaire [15, 32].

Le site réactif de l'aprotinine (épitope) est bien défini et il a été démontré que les anticorps IgE anti-aprotinine étaient spécifiquement dirigés contre cet épitope [50]. Dans la grande majorité des cas, les anticorps ont été synthétisés à la suite d'une exposition à l'aprotinine survenue quelques semaines ou quelques mois auparavant lors d'une précédente intervention de chirurgie cardiaque, orthopédique [27, 28], plastique, ORL, neurochirurgicale [21] ou tout type de chirurgie hémorragique ayant justifié l'utilisation de colle biologique [30, 33]. Cependant, dans un certain nombre de cas, il semblerait que la réaction soit survenue sans aucun contact préalable [3, 8, 12, 24, 26, 32, 48, 51]. Se discute alors la possibilité d'une sensibilisation croisée avec des protéines identiques au polypeptide composant l'aprotinine. En 1965, il avait déjà été montré, par des tests cutanés et test de Prausnitz-Küstner, une sensibilisation croisée entre aprotinine et viande de bœuf, blanc d'œuf, lait, fromage, chez une patiente qui avait fait des réactions graves après injection d'aprotinine pour une pancréatite et après absorption des aliments suscités [3].

Mécanisme non allergique

Dans un certain nombre d'observations recensées, l'origine allergique n'a pu être prouvée, soit parce que les tests diagnostiques n'avaient pas été faits, soit parce qu'ils n'étaient pas adaptés, soit parce qu'il n'y avait pas eu d'exposition antérieure. Dans ces cas a été évoquée une histaminolibération non spécifique [12, 29]. Il n'y a cependant pas eu d'études cliniques ou animales ayant démontré le potentiel histaminolibérateur de l'aprotinine. Malgré tout, cette propriété pharmacologique de l'aprotinine a été signalée [1, 2, 52] et comparée à celle de la vancomycine, de la morphine et des curares de la famille des benzylisoquinolones. C'est pour prévenir ce risque qu'il a été conseillé d'injecter la dose de charge en 20 à 30 minutes.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Une trentaine de cas de réaction anaphylactoïde ont été publiés, détaillant les circonstances de survenue, le tableau clinique et l'évolution. Seulement la moi-

tié d'entre eux a bénéficié d'un bilan allergologique qui a confirmé l'origine immunologique de la réaction. Ces cas de réaction allergique vraie sont détaillés dans le *tableau IV*. Il apparaît, dans ce collectif de 18 patients bien documenté, que la réaction peut survenir à n'importe quel âge (de deux ans à 75 ans) sans distinction de sexe. Chez 75 % des patients, on trouve une exposition antérieure sous forme d'injection intraveineuse d'aprotinine ou d'infiltration de colle biologique lors d'une chirurgie pratiquée un à six mois auparavant. Cependant, chez quatre patients, le choc anaphylactique est survenu dès la première administration d'aprotinine (patients n° 6, 7, 16 et 17). Chez sept patients, le choc anaphylactique a été déclenché par la dose test d'aprotinine (patients n° 9, 12, 13, 14, 15, 16 et 17).

Les signes cliniques sont survenus au début de la perfusion d'aprotinine (patients n° 5 et 8) ou en cours (patient n° 10) ou à la fin (patients n° 1, 2, 3 et 4). Chez le patient n° 9, il y avait eu un bronchospasme isolé en fin de perfusion d'aprotinine, associé à une libération de tryptase (marqueur de l'anaphylaxie). Lors de l'intervention suivante et pour apprécier son degré de sensibilisation à l'aprotinine, une dose test de 10 000 UIK lui a été injectée qui a déclenché immédiatement un choc anaphylactique grave. Le patient est décédé des suites d'une défaillance multiviscérale. Chez trois des quatre patients dont la réaction a été déclenchée par l'infiltration de colle biologique (n° 6, 7 et 11), les signes sont survenus quelques minutes après le contact.

Les tableaux cliniques ont été graves chez ces 17 sur les 18 patients, avec effondrement tensionnel, tachycardie parfois bradycardie, troubles du rythme, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque. Il est parfois signalé une inefficacité des catécholamines pour la réanimation du choc (patient n° 15), probablement en rapport avec les traitements par bêtabloquants ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Dans ces cas, l'installation rapide de la circulation extracorporelle a permis la récupération. Un bronchospasme et des signes cutanéomuqueux ne sont notés que dans la moitié des cas.

L'évolution a été bonne chez 12 patients sur les 18 grâce au traitement habituel du choc anaphylactique, complété parfois par l'assistance circulatoire extracorporelle. Les décès sont survenus dans les suites d'une défaillance multiviscérale à laquelle le choc

anaphylactique a probablement joué un rôle contributif mais non exclusif.

FACTEURS DE RISQUE DE SENSIBILISATION

La notion de réaction, même mineure, lors de l'injection antérieure d'aprotinine [22] est un facteur de risque majeur, laissant augurer d'une rechute en cas de réadministration du produit.

Une administration d'aprotinine lors d'intervention chirurgicale antérieure doit faire craindre le développement d'une sensibilisation. Cela a été documenté en chirurgie cardiaque, avec un risque de choc allergique majoré lors de la réintroduction de l'allergène dans un délai allant de 15 jours à six mois après la première exposition [23, 25]. L'interrogatoire pré-anesthésique doit donc rechercher les interventions antérieures au cours desquelles l'aprotinine aurait pu être administrée : essentiellement cardiaques et orthopédiques. Cette notion devrait figurer dans le compte-rendu opératoire ou sur la feuille d'anesthésie. Plus difficile est de retrouver l'utilisation de colle biologique contenant de l'aprotinine (Tissucol®, Biocol®). Il faut cependant y penser si le patient a eu une intervention ORL, esthétique, neurochirurgicale, urologique, pulmonaire. Les colles biologiques étant des médicaments dérivés du sang, soumis à contrôle de traçabilité, leur prescription devrait figurer dans le dossier du patient. Ce dernier devrait d'ailleurs avoir été informé de cette prescription par l'opérateur. Donc, qu'il s'agisse de prescription antérieure d'aprotinine pure ou contenue dans une colle biologique, cette exposition antérieure devrait être signalée dans le dossier médical. Cela confirme l'absolue nécessité de consulter en détail lors de l'examen pré-anesthésique, le dossier du patient qui va recevoir de l'aprotinine.

Des antécédents de pancréatite traitée médicalement par de l'aprotinine sont à prendre en compte dans la recherche des facteurs de risque.

Des signes d'intolérance alimentaire à la viande de bœuf, blanc d'œuf, fromage, lait, bien qu'exceptionnels, sont à rechercher systématiquement lors de la consultation d'anesthésie dans la mesure où une sensibilisation croisée avec l'aprotinine est possible [3].

Quant au rôle favorisant de l'atopie ou d'autres antécédents allergiques, il n'a pas été étudié et ne peut être retenu, pour l'instant, comme facteur de risque de sensibilisation à l'aprotinine.

BILAN DIAGNOSTIQUE

Au décours immédiat de la réaction

Dès que possible, du sang est prélevé pour doser les marqueurs de la dégranulation des basophiles (histamine) et des mastocytes (tryptase) ainsi que les anticorps anti-aprotinine (Rast IgE avec test d'inhibition pour confirmer la spécificité du résultat [16]). Pour ce faire, il suffit de prélever deux tubes de sang : un tube à EDTA et un tube sec. Après centrifugation, plasma et sérum seront séparés et congelés en attendant les dosages.

Bilan allergologique secondaire

Six semaines plus tard, après s'être assuré que le patient ne prenait pas d'antihistaminiques, d'antidépresseurs ou de corticoïdes, les tests cutanés avec l'aprotinine sont réalisés : prick-test avec le produit dilué à 10^{-1} , puis pur et intradermoréaction si les prick-tests sont négatifs. La dilution de départ pour les intradermoréactions est 10^{-3} puis 10^{-2} , puis 10^{-1} . La lecture des tests se fait 15 minutes plus tard, en comparant la taille de la papule avec celle obtenue avec la solution témoin (codéine). Le prick-test est positif lorsque le diamètre de l'œdème est au moins égal à la moitié du diamètre de celui obtenu avec la codéine. Quant au test intradermique, il est positif lorsque le diamètre de l'œdème est doublé par rapport au diamètre de la papule d'injection et de toute façon, supérieur ou égal à 6 mm de diamètre, et s'accompagne d'un érythème.

Pour affirmer l'origine anaphylactique du choc, le seuil de positivité des tests cutanés est différent d'un médicament à l'autre, car il dépend de son potentiel histaminolibérateur. Or, on ne le connaît pas pour l'aprotinine. Il est donc nécessaire de faire des études, chez des volontaires n'ayant jamais reçu d'aprotinine afin de déterminer la dilution du produit à utiliser en prick-test et intradermoréaction, permettant d'affirmer que la réaction cutanée obtenue est liée à un mécanisme IgE dépendant et non à une histaminolibération non spécifique. En attendant, il est souhaitable d'associer aux tests cutanés un autre test d'allergie, en l'occurrence le dosage des IgE spécifiques, complété par un test d'inhibition, voire un test d'activation cellulaire [32]. Mais là aussi, ces techniques biologiques n'ont pas fait l'objet d'études

d'évaluation de leur spécificité ni sensibilité avec l'aprotinine, de sorte que leur interprétation doit être prudente.

Si les tests à l'aprotinine sont négatifs, les autres médicaments qui auraient été administrés quelques minutes avant le déclenchement de la réaction sont à tester, surtout s'ils correspondent aux classes de produits le plus souvent à l'origine de réactions allergiques peropératoires, c'est-à-dire : curares, latex, antibiotiques, substituts du plasma [37, 39].

PRÉCAUTIONS D'UTILISATION

La consultation d'anesthésie est un moment privilégié pour détecter les facteurs de risque de sensibilisation comme détaillés ci-dessus. La recherche des comptes rendus opératoires et des feuilles d'anesthésie est d'un grand secours. Une réexposition dans les six mois suivant la première administration est déconseillée, puisque la majorité des réactions ont été décrites après un intervalle de 22 jours à trois mois entre la première et la seconde injection [23]. En revanche, un intervalle inférieur à huit jours ne ferait pas courir de risque.

La pratique des tests prédictifs avant l'anesthésie a été prônée par certains. Ainsi un test oculaire avait été proposé [10] : une goutte d'aprotinine était déposée dans l'œil, produisant une conjonctivite chez le patient sensibilisé. À l'époque, le fabricant avait d'ailleurs conseillé cette pratique, qui fut rapidement abandonnée après un choc très grave survenu chez un patient dont le test oculaire avait été négatif [11]. Des prick-tests avec le produit dilué ou pur sont assez souvent recommandés [8, 22, 42, 49, 53]. Cependant cette pratique n'a pas été validée et il faut craindre des faux négatifs [23, 25]. Par ailleurs, les tests cutanés ne peuvent mettre en évidence que les anticorps IgE fixés sur les mastocytes cutanés et non les IgG spécifiques circulants. Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut donc pas préconiser cette pratique chez tous les patients qui vont recevoir de l'aprotinine. En revanche, chez le sujet à risque de sensibilisation, l'intérêt des tests cutanés prédictifs peut être discuté, bien qu'aucune étude scientifique de niveau de preuve suffisant, montrant le bien-fondé de cette pratique, n'ait été publiée. On ne sait donc pas actuellement s'il faut recommander des prick-tests ou des intradermoréactions, ni la concentration à utiliser. Dans ce contexte, il ne faudrait surtout pas

accorder une valeur prédictive à un test cutané négatif qui risquerait d'être un faux négatif.

Quant à la valeur prédictive préopératoire d'un taux élevé d'anticorps spécifiques, elle est très contestée pour les IgE [35, 40], mais mériterait d'être considérée pour les IgG [40] surtout si le taux est très élevé et qu'il y a réexposition à l'aprotinine dans un délai inférieur à six mois.

La prémédication antihistaminique associant anti-H₁ et anti-H₂ est souvent préconisée [21, 23, 52] sans qu'elle ait fait la preuve de son efficacité dans la prévention du choc anaphylactique [53]. Il a d'ailleurs été publié des cas de déclenchement de réactions malgré une prémédication antihistaminique [23, 32, 40]. Il s'agit donc d'une fausse sécurité.

L'injection par voie intraveineuse d'une petite dose d'aprotinine (10 000 à 20 000 UIK) a été préconisée pour tester la sensibilité du patient, dix minutes avant d'administrer la dose de charge [23, 49, 52, 53]. Or plusieurs chocs graves ont été publiés, déclenchés uniquement par cette faible dose [22-25, 28, 50]. Cette technique de la dose-test ne met donc pas à l'abri d'un choc anaphylactique. Sachant ce risque, certains préfèrent, pour la chirurgie cardiaque, continuer à utiliser une dose-test chez le sujet à risque, à condition de ne l'injecter qu'à thorax ouvert, quand les gros vaisseaux sont déjà exposés. Ainsi, si un choc anaphylactique survenait, la circulation extracorporelle pourrait être immédiatement mise en route pour suppléer à la défaillance hémodynamique [21, 24, 48, 53, 54]. Si dix minutes après l'injection de la dose-test aucune modification hémodynamique n'est survenue, la dose de charge peut être injectée mais à vitesse lente (30 minutes) pour éviter une histaminolibération pharmacologique.

CONCLUSION

Il n'existe donc pas de remède infaillible au déclenchement d'un choc anaphylactique, et toutes les précautions doivent être prises pour traiter sans délai cette complication. Ce risque, souvent imprévisible, doit imposer une parfaite évaluation du rapport bénéfice/risque surtout dans des domaines où il existe d'autres alternatives de compensation des pertes sanguines. Ainsi, en orthopédie, le saignement peut être compensé par une autotransfusion. Or, en utilisant trop facilement de l'aprotinine, on risque d'amputer l'avenir immunologique des patients qui seront candidats à une éventuelle chirurgie cardiaque [55]. Pour

celle-ci, afin de réduire le risque de sensibilisation, plusieurs auteurs ne retiennent l'indication de l'aprotinine que pour l'intervention faisant saigner le plus, c'est-à-dire pour la mise en place du NovacorTM et non pour la transplantation cardiaque [22] ou pour les réinterventions [14, 15].

Dans la mesure où le potentiel allergisant de la molécule est lié au fait qu'il s'agit d'une protéine étrangère, on peut alors se demander si l'aprotinine homologue recombinante [Arg¹⁵] mettrait à l'abri de cet effet indésirable. En fait, il existe une forte sensibilisation croisée entre aprotinine recombinante et aprotinine provenant du poumon de bœuf, et il est très vraisemblable que l'aprotinine [Arg¹⁵] ait le même pouvoir immunogène que l'aprotinine native [50]. Quant à la prévention de la sensibilisation à l'aprotinine contenue dans la colle biologique, la solution pourrait être son remplacement par un autre agent antifibrinolytique [56].

Des recherches s'avèrent encore nécessaires pour réduire le risque allergique à l'aprotinine et sur le type de bilan prédictif à réaliser avant l'intervention.

RÉFÉRENCES

- Denninger MH, Derlon A. Aprotinine, mode d'action. In : Jépu, Ed. Aprotinine, dix années d'expérience. Paris : JEPU ; 2000. p. 7-25.
- Fritz H, Wunderer G. Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs. *Arzneim Forsch* 1983 ; 33 : 479-94.
- Siegel M, Werner M. Allergische Pankreatites bei einer Sensibilisierung gegen den Kallikrein. Trypsin-Inaktivator. *Dtsch Med Wschr* 1965 ; 90 : 1712-6.
- Hansson K, Lenniger S. Proteinase inhibitors in acute pancreatitis. *Acta Chir Scand* 1967 ; 378 (suppl) : 103-14.
- Jubier R, Gueret A, Guimbretière J, Lebeaupin R. À propos de deux observations d'accidents allergiques dus aux anti-enzymes. *Anesth Anal Réan* 1967 ; 24 : 597-608.
- Baden H, Jorhal K, Lund F, Zachariae F. Prophylactic and curative action of Trasylol in pancreatitis. A double-blind trial. *Scan J Gastroenterol* 1969 ; 3 : 291-5.
- Meyer C, Otteni F, Hollender LF. A propos d'un cas d'allergie aux inhibiteurs de protéases. *Presse Méd* 1971 ; 79 : 2495.
- Bauer J, Futterman S, Dreiling DA. Anaphylactic shock secondary to initial Trasylol administration. *Am J Gastroenterol* 1971 ; 56 : 542-4.
- Proud G, Chamberlain J. Anaphylactic reaction to aprotinin. *Lancet* 1976 ; ii : 48-9.
- Freeman JG, Turner GA, Venables CW, Latner LA. Serial use of aprotinin and incidence of allergic reactions. *Curr Med Res Opin* 1983 ; 8 : 559-61.
- Laferla GA, Murray W. Anaphylactic reaction to aprotinin despite negative ocular sensitivity tests. *Br Med J* 1984 ; 289 : 1176-7.
- Böhrer H, Bach A, Fleischer F, Lang J. Adverse haemodynamic effects of high-dose aprotinin in a paediatric cardiac surgical patient. *Anaesthesia* 1990 ; 45 : 853-4.
- Dietrich W, Barankay A, Hahnel C, Richter JA. High-dose aprotinin in cardiac surgery : three year's experience in 1,784 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992 ; 6 : 324-7.
- Schulze K, Graeter T, Schaps D, Hausen B. Severe anaphylactic shock due to repeated application of aprotinin in patients following intrathoracic aortic replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993 ; 7 : 495-6.
- Cottineau C, Moreau X, Drouet M, De Brux JL, Brenet O, Delhumeau A. Choc anaphylactique lors de l'utilisation de l'aprotinine à fortes doses en chirurgie cardiaque. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993 ; 12 : 590-3.
- Dewachter P, Mouton C, Masson C, Guéant JL, Haberer JP. Anaphylactic reaction to aprotinin during cardiac surgery (2). *Anesthesia* 1993 ; 48 : 1110-1.
- Bidstrup B, Harrison J, Royston D, Taylor K, Treasure T. Aprotinin therapy in cardiac operations : a report on use in 41 cardiac centers in the United Kingdom. *Ann Thorac Surg* 1993 ; 55 : 971-6.
- Armellin G, Sorbara C, Bonato R, Penzo D, Giron GP. Severe anaphylactic reaction during aprotinin administration. *Clin Intensive Care* 1994 ; 5 : 83-4.
- Gérard JL, Tasie M, Laroche D, Zerr C, Babatasi G, Bricard H. Choc anaphylactique lors de l'utilisation de l'aprotinine en chirurgie cardiaque. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994 ; 13 : R140.
- Ceriana P, Maurelli M, Locatelli A, Bianchi T, Maccario R, De Amici M. Anaphylactic reaction to aprotinin [letter]. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995 ; 9 : 477-8.
- Diefenbach C, Abel M, Limpers B, Lynch J, Ruskowski H, Jugert FK, et al. Fatal anaphylactic shock after aprotinin reexposure in cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995 ; 80 : 830-1.
- Martinelli L, Maurelli M, Vigano M. Aprotinin in staged heart transplantation : anaphylactic potential of repeated exposure. *Ann Thorac Surg* 1996 ; 61 : 1288-9.
- Dietrich W, Späth P, Ebell A, Richter JA. Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin : analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 ; 113 : 194-201.
- Cohen DM, Norberto J, Cartabuke R, Ryu G. Severe anaphylactic reaction after primary exposure to aprotinin. *Ann Thorac Surg* 1999 ; 67 : 837-8.
- Chi Ong B, Wei tan SS, Seng Tan Y. Anaphylactic reaction to aprotinin. *Anaesth Intens Care* 1999 ; 27 : 538.
- Pecquet C, Autegarden JE, Kural-Menasche S, Perez G, Menasche P, Sanson-LePors MJ, et al. Réaction anaphylactique à l'aprotinine : intérêt diagnostique des tests intradermiques. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000 ; 19 : 755-7.
- Schuler TM, Frosch PJ, Arza D, Wahl R. Allergie von soforttyp. Anaphylaktische reaction auf aprotinin. *Munch Med Wschr* 1987 ; 45 : 816-7.
- Ryckwaert Y, Barthelet Y, Bonnet-Boyer MC, Rochette A, Capdevilla X, d'Athis E. Choc anaphylactique après administration d'une dose test d'aprotinine en chirurgie orthopédique infantile. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999 ; 18 : 904-8.
- Vucicevic Z, Suskovic T. Acute respiratory distress syndrome after aprotinin infusion. *Ann Pharmacotherap* 1997 ; 31 : 429-32.
- Wüthrich B, Schmid P, Schmid ER, Tornic M. IgE-mediated anaphylactic reaction to aprotinin during anaesthesia. *Lancet* 1992 ; 340 : 173-4.
- Kon NF, Masumo H, Nakajima S, Rozawa R, Kimura M, Maeda S. Anaphylactic reaction to aprotinin following use of biological tissue sealant. *Masui* 1994 ; 43 : 1606-10.
- Mitsuhata H, Horiguchi Y, Saitoh J, Saitoh K, Fukuda H, Hirabayashi Y, et al. An anaphylactic reaction to topical fibrin glue. *Anesthesiology* 1994 ; 81 : 1074-7.
- Orsel I, Guillaume A, Feiss P. Choc anaphylactique à la colle biologique. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997 ; 16 : 292-3.

- 34 Scheule AM, Beierlein W, Lorenz H, Ziemer G. Repeated anaphylactic reactions to aprotinin in fibrin sealant. *Gastro intest endosc* 1998 ; 48 : 83-5.
- 35 Schrödl AM, Beierlein W, Wendel HP, Jurmann MJ, Eckstein FS, Ziemer G. Aprotinin in fibrin tissue adhesives induces specific antibody response and increases antibody response of high-dose intravenous application. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 ; 118 : 348-53.
- 36 Beierlein W, Scheule AM, Antoniadis G, Braun C, Schosser R. An immediate, allergic skin reaction to aprotinin after reexposure to fibrin sealant. *Transfusion* 2000 ; 40 : 302-5.
- 37 Laxenaire MC, et le Groupe d'étude des réactions anaphylactoides peranesthésiques. Substances responsables des chocs anaphylactiques peranesthésiques. Troisième enquête multicentrique française (1992-1994). *Ann Fr Anesth Réanim* 1996 ; 15 : 1211-8.
- 38 Laxenaire MC, et le Groupe d'étude des réactions anaphylactoides peranesthésiques. Épidémiologie des réactions anaphylactoides peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique française 1995-1996. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999 ; 18.
- 39 Laxenaire MC, Mertes PM, et le Groupe d'étude des réactions anaphylactoides peranesthésiques. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001 ; 87 : 549-58.
- 40 Dietrich W, Spath P, Zuhlsdorf M, Dalichau H, Kirchhoff PG, Kuppe H, et al. Anaphylactic reactions to aprotinin reexposure in cardiac surgery. Relation to antiaprotinin immunoglobulin G and E antibodies. *Anesthesiology* 2001 ; 95 : 64-71.
- 41 Shikimi T, Kobayashi T. Production of antibody to aprotinin and location of this compound in bovine tissue. *J Pharm Dyn* 1980 ; 3 : 400-6.
- 42 Pfannschmidt J, Steeg D, Jugert F. Routine intraoperative application of high-dose aprotinin in open heart surgery in adults : antibody formation after first exposure. *Cur Med Res Opin* 1995 ; 13 : 282-4.
- 43 Weippert J, Meisner H, Jochum M, Dietrich W. Long-time follow up of aprotinin specific immunoglobulin G antibodies after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 ; 114 : 676-8.
- 44 Scheule AM, Beierlein W, Wendel HP, Eckstein FS, Heinemann MK, Ziemer G. Fibrin sealant, aprotinin, and immune response in children undergoing operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 115 : 883-9.
- 45 Weiss ME, Nyhan D, Peng Z. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 886-92.
- 46 Hedin H, Richter W, Ring J. Dextran-induced anaphylactoid reactions in man : role of dextran reactive antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immun* 1976 ; 52 : 145-59.
- 47 Hedin H, Richter W, Messmer K, Renck H, Lungstrom KG, Laubenthal H. Incidence, pathomechanism and prevention of dextran - induced anaphylactoid/anaphylactic reactions in man. Joint WHO/IABS Symposium on the standardization of albumin, plasma substitutes and plasmapheresis. *Dev Biol Stand* 1981 ; 487 : 179-89.
- 48 Scheule AM, Jurmann MJ, Wendel HP, Häberle L, Friedrich S, Eckstein MD, et al. Anaphylactic shock after aprotinin reexposure : time course of aprotinin-specific antibodies. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 63 : 242-4.
- 49 Levy JH. Antibody formation after drug administration during cardiac surgery : parameters for aprotinin use. *J Heart Lung Transplant* 1993 ; 12 : S26-32.
- 50 Brinkmann T, Korfer R, Wenzel HR, Tschesche H, Kleesiek K. Strong crossreaction to human anti-aprotinin antibodies from heart transplant patient with (Arg (15)) aprotinin. *Immunopharmacology* 1997 ; 35 : 221-8.
- 51 Editorial. Shock during aprotinin (Trasyolol) infusion. *Jpn Med Gaz* 1980 ; 17 : 10.
- 52 Dietrich W. Incidence of hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg* 1998 ; 65 : S60-4.
- 53 Royston D. Coagulation in cardiac surgery. *Adv Card Surg* 1996 ; 8 : 19-45.
- 54 Mehmet C Oz. Aprotinin in staged heart transplantation : anaphylactic potential of repeated exposure [reply]. *Ann Thorac Surg* 1996 ; 61 : 1289.
- 55 Kasper SM, Schmidt J. Is aprotinin worth the risk in total hip replacement ? [letter]. *Anesthesiology* 1994 ; 81 : 517-8.
- 56 Prevention of the adverse effects of aprotinin in autologous fibrin glue. *Biol Pharm* 2001 ; 24 : 106-9.