



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

Mise au point

Prise en charge de l'anaphylaxie périopératoire

Management of perioperative anaphylaxis

C. Tacquard^a, R. Stenger^b, C. Metz-Favre^b, L. Guenard^b, A.M. Chiriac^{c,d}, J.M. Malinovsky^e,
P. Demoly^{c,d}, F. De Blay^b, P.M. Mertes^{a,*}

^a Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Nouvel hôpital civil, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

^b Pôle de pathologie thoracique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, fédération de médecine translationnelle université de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

^c CHU de Montpellier, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, département de pneumologie et addictologie, unité exploration des allergies, 34090 Montpellier, France

^d UPMC, université de Paris 06, UMRS 1136, équipe, EPAR, IPLESP, Sorbonne universités, 75005 Paris, France

^e Service d'anesthésie-réanimation, hôpital Maison-Blanche, CHU de Reims, 51092 Reims, France

Reçu le 1^{er} août 2017 ; accepté le 2 août 2017

Résumé

La prise en charge des réactions anaphylactiques périopératoires répond à des recommandations spécifiques élaborées sous l'égide de la SFAR et de la SFA et révisées en 2011. En France, l'incidence des réactions anaphylactiques d'origine allergique est estimée à 100,6 [76,2–125,3]/million d'anesthésies dans la population générale. Chez l'adulte, les substances les plus fréquemment incriminées sont les curares, suivis des antibiotiques et des colorants. Les réactions au latex sont en nette régression. La majorité des réactions apparaît dans les minutes suivant l'injection intraveineuse des produits. Lorsque la symptomatologie est d'apparition plus tardive, au cours de la période d'entretien de l'anesthésie, une allergie au latex, à un colorant, un antiseptique ou aux produits de remplissage doit être évoquée. L'expression clinique d'une réaction anaphylactique est de gravité variable. Les signes cliniques initiaux les plus fréquemment rapportés sont l'absence de pouls, un érythème, une difficulté de ventilation, une désaturation ou une baisse de la pression télé-expiratoire de CO₂. Les signes cutanés peuvent parfois être absents. Le diagnostic du mécanisme de la réaction repose sur le dosage des médiateurs (tryptase, histamine), au moment de la réaction. En cas d'allergie, l'identification de l'agent responsable se fait par la mise en évidence d'IgE spécifiques au moment de la réaction ou à distance et sur la réalisation de tests cutanés 6 semaines après la réaction. Le traitement repose sur l'interruption de l'administration de l'allergène lorsqu'elle est possible, sur la prescription d'adrénaline à dose titrée en fonction de la gravité clinique et de la réponse au traitement et sur le remplissage vasculaire.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anaphylaxie ; Allergie ; Anesthésie ; Tryptase ; Adrénaline ; Latex ; Antibiotiques ; Curares ; Tests cutanés

Abstract

Anaphylactic reactions occurring during the perioperative period should be investigated and treated in compliance with the guidelines published by the SFAR and the SFA in 2011. In France, the estimated incidence of allergic reactions is 100.6 [76.2–125.3]/million procedures. In adults, the most frequently incriminated substances are neuromuscular blocking agents, followed by antibiotics and dyes. In most cases, clinical symptoms occur within minutes of intravenous administration of treatments. When symptoms are delayed and occur during the surgical procedure, a reaction involving latex, a vital dye, an antiseptic or a volume-expansion fluid should be suspected. Reaction severity may vary. The most frequently reported initial symptoms are pulselessness, erythema, increased airway pressure, desaturation and decreased end-tidal CO₂. Clinical

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr (P.M. Mertes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2017.08.002>

1877-0320/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

symptoms may occur as an isolated condition, making proper diagnosis difficult. Identification of the reaction mechanism relies on determination of mediators (tryptase, histamine) at the time of the reaction. In the event of an allergic reaction, the causative drug may be identified by the detection of specific IgE using immunoassays or by skin tests performed 6 weeks after the reaction. Treatment is based on suspension of allergen administration, on administration of epinephrine carefully titrated as a function of the severity of symptoms and on volume expansion.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Anaphylaxis; Allergy; Anaesthesia; Tryptase; Epinephrine; Latex; Antibiotics; Neuromuscular blocking agents; Skin tests

1. Introduction

Le choc anaphylactique, manifestation la plus grave des réactions d'hypersensibilité immédiate, demeure un sujet de préoccupation majeur en anesthésie réanimation comme en médecine d'urgence, car il survient souvent de manière imprévisible, peut menacer la vie, et réagit parfois mal au traitement habituel. À l'heure où la Société française d'allergologie (SFA) et la Société française de médecine d'urgence (SFMU) publient de nouvelles recommandations concernant la prise en charge de l'anaphylaxie en préhospitalier et aux urgences, il convient de rappeler les principes de la prise en charge des réactions survenant en période périopératoire décrits dans les recommandations publiées en 2011 sous l'égide de la SFA et de la Société française d'anesthésie réanimation (SFAR) qui demeurent pleinement d'actualités [1,2]. En effet, les formes cliniques, mais également la prise en charge thérapeutique et les investigations à conduire présentent certaines spécificités qui les démarquent de la prise en charge des réactions survenant aux urgences.

2. Épidémiologie

L'incidence de l'anaphylaxie périopératoire varie selon les pays et les séries publiées [3,4]. En France, l'incidence réelle des réactions durant la période périopératoire, toutes substances confondues, est de 154,9 (5–95^e percentile, 117,2–193,1) par million de procédures chez la femme et 55,4 (5–95^e percentile, 42,0–68,0) chez l'homme [5]. Cette fréquence dépend également de la classe médicamenteuse considérée. Les produits les plus fréquemment en causes sont, dans l'ordre, les curares, suivis désormais par les antibiotiques et les colorants, alors que la fréquence des réactions au latex régresse fortement (53 cas déclarés entre 2005 et 2007 contre seulement 13 entre 2011 et 2012) à la faveur des mesures de prévention mise en place [6] (Tableau 1). Les réactions aux dérivées morphiniques et aux hypnotiques modernes sont rares, les réactions aux anesthésiques locaux sont exceptionnelles. Chez l'enfant, le latex arrive au premier plan, suivi des curares et des antibiotiques [5].

L'incidence de l'anaphylaxie aux curares a été évaluée à 250,9 (5–95^e percentile, 189,8–312,9) par million d'anesthésies chez la femme lorsque le protocole comportait l'utilisation d'un curare en France [5], représentant de 50 à 60 % des réactions observées [6,7]. Le risque de survenue d'une réaction varie selon le curare considéré, semblant plus fréquent lors de l'utilisation de succinylcholine ou de rocuronium [8,9]. La mortalité des réactions au curare, en France, est évaluée à 4,2 % [10].

Tableau 1

Agents impliqués dans les réactions périopératoires IgE-médiées entre 2011 et 2012 en France.

Agent causal	Nombre de patients	
<i>Curares n = 302 (60,6 %)</i>		
Suxaméthonium	68,2 %	206
Atracurium	13,9 %	42
Rocuronium	10,6 %	32
Cisatracurium	5,3 %	16
Vécuronium	1,7 %	5
Mivacurium	0,3 %	1
<i>Antibiotiques n = 91 (18,2 %)</i>		
Pénicillines		33
Céphalosporines		49
Vancomycine		7
Autres		2
<i>Colorants n = 27 (5,4 %)</i>		
Bleu patenté		24
Bleu de méthylène		3
<i>Latex (5,2 %)</i>		26
<i>Hypnotiques n = 11 (2,2 %)</i>		
Kétamine		5
Propofol		5
Midazolam		1
<i>Opioides n = 7 (1,4 %)</i>		
Morphine		3
Sufentanil		3
Rémifentanyl		1
<i>Gelatines n = (0,6 %)</i>		
		3
<i>Anesthésiques locaux n = (0,4 %)</i>		
		2
<i>Autres agents n = 30 (6,0 %)</i>		
Néfopam		9
Paracétamol		3
Produits sanguins		3
Produits de contraste iodés		2
Hydroxyzine		2
Ains		2
Povidone iodée		2
Chlorhexidine		1
Atropine		1
Sulprustone		1
Corticoïdes		1
Tramadol		1
Prostigmine		1
Pholcodine		1

3. Signes cliniques

Le diagnostic de l'anaphylaxie est essentiellement clinique. Les données épidémiologiques les plus récentes, recueillies en France, retrouvent un taux de 50 à 60 % de réactions IgE-dépendantes documentées chez les patients adressés en

Tableau 2

Grades de sévérité clinique de la réaction anaphylactique survenant en cours d'anesthésie.

Grade de sévérité	Symptômes
I	Signes cutané-muqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème angioneurotique
II	Atteinte multiviscérale modérée, avec signes cutané-muqueux, hypotension et tachycardie inhabituelle, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)
III	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique = collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle
IV	Inefficacité cardiocirculatoire. Arrêt respiratoire
V	Décès par échec de la réanimation cardiopulmonaire

consultation d'allergo-anesthésie à la suite d'une réaction d'hypersensibilité immédiate peranesthésique [11]. Les symptômes cliniques retrouvés chez les patients présentant une réaction anaphylactique d'origine allergique et les patients présentant une réaction d'origine non immunologique sont relativement similaires. L'identification du mécanisme de la réaction ne peut donc être établie sur les seuls arguments cliniques. Cependant, lorsque l'on utilise une classification basée sur le grade de sévérité de la réaction (Tableau 2), les manifestations cliniques apparaissent plus sévères chez les patients présentant une réaction d'origine allergique. Toutefois, des réactions allergiques d'intensité modérée (grade I ou II) ont pu être observées. De telles réactions peuvent être facilement méconnues et conduire, à l'occasion d'une anesthésie ultérieure, à une nouvelle exposition des patients à un médicament auquel ils sont allergiques. C'est pourquoi toute réaction d'hypersensibilité immédiate survenant au cours d'une anesthésie, quelle qu'en soit la gravité, doit bénéficier d'une investigation immédiate et à distance afin d'établir un diagnostic précis et gérer les recommandations qui en découlent en vue des anesthésies ultérieures [12].

Les réactions anaphylactiques peuvent survenir à n'importe quel moment de l'anesthésie. L'apparition de symptômes multiples, souvent dans un délai court suivant l'exposition à un allergène oriente vers le diagnostic. Le délai d'apparition des symptômes peut varier en fonction de la nature de l'allergène, allant de quelques secondes pour les substances administrées en parentérale à quelques dizaines de minutes pour le latex ou les colorants. Certaines réactions peuvent avoir un aspect prolongé, voire biphasique avec une persistance ou une réapparition des symptômes plusieurs heures après la réaction initiale. Ce type de réaction se voit volontiers lorsqu'un colorant est en cause.

Les premiers signes de la réaction anaphylactique peuvent parfois être confondus avec les effets de l'anesthésie ou de la chirurgie, c'est pourquoi une surveillance attentive du patient est nécessaire au cours de la période périopératoire. Les signes cliniques initiaux les plus fréquemment rapportés sont l'absence de pouls, un érythème, une difficulté de ventilation, une désaturation ou une baisse inexplicée de la pression télé-expiratoire de CO₂ [13]. Une réaction observée à l'induction anesthésique oriente vers la responsabilité d'un curare ou d'un antibiotique, selon la séquence d'administration. Lorsque la symptomatologie est d'apparition plus tardive, au cours de la période d'entretien de l'anesthésie, une allergie au latex, aux produits de remplissage,

à un antiseptique ou à un colorant notamment dans le cadre du repérage de ganglions sentinelles en chirurgie carcinologique doit être évoquée [14].

3.1. Les signes cutané-muqueux

Les signes cutané-muqueux peuvent manquer, en particulier lors des réactions sévères, s'il existe d'emblée un état de choc avec collapsus cardiovasculaire. Leur présence n'est pas indispensable au diagnostic.

3.2. Les signes respiratoires

Les signes respiratoires sont présents dans environ 40 % des cas. L'infiltration œdémateuse de la muqueuse et la bronchoconstriction des fibres musculaires lisses peut engendrer une obstruction respiratoire au niveau des voies aériennes supérieures comme inférieures, avec un bronchospasme particulièrement fréquent chez les sujets asthmatiques ou ayant une hyperréactivité bronchique. Le bronchospasme peut prendre des masques différents selon son moment de survenue. À l'induction, si l'intubation n'est pas encore réalisée, il se manifeste habituellement par une toux sèche associée à une tachypnée rapidement suffocante, la ventilation assistée au masque peut être difficile, voire impossible, conduisant à une cyanose rapide. Lorsque l'incident survient chez le patient déjà intubé ou au moment de l'intubation, une difficulté de ventilation peut être observée, pouvant aller jusqu'à un obstacle complet à l'insufflation manuelle. Le diagnostic peut être retardé, le premier réflexe de l'anesthésiste étant de rechercher une erreur technique (intubation dans l'œsophage, obstruction de sonde, hernie du ballonnet, erreur de branchement...). Un tableau d'œdème aigu du poumon peut également être observé, secondaire à des troubles de la perméabilité capillaire, ou plus rarement à une dysfonction myocardique.

3.3. Les signes cardiovasculaires

Les signes cardiovasculaires, dont le collapsus cardiovasculaire, confèrent souvent un caractère dramatique au choc anaphylactique. Il coïncide fréquemment avec le premier signe clinique observé, et peut correspondre au seul signe clinique détecté. Des troubles de l'excitabilité et de la conduction tels que : bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche, extrasystolie et fibrillation ventriculaire ont été décrits. Des

manifestations évocatrices d'une ischémie myocardique à type de modifications du segment ST ou une nécrose myocardique ont également été observées [3]. Les anomalies rythmologiques peuvent faire évoluer le choc vers une inefficacité cardiocirculatoire. L'arrêt cardiaque n'est pas exceptionnel et survient parfois d'emblée en l'absence de bronchospasme et de signes cutanés associés. Il peut également compliquer un choc prolongé ou une anoxie sévère secondaire à un bronchospasme ou à une obstruction œdémateuse des voies aériennes supérieures [10].

3.4. Signes digestifs

Des signes digestifs sont parfois observés. Ils sont liés à la contraction des muscles intestinaux et à l'hypersécrétion. Il peut s'agir d'une hypersialorrhée, de nausées, de vomissements, de diarrhées, ou de douleurs abdominales, ne s'extériorisant parfois qu'au réveil.

3.5. Signes neurologiques

Des manifestations neurologiques peu spécifiques résultant souvent d'une anoxie cérébrale peuvent être observées. Un retard de réveil est souvent signalé, sans rapport avec les doses de produits anesthésiques injectés. Le coma anoxique prolongé avec séquelles graves, voire décès, reste exceptionnel.

3.6. Evolution de la réaction

Sous l'influence d'un traitement adapté et rapidement institué, l'évolution est le plus souvent favorable en quelques dizaines de minutes. L'érythème, le bronchospasme et l'hypotension sont les signes régressant en premier. La tachycardie et l'œdème facial peuvent persister quelques heures. Dans certains cas, notamment lors de réactions induites par des colorants utilisés dans le cadre du repérage de ganglion sentinelles, l'hypotension peut être prolongée, nécessitant parfois de poursuivre le traitement durant plusieurs heures [14]. Une évolution par vagues successives est possible, bien que rare en anesthésie où ce type d'évolution est surtout observée pour les réactions aux colorants. En raison de formes réfractaires aux catécholamines ou de rechute au sevrage des catécholamines, ces patients nécessitent une surveillance de 24 h en soins intensifs des réactions sévères, même en cas de rémission de leur symptomatologie [12].

Des complications liées à des chocs prolongés et à l'anoxie sont parfois observées : choc cardiogénique, syndrome de détresse respiratoire, insuffisances hépatique et rénale, syndrome hémorragique, coma végétatif. L'évolution reste mortelle dans 2 à 8 % des cas [10].

4. Groupes à risques

La sévérité potentielle des réactions anaphylactiques, plus particulièrement lorsqu'elles sont d'origine allergique, souligne l'importance de l'identification des patients à risque de déclenchement de ces réactions.

Une prédominance féminine est retrouvée dans toutes les études. Cette différence n'est pas liée à une différence de sex-ratio des patients anesthésiés. En revanche, cette prédominance féminine n'apparaît qu'à l'adolescence, le sex-ratio étant de 1 chez l'enfant [5].

L'existence d'une atopie ou d'un asthme n'est pas prédictif de la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate aux agents de l'anesthésie. Cependant, elle est considérée comme un facteur de risque d'histamino-libération non spécifique, en particulier lors de l'administration de médicaments réputés histamino-libérateurs (mivacurium, morphine, ...) [3].

En l'absence de données confirmant la valeur prédictive positive et négative de tests visant à prévoir la survenue d'une réaction anaphylactique, aucun dépistage systématique n'est actuellement recommandé dans la population générale. De la même manière, il n'y a aucun argument permettant de proposer un bilan allergologique prédictif chez des patients ayant une atopie ou une sensibilisation à l'encontre de substances auxquelles le sujet ne sera pas exposé au cours de la période périopératoire [12].

Certaines professions (coiffeuses, agent d'entretien) sont à risque de développer une sensibilisation vis-à-vis des ammoniums quaternaires, qui font partie des épitopes en cause dans les allergies aux curares [15]. Il n'existe pas actuellement d'étude suggérant un sur-risque allergique vis-à-vis des curares dans cette population et pour l'heure, aucune mesure d'éviction n'est à appliquer pour ces catégories professionnelles.

En revanche, des investigations à la recherche d'une sensibilisation ciblée sur les produits anesthésiques ou le latex sont réalisées chez certains patients considérés à haut risques [12] :

- les patients qui ont une allergie documentée à un médicament de l'anesthésie ou au latex. Les conclusions du bilan allergologique initial doivent toujours être prises en compte. S'il s'agissait d'une allergie à un curare, le bilan doit être actualisé avant l'anesthésie si de nouveaux curares sont apparus sur le marché. Les tests cutanés associés aux IgE spécifiques des curares, voire un test d'activation des basophiles, sont nécessaires pour guider le choix du protocole anesthésique ;
- les patients qui ont manifesté des signes cliniques évocateurs d'une allergie lors d'une précédente anesthésie, et qui n'ont pas bénéficié d'un bilan diagnostique ;
- les patients qui ont eu des manifestations cliniques d'allergie lors d'une exposition au latex, quelles que soient les circonstances d'exposition ;
- les enfants qui ont été multiopérés et notamment pour spina bifida, en raison de la fréquence importante de la sensibilisation au latex et l'incidence élevée des chocs anaphylactiques au latex ;
- les patients qui ont eu des manifestations cliniques à l'ingestion d'avocat, kiwi, banane, châtaigne, sarrasin. . . , en raison de la fréquence élevée de sensibilisation croisée avec le latex.

5. Prévention

L'éviction totale du latex dès la première intervention chirurgicale, ainsi que dans l'environnement médical des enfants atteints de spina bifida, permet d'éviter l'apparition d'une sensibilisation au latex.

En revanche, il n'existe pas actuellement de prévention primaire de la sensibilisation aux curares. L'influence des facteurs environnementaux et en particulier des produits cosmétiques possédant des ions ammoniums substitués a récemment été démontrée, mais cette association est trop faible pour permettre la mise en œuvre de stratégies d'évictions particulières [15]. L'hypothèse d'une sensibilisation croisée secondaire à une exposition à des sirops antitussifs contenant de la pholcodine a également été proposée. Le retrait de la pholcodine du marché norvégien s'est accompagné d'une réduction de la prévalence des IgE reconnaissant les ions ammoniums quaternaires dans la population générale, ainsi que d'une diminution du nombre de réactions allergiques aux curares [16]. Bien que controversée, cette hypothèse, si elle était confirmée, permettrait d'envisager une politique nationale de prévention primaire de la sensibilisation aux curares.

La seule prévention secondaire efficace de l'anaphylaxie consiste en une identification de l'allergène responsable et en son éviction définitive afin d'empêcher les accidents allergiques ultérieurs.

Pour les sujets sensibilisés au latex, un environnement opératoire exempt de latex permet de prévenir la survenue de réaction anaphylactique. Cette éviction doit concerner les salles d'interventions, de surveillances postinterventionnelles et les secteurs d'hospitalisations. Pour faciliter la transmission des consignes de prévention entre les différents secteurs, une « check-list » de prise en charge du patient est recommandée.

Aucune prémédication n'est efficace pour prévenir une réaction d'hypersensibilité immédiate allergique. En revanche, l'utilisation d'antihistaminiques a permis de diminuer l'incidence et l'intensité des réactions d'hypersensibilité immédiate non allergiques [17,18]. L'association d'un anti-H1 à un anti-H2 n'a pas montré de supériorité par rapport à un anti-H1 seul.

Il n'existe pas de preuve de l'efficacité, en administration unique, de la prémédication par corticoïdes pour la prévention d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Chez l'asthmatique prenant ce type de traitement au long cours, les corticoïdes diminuent l'incidence de l'hyperréactivité bronchique lors d'une anesthésie [2].

6. Diagnostic

Le diagnostic du mécanisme du choc anaphylactique et l'identification de l'agent responsable repose sur la synthèse entre les éléments cliniques et biologiques recueillis au décours de la réaction (par le personnel du bloc opératoire, en particulier les anesthésistes) et les éléments issus des investigations complémentaires réalisées à distances. Une bonne coopération entre les anesthésistes et les allergologues est indispensable pour

Tableau 3

Bilan diagnostique d'un choc anaphylactique périopératoire.

Tests à réaliser	Bilan immédiat			Bilan secondaire (6 semaines après)
	< 30 min	1 à 2 h	> 24 h	
<i>Dosages sanguins^a</i>				
Histamine	+	(+)	(+)	
Tryptase	+	+	+	
IgE ^b	+	(+)	(+)	(+) ^c
<i>Tests cutanés</i>				
Pricks–IDR				+
<i>Autres tests</i>				
Cytométrie en flux...				+

+ : recommandé ; (+) : si non réalisé au moment de la réaction.

^a 1 tube sec et 2 tube EDTA (dont 1 sur glace pour le dosage de l'histamine).

^b IgE curare, latex, thiopental. À répéter à distance si négatif.

^c Autres dosages, si disponibles, en cas de difficultés diagnostiques.

optimiser l'identification de la substance en cause et permettre un conseil de qualité pour les anesthésies futures.

Le diagnostic repose sur la mesure des taux circulants des marqueurs de dégranulation des basophiles et des mastocytes (tryptase et histamine) destinée à confirmer la réalité du choc anaphylactique. Il peut inclure également le dosage d'IgE spécifiques destiné à identifier l'agent causal en prenant en compte la nature des agents potentiellement impliqués. Idéalement, trois prélèvements sont nécessaires pour optimiser la performance diagnostique du bilan immédiat. Les modalités en sont détaillées dans le Tableau 3.

Ce bilan immédiat doit être complété par un bilan secondaire. Les tests cutanés, chaque fois qu'ils sont possibles, sont la base du diagnostic de l'hypersensibilité. Les prick-tests et les intradermo-réactions sont à réaliser idéalement 4 à 6 semaines après la réaction. En cas de nécessité, ils peuvent être pratiqués plus précocement, mais ne peuvent être retenus qu'en cas de positivité.

Ces tests cutanés doivent être pratiqués par des professionnels expérimentés, dans leur réalisation et leur interprétation, en fonction des signes cliniques. Les traitements connus pour diminuer la réactivité cutanée, tels que les antihistaminiques, doivent être interrompus une semaine à l'avance.

Les dilutions seuil adaptées aux médicaments anesthésiques ont été standardisées, afin d'éviter les faux positifs liés aux propriétés histamino-libératrices directes de certaines substances [12,19,20] (Tableau 4). Les produits à tester sont ceux qui ont été administrés quelques minutes avant la réaction, et le latex. A priori, toute substance administrée au cours de la période périopératoire doit être considérée comme potentiellement responsable. De plus, en raison de l'existence de réactions croisées entre les différents curares, si un curare a été administré, tous les autres curares commercialisés doivent également être testés. Cette stratégie permet d'établir des recommandations sur le choix des curares pour les anesthésies futures.

La recherche d'une sensibilisation aux antibiotiques repose sur l'utilisation des concentrations recommandées par l'ENDA [20]. Toutefois, une augmentation de la concentration maximale à 20 mg/mL a récemment été proposée pour la céfazoline [21].

Tableau 4
Concentrations maximales non réactives pour les prick-tests et les ID.

Agents	Conc (mg/mL)	SPT		IDR	
		Dilution	Cmax (mg/mL)	Dilution	Cmax (µg/L)
<i>Curares</i>					
Atracurium	10	1/10	1	1/1000	10
Cisatracurium	2	Non dilué	2	1/100	20
Mivacurium	2	1/10	0,2	1/1000	2
Pancuronium	2	Non dilué	2	1/10	200
Rocuronium	10	Non dilué	10	1/200	50
Suxaméthonium	50	1/5	10	1/500	100
Vécuronium	4	Non dilué	4	1/10	400
<i>Hypnotiques</i>					
Étomidate	2	Non dilué	2	1/10	200
Midazolam	5	Non dilué	5	1/10	500
Propofol	10	Non dilué	10	1/10	1000
Thiopental	25	Non dilué	25	1/10	2500
Kétamine	10	Non dilué	10	1/10	1000
<i>Opioides</i>					
Alfentanil	0,5	Non dilué	0,5	1/10	50
Fentanyl	0,05	Non dilué	0,05	1/10	5
Morphine	10	1/10	1	1/1000	10
Rémifentanil	0,05	Non dilué	0,05	1/10	5
Sufentanil	0,005	Non dilué	0,005	1/10	0,5
<i>Anesthésiques locaux</i>					
Bupivacaïne	2,5	Non dilué	2,5	1/10	250
Lidocaïne	10	Non dilué	10	1/10	1000
Mépipivacaïne	10	Non dilué	10	1/10	1000
Ropivacaïne	2	Non dilué	2	1/10	200
<i>Désinfectants cutanés</i>					
Chlorhexidine		Non dilué	0,5	1/100	5
Povidone iodée		Non dilué	100	1/10	10 000

Adapté de Mertes PM, Malinsky JM, Jouffroy L et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. J Invest Allergol Clin Immunol 2011;21(6):442-53.

La réalisation des tests cutanés peut être complétée par la recherche d'IgE spécifiques. L'étude de l'activation des basophiles en cytométrie en flux connaît un intérêt croissant.

Dans certains cas, la réalisation de tests de provocation peut s'avérer nécessaire. L'information du patient sur leur déroulement et leurs risques est indispensable pour obtenir un consentement éclairé. Ces indications relèvent d'un avis spécialisé.

Tableau 5
Prise en charge du choc anaphylactique périopératoire chez l'adulte.

Dès que possible	Arrêter l'administration des allergènes potentiels. Augmentation de la fraction inspirée en oxygène. Intubation orotrachéale si besoin				
	Adrénaline	Remplissage vasculaire	Bleu de méthylène	Glucagon	Antihistaminiques
Grade I	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Dexchlorphéniramine 5 mg
Grade II	10–20 µg toutes les 1 à 2 minutes	Cristalloïdes 500 mL	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué
Grade III	100–200 µg toutes les 1 à 2 minutes	Cristalloïdes 30 mL/kg le plus rapidement possible Colloïdes envisageables si hypovolémie persistante	1 à 3 mg/kg si état de choc réfractaire aux catécholamines	1 à 2 mg si prise chronique de β-bloquants	Non indiqué
Grade IV	1–2 mg toutes les 1 à 2 minutes				
Après la réaction	Corticoïdes : méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg				

7. Traitement

Les recommandations pour le traitement du choc anaphylactique survenant durant la période périopératoire diffèrent sensiblement des recommandations proposées dans la prise en charge des réactions survenant en préhospitalier car elles surviennent habituellement chez un patient déjà monitoré, perfusé, le plus souvent intubé, et en présence d'une équipe d'anesthésie-réanimation entraînée. En revanche, elles doivent prendre en compte l'existence habituelles des comorbidités et de la pathologie motivant l'intervention chirurgicale, ainsi que de l'effet dépresseur cardiocirculatoire de la plupart des agents anesthésiques utilisés.

Ces recommandations ne doivent pas être conçues selon un schéma rigide, en raison de la diversité des allergènes incriminés, de la symptomatologie clinique et de son évolution. Le traitement doit être adapté à la gravité clinique, aux antécédents, aux traitements en cours et à la réponse du patient au traitement d'urgence. La stratégie thérapeutique proposée est fondée sur la physiopathologie, la pharmacologie, les résultats des modèles expérimentaux animaux, sur l'expérience clinique et sur l'appréciation du rapport risque/bénéfice des différentes stratégies thérapeutiques (Tableau 5).

Le but du traitement est le rétablissement rapide des fonctions vitales perturbées afin d'éviter l'évolution vers l'arrêt cardiocirculatoire et/ou l'apparition de complications et séquelles anoxiques irréversibles des organes (cerveau, cœur, rein, etc.). Les mesures générales sont à appliquer dans tous les cas :

- interruption, si possible, du contact ou de l'administration de l'allergène présumé. Ceci est rarement possible lorsque l'allergène en cause est une substance administrée en bolus par voie veineuse. En cas de choc survenant après une induction anesthésique utilisant le rocuronium, certains auteurs ont proposé d'utiliser le sugammadex pour soustraire l'allergène de la circulation sanguine. Les données de la littérature sont discordantes et le sugammadex peut également entraîner des réactions anaphylactiques. De fait, son usage doit être réservé aux situations les plus graves, lorsque la patiente reste instable malgré un traitement adéquat par adrénaline et remplissage vasculaire [22] ;
- position : surélever les membres inférieurs, jusqu'à ce que le remplissage et les vasopresseurs restaurent la pression

artérielle. Supprimer les entraves vestimentaires faisant obstacle à la ventilation ;

- oxygénation : administration d'oxygène pur à haut débit par un masque facial ou après intubation trachéale éventuelle. L'observation clinique étroite est indispensable. La survenue d'un œdème des voies aériennes supérieures ou d'une détérioration de la ventilation doivent faire envisager l'intubation. Le contrôle des voies aériennes supérieures doit être rapide car l'œdème laryngé peut évoluer rapidement et rendre une intubation ultérieure impossible. Dans certaines circonstances, si l'intubation est retardée, le développement d'un œdème massif des voies aériennes, de la face et du cou peuvent rendre les manœuvres d'intubation ou de trachéotomie difficile, voire impossible. Dans de telles situations, les manœuvres d'intubation peuvent s'avérer délétères en raison du risque de saignement et d'aggravation de l'œdème laryngé et il peut parfois être préférable de maintenir une ventilation au masque dans l'attente de l'effet des médicaments administrés. Dans les situations extrêmes, si la ventilation au masque est impossible, le recours à des techniques d'oxygénation de sauvetage par mise en place d'un cathéter transtrachéal ou de cricothyrotomie peut être envisagé. L'utilisation de curare dans le but de faciliter les manœuvres d'intubation doit être évitée. En effet, en cas d'impossibilité d'assurer une ventilation au masque, la curarisation priverait le patient de toute possibilité de ventilation spontanée ;
- adrénaline : le vasoconstricteur de choix est l'adrénaline qui doit être administrée chez tous les patients présentant des signes cliniques de choc, un œdème des voies aériennes ou des difficultés respiratoires importantes. Elle s'oppose aux effets systémiques induits par la libération des différents médiateurs par son action vasoconstrictrice, inotrope positive et bronchodilatatrice. L'administration intraveineuse de bolus à doses titrées est recommandée dans les formes sévères, lorsqu'une voie veineuse est disponible. La titration est indispensable afin d'éviter un surdosage responsable d'effets secondaires comme des troubles du rythme cardiaque ou une encéphalopathie hypertensive. La dose initiale est fonction de la sévérité de l'hypotension. Ainsi, un bolus initial de 10 à 20 μg (1 à 2 mL d'une solution de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) pour les réactions de grade II ; 100 à 200 μg (1 à 2 mL d'une solution de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) pour les réactions de grade III, à répéter toutes les 1 à 2 minutes, jusqu'à restauration d'une pression artérielle suffisante. En cas d'inefficacité, les doses sont à augmenter de façon rapidement croissante. Une perfusion intraveineuse à la dose de 0,05 à 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ peut permettre d'éviter d'avoir à répéter les bolus d'adrénaline. Chez certains patients, en particulier ceux traités par β -bloquants, il peut être nécessaire d'augmenter rapidement les doses d'adrénaline : le premier bolus est de 100 μg , suivi en cas d'inefficacité d'injection à doses rapidement croissantes, pouvant atteindre 1 mg ou plus, à 1 ou 2 minutes d'intervalles ;
- chez la femme enceinte, il faut utiliser l'adrénaline selon les mêmes modalités (séquence, voie d'administration, doses) qu'en dehors de la grossesse ;
- chez l'enfant, les doses doivent être adaptées à la réponse hémodynamique en fonction de l'âge. Une dose initiale de

0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ est recommandée en cas de réaction de grade 2 et 3. En cas d'arrêt cardiaque, une dose de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ est habituellement proposée ;

- en cas d'hypotension réfractaire à de fortes doses d'adrénaline, d'instabilité hémodynamique ou de dépendance à de fortes doses d'adrénaline, en réanimation, la noradrénaline a été utilisée avec succès (à partir de 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$;
- remplissage : compte tenu d'une fuite capillaire majeure au cours du choc anaphylactique, un remplissage vasculaire rapide par cristalloïdes isotoniques doit être institué précocement en cas d'instabilité hémodynamique. Les colloïdes (30 mL·kg⁻¹) pourront être substitués aux cristalloïdes lorsque le volume de ces derniers dépasse 30 mL·kg⁻¹, en évitant ceux suspects d'être à l'origine de l'accident. Une publication récente suggère que le recours plus précoce à des colloïdes permette une efficacité hémodynamique plus rapide [23]. Les hydroxyéthylamidons sont également utilisables chez la femme enceinte en cas de nécessité de remplissage important ;
- agonistes β_2 -adrénergiques : en cas de bronchospasme, l'administration (salbutamol : Ventoline®) est requise. S'il y a résistance au traitement ou s'il s'agit d'une forme d'embée sévère, la voie intraveineuse peut être utilisée : salbutamol (Salbumol®) en bolus de 100 à 200 μg , suivie d'une perfusion continue (5 à 25 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$). En cas d'hypotension artérielle, l'administration d'adrénaline doit précéder l'administration d'agonistes β_2 -adrénergiques afin d'éviter de majorer l'hypotension artérielle. L'administration d'ipratropium (Atrovent®) peut être utile chez les patients sous β -bloquants ;
- antihistaminiques : les mesures générales peuvent être suffisantes dans les réactions de grade I. Certaines recommandations internationales préconisent l'administration d'antihistaminiques H1 (diphénhydramine) à la posologie de 25 à 50 mg, soit 0,5–1 mg·kg⁻¹ IV) associés à des antihistaminiques H2 (ranitidine 50 mg à diluer et à injecter en 5 minutes), notamment dans les réactions de grade I. La diphénhydramine IV n'étant pas commercialisé en France, il peut être remplacé par l'administration de dexchlorphéniramine à la posologie de 5 mg IV éventuellement renouvelable une fois ;
- corticoïdes : ils ne constituent pas un élément du traitement immédiat du choc anaphylactique. Leur action bronchodilatatrice est retardée de 4 à 6 heures. Ils ont cependant un rôle antioœdémateux, antiprurigineux, et préviendraient les rechutes, notamment lors des chocs liés aux aliments. L'administration intraveineuse ou intramusculaire de corticoïdes est ainsi proposée, en seconde intention, pour atténuer les manifestations retardées, ainsi que chez les sujets asthmatiques ou bénéficiant d'une corticothérapie au long cours (méthylprednisolone 1 à 2 mg/kg) ;
- glucagon : en cas d'inefficacité, en particulier chez les patients traités par β -bloquants, le glucagon (Glucagon®) peut être efficace (1 à 2 mg par voie intraveineuse, à renouveler toutes les 5 minutes) ;
- bleu de méthylène : récemment, l'administration de bleu de méthylène, à la dose de 1 à 3 mg/kg a été proposée dans les formes résistantes aux catécholamines [24,25] ;

- ECMO : quelques cas de mise en place d'une assistance circulatoire par ECMO ont permis une évolution favorable sans que la littérature ne permette d'émettre des recommandations à ce sujet [10] ;
- une surveillance intensive imposant l'hospitalisation doit être assurée pendant au moins 24 heures, en raison du risque de manifestations récurrentes et d'instabilité tensionnelle.

8. Conclusion

Les réactions allergiques demeurent une préoccupation importante en anesthésie. Les recommandations concernant leur prise en charge présentent des similitudes, mais également des spécificités qui les distinguent des recommandations s'adressant au domaine préhospitalier. Le traitement de ces réactions repose sur l'administration précoce d'adrénaline et de soluté de remplissage à doses titrées adaptées à la sévérité de la réaction et à la réponse au traitement.

Il est de la responsabilité de l'anesthésiste de s'assurer que toute réaction anaphylactique bénéficie de la réalisation d'un bilan allergo-anesthésique immédiat et à distance. Le bilan doit être conduit en concertation avec un allergologue expérimenté dans le domaine de l'allergie médicamenteuse. L'anesthésiste est responsable de l'information du patient sur la nature de l'accident et sur les recommandations qui en découleront, ainsi que de l'information du médecin traitant et de la déclaration de l'accident au centre régional de pharmacovigilance si un médicament est suspecté et au responsable de matériovigilance de l'établissement s'il s'agit d'une réaction mettant en cause le latex.

De plus, la recherche de facteurs de risques doit être systématique avant toute anesthésie. Les patients doivent être informés du résultat des investigations et des conseils qui en découlent en vue de toute anesthésie future. Le port d'une carte ou d'un bracelet d'information doit être encouragé.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(3):212–22.
- [2] Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(6):442–53.
- [3] Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(3):525–46 [viii].
- [4] Mertes PM, Volcheck GW, Garvey LH, Takazawa T, Platt PR, Guttormsen AB, et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Med* 2016;45(9):758–67.
- [5] Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(2):366–73.

- [6] Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, Hasdenteufel F, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005–2007). *Minerva Anesthesiol* 2012;78(8):868–78.
- [7] Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(4):361–8.
- [8] Mertes PM, Alla F, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology* 2003;99:536–45.
- [9] Sadleir PH, Clarke RC, Bunning DL, Platt PR. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. *Br J Anaesth* 2013;110(6):981–7.
- [10] Reitter M, Petitpain N, Latache C, Cottin J, Massy N, Demoly P, et al. Fatal anaphylaxis with neuromuscular blocking agents: a risk factor and management analysis. *Allergy* 2014;69(7):954–9, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12426>.
- [11] Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky JM, Petitpain N, Demoly P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61(3):290–9.
- [12] Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15(2):91–101.
- [13] Baumann A, Studniska D, Audibert G, Bondar A, Fuhrer Y, Carteaux JP, et al. Refractory anaphylactic cardiac arrest after succinylcholine administration. *Anesth Analg* 2009;109(1):137–40.
- [14] Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C, Bonnet-Boyer MC, Benhajjoub A, Lavaud F, et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2):348–52.
- [15] Dong S, Acouetey DS, Gueant-Rodriguez RM, Zmirou-Navier D, Remen T, Blanca M, et al. Prevalence of IgE against neuromuscular blocking agents in hairdressers and bakers. *Clin Exp Allergy* 2013;43(11):1256–62.
- [16] de Pater GH, Florvaag E, Johansson SG, Irgens A, Petersen MN, Guttormsen AB. Six years without pholcodine; Norwegians are significantly less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2017;72(5):813–9.
- [17] Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med* 1999;27(9):1732–7.
- [18] Doenicke A, Moss J, Toledano A, Hoerneck R, Lorenz W, Ostwald P. Administration of H1 and H2 antagonists for chemoprophylaxis: a double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1997;37(2):140–6.
- [19] Mertes PM, Moneret-Vautrin DA, Leynadier F, Laxenaire MC. Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agent injections: a randomized multicenter trial in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2007;107(2):245–52.
- [20] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68(6):702–12.
- [21] Uytendaele AP, Decuyper II, Bridts CH, Romano A, Hagendorens MM, Ebo DG, et al. Cefazolin hypersensitivity: toward optimized diagnosis. *J Allergy Clin Immunol In practice* 2016;4(6):1232–6.
- [22] Takazawa T, Mitsuhashi H, Mertes PM. Sugammadex and rocuronium-induced anaphylaxis. *J Anesth* 2016;30(2):290–7.
- [23] Tajima K, Zheng F, Collange O, Barthel G, Thornton SN, Longrois D, et al. Time to achieve target mean arterial pressure during resuscitation from experimental anaphylactic shock in an animal model. A comparison of adrenaline alone or in combination with different volume expanders. *Anaesth Intensive Care* 2013;41(6):765–73.
- [24] Zheng F, Barthel G, Collange O, Montemont C, Thornton SN, Longrois D, et al. Methylene blue and epinephrine: a synergistic association for anaphylactic shock treatment. *Crit Care Med* 2013;41(1):195–204.
- [25] Gouel-Cheron A, Harpan A, Mertes PM, Longrois D. Management of anaphylactic shock in the operating room. *Presse Med* 2016;45(9):774–83.