



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 (2018) xxx–xxx

Article original

Accidents d'hypersensibilité per-anesthésiques : expérience d'un hôpital universitaire belge

Peri-anaesthetic hypersensitivity: Experience of a university hospital in Belgium

F. Pirson^{a,*,b,c}, Y. Kremer^{c,d}, L. Darchambeau^e

^a Service de pneumologie, cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

^b Institut de recherche et d'expérimentation clinique (IREC)-PNEU, UCL, 1200 Bruxelles, Belgique

^c Centre de l'allergie Saint-Luc, cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

^d Service d'anesthésiologie, cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

^e Cliniques universitaires Saint-Luc, université catholique de Louvain, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique

Reçu le 23 juillet 2018 ; accepté le 28 septembre 2018

Résumé

But de l'étude. – Les accidents d'hypersensibilité allergique per-anesthésiques bien que rares constituent une complication anesthésique potentiellement lourde de conséquences. En Belgique, il n'y a actuellement aucune étude épidémiologique publiée. Ce travail vise à relater l'expérience d'un hôpital universitaire belge où sont investigués les patients après un accident suspect et analyser les particularités locales.

Méthodes. – Les dossiers de 31 patients ayant consulté le même allergologue au sein des cliniques universitaires Saint-Luc pour bilan de suspicion d'hypersensibilité per-anesthésique entre 2012 et 2015 ont été analysés de manière rétrospective. Les données ont été récoltées à partir des documents de consultations (anesthésie pré-interventionnelle, allergologie) et de rapports d'anesthésie ainsi que des protocoles d'intervention médico-chirurgicale.

Résultats. – Vingt et un patients (67,7 %) ont présenté une hypersensibilité allergique per-anesthésique à une substance utilisée dans le cadre de l'anesthésie. Quatre-vingt-quinze pour cent de ces réactions sont de type IgE-médié et sont généralement sévères. Les substances causales le plus souvent identifiées sont le rocuronium, la céfazoline, le latex et la chlorhexidine. Des sensibilisations croisées ont été documentées entre curares et entre céphalosporines. Ce travail met également en évidence des dysfonctionnements qui compliquent la démarche diagnostique.

Conclusion. – Les résultats de ce travail sont comparables aux données de la littérature. Le diagnostic d'hypersensibilité allergique per-anesthésique reste difficile à poser pour de multiples raisons d'où la nécessité de documenter au mieux les différents éléments indicateurs et d'assurer une bonne communication avec l'allergologue qui devra réaliser le bilan étiologique dans un délai optimal.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Anesthésie ; Per-anesthésique ; Anaphylaxie ; Hypersensibilité ; Médicament

Abstract

Background. – Allergic peri-anaesthetic hypersensitivity reactions are rare but can have serious consequences. In Belgium, there are currently no published epidemiological papers on this subject. The aim of this paper is to describe the experience of a Belgian university hospital where patients were examined after suspected allergic peri-anaesthetic reaction.

Methods. – We retrospectively analysed the medical files of 31 patients consulting the same allergist at the cliniques universitaires Saint-Luc in Brussels between 2012 and 2015 in a context of suspected peri-anaesthetic allergic reaction. Data were collected from the pre-anaesthesia and allergology consultation files as well as the anaesthesia reports and medico-surgical reports.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Francoise.Pirson@uclouvain.be (F. Pirson).

Results. – Twenty-one patients (67.7%) developed an allergic peri-anesthetic hypersensitivity reaction to a substance used during anaesthesia. Most reactions (95%) were IgE-mediated and the majority were severe. The substances most frequently incriminated were rocuronium, cefazolin, latex and chlorhexidine. Cross-sensitivities were documented for neuromuscular blocking agents and cephalosporins. This work highlights certain dysfunctions that constitute a source of error in diagnosis.

Conclusion. – The results are similar to those of other studies. The diagnosis of peri-anaesthetic allergic hypersensitivity is difficult to establish for several reasons, and it is thus important to make as accurate a record as possible of the various indicators and ensure good communication with the allergy specialist, who must prepare an etymological report as early as possible.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy; Anaesthesia; Peri-anaesthetic; Anaphylaxis; Hypersensitivity; Drug

1. Introduction

L'incidence des accidents d'hypersensibilité allergique per-anesthésique (HSAPA) varie de 1/3500 à 1/20 000 anesthésies selon les pays [1–6]. Cela représente 9 à 19 % des complications opératoires [1,5]. Le taux de décès varie de 1,4 à 9 % selon les études. Même si ces accidents restent des événements rares, la morbidité peut être importante [4–9]. Dans la population adulte, les femmes sont plus concernées par ces accidents. Il n'y a pas de différence entre les 2 sexes au niveau de la population pédiatrique [1,3].

Dans une étude française portant sur 2516 patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité per-anesthésique (HSPA) entre 1997 et 2004, 72 % des réactions observées dans la population adulte relèvent d'une hypersensibilité IgE-médiée [3]. Les 28 % restants sont dus à un mécanisme d'hypersensibilité allergique non-IgE-médié ou à une hypersensibilité non immunologique. Parmi les enfants, 46 % des réactions d'hypersensibilité sont de nature IgE-médiée. Toujours dans cette étude, les manifestations cliniques d'HSAPA IgE-médiée sont avant tout cardiovasculaires (80 % des cas), cutanées (70 %) et respiratoires (41 %). Lorsque l'hypersensibilité n'est pas IgE-médiée, les manifestations sont le plus souvent cutanées (95 %) puis cardiovasculaires (84 %) et plus rarement respiratoires (19 %).

Si des données épidémiologiques sont disponibles dans plusieurs pays, ce n'est pas le cas en Belgique. Il n'y a pas non plus de registre national.

Nous proposons de rapporter l'expérience d'un hôpital universitaire belge basée sur une surveillance de patients qui ont consulté le même allergologue entre 2012 et 2015 pour bilan de réaction suspecte d'HSPA.

2. Méthodes et critères d'inclusion

Il s'agit d'un travail rétrospectif portant sur l'examen des dossiers de tous les patients (sans limite d'âge) qui ont consulté le même allergologue (pour assurer la reproductibilité des pratiques d'investigation) entre le 1/1/2012 et 31/12/2015 soit une période de 4 ans aux cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) à Bruxelles. Les patients inclus ont présenté leur accident soit aux CUSL soit à l'extérieur au cours d'une intervention médico-chirurgicale qui nécessitait une sédation, une anesthésie

locale, loco-régionale ou générale et la présence d'un anesthésiste.

Les éléments du dossier pris en compte sont :

- délai écoulé entre le moment de la survenue de la réaction suspecte et la date de la consultation allergologique ;
- anamnèse de l'allergologue (antécédents, allergies connues, facteurs de risque, médicaments, poids et taille) ;
- courrier de l'anesthésiste ou médecin justifiant le bilan (aux CUSL, un document de liaison était mis à disposition des anesthésistes depuis 2006 pour rapporter les circonstances de l'accident suspect et ainsi introduire la consultation allergologique) ;
- document de consultation anesthésique préopératoire si disponible ;
- rapport d'anesthésie (séquence des administrations médicamenteuses, assistance ventilatoire, désinfection, moment du geste chirurgical, mise en place de sonde ou cathéter, produit de contraste, chronologie des événements et des manifestations, modifications des paramètres hémodynamiques et respiratoires, nature des traitements administrés et réponses aux traitements, modification du déroulement de l'intervention...) ;
- résultats des tests allergiques cutanés à lecture immédiate – prick et intradermoréactions (IDR) – et retardées (IDR et patch-tests) ;
- résultats des tests in vitro (IgE_{tot} , IgE_{sp} , IgE composants allergéniques, tryptasémie ainsi qu'un test d'activation des basophiles réalisé de manière exceptionnelle) ;
- résultats de tests de provocation ou réintroduction ;
- rapport avec les conclusions et recommandations de l'allergologue.

Ce travail a reçu l'accord du Comité d'éthique hospitalo-universitaire (réf CEHF 2015/11 juil 331).

2.1. Définitions

Les termes hypersensibilité allergique (IgE- et non-IgE-médiée), hypersensibilité non allergique sont utilisés conformément à la nomenclature internationale publiée en 2004 par Johansson et al. [10]. L'anaphylaxie correspond à la définition publiée par Sampson et al. en 2006 [11]. La

classification de Ring et Messmer est utilisée pour scorer le niveau de sévérité de l'anaphylaxie [12].

L'obésité est définie par un IMC > 30.

2.2. Tests cutanés allergiques

Ces tests ont été réalisés à distance de la prise d'antihistaminique. Les prick-tests sont réalisés au niveau de la face palmaire des avant-bras, en peau saine, au moyen de lancettes Stallerpoint® (Stallergènes, Antony – France). Les solutions commerciales Stallergènes comportant des extraits de Dermatophagoides Pteronyssinus, Dermatophagoides Farinae, chat, chien, pollen d'aulne, bouleau, noisetier, frêne, 5 graminées, armoise, *Aspergillus* sp, *Alternaria tenuis*, *Cladosporium herbarum* et *Penicillium* sp sont utilisées pour tester la sensibilité aux pneumallergènes. La sensibilité au latex est évaluée en prick-test par les extraits commerciaux Stallergènes et ALK-Abelló (Almere – Pays-Bas) et en prick prick-test avec un test natif (gant latex Gammex®, ansell Cares) en suspension dans le sérum physiologique 0,9 %. Les tests de référence sont réalisés au moyen d'un témoin négatif (solution glycéro-saline) et un témoin positif phosphate de codéine 9 % (Stallergènes).

Les tests médicamenteux en prick et IDR sont réalisés au moyen des formes solubles des médicaments aux concentrations et dilutions recommandées par la SFAR et ENDA/EAACI [4,5,13]. Les prick-tests sont réalisés au niveau de la face palmaire de l'avant-bras et les IDR au niveau de la face antéro-externe des bras avec les dilutions sériées des médicaments. Un volume de 0,02 mL est injecté au moyen d'une seringue hypodermique de 1 mL munie d'une aiguille 25G Microlance®. Le témoin négatif est un volume identique de sérum physiologique phénolé stérile (Stallergènes, utilisé pour diluer les médicaments à tester).

La lecture des prick et IDR est effectuée après 15–20 min pour la lecture immédiate. Une lecture retardée est effectuée après 48–72 h lorsqu'un mécanisme non-IgE-médié est suspecté.

Le prick-test témoin positif doit nécessairement induire une papule d'au moins 3 mm de diamètre maximal. Le prick-test avec la solution testée est positif si le diamètre maximal de la papule est > 3 mm au-dessus du diamètre maximal de la papule du témoin négatif. Une IDR est positive si le diamètre maximal de la papule est > 3 mm du diamètre maximal du témoin négatif.

Les patch-tests sont réalisés pour l'exploration de mécanisme d'hypersensibilité allergique retardée avec l'application de Finn Chambers® on Scanpor avec des cupules en aluminium de 8 mm de diamètre (DERMAT Medical Supplies sa, Heverlee, Belgique) au niveau dorsal. Les concentrations et véhicules utilisés sont ceux recommandés dans la littérature en fonction de la nature du médicament testé. La réponse est évaluée selon le score de l'ICDRG.

2.3. Dosage des IgE

Les dosages d'IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes et composants allergéniques, lorsqu'ils sont disponibles, sont réalisés par la technique du CAPtest (ImmunoCAP®, Thermo

Fischer Scientific, Phadia). Un taux > 0,35 KU/L est considéré positif.

2.4. Dosage de la tryptasémie

Cette analyse est effectuée par la technique ImmunoCAP®. Une différence entre la valeur de base et la valeur maximale de tryptase > 20 % de la valeur de base + 2 µg/L est considérée comme significative [14]. Cependant, un taux normal n'exclut pas une anaphylaxie [1,5,15,16].

Les tests cutanés à lecture immédiate et les tests biologiques sont la traduction d'une sensibilisation IgE-médiée et viennent confirmer le diagnostic d'hypersensibilité allergique immédiate évoqué par l'anamnèse. Les tests cutanés à lecture retardée sont utilisés pour confirmer une suspicion d'hypersensibilité allergique retardée. Lorsqu'un doute diagnostique persiste, certains patients sont soumis à un test de provocation/réintroduction (pouvant s'étaler sur 3 jours). Le test d'activation des basophiles non disponible en routine n'est réalisé que de manière exceptionnelle.

2.5. Analyses statistiques

Lorsque le nombre de données permet une analyse statistique, la comparaison des distributions d'une variable qualitative dans 2 populations est réalisée par le test Chi² ou le test exact de Fisher lorsque $n < 5$ dans un groupe. La comparaison de données paramétriques dans deux populations indépendantes est réalisée au moyen du test t de Student. La différence est significative au $p < 0,05$. Les calculs sont effectués au moyen du logiciel StatEl®, version 3.0 (ad Sciences, Paris – France).

3. Résultats

Sur la période prédéfinie de 4 ans, 31 patients ont rencontré l'allergologue pour bilan de suspicion d'HSPA. Pour 23 d'entre eux, la réaction était survenue au cours d'une intervention médico-chirurgicale au sein des CUSL (182 241 anesthésies y ont été réalisées durant la période investiguée ; il y a eu 52 observations de réaction suspecte d'hypersensibilité dont les 23 patients inclus dans cette étude). Pour les 8 autres, l'intervention s'était déroulée dans un autre hôpital. Les données démographiques, les comorbidités et les antécédents sont repris dans le Tableau 1. Quatre enfants de moins de 16 ans font partie de la population étudiée. Il n'y a pas de différence d'âge ($p < 0,28$) ni de répartition du sexe ($p < 0,58$) entre les patients du groupe avec HSAPA et les patients sans HSAPA.

La preuve d'un antécédent d'hypersensibilité médicamenteuse n'a pas toujours été apportée avant l'intervention. Les hypersensibilités alimentaires rapportées avaient été documentées par la réalisation de tests allergiques cutanés et/ou les dosages d'IgE spécifiques.

Sur les 31 patients, 19 (61 %) ont un dossier complet incluant le rapport pré- et per-anesthésique (dont 18/23 soit 78 % aux CUSL et seulement 1/8 à l'extérieur soit 34,8 %). Aux CUSL, le fichier spécifique à remplir par l'anesthésiste après l'observation

Tableau 1

Données démographiques, antécédents et comorbidités des populations étudiées.

Données démographiques	Population totale $n = 31$	Hypersensibilité allergique type I $n = 20$	Autre mécanisme $n = 11$	$p^{b,c}$
Âge (années)	41,7 [2–80,2]	45,1 [2–80,2]	35,7 [8,5–74]	
Sexe masculin $n/\hat{\text{Age}} \text{ moyen}^{[a]}$	12/46,7 [10,3–76]	8/47,5 [10,3–76]	4/45,8 [16,5–68]	
Sexe féminin $n/\hat{\text{Age}} \text{ moyen}^{[a]}$	19/38,5 [2–80,2]	12/44,4 [2–80,2]	7/30 [8,5–74]	
				p
Antécédents				
Anesthésie générale ≥ 1	29	20	9	$<0,12$
Allergie médicamenteuse	8	6	2	$<0,68$
Asthme	6	4	2	<1
Rhinite	4	0	4	$<0,01$
Accident per-anesthésique	4	2	2	<1
Dermatite atopique	4	1	3	$<0,12$
Allergie alimentaire	3	2	1	<1
Allergie au latex	1	1	0	<1
Spina bifida multi-opérée	1	1	0	<1
Comorbidités				
Hypertension artérielle	8	5	3	<1
Prise de β -bloquants	8	5	3	<1
IEC ou sartan	7	5	2	<1
Tabagisme actif	7	3	4	$<0,21$
Cardiopathie ischémique	5	3	2	<1
Obésité	7	6	1	$<0,37$

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion.

^a Valeurs extrêmes.

^b Test de comparaison de moyennes de 2 séries indépendantes par le test t de Student.

^c Test de comparaison d'un caractère qualitatif χ^2 et test exact de Fisher.

d'une suspicion d'hypersensibilité per-anesthésique était présent 8 fois sur 23 seulement (34,8 %). Les éléments séparés sont toutefois retrouvés dans le dossier médical informatisé du patient pour les 10 autres patients.

Le délai écoulé entre le moment de la réaction et la date de la consultation allergologique est en moyenne de 22,84 mois (1–192) mais il est plus court lorsque l'accident est survenu aux CUSL avec une moyenne de 7,74 mois (1–49,5 mois).

La distribution des 31 interventions réalisées sous anesthésie et pour lesquelles des réactions suspectes d'hypersensibilité ont été rapportées est reprise sur la Fig. 1. Les plus fréquentes sont de type cardiovasculaire ($n = 8$; 26 %) puis de type uro/gynécologique ($n = 5$; 16 %).

Pour un patient, il n'y a aucune trace d'utilisation de désinfectant par l'anesthésiste. Pour les 30 autres patients, le rapport d'anesthésie ne précise pas la nature du/des désinfectant(s) utilisé(s) dans 19 cas. Des cathéters ou sondes ont été mis en place chez 30 patients. Parmi ceux-ci, tous ont eu une voie périphérique ($n = 30$; 96,7 % de la population globale), dans 6 cas (19,3 %) il y a eu mise en place d'une ligne artérielle, une voie centrale 4 fois (13,3 %), une circulation extra-corporelle 3 fois ($n = 9,6$ %), > 1 cathéter d'angiographie 2 fois (6,4 %) et une sonde vésicale 1 $\times$ (3,2 %). Le rapport précise la mise en place d'une sonde gastrique pour un patient et une sonde non identifiée pour un autre. Dix-sept patients (54,8 %) ont été placés sous assistance ventilatoire invasive via un tube endotrachéal et 9 autres ont eu une assistance non invasive via masque facial ou laryngé avant la survenue de l'accident per-anesthésique.

Parmi les 31 dossiers, 2 précisent l'utilisation de produit de contraste iodé qui était chaque fois l'Iodixanol (Visipaque®).

Quatre patients ont été exposés au latex de manière certaine. Pour 6 autres, aucune information n'est disponible. Pour les patients traités aux CUSL à partir du 1/1/2011, il n'y avait plus de latex dans les gants à usage unique stériles et non-stériles, matériel de ventilation assistée, sondes urinaires, seringues, trousses à perfusion et ceci dans l'ensemble de l'hôpital.

Le moment où sont enregistrés les premiers signes d'hypersensibilité par rapport au déroulement de l'anesthésie et de l'intervention est connu 30 fois sur 31. Pour 16 d'entre eux, les manifestations sont apparues en cours ou juste à la fin de l'induction de l'anesthésie (avant le geste chirurgical). Sept patients ont présenté les signes suspects durant la phase d'entretien de l'anesthésie. Pour les 7 autres, l'accident est survenu après la fin de l'anesthésie (4 en salle de réveil, 2 en chambre au retour de salle et 1 aux soins intensifs lors de la surveillance post-opératoire) (Fig. 2).

Le Tableau 2 détaille la sévérité des réactions allergiques présentées par les patients selon la classification de Ring et Messmer ainsi que la fréquence des différents symptômes rencontrés lors de l'incident per-anesthésique. Lorsque, au terme du bilan, le mécanisme de la réaction per-anesthésique s'avère être allergique IgE-médié, la sévérité de la réaction est plus sévère ($p < 0,028$ pour la comparaison des réactions de grade I et II, d'une part, et les réactions de grade III et IV, d'autre part). Le patient victime de la réaction de grade IV, survenue pendant l'induction, a gardé des séquelles de l'accident (cécité totale,

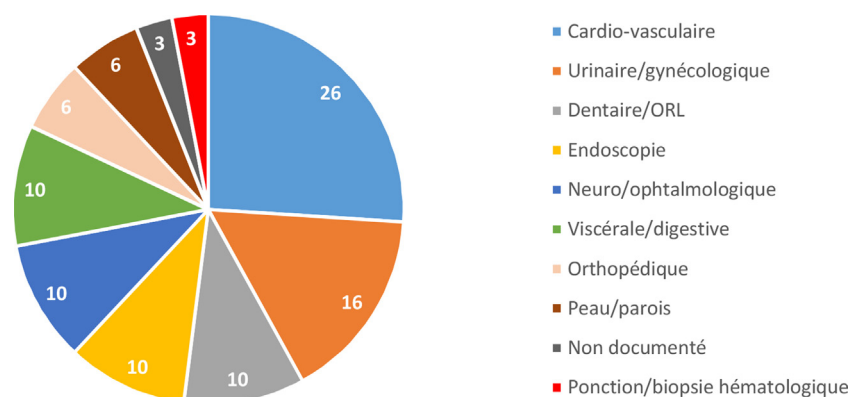


Fig. 1. Distribution des interventions associées à un accident per-anesthésique suspect d'hypersensibilité (%). Les interventions ($n=31$) au cours desquelles une réaction suspecte d'hypersensibilité allergénique a été enregistrée sont le plus souvent cardiovasculaires puis uro/gynécologiques.

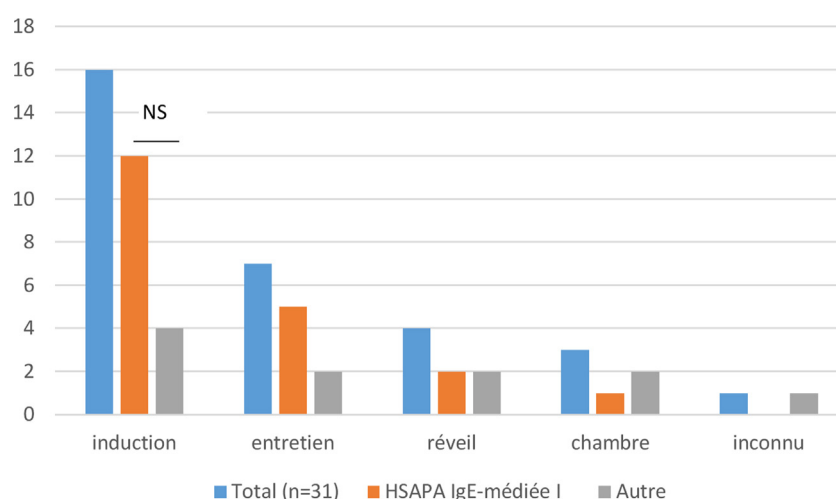


Fig. 2. Distribution du moment de survenue des manifestations d'hypersensibilité per-anesthésiques pour la population étudiée ($n=31$), le groupe des patients avec une réaction IgE-médiée ($n=20$) et les autres ($n=11$). La phase d'induction est le moment le plus critique pour la survenue d'une réaction per-anesthésique que le mécanisme soit une allergie IgE-médiée ou autre. Il n'y a toutefois pas de différence significative de la distribution du risque en fonction du mécanisme (Chi², $p < 0,21$).

troubles mnésiques puis profonde dépression et finalement suicide un an plus tard malgré la prise en charge psychologique).

Les symptômes présentés par les 31 patients au moment de l'incident sont repris dans le [Tableau 2](#) en fonction du mécanisme en cause. Lorsqu'il est allergique de type I, les symptômes sont par ordre décroissant cardiovasculaires (67,7 %), cutanés (61,2 %) et respiratoires (58 %).

Pour seize cas, l'accident a été traité et l'intervention s'est déroulée comme prévue initialement. Dans 4 cas, malgré le traitement de la réaction, le déroulement de l'intervention a été modifié et, dans deux cas, l'intervention a été interrompue et postposée dont 1 avec transfert immédiat du patient aux soins intensifs.

L'anamnèse détaillée de l'allergologue est retrouvée dans les 31 dossiers. Les tests cutanés aux pneumallergènes ont été réalisés chez 29 patients dont 12 sont atopiques puisqu'ils ont > 1 test positif(s). Parmi ceux-ci, 8 ont eu une réaction per-anesthésique due à une hypersensibilité allergique.

Les tests cutanés et/ou biologiques au latex étaient positifs chez 6 patients : 3 d'entre eux avaient les 3 tests cutanés et

les IgE_{sp} positifs pour le latex et concordants avec l'histoire et l'exposition. Pour les 3 autres, le diagnostic d'accident per-anesthésique par allergie au latex n'a pas été retenu : soit il y avait discordance entre les tests cutanés et tests biologiques soit il n'y avait pas eu d'exposition au latex durant l'intervention.

Parmi les 31 patients inclus, 30 ont réalisé les tests cutanés médicamenteux (1 patiente enceinte ne s'est pas présentée après l'accouchement ; cependant, son allergie au latex a bien été documentée au moment de la consultation). Vingt et un (70 %) ont eu au moins un test cutané positif ou suspect.

En moyenne, ces 30 patients ont réalisé des tests cutanés à lecture immédiate vis-à-vis de 5,8 familles médicamenteuses différentes [1 à 10] dont les anesthésiques intraveineux ($n=26$), les désinfectants ($n=30$), les morphiniques ($n=23$), les anesthésiques locaux ($n=21$) et les curares ($n=21$). Des tests à lecture retardée (patch et/ou IDR) ont été réalisés chez 4 patients dont 1 s'est avéré positif pour le macrogol 3350. Les tests sont positifs pour une seule substance chez 14 patients et sont positifs pour plusieurs substances chez 7 patients. Pour quatre des 7 patients, les substances positives appartiennent à

Tableau 2

Sévérité de la réaction suspecte d'hypersensibilité selon la classification de Ring et Messmer et symptômes observés chez les patients avec hypersensibilité IgE-médiée ($n = 20^a$) et les patients dont la réaction relève d'un autre mécanisme ($n = 11$).

	Réaction IgE-médiée $n = 20$	Autre mécanisme $n = 11$
	<i>Classification selon Ring et Messmer</i>	
Grade I	3	4
Grade II	1	2
Grade III	14	3
Grade IV	1	0
Non classifiable	1	2
	<i>Symptômes</i>	
Hypotension	16	4
Avec chute de la pression systolique de $< 30\%$	1	0
Avec chute de la pression systolique de $> 30\%$	13	0
Sans valeurs disponibles	2	4
Rash cutané et/ou urticaire	11	8
Dont signe cutané isolé	2	2
Désaturation ($> 10\%$ de la saturation initiale)	10	7
Bronchospasme	8	4
Dont bronchospasme isolé	1	0
Troubles électrocardiographiques	6	3
Dont tachycardie	5	3
Dont troubles de la conduction	1	0
Œdème de la peau ou des muqueuses	4	2
Encombrement bronchique et/ou toux	1	1
Arrêt cardio-respiratoire	1	0
Aucune information sur les symptômes	1	0

Les réactions cliniques de sévérité grade III et IV sont statistiquement plus fréquentes dans le groupe où le mécanisme de la réaction est allergique IgE-médiée ($p < 0,028$). Les manifestations cardio-circulatoires dominent le tableau clinique dans le groupe avec mécanisme allergique (hypotension : $p < 0,005$) – Comparaisons de paramètres qualitatifs 2×2 par test exact de Fisher.

^a Un patient n'a pas réalisé son bilan allergique médicamenteux mais est allergique au latex.

la même famille médicamenteuse (recherche de sensibilisation croisée). Les familles médicamenteuses et substances pour lesquelles les tests cutanés sont le plus souvent positifs sont les antibiotiques ($n = 6$ soit 30%), les curares ($n = 4$ soit 20%) puis la chlorhexidine et le latex, chacun pour 15% (Fig. 3).

Concernant le bilan allergique biologique, le taux moyen d'IgE totales était de $240,54 [6-3092]$ KU/L. En moyenne, $4,83$ dosages d'IgE ont été réalisés par patient. Le dosage s'avère

utile pour confirmer le diagnostic d'allergie au latex ou à la gélatine et α Gal. Il est par contre peu sensible pour la chlorhexidine, les antibiotiques, les curares, la protamine dans la population étudiée (résultats non montrés).

Un prélèvement sanguin a été effectué au moment de l'accident pour le dosage de la tryptase sérique chez 18 patients. Il n'y a jamais eu deux prélèvements successifs en phase aiguë dans la population étudiée. Il n'y a pas eu de prélèvement

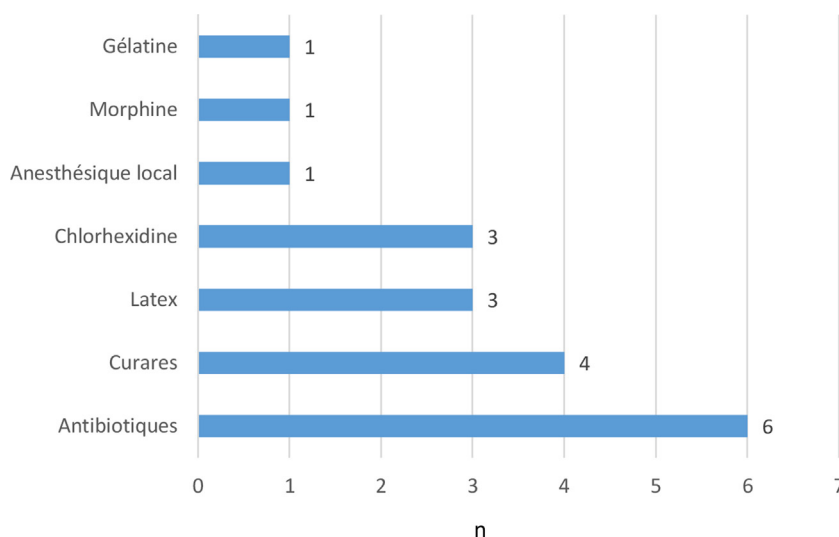


Fig. 3. Familles médicamenteuses et substances impliquées dans les réactions d'hypersensibilité allergique IgE-médiée diagnostiquées chez 20 patients*. * 1 patient n'a pas réalisé les tests cutanés médicamenteux mais a une allergie de type I au latex.

en phase aiguë chez 12 patients et le dossier d'une patiente ne mentionne rien à propos d'un dosage de tryptase, ni lors de l'accident, ni lors du bilan. Le délai moyen entre les premiers symptômes et le prélèvement de tryptase au moment de l'accident était de 164,6 minutes (2 h 45). Les résultats de ces prélèvements immédiats révèlent 6 taux de tryptase égaux ou supérieurs à 13,5 µg/L [14,2–120] (donc supérieurs aux normes) dont 5 chez des patients confirmés allergiques par la suite. Trois de ces patients avaient un taux supérieur à 25 µg/L lorsque la tryptase a été dosée entre 55 et 90 minutes suivant les symptômes. Pour 14 patients, l'allergologue a dosé la tryptase basale lors du bilan allergologique et le taux basal est dans les normes pour la totalité de ces patients.

Suite aux tests effectués en consultation allergologique, un diagnostic d'HSAPA a été posé chez 21 patients (67,7 %) dont 20 de type immédiat et 1 de type retardé. Pour 4 des 20 patients, une hypersensibilité supplémentaire à une autre substance est suspectée mais non prouvée. Les raisons de doute diagnostique, lors d'une symptomatologie évocatrice d'une hypersensibilité, sont les suivantes :

- tests cutanés positifs seulement pour des concentrations maximales des IDR sans augmentation de la tryptasémie ;
- test cutané à la limite de la positivité (augmentation du diamètre de la papule de l'IDR atteignant presque 3 mm) pour une substance hautement suspectée comme coupable de l'incident per-anesthésique ;
- tests cutanés négatifs mais tryptasémie positive au moment de l'accident ;
- tests cutanés et biologiques négatifs mais long délai entre la réaction et la réalisation du bilan ;
- bilan réalisé déjà très lourd pour le patient et alternatives trouvées pour remplacer la ou les substances suspectées ou en cause ;
- la signification immunologique limitée des tests allergiques pour certaines substances histamino-libératrices dont la kétamine.

Pour certains patients, des tests complémentaires ont été proposés tels que :

- un contrôle des tests cutanés 4 à 6 semaines après le premier rendez-vous (3 patients). Ces patients ne se sont jamais présentés pour réaliser ces tests complémentaires ;
- un test d'activation des basophiles in vitro (1 patient dont le résultat fut négatif) ;
- un test de provocation (9 patients), négatif pour tous ces patients.

Les substances principalement incriminées lorsque le bilan allergologique plaide en faveur d'une HSAPA sont le rocuronium, la chlorhexidine, le latex et la céfazoline. Pour les 3 enfants dont le diagnostic d'hypersensibilité allergique a été retenu, la chlorhexidine est mise en cause 2 fois et la protamine 1 fois.

Pour ces 20 patients victimes d'une hypersensibilité allergique IgE-médiée, 5 ont subi une intervention cardiovasculaire.

Pour 12 (60 %) d'entre eux, l'accident d'hypersensibilité est survenu en cours ou juste à la fin de l'induction alors qu'il est survenu en cours d'entretien de l'anesthésie pour 5 et après la fin de l'anesthésie chez 3 (Fig. 2). La sévérité de l'anaphylaxie était de grade III pour 14 de ces 20 patients. Dans notre population, le mécanisme en cause n'influence pas de manière significative le moment de survenue de la réaction (χ^2 , $p < 0,21$).

Des recommandations d'éviction médicamenteuse ont été formulées pour les 20 patients (alerte médicale et carte d'hypersensibilité allergique). Pour les 10 patients testés et pour lesquels un mécanisme d'hypersensibilité allergique n'a pas été retenu formellement, 6 conservent un doute diagnostique et font l'objet d'une alerte médicale dans le dossier médical informatisé.

4. Discussion

Entre 2012 et 2015 aux CUSL, l'incidence des HSAPA est de l'ordre de 1/14 000 anesthésies, valeur concordant avec l'incidence retrouvée dans la littérature [1–6]. Toutefois, le nombre de suspicion de réaction d'hypersensibilité aux CUSL est quasi deux fois plus élevé que le nombre de patients ayant effectivement consulté un allergologue au sein de l'établissement ce qui laisse penser que l'incidence est probablement sous-estimée (sous réserve que la preuve de réalisation d'un bilan allergologique à l'extérieur n'ait pu être démontrée). Durant cette période, on relève une réaction de grade IV et 14 réactions de grade III lorsque le mécanisme en cause est IgE-médié avec une morbidité réelle. Ceci est conforme aux données de la littérature [16,17]. Les réactions sont majoritairement dues à une HSAPA (67,7 % des cas) avec le plus souvent un mécanisme IgE-médié (95,2 %). Les symptômes d'HSAPA sont ceux rapportés par les autres auteurs [3,15–17].

Les recommandations de bonne pratique publiées [15,16] pour améliorer la qualité du bilan post-réaction per-anesthésique n'ont pas été totalement respectées. On constate en effet :

- long délai écoulé entre la réaction et le bilan allergologique (et encore plus pour les patients venant de l'extérieur) ;
- informations transmises à l'allergologue trop souvent incomplètes. Ceci est davantage marqué pour les patients ayant subi leur accident per-anesthésique dans une autre institution (rapport d'anesthésie inexistant ou non transmis, chronologie des événements non détaillées, relevé partiel des médicaments administrés, nature des désinfectants non précisée, exposition au latex non précisée, nature et moment d'utilisation du produit de contraste). Il faut toutefois noter que même en interne, là où des facilités d'échange ont été mises en place bien avant ce travail rétrospectif, elles ne sont utilisées que dans 34,8 % des cas. C'est donc le travail de recherche de l'allergologue qui permet de réunir les informations utiles mais possiblement partielles. Malgré cela, il est raisonnable de penser que la mise en place de sonde vésicale, d'injection de produit de contraste a largement été sous-estimée quand on voit la proportion d'interventions cardiaques et uro-gynécologiques concernées.

Les interventions cardiaques se confirment être des interventions à risque accru d'accident d'hypersensibilité per-anesthésique et le moment le plus critique reste l'induction ce qui vient appuyer les résultats d'autres études [19–23]. Le plus souvent, les interventions programmées sont poursuivies après prise en charge de la réaction d'hypersensibilité même si cela impose une modification de la programmation/réalisation des actes opératoires suivants surtout dans les hôpitaux où le taux d'occupation des salles du quartier opératoire et autres salles d'examen invasifs est élevé. Les manifestations cliniques sont d'autant plus sévères (grade III dans 70 %) que le mécanisme en cause est allergique IgE-médié et ceci reste conforme aux données de la littérature [2,3]. Nous n'avons pas relevé de prédominance féminine dans les HSAPA mais sans doute parce que les effectifs sont trop limités.

L'incidence d'accidents par hypersensibilité allergique au latex est moindre dans notre population et ceci en grande partie suite à la réduction de l'exposition au latex au sein des CUSL. Un seul patient sur 23 a été effectivement opéré avant l'entrée en vigueur des mesures d'éviction du latex dans l'institution. Néanmoins, 2 des trois patients qui ont présenté une réaction par allergie au latex ont pourtant été opérés aux CUSL après l'entrée en vigueur des mesures d'éviction systématique, ce qui rappelle que l'éviction n'est pas absolue (cathéter à ballonnet, lame de drainage, certains trocarts de laparoscopie...) et que la sensibilisation au latex doit toujours être recherchée dans le bilan allergologique.

Des informations précieuses pour l'allergologue restent parfois introuvables dans le dossier médical ou le rapport d'accident transmis par l'anesthésiste. En particulier, le nom des désinfectants utilisés par l'anesthésiste ou le personnel de salle. De même, l'utilisation d'un produit de contraste ou d'un produit de rinçage de cavité passe souvent inaperçue sur le rapport d'anesthésie parce que l'anesthésiste estime que cette information n'est pas de son ressort. Cependant, il est le seul à pouvoir positionner cette utilisation sur la ligne du temps de l'anesthésie et de l'intervention et c'est indispensable pour valider la pertinence d'un test allergique positif. C'est pour cette raison que les tests cutanés à la chlorhexidine sont réalisés systématiquement maintenant et que la pertinence d'un test positif est a posteriori établie en interrogeant l'anesthésiste, le médecin qui réalise l'intervention ainsi que les infirmiers de salle. L'incidence des réactions d'HSAPA par sensibilisation à la chlorhexidine est la 3^e cause de réaction durant la période étudiée. Il ne faut pas non plus oublier de tester systématiquement les IgE spécifiques pour l'oxyde d'éthylène, la chlorhexidine et le formaldéhyde lors du bilan allergologique même si l'incidence de l'hypersensibilité est nettement plus faible.

Entre 2012 et 2015, le dosage de tryptase en phase aiguë (< 1 h après le début des symptômes) a été trop souvent oublié sans compter l'absence systématique du second prélèvement 2–3 h après le début des manifestations et ceci pour plusieurs raisons : méconnaissance de l'intérêt, intervention terminée et patient confié à d'autres prestataires sans ordre transmis, oubli de prélever le second prélèvement pourtant prescrit et, pire encore, non transmission au laboratoire du tube de sang pourtant prélevé. Dans 38,7 % des cas, il n'y a pas eu de prélèvement à distance

pour établir la valeur de base et rechercher une éventuelle mastocytose prédisposante. Il faut donc revoir l'attitude en phase aiguë et à distance puisque nos résultats démontrent que 5×/6, lorsque le dosage de tryptase est augmenté en phase aiguë, il est bien associé à un mécanisme d'hypersensibilité IgE-médiée [18].

Les tests cutanés à lecture immédiate et plus rarement à lecture retardée restent la clé de voûte du bilan et du diagnostic. Ces tests sont lourds (en particulier pour les enfants) puisque plusieurs familles médicamenteuses sont investiguées simultanément et ces tests sont parfois suivis de recherche de sensibilisation croisée ou de test de réintroduction. C'est une procédure qui peut ainsi s'étaler sur plusieurs semaines au risque de perdre le patient de vue. Le délai de réalisation est capital : nous voyons que même au sein d'une institution universitaire le délai peut dépasser 6 mois et la cause est le retard mis par le patient pour la prise de rendez-vous et non la non-disponibilité de l'allergologue. Certains, les plus tardifs, prennent finalement rendez-vous parce qu'ils n'ont pu subir une nouvelle anesthésie.

Dans notre population, la première cause d'hypersensibilité allergique est représentée par le groupe des antibiotiques (dont la céfazoline 3 fois sur 6) puis les curares (dont le rocuronium 4 fois sur 4) et le latex et la chlorhexidine à parts égales. Le risque accru avec le rocuronium est connu [24] et pourtant ce curare reste largement utilisé dans les quartiers opératoires. Ce risque est cependant connu des anesthésistes mais certains justifient l'utilisation du rocuronium par la mise à disposition du sugammadex sodique. Ce podium correspond aux agents étiologiques rapportés dans d'autres études [3,4,6]. Quatre patients sur 19 présentent des sensibilisations croisées au sein d'une même famille thérapeutique (1 entre céphalosporines et 3 entre curares). D'où l'importance de compléter le bilan par la recherche de sensibilisations croisées pour ces familles médicamenteuses [6,25].

Vingt pour cent des patients ayant présenté une hypersensibilité allergique per-anesthésiques étaient traités par β -bloquants ainsi qu'un IEC ou sartan qui sont des facteurs aggravant la réaction allergique [1,4,24,26–28]. Cependant, la différence n'est pas statistiquement significative avec la population ayant présenté une hypersensibilité non allergique (effectifs trop faibles).

Enfin, il est parfois difficile de démontrer le caractère allergique de l'hypersensibilité soit parce que le délai de réalisation du bilan est trop long (faux négatifs in vivo et in vitro), soit parce que le patient ne termine pas le bilan, y compris le test de réintroduction quand c'est faisable. Dans ces cas, notre politique est d'activer une alerte médicale émettant le doute ce qui laisse la possibilité à l'anesthésiste d'éviter l'une ou l'autre substance ou de préparer conjointement avec l'allergologue une nouvelle procédure anesthésique en mettant en œuvre des procédures alternatives si possibles et de réaliser de manière adéquate des prélèvements pour dosages de tryptase.

Ce travail a toutefois permis de mettre en évidence localement différentes lacunes et prévoir des procédures pour améliorer la prise en charge telles que :

- compléter en direct le rapport d'anesthésie avec la signalisation d'événements qui ne dépendent pas nécessairement de l'anesthésiste (réalisation d'un sondage, injection d'un

produit de contraste ou colorant, signalisation d'un geste particulier tel qu'un rinçage de cavité ou introduction d'un cathéter ou prothèse) et assurer les prélèvements pour dosage de tryptase aux moments opportuns ;

- documenter avec plus de précision un rapport d'événement per-anesthésique ;
- prise de contact téléphonique (ou e-mail) anesthésiste-allergologue dès la survenue d'un incident ;
- délivrance immédiate au patient et à sa famille (copie envoyée au médecin traitant) d'un document écrit attestant la survenue d'une réaction per-anesthésique et la nécessité de prendre rendez-vous sans tarder avec un allergologue. C'est celui-ci qui fixe le *timing* du bilan. Si possible, un contact est établi directement entre le patient et l'allergologue dans les suites immédiates de l'accident (personnaliser la relation et surtout prendre le temps de justifier le bilan) ;
- activation d'une alerte transitoire dans le dossier médical du patient qui sera validée ou infirmée après le bilan allergologique ;
- développement en cours d'un logiciel de gestion du dossier médical (TPI²) permettant de retrouver en un seul endroit les détails des interventions de chacun et l'accès aux médicaments utilisés, désinfectants, produits de contraste... durant le geste.

La consultation pré-anesthésique garde toute son importance pour l'évaluation des facteurs de risque et indication de bilan complémentaire préopératoire si nécessaire.

L'impact des mesures d'éviction systématique du latex devra être évalué sur une plus grosse population.

5. Conclusion

La survenue d'un accident suspect d'HSAPA devrait instinctivement activer divers gestes dans la prise en charge aiguë et intensifier des communications entre prestataires de soins dans le décours immédiat mais aussi avec le patient. Celui-ci devrait être rapidement conscientisé et motivé pour réaliser un bilan allergologique dans les meilleurs délais. C'est à ce prix que nous améliorerons la rentabilité diagnostique de la consultation allergologique.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Kannan JA, Bernstein J. Perioperative anaphylaxis: diagnosis, evaluation and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35(2):321–34.
- [2] Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, Hasdenteufel F, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions during anaesthesia. Results from the ninth French survey (2005–2007). *Minerva Anesthesiol* 2012;78:868–78.

- [3] 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.
- [4] Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR). Prévention du risque allergique per-anesthésique. Texte court. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(3):212–22.
- [5] Mertes PM, Malinovsky M, Jouffroy L, the Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst W, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Allergy Clin Immunol* 2011;15(2):91–101.
- [6] Chiriac AM, Demoly P. Allergie et curares. *Presse Med* 2016;45(9):768–73.
- [7] Sheldon J, Philips B. Laboratory investigation of anaphylaxis: not as easy as it seems. *Anaesthesia* 2014;70(1):1–5.
- [8] Mertes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2004;70(5):285–91.
- [9] Tacquard C, Stenger R, Metz-Favre C, Guenard L, Chiriac AM, Malinovsky JM, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie périopératoire. *Rev Fr Allergol* 2017;57(8):539–46.
- [10] Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–6.
- [11] Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391–7.
- [12] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466–9.
- [13] Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EEACI drug allergy interest group position paper. *Allergy* 2013;68:702–12.
- [14] Sprung J, Weingarten TN, Schwartz LB. Presence or absence of elevated acute total serum tryptase by itself is not a definitive marker of an allergic reaction. *Anesthesiology* 2015;122(3):713–4.
- [15] Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas RA. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(3):S483–523.
- [16] Mertes PM, Lambert M, Regnier MA, Guéant-Rodriguez RM, Aimone-Gastin I, Mouton-Faivre C, et al. Quel bilan pratiquer au décours d'un choc anaphylactique périopératoire ? *Rev Fr Allergol* 2009;49:437–42.
- [17] Mertes PM, Karila C, Demoly P, Auroy Y, Ponvert C, Lucas MM, et al. Quelle est la réalité du risque allergique en anesthésie ? Méthodologie de surveillance des événements rares. Classification. Incidence. Aspects cliniques (immédiats et retardés). Morbidité-mortalité. Substances responsables. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(3):223–39.
- [18] Magnan A, Pipet A, Bérard F, Malinovsky JM, Mertes PM. Mécanismes immunologiques de l'allergie per-anesthésique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:240–5.
- [19] Meng J, Rotirotti G, Burdett E, Lubawska JJ. Anaphylaxis during general anaesthesia: experience from a drug allergy centre in the UK. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:281–9.
- [20] Peroni DG, Sansotta N, Bernardini R, Cardinale F, Paravati F, Franceschini F, et al. Perioperative allergy: clinical manifestations. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24(3):69–74.
- [21] Malinovsky JM, Tacquard C, Chiriac AM, Perotin JM, Demoly P, Mertes PM. Actualités sur l'anaphylaxie aux curares. *Rev Fr Allergol* 2017;57(8):547–50.
- [22] 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.
- [23] Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Guéant-Rodriguez RM, et al. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am* 2010;94:761–89.

- [24] Reddy JI, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, Hannam JA, Fitzharris P, Mitchell J. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium. *Anesthesiology* 2015;122(1):39–45.
- [25] Moneret-Vautrin DA. Réactions croisées entre les curares et prédiction de sécurité d'emploi. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21:108–12.
- [26] Galvao VR, Giavina-Bianchi P, Castells M. Perioperative anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:452.
- [27] Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.
- [28] Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Bernard YT, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015;8:32.