

Prévention du risque allergique peranesthésique
Recommandations pour la pratique clinique

Y a-t-il des facteurs favorisant la réaction allergique,
inhérents au terrain, aux médicaments, à la technique d'utilisation ?
Indication du bilan prédictif¹

Are there risk factors of anaphylaxis related to patient factors,
to treatments, and to anaesthetic procedures? How identify the people
at risk for anaphylactoid reactions in anaesthesia?

J.M. Malinovsky ^{a,*}, D. Vervloet ^b, M.C. Laxenaire ^c

^aService d'anesthésie-réanimation chirurgicale, CHU, Hôtel-Dieu, 44093 Nantes cedex 01, France

^bService de pneumologie-allergologie, CHU, hôpital Sainte-Marguerite, 270, bd Sainte-Marguerite, 13270 Marseille, France

^cService d'anesthésie-réanimation chirurgicale, CHU, hôpital central, 29, avenue Maréchal de Lattre-de-Tassigny, CO n° 34, 54035 Nancy cedex, France

POINTS ESSENTIELS

– L'anaphylaxie est une réaction immunologique entre un antigène (l'anesthésique) et un anticorps (IgE le plus souvent) indépendant de la dose d'antigène administrée.

- 60 % des réactions allergiques graves peranesthésiques sont anaphylactiques, et par ordre de fréquence les curares (60 %) et le latex (près de 20 %) sont responsables de ces réactions.
- Les femmes sont plus souvent victimes de réactions anaphylactiques peranesthésiques que les hommes ou les enfants.
- Un accident allergique peranesthésique antérieur est un facteur de risque d'anaphylaxie avec un anesthésique de même classe pharmacologique et de même structure chimique possédant une antigénicité croisée.
- Différents facteurs considérés isolément ne sont pas des facteurs de risque d'anaphylaxie (atopie, allergie médicamenteuse ou alimentaire).
- La prise au long cours de β -bloquants, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont des facteurs aggravant les réactions anaphylactiques. À un moindre degré, la prise d'antihistaminiques de type H₂, pour la prévention des effets histaminolibérateurs des anesthésiques, peut induire des chocs anaphylactiques.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jmmalinovsky@chu-nantes.fr (J.M. Malinovsky).

¹ Cet article a fait l'objet d'une première publication dans Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 (Suppl 1) : 129–150.

- L'allergie médicamenteuse peranesthésique :

Les curares sont le plus souvent responsables de l'anaphylaxie, car ils possèdent deux épitopes (sites de liaison avec les IgE localisées en surface des mastocytes et des basophiles). Les molécules linéaires, comme le suxaméthonium (plus flexibles), induisent davantage d'anaphylaxie que les autres. Actuellement et compte tenu des indications de chacun d'entre eux, le suxaméthonium, le vécuronium, l'atracurium et surtout le rocuronium sont les principaux curares responsables d'anaphylaxie. Il existe dans 70 % des cas une allergie croisée entre les différents curares (mêmes épitopes). Des cas d'allergies doubles (curare-hypnotique, curare-morphinique ou curare-latex) ont été rapportés.

Les hypnotiques sont rarement responsables d'anaphylaxie. Le propofol peut induire des réactions anaphylactiques, mais souvent administré conjointement à un curare.

Les morphinomimétiques sont rarement responsables d'anaphylaxie.

L'allergie aux anesthésiques locaux est exceptionnelle. Une injection intravasculaire d'une solution avec vasoconstricteur ou une allergie au latex doivent être suspectées en cas de « réactions » après anesthésie dentaire.

L'allergie à la pénicilline est la plus fréquente des allergies aux antibiotiques. Il existe une allergie croisée entre les pénicillines et les β -lactamines.

Les solutés de remplissage à base des dérivés de l'amidon sont les solutions induisant la moins d'anaphylaxie, les gélâtines et les albumines.

- L'allergie au latex est de plus en plus fréquente. Elle est le facteur le plus important d'allergie chez l'enfant pendant une intervention. Les enfants atteints de malformations urinaires ou de spina bifida et opérés plus de cinq fois ont un risque élevé d'allergie au latex. Chez l'adulte, une exposition répétée au latex chez un atopique représente un facteur de sensibilisation élevé. Une allergie alimentaire associée (avocat et banane, par exemple) ou un terrain atopique sont souvent retrouvés.

- L'allergie vraie aux produits de contraste est exceptionnelle.

- L'histaminolibération non-spécifique est dépendante de l'agent anesthésique considéré, de la concentration et de la vitesse d'injection des solutions.

- L'atracurium et le mivacurium sont histaminolibérateurs, en revanche le rocuronium et le cisatracurium le sont peu. L'histaminolibération est majorée en cas d'injection rapide et de solutions concentrées.

- Le thiopental est l'hypnotique intraveineux entraînant le plus d'histaminolibération non-spécifique.

- La morphine, et la péthidine induisent une histaminolibération responsable d'hypotensions artérielles.

- L'histaminolibération est plus fréquente lors de l'anesthésie générale que lors de l'anesthésie locorégionale.

- Bilan prédictif

- Le bilan allergologique doit permettre de prévenir une anaphylaxie anesthésique. Le dépistage systématique de tout patient avant une anesthésie n'est pas réalisable. Le bilan sera réalisé par un allergologue sur les indications de l'anesthésiste après la consultation préanesthésique. Il est impératif de décrire les événements, les produits injectés et le temps d'apparition des signes après les injections.

- En cas d'accidents peranesthésique préalables lors d'une anesthésie générale le bilan sera réalisé par des moyens diagnostiques tels que : des tests cutanés et/ou une recherche d'IgE-spécifiques et/ou des tests d'histaminolibération. L'allergologue devra explorer tous les anesthésiques utilisables pour la nouvelle anesthésie et le latex. La positivité des tests allergologiques est retrouvée pendant de très nombreuses années. Une recherche de l'agent responsable d'anaphylaxie peropératoire doit être réalisée avant une nouvelle anesthésie. Il faut rechercher les allergies croisées entre curares.

- Pour les patients n'ayant pas eu de réactions allergiques peranesthésiques antérieures, seuls les enfants atteints de malformations urinaires graves, ou de spina bifida et opérés de multiples fois (plus de 5) doivent être testés.

Une proposition d'éviction du latex dans l'environnement anesthésique peut être proposée pour diminuer l'exposition des personnels soignants au latex, diminuer la sensibilisation des patients opérés et éviter l'anaphylaxie chez les patients déjà sensibilisés.

La recherche bibliographique a été faite dans trois bases de données (Medline, Pascal et Excerpta Medica) à partir des mots clés suivants : *anaphylaxis* et *latex allergy*, croisés avec *risk factor* et *prevalence* (en mots clés MeSH ou *Medical Subject Heading* ou en texte), restreinte aux articles relatifs à l'homme, en langue anglaise ou française et à partir de l'année 1990. Ont été exclus les revues générales, les chapitres de livres, et les mises au point n'apportant pas de données chiffrées. Au total, sur les 752 références analysées, seules 227 ont été retenues, et 50 références complémentaires provenant de la bibliographie des articles sélectionnés ou de la base de données des experts, prenant ainsi en compte des données plus anciennes, ont été ajoutées.

L'étude des facteurs de risque d'une réaction allergique revient à définir la prévalence de cette maladie dans certaines populations à risque comparées à la population générale. Il convient donc de délimiter ces risques pour définir les patients ayant un risque de faire une réaction « allergique » peranesthésique quel que soit son mécanisme, anaphylactique ou anaphylactoïde. Même si la réaction anaphylactique est plus fréquente que l'histaminolibération non spécifique, les facteurs susceptibles d'entraîner une histaminolibération doivent être prévenus. La consultation préanesthésique prend toute son importance dans ce dépistage et permet de proposer un éventuel bilan allergologique et la conduite anesthésique ultérieure.

Les manifestations cliniques pouvant être les mêmes, les facteurs favorisant l'histaminolibération et l'anaphylaxie ont été développés séparément, et une attention particulière a été portée aux curares et au latex. Les curares sont des agents de l'anesthésie responsables de plus de 60 % des réactions anaphylactiques peranesthésiques. Le latex est un problème de santé publique en général, devenant préoccupant dans les blocs opératoires, et le risque existe, tant pour certains patients anesthésiés que pour le personnel soignant (gants, matériels de sondage, d'anesthésie ou de perfusion).

1. Facteurs de risque d'anaphylaxie

1.1. Terrain

1.1.1. Sexe et âge des patients

Le nombre des femmes victimes d'une réaction allergique peranesthésique est plus important que celui des hommes. Ainsi, dans les différentes enquêtes réalisées en France entre 1990 et 1996 le rapport femmes/hommes (F/H) varie de 2,5 à 3,5 [1-3]. Les accidents allergiques aux curares sont rapportés chez des femmes dans 75 à 80 % des cas [4-8], de même que pour le thiopental dans 80 % des cas [9]. En revanche, ce rapport est voisin de 1 pour les antibiotiques [3].

Près de 50 % des patients, victimes d'un accident anaphylactique aux curares, n'ont jamais reçu de curare dans l'enquête australienne de 1983 [10] et 17 % dans l'enquête française de 1996 n'ont jamais été anesthésiés [3]. Cette différence entre les deux enquêtes peut être expliquée par le fait qu'en France, une curarisation n'était réalisée que dans 42 % des anesthésies générales pratiquées pendant la même période [11]. L'allergène accusé d'être responsable de l'anaphylaxie est l'ion ammonium quaternaire, situé non seulement sur les molécules de curares, mais également présents dans certains produits cosmétiques et certains produits ménagers [5]. Le contact plus fréquent des femmes avec ces produits pourrait expliquer la plus grande incidence de l'anaphylaxie chez la femme que chez l'homme ou l'enfant.

Chez l'enfant l'allergie peranesthésique est rare et le latex représente la plus grande part de ces allergies [12], surtout chez ceux atteints de myélodystrophies [12-22].

1.1.2. Traitements

La correction d'un choc anaphylactique devient très difficile, du fait d'une certaine inefficacité des amines vasoactives en cas de traitement préalable par bêta-bloquants [23]. La gravité des chocs est surtout rapportée au moment d'une injection de produit de contraste iodé lors de coronarographie. La prise d'un traitement β -bloquant est donc un facteur de risque pour les patients prenant ce traitement à visée coronarienne [24]. Comme les β -bloquants agissent par le biais de l'adénylate cyclase, l'utilisation de glucagon aurait un effet bénéfique sur ce choc en augmentant les taux d'AMPc [25].

Les concentrations plasmatiques de rénine, d'angiotensine I et II et d'angiotensinogène sont plus basses chez les allergiques aux venins d'hyménoptères que chez les patients indemnes. Il existe une relation inverse entre la sévérité des symptômes et les niveaux plasmatiques d'angiotensine [26].

Les antihistaminiques de type H_2 (anti- H_2) sont souvent proposés en prévention d'une histaminolibération non-spécifique. Cependant, ils peuvent induire une anaphylaxie. La liaison de l'histamine sur les récepteurs H_2 diminue la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles : le blocage de ces récepteurs inhibe donc ce contrôle et favorise la libération de l'histamine de ces cellules. D'autre part, ils possèdent un radical ammonium tertiaire (ranitidine, nizatidine et famotidine) et peuvent également entraîner des réactions anaphylactiques [27-29], parfois dans un contexte obstétrical [30,31]. Cependant, la cimétidine, qui ne possède pas de radical ammonium tertiaire, a également entraîné des anaphylaxies [32,33].

1.1.3. Atopie

Il était convenu d'affirmer que l'atopie était un facteur de risque d'une réaction allergique en raison de sa prévalence élevée dans les séries historiques de réactions allergiques

peranesthésiques [8]. Le terrain atopique est défini par l'existence d'un ensemble d'affections, isolées ou associées, survenant dans un contexte génétique familial, médiées par les immunoglobulines E (IgE), et déclenchées par des allergènes protéiques en contact avec les voies naturelles (voies aériennes, contact muqueux ou digestif) : rhinite, conjonctivite, asthme, dermatite atopique et certaines urticaires aiguës. Dans l'étude de Charpin et al., en définissant l'atopie par une association de signes cliniques et la positivité d'au moins un test cutané à un allergène courant, ces auteurs n'ont trouvé aucune influence de l'atopie dans l'allergie au suxaméthonium [7]. Cette même constatation a été observée pour les agents anesthésiques et les autres curares par d'autres auteurs : le pourcentage de patients atopiques étant identique dans les groupes avec ou sans allergie peranesthésique (incidence allant de 30 à 45 % des patients) [1,3,5,34-36].

En revanche, l'atopie est un facteur de risque pour l'allergie au latex [17,21,37-39] de même que l'exposition répétée [17,21,37-39]. L'addition de ces deux facteurs est potentialisatrice et devient un facteur de risque important [17,21,37-40]. Ainsi, l'atopie est retrouvée chez 54 % [3,41,42] à 80 % des adultes allergiques au latex [40,43]. Chez l'enfant, cette proportion est également élevée, de l'ordre de 60 % [17,21,37-39]. Finalement, en fonction des séries de patients étudiés, elle augmente le risque d'allergie au latex par un facteur allant de 3 [44] à 5 [21,45].

L'asthme rapporté dans l'atopie ne semble pas être un facteur de risque d'allergie anesthésique [1], cependant la présence d'un asthme infantile est deux fois plus fréquente chez les patients faisant une réaction allergique peranesthésique (6,6 % contre 2,9 % dans le groupe contrôle) [46].

1.1.4. Allergie alimentaire

L'allergie croisée entre banane-avocat-latex est connue depuis longtemps [17,47-52]. L'allergie à d'autres fruits comme le kiwi, la figue, la châtaigne, la noisette, le poivron, le melon, l'ananas et la papaye a également été rapportée dans ce contexte [53-60]. Dans les enquêtes incluant des cohortes de patients dont 7,1 % ont des réactions allergiques au latex, 4,9 % d'entre eux ont une allergie alimentaire [17,20,38,43,44]. Lorsque tous les patients étudiés sont allergiques au latex (181 des 274), il s'agit d'une allergie alimentaire dans les 2/3 des cas [53,56,57,60-63]. Cette dernière est donc un facteur de risque d'allergie au latex. Il existe une similitude antigénique entre les fruits et le latex [64]. Un domaine heveine-like (allergène du latex), a été identifié dans de nombreux fruits grâce à la biologie moléculaire [65-68].

1.1.5. Anesthésies antérieures

Le fait d'avoir eu une réaction allergique lors d'une anesthésie antérieure augmente le risque d'une nouvelle

réaction lors d'une anesthésie ultérieure, dans la mesure où la fréquence des réactions allergiques est de 3,7 % [3,69]. Il n'y a pas d'étude montrant que la multiplication des anesthésies favorise une sensibilisation à un anesthésique donné. En revanche, une anaphylaxie avérée lors d'une anesthésie antérieure entraînera à coup sûr une réaction anaphylactique lors d'une anesthésie ultérieure avec le même produit.

1.2. Médicaments administrés en période péri-anesthésique

1.2.1. Agents de l'anesthésie

1.2.1.1. Curares

Actuellement, les curares sont responsables de plus de 60 % des réactions anaphylactiques peranesthésiques [3]. Le mécanisme d'anaphylaxie est médié par la liaison bivalente de l'allergène (curare) à des IgE synthétisées, après un contact préalable, et présentes à la surface des mastocytes et des basophiles. La fréquence élevée de réactions anaphylactiques aux curares est liée au fait que ces agents possèdent au moins deux ions ammoniums quaternaires. Dans la dernière enquête française menée par le Groupe d'études des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques (GERAP), l'incidence des réactions anaphylactiques était de 28,8 % avec le vécuronium, 23,7 % avec l'atracurium, 23,5 % avec le suxaméthonium, 9 % pour le pancuronium et le rocuronium, 4 % pour le mivacurium et 2 % pour la gallamine [3]. Alors que l'usage du suxaméthonium est faible, ce curare induit une grande fréquence de réactions anaphylactiques. À usage équivalent aux autres curares, il est donc celui qui donne le plus d'anaphylaxie, ce qui a été souligné par tous, 54,3 % en 1990 [70] et 43 % en 1993 [2]. Ces données confirment les résultats expérimentaux indiquant que les curares « flexibles » induisent plus d'anaphylaxie que les stéroïdes (vécuronium, pancuronium) [71]. Cependant, le rocuronium, curare stéroïde récemment introduit sur le marché, est responsable d'un nombre grandissant de réactions anaphylactiques [Tréchet P. Communication au Groupe de Travail], et, à usage équivalent aux autres, il serait celui induisant le plus de réactions anaphylactiques : 29 % des chocs anaphylactiques rapportés pour 11 % des ventes de curares, alors que l'atracurium représente 19 % des chocs anaphylactiques pour 55 % des ventes (voir question 1).

L'administration préalable d'un curare, la notion d'une allergie médicamenteuse ou l'exposition antérieure à des agents, dont la structure chimique comporte des ions ammoniums quaternaires, sont des facteurs de risque d'anaphylaxie aux curares [5]. Ainsi, 83 % des 426 patients victimes d'une réaction anaphylactique à un curare avaient déjà reçu un curare dans l'enquête française de 1994 à 1996 [3], ainsi que 75 % des 32 patients de la série de Charpin et al. [7].

Ceci explique également que l'anaphylaxie aux curares est rare chez l'enfant [12]. La sensibilisation par des allergènes de structure proche de celle des curares, par contact muqueux ou par inhalation de molécules possédant le même épitope, a alors été évoquée. Une réactivité croisée, entre le suxaméthonium et cinq autres ammoniums quaternaires, dont trois présents dans des produits cosmétiques et deux dans des produits ménagers ou désinfectants, a par ailleurs été retrouvée [72,73]. Dans une série, parmi 51 patients allergiques au suxaméthonium, 19 % étaient allergiques à un produit cosmétique et 5 % à un produit détergent [4]. Ceci pourrait également expliquer que plus de femmes que d'hommes sont allergiques aux curares (4 femmes/1 homme) [4-8].

L'allergie croisée entre curares est fréquente, celle entre suxaméthonium, gallamine et d-tubocurarine a été rapportée dès 1985 [4]. Elle est liée à la reconnaissance des ions ammoniums quaternaires de ces molécules par les IgE de surface des mastocytes et des basophiles. La réaction croisée, analysée par la réactivité des tests cutanés, est observée dans 30 à 70 % des cas, selon les substances responsables de l'anaphylaxie. Fisher et Munro retrouvaient près de 60 % d'allergies croisées en 1983 [10]. Moneret-Vautrin et al. retrouvaient 70 % d'allergies croisées entre curares en cas d'allergie à la gallamine, 39 % avec l'alcuronium et 33 % avec le suxaméthonium [74]. Laxenaire et al. rapportaient 23 patients allergiques à plus d'un curare sur 31 patients testés en 1995 : l'atracurium était par ordre de fréquence le plus « allergisant », suivi du pancuronium. Cependant, ces patients ont ensuite été testés avec le rocuronium, et 21 des 23 patients se sont alors révélés allergiques au rocuronium, ce qui conforte l'idée que ce curare semble être celui qui induit le plus de réactions croisées [75]. À partir de ces chiffres il ne faut pas avoir une impression de sécurité vis-à-vis d'un myorelaxant particulier. En fait, tous les curares sans exception peuvent entraîner des réactions croisées, même ceux que les patients n'ont jamais reçus, comme le rocuronium [3,5,10,70,75,76]. De toute façon, après un accident anaphylactique avec un curare, il est impératif de réaliser une enquête allergologique pour déterminer le(s) curare(s) responsable(s) d'une anaphylaxie et ne pas oublier de tester tous les autres agents disponibles en prévision d'une anesthésie ultérieure nécessitant une curarisation.

Les IgE anti-curares persistent pendant de très nombreuses années [74,77,78] ce qui permet de dépister l'anaphylaxie aux curares longtemps après l'accident allergique (près de 30 ans) [79] et d'éviter un accident en cas de réintroduction. La réintroduction des allergènes est rarement rapportée [69,80,81]. Dans une série de 51 patients avec une allergie prouvée à un curare, aucun patient n'a présenté de signes d'anaphylaxie pendant une nouvelle anesthésie si le curare choisi était différent de celui responsable de l'acci-

dent antérieur et que les tests cutanés à ce curare étaient négatifs [80]. Cependant, la valeur des tests cutanés réalisés semble dépendante de leur condition de réalisation et la négativité des tests de réactions croisées entre curares ne protège pas d'un accident anaphylactique ultérieur. Ainsi, dans une série de 151 patients testés positifs à un ou à deux curares, 15 % étaient victimes d'une réaction allergique à un autre curare n'ayant entraîné aucune réaction cutanée positive lors des tests préanesthésiques [81]. De même, l'utilisation chez plusieurs patients allergiques avérés, d'un curare donnant une réponse cutanée négative a déjà entraîné des réactions anaphylactiques [82]. Ces publications soulignent l'importance de la standardisation de la réalisation des tests cutanés. Dans ces travaux, le résultat des tests cutanés était faussement négatif, les dilutions utilisées pour faire le test (10^{-3}) [82] étaient bien inférieures à celles utilisées par les autres auteurs (10^{-1} voire la solution pure).

La notion d'une atopie n'est pas un facteur de risque anaphylactique aux curares [7]. Le pourcentage des sujets atopiques dans une population consultant dans un centre de médecine préventive est identique dans les groupes présentant ou ne présentant pas une réactivité aux tests cutanés et/ou la présence d'IgE anti-curares [76]. Cependant, selon le type de tests biologiques utilisés, le pourcentage de patients atopiques est différent dans chaque groupe, soulignant l'importance d'établir également un standard de référence pour la définition de l'atopie [76].

La possibilité de liaison monovalente aux IgE anti-curares pourrait prévenir d'une anaphylaxie aux curares. Il a été montré que les tests cutanés devenaient négatifs chez des patients allergiques avérés lors d'un prétraitement par de la cytidylcholine ou de l'éthamsylate [83]. De la même manière, Fisher et Baldo ont montré que la morphine fixait de façon très importante les IgE de patients ayant été victime d'anaphylaxie à un curare [84]. L'hypothèse selon laquelle la morphine, qui ne possède qu'un seul ion ammonium et se comporterait comme un haptène bloquant l'histaminolibération spécifique, est intéressante, mais n'a pas été démontré en clinique.

1.2.1.2. Hypnotiques

L'anaphylaxie au thiopental est liée à la présence des groupements éthyl et pentyl en position 5 sur le noyau pyrimidique. Une sensibilisation par une administration antérieure a été retrouvée chez 60 à 94 % des allergiques au thiopental [9,85]. Cependant, un contact préalable est nécessaire pour la synthèse des IgE. Il a alors été évoqué la possibilité de sensibilisation par une autre molécule. Ainsi, dans l'enquête multicentrique française de 1990, 7 des 76 patients allergiques aux hypnotiques (soit 10 % d'entre eux) avaient une allergie double curares-thiopental [70,86]. L'usage croissant du propofol comme agent d'induction anesthésique intraveineux devrait minimiser ce pourcen-

tage. Cependant, il existe des anaphylaxies documentées au propofol, curieusement décrites lors de schémas anesthésiques comportant de l'atracurium [87,88]. Les tests allergologiques ont incriminé le propofol comme responsable de l'anaphylaxie, néanmoins l'association avec l'atracurium semble être un facteur de risque anaphylactique. Chez un patient allergique à un curare, en attendant les résultats d'études de niveau de preuve scientifique élevées, il n'y a pas de contre-indication à l'usage du propofol. L'anaphylaxie n'a jamais été décrite avec les halogénés.

Les réactions allergiques décrites avec l'alfatésine, le propanidide ou certaines benzodiazépines sont en fait le plus souvent dues aux solvants de ces solutions, le crémophor EL, qui active la voie alterne du complément et une dégranulation secondaire des mastocytes. Cependant, malgré le retrait du crémophor EL comme solvant de ces solutions, des réactions anaphylactiques aux benzodiazépines ont été rapportées.

1.2.1.3. Analgésiques

L'allergie aux morphinomimétiques est rare [89], mais des accidents anaphylactiques avec détection d'IgE spécifiques ont été rapportés avec la morphine, le fentanyl et la péthidine. Le groupement N-méthyl et le noyau cyclohexényle des opioïdes sont les responsables de l'allergie croisée entre ces agents [90]. La présence d'ions ammonium quaternaire et tertiaire explique la possibilité de réaction croisée *in vitro* avec les curares [91].

1.2.1.4. Anesthésiques locaux

L'allergie aux anesthésiques locaux (AL) est exceptionnelle, mais souvent incriminée après anesthésie dentaire et anesthésie de la face. Les doses utilisées en infiltration de la face ou dentaire sont beaucoup plus faibles que celles des anesthésies régionales périnerveuses ou périmédullaires. En fait, les réactions étiquetées « allergiques » après anesthésie dentaire sont le plus souvent des réactions vagues ou la conséquence d'une injection intravasculaire accidentelle d'une dose d'AL comportant un vasoconstricteur (adrénaline ou noradrénaline) ou un conservateur [92]. De plus, les effets neurotoxiques systémiques peuvent parfaitement être pris pour une réaction allergique lors d'anesthésie locorégionale avec d'importantes doses d'AL. Une allergie au latex doit également être envisagée devant des signes d'allergie au niveau de la face [93].

Les accidents anaphylactiques aux AL représentent moins de 1 % des incidents rapportés à leur usage [94]. Dans un collectif de 208 patients, colligés sur une période de 30 ans, seuls quatre patients avaient une anaphylaxie et quatre autres une allergie de contact, et cinq de ces huit patients (60 %) étaient allergiques aux solutions adrénalinées [95]. Il existe deux grandes familles d'AL, différenciées par la nature de leur chaîne intermédiaire : les amides

et les esters. Les AL de type ester (procaïne, tétracaïne) sont métabolisés par les cholinestérases plasmatiques et tissulaires, pour former l'acide para-amino-benzoïque (PABA). Ce métabolite est hautement antigénique, et souvent incriminé dans les réactions d'allergies croisées avec les AL de type ester [96-98]. Parmi les conservateurs présents dans les solutions d'AL (tant de type ester que de type amide), le méthylparaben [96,98,99] et le paraben [100], ont été incriminés comme responsables de réactions allergiques, de même que le métabisulfite de sodium, antioxydant des solutions d'AL contenant un vasoconstricteur (adrénaline, ou noradrénaline dans les solutions d'AL utilisées pour anesthésie dentaire) [101-103]. Les solutions d'AL de type amide (articaïne, lidocaïne, mépivacaïne, bupivacaïne) sans conservateurs ont également provoqué des réactions allergiques graves [104-107]. Actuellement, les solutions d'AL commercialisées ne contiennent plus de conservateurs, excepté du métabisulfite dans les solutions adrénalinées. Il n'y a donc peu de facteurs de risque d'anaphylaxie avec les AL non adrénalinés. De toute façon, ce risque est extrêmement faible, et sans aucune comparaison avec celui induit par les curares et les hypnotiques, si bien que l'emploi des AL est à recommander chez les patients allergiques. Il semble qu'il y ait moins d'allergie croisée entre les AL de type amide [108]. L'utilisation sans problème d'un AL, de type amide différent de celui ayant induit une réaction allergique authentifiée par des tests cutanés positifs, a déjà été rapportée [109,110]. À l'inverse, une allergie avec un AL de type ester interdit son utilisation en raison du métabolite commun, le PABA [111].

1.2.2. Antibiotiques

En France, l'incidence de l'allergie peranesthésique aux antibiotiques est passée de 3 % entre 1984 et 1994 [2,70,112] à près de 9 % entre 1994 et 1996 [3]. La prévalence de cette allergie dans la population américaine serait de 1 % à 10 % selon les études [113]. Le mécanisme est anaphylactique pour les bêtalactamines, alors qu'une histaminolibération non spécifique est principalement responsable de l'allergie à la vancomycine, surtout après une semaine d'administration, et celle à la ciprofloxacine donne également un tableau de *red man syndrome* qui peut être atténué par l'administration lente de l'antibiotique [113].

L'allergie aux pénicillines semble être la plus fréquente des allergies aux antibiotiques chez l'homme. Le noyau bêtalactame est commun aux pénicillines, aux céphalosporines, aux carbapénèmes, au monobactam et à l'aztréonam, ce qui induit des allergies croisées à des degrés différents. Les anticorps synthétisés après un contact préalable sont surtout plus spécifiques des chaînes latérales que du noyau bêta-lactame [114]. Chez 80 % des patients il n'est pas possible de détecter des IgE spécifiques par les tests cutanés [115]. Une réaction à la pénicilline multiplie par 6 le risque

d'une anaphylaxie secondaire aux bêta-lactamines [116], et le risque d'une anaphylaxie à la pénicilline varie de 50 à 70 %, chez un patient associant allergie médicamenteuse et test cutané positif à la pénicilline [114,117]. Le risque d'anaphylaxie est faible (< 3 %) si la réponse aux tests cutanés avec des allergènes majeurs (pénicilloyl-polylysine) ou mineurs (autres métabolites de la pénicilline) est négative [117]. Cependant, en cas de réaction allergique à la pénicilline décrite plus de cinq ans auparavant avec des tests cutanés devenus négatifs, 9 % des patients vont avoir une nouvelle réaction allergique (dont 1,4 % d'origine anaphylactique) [118]. Le risque devient majeur si ces tests sont positifs. Les carbapénèmes ont une réaction croisée avec les pénicillines, alors qu'aucune réaction croisée n'a été décrite avec l'aztréonam [117]. Le risque de réactions allergiques aux céphalosporines est inférieur à 10 % en cas d'allergie aux pénicillines, plus important avec les céphalosporines de première génération (environ 10 %), qu'avec celles de deuxième et de troisième génération [1 % à 3 %] [114]. De la même manière une allergie documentée par tests cutanés positifs aux céphalosporines synthétiques interdit l'administration de pénicillines [114], mais le risque devient infime en cas de tests cutanés négatifs [117].

L'antibiotique de l'antibioprophylaxie peut potentialiser, aggraver, voire masquer une réaction anaphylactique à un agent anesthésique. En pratique, il est donc recommandé d'injecter l'antibiotique cinq à dix minutes avant l'induction anesthésique, afin de discerner son éventuelle responsabilité dans une réaction anaphylactique à l'induction anesthésique. En effet, l'administration de l'antibiotique chez un patient conscient permettra l'expression des premiers signes subjectifs de la réaction allergique et d'interrompre son administration. Si une anaphylaxie grave se déclare, la réactivité du patient non anesthésié facilitera le traitement (absence des effets cardiovasculaires des agents anesthésiques autres que ceux liés à l'histaminolibération non spécifique qu'ils induiraient).

1.2.3. Solutés de remplissage

L'incidence des réactions aux solutés de remplissage touchait 0,03 % des flacons délivrés par la pharmacie en 1977 [119], alors qu'elle était de 0,22 % dans l'étude multicentrique française avec une méthodologie de comptage différente [120]. La perfusion d'un dextran ou d'une gélatine augmente ce risque par quatre et cinq, respectivement. Le fait d'avoir des antécédents d'allergies médicamenteuses multiplie le risque par trois, et celui d'être un homme le multiplie par deux [120]. Les gélatines à pont d'urée entraînent plus de réactions allergiques que les autres gélatines [120].

Le mécanisme de la réaction avec les dextrans est IgG-dépendant, mais IgE-dépendant avec les gélatines [120]. Une sensibilisation par voie digestive a été rapportée

chez les enfants âgés de moins de trois ans, et le mécanisme suggéré est une stimulation antigénique par modification de la flore digestive après l'introduction du lait de vache dans l'alimentation [121]. Les gélatines sont des suspensions colloïdales composées de près de 85 % de protéines, dérivées du collagène d'origine animale. Une sensibilisation par vaccination (les vaccins contiennent souvent une gélatine) a été montrée, avec formation d'IgE anti-gélatine, chez des enfants âgés de moins de trois ans [122]. L'allergie aux gélatines alimentaires semble être un facteur de risque d'allergie aux gélatines colloïdales [123].

La fréquence de survenue de réactions allergiques à l'albumine et aux dérivés de l'amidon est plus faible (0,099 % et 0,058 % respectivement). Il semble que les réactions à l'albumine soient en rapport avec des agrégats protéiques obtenus après le chauffage de ces solutés [124]. Le mécanisme des réactions à l'amidon a longtemps été considéré non immunologique mais secondaire à une activation du complément [125,126]. Cependant, la nature anaphylactique des réactions aux dérivés de l'amidon a été récemment documentée. Ce sont principalement des IgG et IgM anti-amidons qui sont retrouvés [127]. Dans d'autres cas, des tests cutanés positifs et la présence d'IgE anti-amidon ont été rapportés [128]. La prévalence de la sensibilisation des patients, mesurée par la détection d'IgM et IgG chez les patients recevant des perfusions à base d'amidon reste faible, de l'ordre de 0,15 % à 0,23 % [129]. Une seule étude a comparé les effets secondaires anaphylactoïdes d'une perfusion de cristalloïdes (Ringer lactate) contre ceux des perfusions d'HES à 6 % (HAES-steril® et Elohes®) chez 750 patients. L'incidence des signes cutanés (0,8 %), d'un bronchospasme (2 %) et d'une hypotension (0,4 %) était identique dans les trois groupes [130]. Du point de vue allergologique, l'utilisation de suspensions d'hydroxyéthylamidon semble préférable à celle des gélatines à pont d'urée ou des gélatines fluides modifiées.

L'utilisation d'une prémédication hapténique proposée avant l'utilisation des dextrans a réduit la fréquence de survenue des réactions allergiques (passant de 1/2000 à 1/70 000 administrations) [131], mais elle n'est pas totalement efficace [132] ni dépourvue d'effets secondaires propres pouvant conduire au décès du patient par réaction anaphylactique [133].

1.2.4. Latex

Le latex, extrait naturel de l'arbre *Hevea Brasiliensis*, est un polymère de polyisoprène en dispersion colloïdale, et la polymérisation du latex est augmentée par deux protéines, la prényltransférase et le *rubber elongation factor*. Le produit final contient des lipides, des phospholipides et moins de 3 % de protéines. Il existe plus de 240 protéines du latex identifiées comme allergènes, dont moins de 25 % réagissent avec des anticorps humains [134]. Les premières

allergies au latex ont été rapportées en 1979 [13,135]. L'allergie peranesthésique au latex est connue depuis 1988 [136], et la responsabilité des chocs anaphylactiques a parfois été attribuée à tort à d'autres agents de l'anesthésie [137]. Les réactions allergiques sont IgE-dépendantes. Les modes d'exposition et de contact sont multiples : contact muqueux, respiratoire par inhalation ou administration parentérale. Les patients décrivant des urticaires de contact, des signes respiratoires (rhinite ou asthme) ou des allergies alimentaires pourraient donc être suspects d'allergie au latex, mais il faut que l'allergène passe dans la circulation pour induire la réaction anaphylactique.

La prévalence de l'anaphylaxie au latex semble différente selon les groupes étudiés. Chez l'enfant, le latex a été 20 fois responsable de l'allergie parmi les 160 000 anesthésies pédiatriques rapportées par l'Adarpef en France, soit moins de 1/8000 anesthésies (0,01 %) [12]. Cette incidence est confirmée par des études plus récentes : 21 observations sur 36 054 enfants anesthésiés, soit 1/1700 interventions (0,06 %) [22], et deux sur 1523 enfants anesthésiés (0,13 %) [138]. Le délai moyen entre le contact et la réaction anaphylactique était de neuf ans dans cette dernière série [138]. Le dépistage de la sensibilisation par des tests cutanés et des dosages d'IgE, réalisés chez plus de 3250 enfants hospitalisés pour allergies respiratoires ou alimentaires, était retrouvé chez seulement 1,1 % des enfants [139]. La faible incidence d'allergie au latex chez l'enfant est due à un faible contact avec l'allergène. Cependant, des cas sporadiques de sensibilisation par des tétines de biberon contenant du latex ont été rapportés chez les nourrissons [140,141].

La prévalence de la sensibilisation (présence d'IgE anti-latex) est mal définie dans la population générale, car les échantillons de sujets sains sont souvent les groupes contrôles inclus dans les études de la prévalence chez les sujets à risque. Cependant, elle est estimée entre 6,4 et 6,7 %, selon la taille de la population et le mode de recrutement des patients étudiés [21,142,143]. Elle est trouvée plus élevée, 9,5 %, dans une série de 325 patients consécutifs dépistés sur une période de six mois, mais seulement 1,2 % d'entre eux avaient une réaction clinique au latex dans le bilan préanesthésique [40].

Pour les personnels hospitaliers, l'exposition répétée au latex est un facteur de risque de l'allergie. La prévalence dans cette population varie selon les techniques de diagnostic utilisées (clinique, tests cutanés et dosages d'IgE). Celle de l'allergie clinique est évaluée entre 2,7 et 5,3 % dans les cohortes d'hospitaliers (médecins et infirmières) [41,43]. Elle est retrouvée entre 0,8 et 3 % chez les personnels des services hospitaliers [144,145], et de 10 à 17 % parmi les personnels des blocs opératoires [39,146]. La prévalence de la sensibilisation, estimée par la présence d'IgE anti-latex, est de 8,9 % parmi les infirmières des services [44], celle des tests cutanés positifs de 3 à 9 % [147-149]. Chez les

médecins hospitaliers, la positivité des tests cutanés est de 10 %, toutes spécialités confondues [150], mais la prévalence des symptômes cliniques après contact avec le latex n'est que de 2,4 %. Dans les équipes d'anesthésistes (infirmières et médecins) la prévalence de la sensibilisation (tests cutanés ou dosage d'IgE) est de l'ordre de 10 % et celle des réactions cutanées de l'ordre de 24 % [151]. Par l'usage quotidien de gants, les dentistes représentent une population à risque élevé. La prévalence de l'allergie au latex est de 14 % chez les dentistes de l'armée américaine [152]. Les réactions étaient généralisées dans 14 % des cas, une urticaire localisée dans 14 % des cas, une allergie cutanée retardée dans 38 % des cas et dans 35 % des cas le type de la réaction n'était pas spécifié. L'augmentation des réactions au latex semble directement liée aux expositions répétées. Ainsi, la prévalence de l'allergie passe de 0 à 2 % chez les étudiants dentistes en début d'études, à près de 10 % en fin d'études [153,154]. Il existe une relation entre la durée de contact avec les gants et la sensibilisation [155], cette dernière augmenterait d'environ 1 % par an [156]. D'une manière générale, lors d'expositions prolongées au latex, il est noté que l'allergie est précédée d'un eczéma ou de lésions au niveau des mains [157,158]. La présence de dermite des mains après contact avec le latex est donc un facteur de risque d'allergie chez les personnes exposées [158].

Beaucoup de travaux rapportent une incidence élevée (25 à 50 %) d'effets secondaires au port des gants en latex (dermite de contact, urticaire généralisée, rhinite, asthme), ce qui semble être un facteur important d'allergie [44,145,147-149,159,160]. De la même manière, l'inhalation des particules de latex est un autre facteur important [161-163]. Celles-ci sont véhiculées par la poudre d'amidon des gants en latex [38,164-167], et il a été démontré que les patients développaient des IgE anti-latex et non anti-poudre d'amidon des gants [166]. Un certain degré de variation de la prévalence de l'allergie parmi les personnels hospitaliers est rapporté par les différents auteurs, et peut être expliqué par l'utilisation de gants de composition différente, poudrés ou non [167].

D'autres personnes fréquemment en contact avec le latex sont particulièrement exposées. C'est le cas des agents des services de nettoyage portant des gants [168], des personnes travaillant dans des serres et les jardiniers [169], et celles travaillant dans les manufactures usinant le latex [170,171]. En revanche, les coiffeurs ne représentent pas une population à risque, la prévalence de l'allergie au latex est identique à celle de la population non exposée [172].

Il existe des catégories de patients ayant un risque d'allergie au latex plus élevé que dans la population générale. Il en est ainsi des patients atteints de spina bifida (SB). La première description date de 1989 [173]. Une prévalence de 9,7 % est rapportée chez 93 enfants opérés

d'un SB [174], et de 13,5 % dans une autre série (dix allergiques sur 74 enfants SB), alors que dans le même temps un seul des 7500 enfants du groupe contrôle a fait une réaction allergique [175]. Dans plusieurs séries de SB, 40 à 70 % ont des IgE anti-latex spécifiques détectés [15,176], alors que moins de 20 % en ont parmi les non-SB [177,178]. La prévalence des réactions allergiques au latex est cependant plus faible, de 10 à 30 % [14-21], mais parfois élevée, 70 %, en rapport avec le petit nombre de patients SB inclus dans les études [179]. Chez l'enfant, il semble qu'une malformation urinaire (dont celles associées au SB) est un facteur de risque d'allergie au latex [12,22]. Chez ces patients, l'allergie est déclenchée par la mise en contact de matériels en latex avec des muqueuses [180]. Les enfants porteurs d'une vessie dite « neurologique » semblent avoir la même prévalence d'allergie au latex que les SB, de même que ceux atteints de malformations urinaires (extrophies, hypospadias) [181]. Chez les enfants SB, le fait d'être porteur d'un shunt ventriculo-péritonéal multiplie par deux le risque d'allergie au latex [182,183,274,184], probablement du fait d'expositions répétées dès les premières années de vie. Les patients multiopérés ont également un risque d'allergie au latex majoré, identique à celui des SB [21,182-186]. Un nombre d'actes chirurgicaux supérieur à cinq est un facteur de risque, alors que celui des anesthésies sans chirurgie est controversé [17,20,21,40,177,182,184-188].

La prévalence chez les blessés médullaires avec lésions neurologiques définitives est identique à celle de la population normale. Ainsi, dans une étude comparant 36 enfants atteints de SB, 50 adultes paraplégiques (lésions datant de trois mois à plus de 40 ans), dix adultes ayant fait un accident vasculaire cérébral et dix sujets sains, 76 % des enfants SB avaient des IgE anti-latex, alors que cette prévalence variait de 0 à 4 % dans les autres groupes [179]. Dans cette étude, la différence de population est importante et finalement, il semble que le fait d'être un enfant porteur de SB et multiopéré soit le facteur de risque principal de l'allergie au latex. Récemment, il a été rapporté l'absence de sensibilisation chez 42 patients blessés médullaires [189]. De la même manière, les patients insuffisants rénaux exposés au latex, du fait de dialyses répétées, ne sont pas une population particulièrement exposée, car la prévalence d'IgE anti-latex de 1,1 % est comparable à celle d'une population normale [190]. Chez les patients avec ulcères des membres inférieurs associés à une dermite de stase, la sensibilisation au latex reste faible avec une prévalence de 0,9 % [191]. Les patients diabétiques (type I) ne sont pas particulièrement exposés à l'allergie au latex, sauf quand ils sont atopiques [192]. En fait, un certain nombre d'allergènes n'est retrouvé que chez les patients SB [134], ce qui pourrait expliquer la plus grande fréquence de l'allergie au latex dans cette population. Par ailleurs, une association entre l'allergie au latex et un groupage spécifique dans le

système HLA a été récemment montré. Les patients possédant les loci DR4, DR7 et DQ8 ont une grande fréquence d'allergie à l'hévéine, un des allergènes du latex, alors que le locus QD2 n'est pas associé à cette allergie [67,193,194]. Au total, l'exposition au latex n'est pas suffisante pour développer une allergie, et le seul fait d'être porteur d'un SB est un facteur de risque particulièrement important.

Les patients atopiques ont une prévalence de sensibilisation au latex faible, mais lorsqu'un patient atopique est exposé de façon répétée au latex, l'atopie devient un facteur de risque important [17,20,43]. Ainsi, il a été montré que l'incidence de la sensibilité au latex augmente de 0,3 à 36,4 % avec surcroît du nombre de facteurs de risque (atopie, exposition au latex) [17]. Une allergie alimentaire est souvent observée chez les patients allergiques au latex, et les fruits le plus souvent incriminés sont l'avocat et la banane, puis plus rarement la figue, le kiwi, la châtaigne, la noisette ou la papaye. Parfois le choc anaphylactique peut être secondaire à l'exposition à un fruit avec des particules de latex [195]. L'allergie est due aux allergènes des fruits qui ont une structure proche des allergènes du latex. Par ailleurs, une réaction croisée in vitro au *Ficus benjamina* [57,196], et au pollen du bouleau [57] a été rapportée chez les allergiques au latex. Ce type de réaction croisée in vitro avec les graminées et les herbacées pourrait être expliqué par la présence du même épitope dans les protéines de ces plantes et dans le latex [197]. L'incidence de la présence d'IgE spécifiques anti-latex, dans une population de donneurs de sang, est plus élevée en été qu'en hiver, et le rôle des pollens des graminées a été évoqué [198].

1.2.5. Aprotinine

L'aprotinine est un polypeptide d'origine bovine, inhibant l'action de différentes enzymes protéolytiques, initialement mise sur le marché pour le traitement médical des pancréatites. Actuellement, elle est surtout utilisée pour réduire le saignement peropératoire associé à des concentrations élevées de plasmine, soit par voie intraveineuse (Antagosan®, Trasylol®), soit sous la forme de colle biologique (Tissucol®, Biocol®) [199-202]. Une formulation de cette protéine homologue recombinante (Arg¹⁵) semble avoir le même pouvoir allergisant que la formulation d'origine bovine [203-205]. Son administration est préconisée lors des transplantations hépatiques [206], malgré un accroissement du risque d'embolie pulmonaire après son emploi [207,208]. Les réactions allergiques ont surtout été décrites en chirurgie cardiaque, en chirurgie orthopédique et ORL, et après infiltration par des colles biologiques. Le plus souvent ces signes cliniques sont observés en fin de perfusion, mais dans plus de 40 % après la réalisation d'une dose-test [209].

Les premières publications de réactions anaphylactoïdes ont été rapportées dès 1965 chez des patients atteints de

pancréatite [210]. La sensibilisation chez l'homme est médiée par les IgG et les IgE. Il n'existe pas de travaux expérimentaux démontrant le potentiel histaminolibérateur de l'aprotinine. La sensibilisation à cette protéine est importante puisque 46,5 % des patients ont des IgG spécifiques six mois après l'administration d'aprotinine par voie intraveineuse [211,212] ou sous forme de colle biologique [213]. Cette sensibilité persiste dans le temps, puisque quatre ans après l'exposition 39 % des patients restent sensibilisés [212]. Les anticorps IgG circulants peuvent activer la cascade du complément, mais également induire une anaphylaxie [214]. La responsabilité des IgE anti-aprotinine dans une réaction anaphylactique a également été démontrée chez de nombreux patients [209,215]. L'épitope spécifique de l'aprotinine se liant aux IgE a été défini [203].

Les facteurs de risque d'une réaction allergique à l'aprotinine sont : a) une exposition préalable, surtout quand une réaction mineure était rapportée et qui est retrouvée dans plus de 75 % des cas [216] ; b) les antécédents de pancréatite traitée médicalement ; c) la présence de signes d'intolérance alimentaire à la viande de bœuf et aux produits laitiers [210]. Le risque est accru quand une injection préalable a été réalisée entre 15 jours et six mois avant la nouvelle injection programmée [217].

L'incidence des réactions dues à l'aprotinine est difficile à estimer en l'absence d'exploration allergologiques chez tous les patients. Il est à noter que ce produit est inclus dans de nombreuses préparations médicales, et une première sensibilisation peut donc passer inaperçue. Chez les patients recevant l'aprotinine dans le traitement d'affections digestives, la fréquence des réactions anaphylactiques a été rapportée à 1,47 % (deux patients sur 139) [218]. Chez les patients opérés, dans les séries de plus de 200 patients, l'incidence varie de 0,5 % [219,220], 2,8 % [216], et est rapportée jusqu'à 5,8 % dans une série de 86 patients [221].

Il faut éviter de réexposer les patients à l'aprotinine dans la période des six mois suivant une injection [216], en revanche, avant le huitième jour après une première injection le risque est très faible. L'application cornéenne d'aprotinine, conseillée par le laboratoire pour dépister une sensibilisation, n'est pas fiable et peut induire une anaphylaxie [222]. De la même façon, il est déconseillé de pratiquer une dose-test, celle-ci pouvant également déclencher des réactions de haut grade [203,216,217,223–226]. En chirurgie cardiaque, certains auteurs préconisent l'administration de l'aprotinine à thorax ouvert quand les gros vaisseaux sont exposés, permettant ainsi une mise en route rapide d'une CEC pour pallier toute défaillance hémodynamique [214,217,223,227].

1.2.6. Oxyde d'éthylène

Ce gaz est utilisé pour la stérilisation des appareils médicaux. L'allergie exceptionnelle se rencontre chez les

SB [21] et l'insuffisant rénal dialysé. Une allergie au latex est alors souvent associée [13,21].

1.2.7. Produits de contraste iodés

L'incidence des réactions anaphylactoïdes serait inférieure à 2 % et celle des réactions anaphylactiques inférieure à 0,1 % après administration d'un produit de contraste iodé (PCI) aux États-Unis [228]. Dans une grande enquête japonaise portant sur 337 647 observations, l'incidence des réactions modérées était de 12,7 et 3,1 % selon que le PCI était ionisé et de forte osmolalité ou non-ionisé et de faible osmolalité, et 0,2 et 0,04 % respectivement pour les réactions sévères [229]. L'incidence des réactions anaphylactoïdes à l'injection du PCI est corrélée à l'osmolalité des solutions injectées (3,9 à 9,1 % pour les fortes osmolalités et 0,9 à 2,5 % pour les faibles osmolalités) [230,231], et inversement proportionnelle à la température de la solution injectée [232]. La détection d'une anaphylaxie par une dose-test d'iode est une technique peu sensible et de faible valeur prédictive positive (de 0 % à 1,2 % selon que le PCI est non-ionique ou ionique), montrant bien que la grande majorité des réactions est d'origine non-immunologique, et est donc à proscrire [233]. Cependant, dans une publication récente, une équipe trouvait des IgE spécifiques associées à des marqueurs de l'anaphylaxie, et 18 de ces 20 patients avaient reçu des PCI ioniques [234]. Le mécanisme supposé de l'anaphylaxie serait l'ionisation lors de l'irradiation des protéines sériques complexées à l'iode injecté [234].

Une réaction allergique antérieure aux PCI est retrouvée dans 17 à 60 % des cas [235]. En cas d'allergie médicalement antérieure, la fréquence des réactions anaphylactoïdes à l'injection d'un PCI est de 11 % pour ceux non-ionisés et 44 % pour les ionisés [229], et l'administration d'un PCI non-ionique est préférable [236]. Enright et al. retrouvent 68 % d'allergiques parmi les patients faisant une réaction anaphylactoïde aux PCI contre 30 % chez ceux n'ayant pas de réactions aux PCI [237]. L'association à un asthme ou une atopie respiratoire ou cutanée est fréquente [238]. La prise d'un traitement bêtabloquant semble être un facteur de risque, tout en sachant que les chocs décrits le sont lors de coronarographies chez des patients qui suivent ce traitement pour leur maladie coronarienne [23,238].

2. Facteurs de risque d'histaminolibération

L'anaphylaxie est la complexation antigène-anticorps provoquant la libération des médiateurs de l'allergie contenus dans les mastocytes et les basophiles. Cette réaction est indépendante de la quantité d'allergène provoquant la réaction, et une dose unique (ex. : une dose test) est suffisante pour induire l'anaphylaxie. À l'inverse, l'histaminolibération non spécifique est une réaction adverse non-

immunologique, dépendante de la dose. In vitro, l'histaminolibération est dépendante de la dose de l'agent histaminolibérateur [239], mais la réponse des mastocytes humains aux agents de l'anesthésie serait variable selon la classe médicamenteuse impliquée dans la réaction (hypnotiques, morphiniques, curares) [240] et selon la localisation tissulaire des mastocytes [241].

2.1. Sexe, âge et anxiété des patients

Une histaminolibération est constatée chez 23 % des patients anxieux à l'induction de l'anesthésie, alors qu'elle est rapportée dans 10 % des cas pour les patients non-anxieux [46]. L'anxiété préopératoire, mais aussi les petits gestes douloureux et le stress en général favorisent la libération d'histamine, mécanisme différent de l'anaphylaxie. Il a d'ailleurs été rapporté que certains curares entraînaient une libération d'histamine préférentiellement au niveau pulmonaire pouvant favoriser un bronchospasme [241]. La bronchoconstriction induite par l'inhalation d'histamine est plus importante chez les patients asthmatiques anxieux que chez les non-anxieux [242]. Finalement, le profil type, des patients qui auront une histaminolibération non spécifique à l'induction anesthésique, est une femme jeune atopique, âgée de 15 à 25 ans, de risque anesthésique faible, ayant des allergies médicamenteuses antérieures [46,243].

2.2. Médicaments de l'anesthésie

2.2.1. Curares

L'histaminolibération non spécifique est souvent associée à l'injection des curares. L'alcuronium et la gallamine sont les agents responsables d'une importante libération non spécifique d'histamine, alors que le pancuronium n'en provoque pas dans l'enquête française publiée en 1985 [46]. Dans un travail plus récent, une augmentation de 300 % des niveaux de base d'histamine a été observée avec la d-tubocurarine, l'atracurium et le mivacurium ; en revanche, l'histaminolibération induite par le vécuronium ou le rocuronium est faible [244]. Expérimentalement, en utilisant un modèle ex vivo consistant en la fragmentation, puis en la centrifugation d'un prélèvement tissulaire et la mise en contact avec des solutions anesthésiques de mastocytes du tissu prélevé, il a été montré que la libération d'histamine à partir des mastocytes cutanés et pulmonaires est dépendante de la dose pour le suxaméthonium, l'atracurium et le vécuronium [241]. Ces données sont cependant difficilement extrapolables en clinique, car les différentes étapes de préparation tissulaire peuvent altérer la paroi des mastocytes étudiés. Cliniquement, chez les patients asthmatiques, l'induction anesthésique avec l'association thiopental-vécuronium ou thiopental-atracurium entraîne respective-

ment une augmentation dans 7 et 17 % de la pression dans les voies respiratoires, mais aucun bronchospasme n'est rapporté [245]. Le faible potentiel histaminolibérateur du rocuronium et du cisatracurium a été confirmé en clinique [246-248].

2.2.2. Hypnotiques

Le thiopental est souvent responsable d'histaminolibération non spécifique [46]. En revanche, les solutions de benzodiazépines et d'étomidate contenant du propylène glycol [249] entraînent proportionnellement moins d'histaminolibération non spécifique que celle de thiopental [46]. De même, expérimentalement, l'histaminolibération des mastocytes cutanés est faible après administration de kétamine, thiopental et propofol, alors que celle des mastocytes pulmonaires est importante, dépendante de la dose [241], surtout chez l'atopique [250]. Avec les benzodiazépines, l'histaminolibération non spécifique est peu importante [241].

2.2.3. Morphiniques

La morphine, la péthidine, et le butorphanol induisent une histaminolibération non spécifique responsable de l'hypotension après leur administration [251]. Elle est importante avec la morphine, beaucoup plus faible avec le fentanyl et le sufentanil [243], et absente avec la buprénorphine [241]. Cependant, le fentanyl est le morphinique le plus souvent en cause lors d'histaminolibération non spécifique dans l'enquête française sur l'histaminolibération non spécifique peranesthésique [46].

2.2.4. Solutés de remplissage

La perfusion de solutés à base de dextran, de gélatine ou d'amidon ($1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ en 60 min) n'induit pas expérimentalement d'histaminolibération après perfusion [252,253].

2.3. Réactions en rapport avec le mode d'utilisation

2.3.1. Rapidité de l'injection médicamenteuse

L'administration intraveineuse rapide d'un agent anesthésique peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'histamine indépendante d'un phénomène anaphylactique. Ainsi, l'atracurium et le mivacurium augmentent l'histaminémie s'ils sont injectés rapidement ($< 30 \text{ s}$) [254,255], à l'inverse du cisatracurium [247,248].

2.3.2. Concentration de la solution médicamenteuse

À la différence des autres curares, les solutions concentrées de cisatracurium [247,248] et de rocuronium [255] ont un très faible effet histaminolibérateur.

2.4. Anesthésie générale ou locorégionale

Dans l'enquête multicentrique française de 1985, 94,3 % des accidents d'histaminolibération étaient rapportés lors d'anesthésie générale [46]. On peut donc penser que 5,7 % des accidents étaient en rapport avec une anesthésie locorégionale, dont 2,4 % lors d'anesthésies péridurales, 0,9 % lors de rachianesthésies et 2,4 % lors d'anesthésie locorégionale intraveineuse. Alors que la lidocaïne était alors incriminée comme responsable du quart des réactions allergiques de cette première enquête [46], seulement 5 réactions anaphylactiques ont été rapportées depuis et ont été attribuées de façon certaine à un anesthésique local. Ceci représente 0,4 % des anaphylaxies étudiées entre 1990 et 1999 [3,70]. Le risque allergique d'une anesthésie locorégionale avec les anesthésiques locaux est donc faible. De plus, ces derniers ne sont pas les seuls médicaments utilisés lors de ces anesthésies (antioxydants des solutions adrénalinées, antibiotiques, perfusions, latex). Ainsi l'incidence des réactions anaphylactoïdes dues à la perfusion de substituts colloïdaux du plasma lors d'anesthésies locorégionales représentent 7 % des chocs enregistrés entre 1991 et 1992 [120]. L'incidence réelle de l'anaphylaxie lors d'une technique d'anesthésie locorégionale ne peut donc pas être déterminée.

3. Bilan prédictif

La détermination des facteurs de risque est fondamentale avant de proposer un bilan prédictif. Il n'empêchera jamais une histaminolibération non spécifique lors de l'administration, surtout intraveineuse, des médicaments de l'anesthésie ou d'un antibiotique. Le diagnostic d'anaphylaxie repose sur les résultats des tests cutanés, du dosage des IgE et des tests de provocation *in vitro*. Les marqueurs biologiques comme l'histamine, la tryptase, les facteurs du complément ne sont pas contributifs pour le bilan prédictif.

3.1. Agents de l'anesthésie

La spécificité des tests cutanés aux curares est absolue. Les prick tests ont une sensibilité de 97 % [256], mais certains affichent leur préférence pour les tests intradermiques qui ont la même sensibilité [4,74,257]. Les tests cutanés restent positifs plus de 30 ans [78,79,256,258,259], si bien qu'une recherche d'allergie aux curares peut être entreprise très longtemps après un choc anaphylactique supposé aux curares. Les tests cutanés semblent être plus sensibles que le dosage des IgE pour les curares [78,260]. Toutefois, la présence d'IgE spécifiques est très durable dans 90 % des cas avec des dosages retrouvés positifs plus de 17 ans après l'anaphylaxie [77,261]. Leur sensibilité est

augmentée par la mise au point des tests SAQ-RIA et PAPPC-RIA [262,263].

Pour les hypnotiques, des tests cutanés sont souvent utilisés pour le diagnostic d'anaphylaxie [9,85,87,264–266]. Ils seraient plus fiables que la recherche d'IgE (RAST) [9,85,265,266], d'autant plus qu'un curare est le plus souvent administré en même temps que l'hypnotique. Finalement, les IgE sont moins spécifiques du propofol que des ions ammoniums quaternaires, présents dans les lécithines des solutions de Diprivan® [262]. Le dépistage de l'anaphylaxie aux morphiniques peut être réalisé avec des dosages d'IgE et des tests intradermiques [69,90].

Pour les AL, dans une cohorte de 177 patients ayant fait 197 accidents anaphylactoïdes, il n'a été trouvé aucun test cutané positif, et la recherche d'IgE spécifiques est restée négative [93]. Les tests cutanés sont également négatifs chez 17 patients ayant eu une réaction allergique lors d'anesthésie locorégionale, et la réalisation d'une anesthésie locale ultérieure n'a pas entraîné de réaction allergique [267]. Finalement, le diagnostic d'anaphylaxie avec les AL est rare et difficile : il n'y a pas d'IgE spécifiques [93] et les tests cutanés sont souvent non contributifs, malgré des signes cliniques très évocateurs [108,268]. En cas de négativité des tests cutanés, des tests de provocation par injection sous-cutanée peuvent être proposés [269]. Un test positif est alors présent chez moins de 1 % des patients suspects d'allergies [93]. Cependant, dans ce travail, l'injection sous-cutanée de 2 ml de sérum physiologique entraîne des réactions généralisées fugaces chez les 2/3 des patients [93]. Il est donc impératif d'injecter en double aveugle les solutions d'AL pour vérifier la positivité des tests de provocation.

Pour les antibiotiques, le devenir des bilans allergologiques en cas d'allergie aux pénicillines, documenté sur une période de plusieurs années, montre que les tests cutanés et le dosage d'IgE positifs deviennent rapidement négatifs, surtout la recherche de IgE spécifiques. Ces tests sont moins contributifs à distance de l'accident anaphylactique [118,270].

Pour le latex, la spécificité des dosages d'IgE anti-latex varie de 50 à 90 % [17,42,174,183,271–273], celle des tests cutanés de 88 à 100 % [17,272]. La réponse aux tests dépend des allergènes utilisés : il est souligné que les extraits de latex naturel donnent plus de résultats positifs que ceux extraits des gants chirurgicaux [183,274]. Les tests de dégranulation des basophiles auraient également une bonne spécificité pour certains auteurs (80 %) [272]. En revanche, les tests de provocation (contact cutané ou aérien avec le latex) ont une spécificité plus faible [183].

3.2. Qui tester ?

Il est impossible de prédire l'anaphylaxie en testant tout patient devant être anesthésié et recevoir une curarisation.

Ainsi, seuls sept patients (9,8 %) d'une cohorte de 72 avaient une réactivité cutanée (prick tests) positive aux curares, et seulement un patient a eu une manifestation clinique anaphylactique lors de l'anesthésie (1,4 %), dont la responsabilité du curare n'était pas certaine [275]. Si on considère une fréquence d'anaphylaxie aux curares de 1/6500 patients anesthésiés, il faudrait tester 6500 patients pour dépister un patient allergique, mais on dépisterait également 585 patients sensibilisés (9 %) qui ne feront pas d'anaphylaxie. Pour l'allergie au latex, qui a une prévalence faible dans la population générale, il faudrait tester environ 80 000 personnes, pour dépister 5200 sensibilisés (prévalence de 6,5 % [76]) et seulement un patient fera un choc anaphylactique peranesthésique au latex. Proposer un dépistage systématique des patients potentiellement allergiques au latex devrait augmenter le rendement du dépistage. En testant les patients atopiques et exposés au latex, le nombre d'allergiques identifiés serait multiplié par trois ou quatre (soit 1/30 000 à 1/20 000). Ainsi, le dépistage des patients allergiques au kiwi (avec 50 % de sensibilisés au latex) permettra d'identifier un patient allergique au latex pour seulement 8000 patients testés. Il semble donc irréaliste de tester tout le monde. En revanche, le dépistage de l'allergie au latex chez les enfants SB et opérés de multiple fois (cinq ou plus) est réalisable, car il a un rendement plus élevé (40 % de sensibilisés et plus de 10 % d'allergiques) [183]. Le dépistage, non systématique, repose sur la réalisation de dosages des IgE et des tests cutanés [276,277].

3.3. Patients à risque d'anaphylaxie peranesthésique

Sont à considérer comme des patients à risque d'anaphylaxie peranesthésique, les patients allergiques connus à un médicament de l'anesthésie ou produit susceptible d'être administré pour l'anesthésie, dont le diagnostic a été établi par un bilan allergologique, ceux ayant déjà fait une réaction anaphylactique ou ayant eu des signes évocateurs d'une allergie lors d'une anesthésie antérieure ; les enfants multiopérés, notamment atteints de spina bifida, et les patients ayant présenté des signes d'allergies au latex quel que soit le mode d'exposition, ou ayant une allergie alimentaire aux fruits et plantes réputés responsables d'allergie croisée avec le latex.

Les autres patients ne sont pas considérés à risque d'anaphylaxie peranesthésique. Il n'est donc pas indiqué de pratiquer un dépistage systématique dans la population générale. En particulier, il n'y a pas lieu de pratiquer un dépistage de la sensibilisation aux agents anesthésiques chez les patients atopiques en dehors de la présence des signes évocateurs d'allergie au latex. Ceci est justifié par l'absence de connaissances suffisantes sur les valeurs prédictives positive et négative des tests cutanés allergologiques et des examens biologiques dans la population géné-

rale. En effet, tout comme une valeur faussement négative, une valeur faussement positive peut avoir des conséquences néfastes en matière d'anesthésie en induisant un changement de technique non nécessairement adapté. De ce fait, le rapport bénéfice/risque d'une telle pratique est inconnu.

3.4. Investigations chez les patients avec réaction allergique lors d'une anesthésie antérieure

En cas d'anesthésie générale, il faut s'efforcer de connaître les médicaments injectés et leur séquence d'administration par rapport aux événements cliniques. Si le patient a bénéficié d'une enquête allergologique après l'accident anaphylactique, il faudra tenir compte de ses conclusions. Cependant, si les tests montrent une anaphylaxie à un curare, il faudra s'assurer de l'absence d'allergie croisée avec un autre curare, éventuellement refaire le bilan allergologique avec les curares nouvellement commercialisés depuis la réaction anaphylactique (voir question 3). En l'absence de bilan allergologique, il faudra tester les agents anesthésiques utilisés lors de l'anesthésie antérieure, et surtout les curares et le latex. Les tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques devront être réalisés.

En cas d'anesthésie locorégionale, il est important de définir le contexte de survenue : temps d'apparition des signes après l'injection, type de signes rapportés (locaux, généraux), les éventuels autres médicaments administrés (ex. : un antibiotique) ou les solutés de remplissage vasculaire perfusés. L'anaphylaxie aux AL est exceptionnelle, d'autant qu'actuellement les solutions d'AL utilisées ne comportent plus de conservateurs. En cas de suspicion d'allergie aux AL, si les tests cutanés restent négatifs, des tests de réintroduction seront réalisés par l'allergologue [269]. Cependant, chez la parturiente désirant une analgésie périmédullaire, le test de réintroduction ne se fera qu'en salle de naissances avant la réalisation de la technique d'anesthésie péridurale.

3.5. Prévention d'une sensibilisation

La prévention primaire d'une sensibilisation repose sur la non-exposition des patients aux agents responsables d'anaphylaxie. La sensibilisation aux curares est mal connue, et la plupart des patients allergiques aux curares n'en ont jamais reçu auparavant [72,73]. Par ailleurs, le principe de la dose-test intraveineuse pour détecter une sensibilisation à un produit anesthésique est une technique à proscrire. En effet, une très faible quantité de l'allergène peut provoquer une anaphylaxie chez ces patients. En revanche, l'éviction totale du latex, dès la première intervention chirurgicale, et dans l'environnement médical des enfants atteints de spina bifida (et multiopérés) évite l'apparition de la sensibilisation [18]. Les particules de latex, véhiculées par la poudre

d'amidon de maïs des gants chirurgicaux, sont des facteurs de sensibilisation par inhalation. La quantité des protéines du latex en suspension dans l'air est différente selon le type de gants utilisés dans les blocs opératoires [93]. La teneur en latex dans l'atmosphère d'une salle d'intervention n'est pas différente entre les jours sans chirurgie et les jours où sont utilisés des gants contenant peu de latex (environ $1 \text{ ng} \cdot \text{m}^{-3}$ d'air). En revanche, l'utilisation de gants riches en latex enrichit l'atmosphère ($> 13 \text{ ng} \cdot \text{m}^{-3}$) [72,73]. Des cas de bronchoconstriction ont été rapportés pour des taux élevés de particules de latex dans l'atmosphère. Pour les patients sensibilisés au latex, l'éviction de tout matériel contenant du latex est une prévention secondaire efficace.

Références

- [1] Marcadella E, Hummer-Sigiel M, Gueguen R, Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. Facteurs de risque d'accidents anaphylactoides per-anesthésiques. *Ann Méd Nancy* 1990;29:31–5.
- [2] Laxenaire MC, the members of writing committee. Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A french multicenter epidemiological inquiry. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993;12:91–6.
- [3] Laxenaire MC, et le Groupe d'études des réactions anaphylactoides per-anesthésiques. Épidémiologie des réactions anaphylactoides per-anesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994-décembre 1996). *Ann Fr Anesth Réanim* 1999;18:796–809.
- [4] Galletly DC, Treuren BC. Anaphylactoid reactions during anaesthesia. Seven years' experience of intradermal testing. *Anaesthesia* 1985;40:329–33.
- [5] Moneret-Vautrin DA, Renaudin JM, Kanny G, Widmer S, Hanesse B, Dezfoulian B. Prospective study of the latent sensitization to muscle relaxants. In: Oehling AK, Huerta Lopez JG, editors. *Progress in Allergy and Clinical Immunology*; 1997 October 19–24, 1997. Cancun, Mexico: Hogrefe & Huber Publishers; 1997. p. 361–7.
- [6] Whittington T, Fisher MM. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Baillière's Clin Anaesth* 1998;12:301–23.
- [7] Charpin D, Benzarti M, Hémon Y, Senft M, Arnaud A, Vervloet D, et al. Atopy and systemic reactions to suxamethonium. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:356–60.
- [8] Laforest M, More D, Fisher M. Predisposing factors in anaphylactoid reactions to anaesthetic drugs in an Australian population: the role of allergy, atopy and previous anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1980;8:454–9.
- [9] Baldo BA, Fisher MM, Harle DG. Allergy to thiopentone. *Clin Rev Allergy* 1991;9:295–308.
- [10] Fisher MM, Munro I. Life-threatening anaphylactoid reactions to muscle relaxants. *Anesth Analg* 1983;62:559–64.
- [11] Auroy Y, Clergue F, Laxenaire MC, Lienhart A, Péquignot F, Joula E. Anesthésies en chirurgie. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998;17:1324–41.
- [12] Murat I. Anaphylactic reactions during paediatric anaesthetics: results of the survey of the French Society of Paediatric Anaesthetists (ADARPEF) 1991–1992. *Paediatr Anaesth* 1993;3:339–43.
- [13] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Bavoux F. Allergic shock to latex and ethylene oxide during surgery for spina bifida. *Anesthesiology* 1990;73:556–8.
- [14] Slater JE, Mostello LA, Shaer C. Rubber specific IgE in children with spina bifida. *J Urol* 1991;146:578–9.
- [15] Yassin MS, Sanyurah S, Lierl MB, Fischer TJ, Oppenheimer S, Cross J, et al. Evaluation of latex allergy in patients with meningo-myelocele. *Ann Allergy* 1992;69:207–11.
- [16] Ellsworth PI, Merguerian PA, Klein RB, Rozycki AA. Évaluation and risk factors of latex allergy in spina bifida patients: is it preventable? *J Urol* 1993;150:691–3.
- [17] Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Widmer S, Mouton C, Kanny G, Prestat F, et al. Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:668–77.
- [18] Michael T, Niggemann B, Moers A, Seidel U, Wahn U, Scheffner D. Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida. *Clin Exp Allergy* 1996;26:934–9.
- [19] Nieto A, Estornell F, Mazon A, Reig C, Nieto A, Garcia-Ibarra F. Allergy to latex in spina bifida: a multivariate study of associated factors in 100 consecutive patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:501–7.
- [20] Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, Mezzetti P, Clanferoni A, Danti AD, et al. Prevalence of and risk factors for latex sensitization in patients with spina bifida. *J Urol* 1998;160:1775–8.
- [21] Porri F, Pradal M, Lemièrre C, Birnbaum J, Mege JL, Lantaeume A, et al. Association between latex sensitization and repeated latex exposure in children. *Anesthesiology* 1997;86:599–602.
- [22] Dormans JP, Templeton J, Schreiner MS, Delfico AJ. Intraoperative latex anaphylaxis in children: classification and prophylaxis of patients at risk. *J Pediatr Orthop* 1997;17:622–5.
- [23] Javeed N, Javeed H, Javeed S, Moussa G, Wong P, Rezai F. Refractory anaphylactoid shock potentiated by beta-blockers. *Catheter Cardiovasc Diag* 1996;39:383–4.
- [24] Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Elevated risk of anaphylactoid reaction from radiographic contrast media is associated with both β -blocker exposure and cardiovascular disorders. *Arch Intern Med* 1993;153:2033–40.
- [25] Lang DM. Anaphylactoid and anaphylactic reactions. Hazards of β -blockers. *Drug Safety* 1995;12:299–304.
- [26] Hermann K, Ring J. Association between the renin angiotensin system and anaphylaxis. *Adv Exp Med Biol* 1995;377:299–309.
- [27] Bossi A, Romeo G, Pezzoli A. Side effects, structure and H2-receptor antagonists. *Lancet* 1992;336:1366.
- [28] Lazaro M, Compaired JA, De la Hoz B, Igea JM, Marcos C, Davila I, et al. Anaphylactic reaction to ranitidine. *Allergy* 1993;48:385–7.
- [29] Mira-Perceval JL, Ortiz JL, Sarrio F, Miralles JC, Hernandez J, Negro-Alvarez JM, et al. Nizatidine anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:855–6.
- [30] Greers IA, Fellows K. Anaphylactoid reaction to ranitidine in labour. *Br J Clin Pract* 1990;44:78.
- [31] Barry JES, Madan R, Hewitt PB. Anaphylactoid reaction to ranitidine in an obstetric patient. *Anaesthesia* 1992;47:360–1.
- [32] Knapp AB, Grimshaw RSJ, Goldfarb JP, Farkas PS, Rubin M, Rosenstein DL. Cimetidine-induced anaphylaxis. *Ann Intern Med* 1982;97:374–5.
- [33] Sandhu BS, Requena R. Cimetidine and hypersensitivity. *Ann Intern Med* 1982;97:138.
- [34] Vervloet D, Nizankowska E, Arnaud A, Seft M, Alazia M, Charpin J. Adverse reactions to suxamethonium and other muscle relaxants under general anaesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:552–9.
- [35] Fisher MM, Outhred A, Bowey CJ. Can clinical anaphylaxis to anaesthetic drugs be predicted from allergy history? *Br J Anaesth* 1987;59:690–2.

- [36] Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 1990;45:236–9.
- [37] Lagier F, Vervloet D, Lhermet I, Poyen D, Charpin D. Prevalence of latex allergy in operating room nurses. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:319–22.
- [38] Turjanmaa K. Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact Dermatitis* 1987;17:270–5.
- [39] Arellano R, Bradley J, Susman G. Prevalence of latex sensitization among hospital physicians occupationally exposed to latex gloves. *Anesthesiology* 1992;77:905–8.
- [40] Rüeff F, Kienitz A, Schöpf P, Hartl WH, Andres HJ, Zaak D, et al. Frequency of natural rubber latex allergy in adults is increased after multiple operative procedures. *Allergy* 2001;56:889–94.
- [41] Beaudouin E, Pupil P, Jacson F, Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA. Allergie professionnelle au latex : enquête prospective sur 907 sujets du milieu hospitalier. *Rev Fr Allergol* 1990;30:157–61.
- [42] Levy DA, Charpin D, Pecquet C, Leynadier F, Vervloet D. Allergy to latex. *Allergy* 1992;47:579–87.
- [43] Aichane A, Bouayad Z, El Outmani A, Afif H, Trombati N, Bahlouai A. Allergie au latex en milieu hospitalier : résultats d'une étude à Casablanca. *Rev Mal Respir* 1997;14:451–5.
- [44] Grzybowski M, Ownby DR, Peyser PA, Johnson CC, Schork MA. The prevalence of anti-latex IgE antibodies among registered nurses. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:535–44.
- [45] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. The risk of allergy related to general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 1993;23:629–33.
- [46] Laxenaire MC, Manel J, Borgo J, Moneret-Vautrin DA. Facteurs de risque d'histaminolibération : étude prospective dans une population anesthésiée. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:158–66.
- [47] Cossart C, Lavaud F, Bernard J, Passenard F, Léchenault F. La banane, l'avocat, le latex : allergie croisée. À propos de deux observations. *Rev Fr Allergol* 1990;30:35.
- [48] M'Raihi L, Charpin D, Pons A, Bongrand P, Vervloet D. Cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol* 1992;87:129–30.
- [49] Ceuppens JL, Van Durme P, Dooms-Goossens A. Latex allergy in patient with allergy to fruit. *Lancet* 1992;17:390–1.
- [50] Lavaud F, Cossart C, Reiter V, Bernard J, Deltour G, Holmquist I. Latex allergy in patient with allergy to fruit. *Lancet* 1992;17:390–1.
- [51] Pecquet C, Leynadier F. IgE mediated allergy to natural rubber latex in 100 patients. *Clin Rev Allergy* 1993;11:381–4.
- [52] Bord F. Anesthésie. Allergie au latex et allergies alimentaires. *Rev Fr Allergol* 1993;33:169–70.
- [53] Fernandez de Corres L, Moneo I, Munoz D, Bernaola G, Fernandez E, Audicana M, et al. Sensitization from chestnuts and bananas in patients with urticaria and anaphylaxis from contact with latex. *Ann Allergy* 1993;70:35–9.
- [54] Blanco C, Carillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Avocado hypersensitivity. *Allergy* 1994;49:454–9.
- [55] Vandenplas O. Occupational asthma caused by natural rubber latex. *Eur Respir J* 1995;8:1957–65.
- [56] Taylor JS, Praditsuwan P. Review of 44 cases including outcome and frequent association with allergic hand eczema. *Arch Dermatol* 1996;132:265–71.
- [57] Brehler R, Theissen U, Mohr C, Luger T. "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* 1997;52:404–10.
- [58] Freeman GL. Cooccurrence of latex and fruit allergies. *Allergy Asthma Proc* 1997;18:85–8.
- [59] Garcia-Ortiz JC, Moyano JC, Alvarez M, Bellido J. Latex allergy in fruit-allergic patients. *Allergy* 1998;53:538–9.
- [60] Gallo R, Roncarolo D, Mistrello G. Cross-reactivity between latex and sweet pepper due to prohevein. *Allergy* 1998;53:1007–8.
- [61] Mäkinen-Kiljunen S. Banana allergy in patients with immediate-type hypersensitivity to natural rubber latex: characterization of cross-reacting antibodies and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:990–6.
- [62] Alroth M, Alenius H, Turjanmaa K, Mäkinen-Kiljunen S, Reunala T, Pasuolo T. Cross-reacting allergens in natural rubber latex and avocado. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:167–73.
- [63] Leonard JC, Morin C, Albecq JF. Allergie au latex et chirurgie orthopédique. *Rev Chir Orthop Réparatrice Appar Mot* 1996;82:321–6.
- [64] Lavaud F, Prevost A, Cossart C, Guerin L, Bernard J, Kochman S. Allergy to latex, avocado pear, and banana: evidence for a 30 kd antigen in immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:557–64.
- [65] Mikkola JH, Alenius H, Kalkkinen N, Turjanmaa K, Paluoso T, Reunala T. Hevein-like protein domains as a possible cause for allergen cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:1005–12.
- [66] Diaz-Peralez A, Collada C, Blanco C, Sanchez-Monge R, Carillo T, Aragoncillo C, et al. Class I chitinases with hevein-like domain, but not class II enzymes, are relevant chestnut and avocado allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:127–33.
- [67] Chen Z, Cremer R, Posch A, Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Baur X. On the allergenicity of Hev b 1 among health care workers and patients with spina bifida allergic to rubber latex. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:684–93.
- [68] Posch A, Wheeler CH, Chen Z, Flagge A, Dunn MJ, Papenfuss F, et al. Class I endochitinase containing a hevein domain is the causative allergen in latex-associated avocado allergy. *Allergy* 1999;29:667–72.
- [69] Fisher MM. The prevention of second anaphylactoid reactions to anaesthetic drugs. *Anaesth Intensive Care* 1981;9:242–6.
- [70] Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Mouton C, Guéant JL. Substances anesthésiques responsables de chocs anaphylactiques. Enquête multicentrique française. *Ann Fr Anesth Réanim* 1990;9:501–6.
- [71] Didier A, Castor D, Bongrand P, Furstoss R, Forneron P, Senft M, et al. Role of the quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:578–84.
- [72] Moneret-Vautrin DA, Guéant JL, Kamel L, Laxenaire MC, el Kholty S, Nicolas JP. Anaphylaxis to muscle relaxants: cross-reactivity studied by radioimmunoassays compared to intradermal tests in 34 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:745–52.
- [73] Weston A, Assem ESK. Possible link between anaphylactoid reactions to anaesthetics and chemicals in cosmetics and biocides. *Agents Actions* 1994;41:C138–9.
- [74] Moneret-Vautrin DA, Mouton C, Widmer S. Anaphylaxie aux myorelaxants. Valeur prédictive des intradermoréactions et recherche de l'anaphylaxie croisée. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:186–91.
- [75] Laxenaire MC, Gastin I, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Guéant JL. Cross-reactivity of rocuronium with other neuromuscular blocking agents. *Eur J Anaesthesiol* 1995;12:55–64.
- [76] Porri F, Lemièrre C, Birnbaum J, Guilloux L, Lanteaume A, Didelot R, et al. Prevalence of muscle relaxant sensitivity in a general population: implications for a preoperative screening. *Clin Exp Allergy* 1999;29:72–5.
- [77] Assem ESK. Anaphylactic anaesthetic reactions. The value of paper radioallergosorbent tests for IgE antibodies to muscle relaxants and thiopentone. *Anaesthesia* 1990;45:1032–8.
- [78] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Widmer S, Hummer M. Intérêt des prick-tests dans le dépistage de l'anaphylaxie aux myorelaxants. *Ann Fr Anesth Réanim* 1987;6:352–5.

- [79] Fisher MM, Baldo BA. Persistence of allergy to anaesthetics drugs. *Anaesth Intensive Care* 1992;20:143–6.
- [80] Leynadier F, Calinaux C, Dry J. Valeur prédictive des tests intradermiques aux curarisants. *Ann Fr Anesth Réanim* 1989;8:98–101.
- [81] Thacker MA, Davis FM. Subsequent general anaesthesia in patients with a history of previous anaphylactoid/anaphylactic reaction to muscle relaxant. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:190–3.
- [82] Fisher MM, Merefield D, Baldo B. Failure to prevent an anaphylactic reaction to a second neuromuscular blocking drug during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;82:770–3.
- [83] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guéant JL, Widmer S, Laxenaire MC. Prevention by monovalent haptens of IgE-dependent leucocyte histamine release to muscle relaxants. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:172–5.
- [84] Fisher MM, Baldo BA. Immunoassays in the diagnosis of anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: the value of morphine for the detection of IgE antibodies in allergic subjects. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:167–70.
- [85] Binkley K, Cheema A, Sussman G, Moudgil G, O'connor M, Evans S, et al. Generalized allergic reactions during anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:768–74.
- [86] Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Guéant JL, Kamel L, Laxenaire MC, Mouton C, et al. Simultaneous anaphylaxis to thiopentone and a neuromuscular blocker: a study of two cases. *Br J Anaesth* 1990;64:743–5.
- [87] Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Moneret-Vautrin DA, Guéant JL. Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan®). *Anesthesiology* 1992;77:275–80.
- [88] de Léon-Casasola OA, Weiss A, Lema MJ. Anaphylaxis due to propofol. *Anesthesiology* 1992;77:384–6.
- [89] Fisher MM, Harle DG, Baldo BA. Anaphylactoid reactions to narcotic analgesics. *Clin Rev Allergy* 1991;9:309–18.
- [90] Harle DG, Baldo BA, Coroneos NJ, Fisher MM. Anaphylaxis following administration of papaveratum. Case report: implication of IgE antibodies that react with morphine and codeine, and identification of an allergenic determinant. *Anesthesiology* 1989;71:489–94.
- [91] Baldo BA, Fisher MM. Anaphylaxis to muscle relaxant drugs: cross-reactivity and molecular basis of binding of IgE antibodies detected by radioimmunoassay. *Mol Immunol* 1983;20:1393–400.
- [92] Kajimoto Y, Rosenberg ME, Kytta J, Randell T, Tuominen M, Reunala T, et al. Anaphylactoid skin reactions after intravenous regional anaesthesia using 0.5 % prilocaine with or without preservative--a double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:782–4.
- [93] Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:933–7.
- [94] Verrill PJ. Adverses reactions to local anaesthetics and vasoconstrictor drugs. *Practitioner* 1975;214:380–7.
- [95] Fisher MM, Bowey CJ. Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care* 1997;25:611–4.
- [96] Winton GB. Anesthesia for dermatologic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1988;14:41–54.
- [97] Ruzicka T, Gerstmeier M, Przybilla B, Ring J. Allergy to local anesthetics: comparison of patch test with prick test and intradermal test results. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1202–8.
- [98] Canfield D, Gage T. A guideline to local anesthetic allergy testing. *Anesth Prog* 1987;34:157–63.
- [99] Fine PG, Dingman DL. Hypersensitivity dermatitis following suction-assisted lipectomy: a complication of local anesthetics. *Ann Plast Surg* 1988;20:573–5.
- [100] Simon R. Adverse reactions to drug additives. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:623–30.
- [101] Schwartz HJ, Sher TH. Bisulfite sensitivity manifesting as allergy to local anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:525–7.
- [102] Schwartz HJ, Gilbert IA, Lenner KA, Sher TH, McFadden ERJ. Metabisulfite sensitivity and local dental anesthesia. *Ann Allergy* 1989;62:83–6.
- [103] Doooms-Goossens A, de Alam AG, Degreef H, Kochuyt A. Local anesthetic intolerance due to metabisulfite. *Contact Dermatitis* 1989;20:124–6.
- [104] Curley RK, MacFarlane AW, King CM. Contact sensitivity to the amide anesthetics lidocaine, prilocaine, and mepivacaine. *Arch Dermatol* 1986;122:924–6.
- [105] Burgess J. Preventing adverse local anesthetic reactions: the use of the skin test. *Spec Care Dentist* 1987;7:135–6.
- [106] Klein CE, Gall H. Type IV allergy to amide-type local anesthetics. *Contact Dermatitis* 1991;25:45–8.
- [107] Cuesta-Herranz J, De las Heras M, Fernandez M, Lluch M, Figueroa E, Umpierrez A, et al. Allergic reaction caused by local anesthetic agents belonging to the amide group. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:427–8.
- [108] Schatz M, Fung D. Anaphylactic and anaphylactoid reactions due to anesthetic agents. *Clin Rev Allergy* 1986;4:215–27.
- [109] Fisher MM, Pennington JC. Allergy to local anaesthesia. *Br J Anaesth* 1982;54:893.
- [110] Bircher AJ, Messmer SL, Surber C, Ruffi T. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous lidocaine with tolerance to articaine: confirmation in vivo and in vitro tests. *Contact Dermatitis* 1991;34:387–9.
- [111] Palmer C, Voulgaropoulos D. Management of the parturient with a history of local anesthetic allergy. *Anesth Analg* 1993;77:625–8.
- [112] Laxenaire MC, et le Groupe d'études des réactions anaphylactoides peranesthésiques. Substances responsables des chocs anaphylactiques peranesthésiques. Troisième enquête multicentrique française (1992-1994). *Ann Fr Anesth Réanim* 1996;15:1211–8.
- [113] deShazo RD, Kemp S. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1997;278:1895–906.
- [114] Silviu-Dan F, McPhillips S, Warrington RJ. The frequency of skin test reactions to side chain penicillin determinants. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:694–701.
- [115] Sogn DD, Evans REI, Shepard GM, Casale TB, Condemi J, Greenberger PA, et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases collaborative clinical trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992;152:1025–32.
- [116] Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative prospective study of the penicillin group of the american academy of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:339–45.
- [117] Nicklas RA, Bernstein IL, Li JT, Lee RE, Spector SL, Dykewicz MS, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis, XIII. β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S498–501.
- [118] Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson NFJ. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 1993;270:2456–63.
- [119] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;i:466–9.
- [120] Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Groupe français d'étude de la tolérance des substituts Ppasmatiques. Réactions anaphylactoides aux substituts colloïdaux du plasma : incidence, facteurs de risques, mécanismes. Etude prospective multicentrique française. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:301–10.

- [121] Björkstén B, Hattevig G, Kjellman B, Ahlstedt S, Richter W. Dextran-reactive antibodies in healthy infants and toddlers—relation to type of feeding. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982;69:174–8.
- [122] Sakaguchi M, Yoshida T, Asahi T, Aoki T, Miyatani Y, Inouye S. Development of IgE antibody to gelatin in children with systemic immediate-type reactions to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:720–1.
- [123] Wahl R, Kleinhans D. IgE-mediated allergy reactions to fruit gums and investigation of cross-reactivity between gelatine and modified gelatine containing products. *Clin Exp Allergy* 1989;19:77–80.
- [124] Ring J. Anaphylactoid reactions to intravenous solutions used for volume substitution. *Clin Rev Allergy* 1991;9:397–414.
- [125] Porter SS, Goldberg RJ. Intraoperative allergic reactions to hydroxyethyl starch: a report of two cases. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:394–8.
- [126] McHugh GJ. Anaphylactoid reaction to pentastarch. *Can J Anaesth* 1998;45:270–2.
- [127] Kreimeier U, Christ F, Kraft D, Lauterjung L, Niklas M, Peter K, et al. Anaphylaxis due to hydroxyethyl-starch-reactive antibodies. *Lancet* 1995;346:49–50.
- [128] Takada M, Tomatsu T, Harada T, Murakami N, Shimonaka H, Dohi S. [Bronchospasm due to anaphylactic reaction to hydroxyethyl starch (Hespaner)]. *Masui* 1997;46:397–400 Japonais.
- [129] Dieterich HJ, Kraft D, Sirtl C, Laubenthal H, Schimetta W, Polz W, et al. Hydroxyethyl starch antibodies in humans: incidence and clinical relevance. *Anesth Analg* 1998;86:1123–6.
- [130] Bothner U, Georgieff M, Vogt NH. Assessment of the safety and tolerance of 6 % hydroxyethyl starch (200/0.5) solution: a randomized, controlled epidemiology study. *Anesth Analg* 1998;86:850–5.
- [131] Ljungström KG, William B, Hedin H. Nine years of post-marketing surveillance of dextran 1. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993;12:219–22.
- [132] Bircher A, Hedin H, Berglund A. Probable grade IV dextran-induced anaphylactic reaction despite hapten inhibition. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:633–4.
- [133] Ljungström KG, Renck H, Hedin H, Richter W, Wiholm BE. Hapten inhibition and dextran anaphylaxis. *Anaesthesia* 1988;43:729–32.
- [134] Alenius H, Kurup V, Kelly K, Palosuo T, Turjanmaa K, Fink J. Latex allergy: frequent occurrence of IgE antibodies to a cluster of 11 latex proteins in patients with spina bifida and histories of anaphylaxis. *J Lab Clin Med* 1994;123:712–20.
- [135] Nutter A. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol* 1979;101:597–8.
- [136] Leynadier F, Pecquet C, Dry J. Choc anaphylactique peropératoire au latex des gants chirurgicaux : cinq cas. *Presse Med* 1988;17:390–1.
- [137] Zucker-Pinchoff B, Chandler MJ. Latex anaphylaxis masquerading as fentanyl anaphylaxis: retraction of a case report. *Anesthesiology* 1993;79:1152–3.
- [138] Meric F, Teitelbaum DH, Geiger JD, Harmon CM, Groner JJ. Latex sensitization in general pediatric surgical patients: a call for increased screening of patients. *J Pediatr Surg* 1998;33:1108–12.
- [139] Ylitalo L, Turjanmaa K, Palosuo T, Reunala T. Natural rubber latex allergy in children who had not undergone surgery and children who had undergone multiple operations. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:606–12.
- [140] Wrangsjö K, Montelius J, Eriksson M. Tests and pacifiers—an allergy risk for infants? *Contact Dermatitis* 1992;27:192–3.
- [141] Franklin W. Latex as food allergen. *N Engl J Med* 1999;341:1858.
- [142] Ownby DR, Ownby HE, McCullough J, Shafer AW. The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volunteer blood donors. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1188–92.
- [143] Lebenbom-Mansour MH, Oesterle JR, Ownby DR, Jennett MK, Post SK, Zaglaniczy K. The incidence of latex sensitivity in ambulatory surgical patients: a correlation of historical factors with positive serum immunoglobulin E levels. *Anesth Analg* 1997;85:44–9.
- [144] Frankland A. Latex allergy. *Clin Exper Allergy* 1995;25:199–201.
- [145] Bende M, Soderland U, Millqvist E. Latex allergy among nurses in an operating unit. *Allergy* 1998;53:454–5.
- [146] Konrad C, Fieber T, Gerber H, Schuepfer G, Muellner G. The prevalence of latex sensitivity among anesthesiology staff. *Anesth Analg* 1997;84:629–33.
- [147] Mace SR, Sussmann GL, Liss G, Stark DF, Beezhold D, Thompson R, et al. Latex allergy in operating room nurses. *Ann Allergy Clin Immunol* 1998;80:252–6.
- [148] Leung R, Ho A, Chan J, Choy D, Lai CK. Prevalence of latex allergy in hospital staff in Hong Kong. *Clin Exp Allergy* 1997;27:167–74.
- [149] Kibby T, Akl M. Prevalence of latex sensitization in a hospital employee population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:41–4.
- [150] Sussmann GL. Latex allergy: its importance in clinical practice. *Allergy Proc* 1992;13:67–9.
- [151] Brown RH, Schaulbe JF, Hamilton RG. Prevalence of latex allergy among anesthesiologists. *Anesthesiology* 1998;89:292–9.
- [152] Berkly Z, Luciano W, James W. Latex gloves allergy. A survey of the US Army Dental Corps. *JAMA* 1992;268:2695–7.
- [153] Heese A, Peters KP, Stahl J, Koch HU, Hornstein OP. Häufigkeit und Zunahme von Typ-I-Allergien gegen Gummihandschuhe bei Zahnmedizinstudenten. *Hautarzt* 1995;46:15–21.
- [154] Tarlo SM, Sussman GL, Holmes L. Latex sensitivity in dental students and staff: a cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:396–401.
- [155] Bubak ME, Reed CE, Fransway AF, Yunginger JW, Jones RT, Carlson CA. Allergic reactions to latex among health-care workers. *Mayo Clin Proc* 1992;67:1075–9.
- [156] Sussmann GL, Liss GM, Deal K, Brown S, Cividino M, Siu S, et al. Incidence of latex sensitization among latex glove users. *Allergy Clin Immunol* 1998;101:281–2.
- [157] Charous BL, Hamilton RG, Yunginger JW. Occupational latex exposure: characteristics of contact and systemic reactions in 47 workers. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:12–8.
- [158] Boxer M. Hand dermatitis: a risk factor for latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:855–6.
- [159] Wrangsjö K, van hage-Hamsten M, Osterman K. Glove-related skin symptoms among operating theatre and dental care unit personnel. II. Clinical examination, tests and laboratory findings indicating latex allergy. *Contact Dermatitis* 1994;30:139–43.
- [160] Wrangsjö K, Osterman K, van hage-Hamsten M. Glove-related skin symptoms among operating theatre and dental care unit personnel. II. Interview investigation. *Contact Dermatitis* 1994;30:102–7.
- [161] Tarlo SM, Sussmann GL, Contala A, Swanson MC. Control of airborne latex by use of powder-free latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:985–9.
- [162] Baur X, Ammon J, Chen Z, Beckmann U, Czuppon AB. Health risk in hospitals through airborne allergens for patients presensitized to latex. *Lancet* 1993;342:1148–9.
- [163] Baur X, Chen Z, Allmers H. Can a threshold limit value for natural rubber latex airborne allergens be defined? *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:24–7.
- [164] Heilman D, Jones R, Swanson M, Yunginger J. A prospective, controlled study showing that rubber gloves are the major contributor to latex allergen levels in the operating room. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:325–30.
- [165] Kujala VM, Reijula KE. Glove-induced dermal and respiratory symptoms among health care workers in one Finnish hospital. *Am J Ind Med* 1995;28:89–98.

- [166] Jaeger D, Kleinhans D, Czuppon AB, Baur X. Latex-specific proteins causing immediate-type cutaneous, nasal, bronchial, and systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:759–68.
- [167] Levy D, Allouache S, Chabanne MH, Leynadier F, Burney P. Powder-free protein-poor natural rubber latex gloves and latex sensitization. *JAMA* 1999;17:988.
- [168] Sussmann GL, Lem D, Liss G, Beezhold D. Latex allergy in housekeeping personnel. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:415–8.
- [169] Carillo T, Blanco C, Quiralte J, Castillo R, Cuevas M, Rodriguez de Castro F. Prevalence of latex allergy among greenhouse workers. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:699–701.
- [170] Tarlo SM, Wong L, Ross J, Booth N. Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:626–31.
- [171] Orfan NA, Reed R, Dykewicz MS, Ganz M, Kolski GB. Occupational asthma in a latex doll manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:826–30.
- [172] Kanerva L, Leino T. Prevalence of natural rubber latex allergy in hairdressers. *Contact Dermatitis* 1999;41:168–9.
- [173] Slater JE. Rubber anaphylaxis. *N Engl J Med* 1989;320:1126–30.
- [174] Tosi LL, Slater JE, Shaer C, Mostello LA. Latex allergy in spina bifida patients: prevalence and surgical implications. *J Pediatr Orthop* 1993;13:709–12.
- [175] Kelly KJ, Pearson ML, Kurup VP, Havens PL, Byrd RS, Setlock MA, et al. A cluster of anaphylactic reactions in children with spina bifida during general anesthesia: epidemiologic features, risk factors, and latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:53–61.
- [176] Beaudouin E, Prestat F, Schmitt M, Kanny G, Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA. High risk of sensitization to latex in children with spina bifida. *Eur J Pediatr Surg* 1994;4:90–3.
- [177] Niggemann B. The prevalence of latex allergy in children seen in a university hospital allergic clinic. *Allergy* 1996;52:665–9.
- [178] Cremer R, Hoppe A, Korsch E, Kleine-Diepenbruck U, Bläker F. Natural rubber latex allergy: prevalence and risk factors in patients with spina bifida compared with atopic children and controls. *Eur J Pediatr* 1998;157:13–6.
- [179] Konz KR, Chia JK, Kurup VP, Resnick A, Kelly KJ, Fink JN. Comparison of latex hypersensitivity among patients with neurologic defects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:950–4.
- [180] Taylor JS, Cassettari J, Wagner W, Helm T. Contact urticaria and anaphylaxis to latex. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:874–7.
- [181] Kwittken PL, Sweinberg SK, Campbell DE, Pawlowski NA. Latex hypersensitivity in children: clinical presentation and detection of latex-specific immunoglobulin E. *Pediatrics* 1995;95:693–9.
- [182] Cremer R, Hoppe A, Kleine-Diepenbruck U, Bläker F. The influence of shunted hydrocephalus on the prevalence of allergy to latex in patients with spina bifida. *Eur J Pediatr Surg* 1997;7:47–8.
- [183] Niggemann B, Buck D, Michael T, Wahn U. Latex provocation tests in patients with spina bifida: who is at risk of becoming symptomatic? *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:665–70.
- [184] Kattan H, Harfi HA, Tiperneni P. Latex allergy in Saudi children with spina bifida. *Allergy* 1999;54:70–3.
- [185] Mazon A, Nieto A, Estornell F, Nieto A, Reig C, Garcia-Ibarra F. Factors that influence the presence of symptoms caused by latex allergy in children with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:600–4.
- [186] Chen Z, Cremer R, Baur X. Latex allergy correlates with operation. *Allergy* 1997;52:873.
- [187] Gold M, Swartz JS, Braude BM, Dolovich J, Shanding P, Glimour RF. Intraoperative anaphylaxis: an association with latex sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:662–6.
- [188] Theissen U, Theissen JL, Mertes N, Brehler R. IgE-mediated hypersensitivity to latex in childhood. *Allergy* 1997;52:665–9.
- [189] Mertes PM, Mouton C, Fremont S, Brugerolles B, Moneret-Vautrin DA, Lavaud F, et al. Latex hypersensitivity in spinal cord injured adult patients. *Anaesth Intensive Care* 2001;29:393–9.
- [190] Kalpaklioglu AF, Aydin G. Prevalence of latex sensitivity among patients with chronic renal failure: a new risk group? *Artif Organs* 1999;23:139–42.
- [191] Gooptu C, Powell SM. The problems of rubber hypersensitivity (types I and IV) in chronic leg ulcer and stasis eczema patients. *Contact Dermatitis* 1999;41:168–9.
- [192] Danne T, Niggemann B, Weber B, Wahn U. Prevalence of latex-specific IgE antibodies in atopic and nonatopic children with type I diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:476–8.
- [193] Rihs HP, Chen Z, Cremer R, Baur X. HLA class antigens DR4 and DQ8 are associated to hevein, a major allergen of Hevea latex. *Tissue Antigens* 1997;49:92–5.
- [194] Rihs HP, Cremer R, Chen Z, Baur X. Molecular analysis of DR8 and DQB1 alleles in German spina bifida patients with and without IgE responsiveness to the latex major allergen Hev b 1. *Clin Exp Allergy* 1998;28:175–80.
- [195] Konrad C, Fieber T, Schupfer G. Anaphylactic reaction to latex in health care workers. *Anesth Analg* 1996;82:1107.
- [196] Bircher AJ, Laugauer S, Levy F, Wahler N. Allergens of *Ficus benjamina* in house dust. *Clin Exp Allergy* 1995;25:228–33.
- [197] Fuchs T, Spitzauer S, Vente C, Hevler S, Rumpold H, Kraft D, et al. Natural latex, grass pollen, and weed pollen share IgE epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:356–64.
- [198] Merrett TG, Merrett J, Kekwick R. The prevalence of immunoglobulin E antibodies to proteins of rubber (*Hevea brasiliensis*) latex and grass (*Phleum pratense*) pollen in sera of British blood donors. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1572–8.
- [199] Scheule AM, Beierlein W, Wendel HP, Eckstein FS, Heineemann 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.
- [200] Kon NF, Masumo H, Nakajima S, Tozawa R, Kimura M, Maeda S. [Anaphylactic reaction to aprotinin following topical use of biological tissue sealant]. *Masui* 1994;43:1606–10 Japonais.
- [201] Orsel I, Guillaume A, Feiss P. Choc anaphylactique à la colle biologique. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997;16:292–3.
- [202] Schlag G, Seifert J. Fibrin sealant, aprotinin, and immune response in children undergoing operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:1082–3.
- [203] Brinkmann T, Korfer R, Wenzel HR, Tschesche H, Kleesiek K. Strong crossreaction of human anti-aprotinin antibodies from heart transplant patient with [Arg15] aprotinin. *Immunopharmacology* 1997;35:221–8.
- [204] Green D, Sanders J, Eiken M, Wong CA, Frederiksen J, Joob A, et al. Recombinant aprotinin in coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:963–70.
- [205] Mitsuhata H, Takeuchi H, Saitoh J, Hasome N, Horiguchi Y, Shimizu R. An inhibitor of nitric oxide synthase, N omega-nitro-L-arginine-methyl ester, attenuates hypotension but does not improve cardiac depression in anaphylaxis in dogs. *Shock* 1995;3:447–53 discussion 454.
- [206] Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, Groenland TH, Janusz-kiewicz A, Lindgren L, et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double-blind study. *EMSALT Study Group. Lancet* 2000;355:1303–9.
- [207] Baubillier E, Cherqui D, Dominique C, Khalil M, Bonnet F, Fagniez PL, et al. A fatal thrombotic complication during liver transplantation after aprotinin administration. *Transplantation* 1994;57:1664–6.

- [208] O'Connor CJ, Roozeboom D, Brown R, Tuman KJ. Pulmonary thromboembolism during liver transplantation: possible association with antifibrinolytic drugs and novel treatment options. *Anesth Analg* 2000;91:296–9.
- [209] Laxenaire MC, Dewachter P, Pecquet C. Le risque allergique de l'aprotinine. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000;19:96–104.
- [210] Siegel M, Werner M. Allergische Pankreatitis bei einer Sensibilisierung gegen den Kallikrein Trypsin-Inaktivator. *Dtsch Med Wochenschr* 1965;90:1712–6.
- [211] Pfannschmidt J, Steeg D, Jugert F. Routine intraoperative application of high-dose aprotinin in open heart surgery in adults: antibody formation after first exposure. *Curr Med Res Opin* 1995;13:282–4.
- [212] Weipert J, Meisner H, Jochum M, Dietrich W. Long-term follow-up of aprotinin-specific immunoglobulin G antibodies after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:676–8.
- [213] Scheule AM, Beierlein W, Lorenz H, Ziemer G. Repeated anaphylactic reactions to aprotinin in fibrin sealant. *Gastrointest Endosc* 1998;48:83–5.
- [214] Scheule AM, Jurmann MJ, Wendel HP, Haberer L, Eckstein FS, Ziemer G. Anaphylactic shock after aprotinin reexposure: time course of aprotinin-specific antibodies. *Ann Thorac Surg* 1997;63:242–4.
- [215] Scheule AM, Beierlein W, Arnold S, Eckstein FS, Albes JM, Ziemer G. The significance of preformed aprotinin-specific antibodies in cardiosurgical patients. *Anesth Analg* 2000;90:262–6.
- [216] Dietrich W, Spath P, Ebelt 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.
- [217] Martinelli L, Maurelli M, Vigano M. Aprotinin in staged heart transplantation: anaphylactic potential of repeated exposure. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1288–9.
- [218] Freeman JG, Turner GA, Venables CW, Latner AL. Serial use of aprotinin and incidence of allergic reactions. *Curr Med Res Opin* 1983;8:559–61.
- [219] Bidstrup BP, Harrison J, Royston D, Taylor KM, 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.
- [220] Ceriana P, Maurelli M, Locatelli A, Bianchi T, Maccario R, De Amici M. Anaphylactic reaction to aprotinin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:477–8.
- [221] 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.
- [222] LaFerla GA, Murray WR. Anaphylactic reaction to aprotinin despite negative ocular sensitivity tests. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1176–7.
- [223] Cohen DM, Norberto J, Cartabuke R, Ryu G. Severe anaphylactic reaction after primary exposure to aprotinin. *Ann Thorac Surg* 1999;67:837–8.
- [224] Ong BC, Tan SS, Tan YS. Anaphylactic reaction to aprotinin. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:538.
- [225] Ryckwaert Y, Barthelet Y, Bonnet-Boyer MC, Rochette A, Capdevila X, d'Athis F. Choc anaphylactique après administration d'une dose-test d'aprotinine en chirurgie orthopédique infantile. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999;18:904–8.
- [226] Zacharisen MC, Nordness ME, Kurup VP. Aprotinin anaphylaxis with a test dose in a child abstract. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:126.
- [227] 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.
- [228] Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:867–72.
- [229] Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese committee on the safety of contrast media. *Radiology* 1990;175:621–8.
- [230] Barrett BJ, Parfrey PS, McDonald JR, Hefferton DM, Reddy ER, McManamon PJ. Nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast media for intravenous use in patients perceived to be at high risk : randomized trial. *Radiology* 1992;183:105–10.
- [231] Federle MP, Willis LL, Swanson DP. Ionic versus nonionic contrast media: a prospective study of the effect of rapid bolus injection on nausea and anaphylactoid reactions. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:341–5.
- [232] Vergera M, Seguel S. Adverse reactions to contrast media in CT: effects of temperature and ionic property. *Radiology* 1996;199:363–6.
- [233] Yamaguchi K, Katayama H, Takashima T, Kozuka T, Seez P, Matsuura K. Prediction of severe adverse reactions to ionic and nonionic contrast media in Japan: evaluation of pretesting. A report from the Japanese committee on the safety of contrast media. *Radiology* 1991;178:363–7.
- [234] Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, Huet H, Gerard P, Vergnaud MC, et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998;209:183–90.
- [235] Nicklas RA, Bernstein IL, Li JT, Lee RE, Spector SL, Dykewicz MS, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis, XV. Anaphylactoid reactions to radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S503–4.
- [236] Halpern JD, Hopper KD, Arredondo MG, Trautlein JJ. Patient allergies: role of selective use of nonionic contrast material. *Radiology* 1996;199:359–62.
- [237] Enright T, Chua Lim A, Duda E, Lim DT. The role of a documented allergic profile as a risk factor for radiographic contrast media reaction. *Ann Allergy* 1989;62:302–5.
- [238] Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Aspects immuno-allergologiques des réactions anaphylactiques aux produits de contraste iodés. *Rev Fr Allergol* 1996;35:171–5.
- [239] Genovese A, Stellato C, Marsella CV, Adt M, Marone G. Role of mast cells, basophils and their mediators in adverse reactions to general anesthetics and radiocontrast media. *J Allergy Clin Immunol* 1996;110:13–22.
- [240] Stellato C, Casolaro V, Ciccarelli A, Mastronardi P, Mazzarella B, Marone G. General anaesthetics induce only histamine release selectively from human mast cells. *Br J Anaesth* 1991;67:751–8.
- [241] Marone G, Stellato C, Mastronardi P, Mazzarella B. Non-specific histamine-releasing properties of general anesthetic drugs. *Clin Rev Allergy* 1991;9:269–80.
- [242] Spinhoven P, van Peski-Oosterbaan AS, van der Does AJW, Willems LNA, Sterk PJ. Association of anxiety with the perception of histamine induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Thorax* 1997;52:149–52.
- [243] Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, Van Etten AP, Kripke BJ. Histamine-release by four narcotics: a double-blind study in humans. *Anesth Analg* 1987;66:723–30.
- [244] Naguib M, Samarkandi AA, Bakhamees HS, Magboul MA, El-Bakry AK. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1995;75:588–92.
- [245] Caldwell JE, Lau ML, Fisher DM. Atracurium versus vecuronium in asthmatic patients. *Anesthesiology* 1995;83:986–91.

- [246] Levy JH, Davis GK, Duggan J, Szlam F. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N₂O/O₂-sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1994;78:318–21.
- [247] Lien C, Belmont MR, Abalos A, Eppich L, Quessy S, Abou-Donia M, et al. The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82: 1131–8.
- [248] Lepage JY, Malinovsky JM, Lechevalier T, Cozian A, Pinaud M, Souron R. A pharmacokinetic and pharmacodynamic dose-response and safety study of 51W89 in surgical patients during N₂O/O₂ anesthesia. *Anesth Analg* 1996;83:823–9.
- [249] Doenicke A, Lorenz W, Hoernecke R, Nebauer AE, Mayer M. Histamine release after injection of benzodiazepines and of etomidate. A problem associated with the solvent propylene glycol. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993;12:166–8.
- [250] Laxenaire MC, Mata E, Guéant JL, Moneret-vautrin DA, Haberer JP. Basophil histamine release in atopic patients after in vitro provocation with thiopental, Diprivan® and chlormethiazole. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:706–10.
- [251] Moss J, Rosow CE. Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. *Anesthesiology* 1983;59:330–9.
- [252] vonBormann B, Sticher J, Ratthey K, Idelberger R, Hempelmann G. Volumensubstitution während akuter normovolämischer Hämodilution. *Infusionstherapie* 1990;17:3–7.
- [253] Asskali F, Fix FU, Hoos I, Forster H, Dudziak R. Histamine release following i.v. application of hydroxyethylstarch, using sensitive and specific detection in test subjects and patients. *Anaesthesist* 1987; 36:242–3.
- [254] Scott RPF, Savarese JJ, Basta SJ, Embree P, Ali HH, Sunder N, et al. Clinical pharmacology of atracurium given in high dose. *Br J Anaesth* 1986;58:834–8.
- [255] Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Scott RPF, Embree PB, Was-tila WB, et al. The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1989;70:386–94.
- [256] Leynadier F, Sansarricq M, Didier JM, Dry J. Dépistage des allergiques aux myorelaxants par prick-tests préchargés. *Presse Méd* 1986;15:2072.
- [257] Fisher MM. Intradermal testing after anaphylactoid reactions to anaesthetic drugs: practical aspects of performance and interpretation. *Anaesth Intensive Care* 1984;12:115–20.
- [258] Leynadier F, Sansarricq M, Didier JM, Dry J. Prick tests in the diagnosis of anaphylaxis to general anaesthetics. *Br J Anaesth* 1987;59:683–9.
- [259] Fisher MM, Bowey CJ. Intradermal compared with prick testing in the diagnosis of anaesthetic allergy. *Br J Anaesth* 1997;79:59–63.
- [260] Baldo BA, Fisher MM. Diagnosis of IgE-dependent anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs, thiopentone and opioids. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993;12:173–81.
- [261] Assem ESK. In vivo and in vitro tests in anaphylactic reactions to anaesthetic agents. *Agents. Action* 1991;33:208–11.
- [262] Guéant JL, Aimone-Gastin I, Namour F, Laroche D, Bellou A, Laxenaire MC. Diagnosis and pathogenesis of the anaphylactic and anaphylactoid reactions to anaesthetics. *Clin Exp Allergy* 1998;28: 65–70.
- [263] Laroche D, Lefrancois C, Gerard JL, Dubois F, Vergnaud MC, Guéant JL, et al. Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1992;69:611–4.
- [264] Pepys J, Pepys EO, Baldo BA, Whitwam JG. Anaphylactic/anaphylactoid reactions to anaesthetic and associated agents. Skin prick tests in aetiological diagnosis. *Anaesthesia* 1994;49:470–5.
- [265] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions: clinical presentation. *Clin Rev Allergy* 1991;9: 249–58.
- [266] Vervloet D, Birbaum J, Charpin D, Pradal M. Limits of interpretation of screening tests for anaphylactic shock to muscle relaxants. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993;12:187–9.
- [267] Kosnik M, Music E, Suskovic S, Bajrovic N. Systemic reactions during local anesthesia: the role of allergy testing. *Allergo J* 1999;8:78–81.
- [268] Sindel LJ, deShazo RD. Accidents resulting from local anesthetics. True or false allergy? *Clin Rev Allergy* 1991;9:379–95.
- [269] Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Guéant JL. Allergie aux agents anesthésiques. Quoi de neuf ? In: Sfar, editor. Conférences d'actualisation. 34^e Congrès d'anesthésie et de réanimation. Paris: Masson; 1992. p. 231–44.
- [270] Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Milani A. Positive allergological tests may turn negative with no further exposure to the specific allergen: a long-term, prospective, follow-up study in patients allergic to penicillin. *Invest Allergy Clin Immunol* 1996;6:162–5.
- [271] Wrangsjo K, Wahlberg JE, Axelsson JGK. IgE-mediated allergy to natural rubber in 30 patients with contact urticaria. *Contact Dermatitis* 1988;19:264–71.
- [272] Leynadier F, Dry J. Allergy to latex. *Clin Rev Allergy* 1991;9:371–7.
- [273] Turjanmaa K, Laurila K, Mäkinen-Kiljunen S, Reunala T. Rubber contact urticaria. Allergenic properties of 19 brands of latex gloves. *Contact Dermatitis* 1988;19:362–7.
- [274] Kim KT, Safadi GS, Sheikh KM. Diagnostic evaluation of type I latex allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:66–70.
- [275] Porri F, Pradal M, Rud C, Charpin D, Alazia M, Gouin F, et al. Is systematic preoperative screening for muscle relaxant and latex allergy advisable? *Allergy* 1995;50:374–7.
- [276] Kelly KJ, Kurup VK, Reijula KE, Fink JN. The diagnosis of natural rubber latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:813–6.
- [277] Warshaw EM. Latex allergy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:1–24.