



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique xxx (2007) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques

Epidemiology of anaphylactic reactions and perianesthetic anaphylactoid reactions

P.M. Mertes*, J.M. Malinovsky, M.-C. Laxenaire
et les membres du GERAP

Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital central, CHU de Nancy, U Inserm 684, 54035 Nancy, France

Résumé

Les réactions d'hypersensibilité immédiate, qu'elles soient médiées par les immunoglobulines E ou non immunomédiées, survenant au cours de l'anesthésie, demeurent un sujet de préoccupation majeure pour les anesthésistes. Elles surviennent souvent de manière imprévisible, peuvent menacer la vie, et réagissent parfois mal aux traitements habituels. Les données épidémiologiques, obtenues en Nouvelle-Zélande, Angleterre, Scandinavie et France, permettent d'estimer l'incidence des réactions d'hypersensibilité immédiate à médiation IgE à 1 pour 10 à 20 000 anesthésies. Parmi les substances incriminées, les curares viennent nettement en tête, suivis du latex et des antibiotiques. Les réactions mettant en cause les hypnotiques modernes, les morphiniques et les anesthésiques locaux sont rares. Il existe des différences régionales importantes en Scandinavie, en ce qui concerne l'incidence des réactions aux curares, suggérant l'existence de facteurs environnementaux à l'origine de sensibilisation croisée. Dans près d'un tiers des cas, les réactions liées à une sensibilisation au latex pourraient être évitées par une meilleure identification des facteurs de risque. Le diagnostic clinique est parfois rendu difficile en raison de la fréquence des chocs ne s'accompagnant pas de signes cutanéomuqueux. La réalisation d'un bilan immédiat et à distance, à travers une collaboration étroite entre allergologues et anesthésistes, est indispensable pour établir des conseils en vue d'une anesthésie ultérieure.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Immediate hypersensitivity reactions, including both those that are mediated by IgE and those that are non immune mediated, occurring during the course of anesthesia, remain a major subject of preoccupation for anesthetists. These reactions often occur unpredictably, can be life threatening, and respond poorly to usual treatments. Epidemiological data obtained in New Zealand, England, Scandinavia and France allows us to estimate the incidence of IgE-mediated immediate hypersensitivity reactions at 1/10,000 to 1/20,000 anesthetics. Among the substances incriminated, muscle relaxants are the most frequent, followed by latex and antibiotics. Reactions caused by modern hypnotics, morphinomimetics and local anesthetics are rare. Concerning the incidence of reactions to muscle relaxants, there are important regional differences in Scandinavia, suggesting the existence of environmental factors related to cross-reactivity. In nearly one-third of cases, reaction to latex can be avoided by improved identification of the risk factors. Clinical diagnosis is sometimes made difficult because of the frequency of shock not accompanied by muco-cutaneous signs. Carrying out an immediate and a later examination in close collaboration with allergists and anesthetists is essential to establish the basis for recommendations for future anesthetics.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Réactions d'hypersensibilité immédiate ; IgE ; Anaphylaxie ; Curares ; Latex ; Antibiotiques

Keywords: Perianesthetic immediate hypersensitivity reactions; IgE; Anaphylaxis; Muscle relaxants; Latex; Antibiotics

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pm.mertes@chu-nancy.fr (P.M. Mertes).

Les substances responsables de réactions allergiques en cours d'anesthésie sont régulièrement colligées en France depuis près de 20 ans, grâce aux études épidémiologiques réalisées à intervalles réguliers par le groupe d'étude des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques (GERAP). Ce groupe informel, créé à la suite de plusieurs séminaires traitant de ce sujet, s'est progressivement structuré et étoffé. Il est constitué de médecins anesthésistes-réanimateurs, allergologues et biochimistes, qui ont créé ensemble des consultations d'allergo-anesthésie au sein desquelles sont adressés pour bilans diagnostiques et conseils anesthésiques les patients ayant présenté une réaction anaphylactoïde peranesthésique. Les méthodes diagnostiques ont été uniformisées et sont désormais basées sur les recommandations pour la pratique clinique (RPC) publiées en 2001 par la SFAR (Société française d'anesthésie-réanimation) et la SFAIC (Société française d'allergologie et d'immunologie clinique) et dont la méthodologie a été validée par l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) [1]. L'uniformisation des méthodes diagnostiques a permis le regroupement, sur la base d'une déclaration volontaire, des résultats des bilans pratiqués dans les consultations d'allergo-anesthésie du GERAP en vue de leur publication régulière. Depuis 1984, sept enquêtes successives ont permis de présenter plusieurs milliers d'observations cliniques [2–7], constituant ainsi, avec les séries australiennes [8,9] et anglaises [10–12], et plus récemment norvégienne [13] une des bases de connaissances les plus importantes dans le domaine de l'allergie en anesthésie. Cette surveillance épidémiologique régulière permet tout à la fois d'évaluer le potentiel allergisant des substances utilisées en anesthésie, parallèlement à l'évolution des pratiques, de définir les expressions cliniques, de tenter d'identifier les facteurs et les groupes à risque et de définir la démarche diagnostique à suivre en cas de réaction et la stratégie à adopter pour les anesthésies ultérieures.

1. Incidence

La réalité du risque allergique en anesthésie est authentifiée par les publications anglo-saxonne et française de plus de 12 000 cas de réactions d'hypersensibilité immédiates durant les 15 dernières années [14]. Les réactions d'hypersensibilité à médiation IgE représentent en moyenne environ 60 % des réactions observées durant la période périopératoire [15]. Leur incidence est de l'ordre de 1 pour 10 à 20 000 anesthésies [14,15], les réactions impliquants plus spécifiquement un curare ayant une fréquence estimée de 1 pour 6500 anesthésies en France [14], et de 1 pour 5200 anesthésies en Norvège [13]. L'incidence des réactions impliquant un curare semble beaucoup plus faible aux USA, estimée sur la base de données de pharmacovigilance à 1 pour 10⁶ anesthésies [16]. Toutefois, les données épidémiologiques rapportées aux USA sont probablement sous estimées car ces réactions n'ont pas fait l'objet d'une surveillance spécifique.

Dans plus du tiers des réactions d'hypersensibilité immédiate, le mécanisme exact de la réaction demeure mal identifié. C'est pourquoi les efforts en vue de l'identification précise des

mécanismes sous-jacents aux réactions anaphylactoïdes doivent être encouragés, afin d'en apprécier les conséquences sur l'utilisation des produits incriminés. Cette nécessaire préoccupation est bien illustrée par la connaissance de l'effet histaminolibérateur potentiel de la vancomycine et du mivacurium justifiant la nécessité de recourir à une administration lente de ces produits [17,18], ou encore les récentes observations publiées concernant le rapacuronium dont l'affinité importante pour les récepteurs muscariniques de type M2 expliquerait l'incidence élevée des bronchospasmes observés lors de son utilisation clinique justifiant le retrait du marché de ce curare [19].

2. Substances en cause

Si l'on analyse l'évolution des données régulièrement publiées par le GERAP, on observe une relative stabilité de la part des différentes familles de produits responsables des réactions anaphylactiques dans les dernières enquêtes (Tableau 1) [6,7,20]. Les curares représentent toujours plus de la moitié des produits incriminés. La diminution de la part des curares dans la dernière enquête est en fait relative en raison d'un accroissement de la part des antibiotiques. Des réactions anaphylactiques sont observées avec l'ensemble des curares commercialisés, qui sont classés, en France en trois groupes à risque de sensibilisation (risque élevé : succinylcholine, rocuronium ; risque moyen : pancuronium, vécuronium, mivacurium ; risque faible : atracurium, cis-atracurium) [7].

Les réactions d'hypersensibilité immédiate au latex demeurent la seconde cause d'anaphylaxie au cours de l'anesthésie. En dépit de l'efficacité des mesures de prévention primaire [21] et secondaire [22], en particulier en ce qui concerne la sensibilisation des enfants multi-opérés et des enfants porteurs de spina bifida, le taux de réactions au latex demeure élevé. Toutefois, on doit remarquer que chez près de 30 % des patients, il existait des signes évocateurs d'une sensibilisation au latex qui auraient pu être détectés avant l'anesthésie si l'interrogatoire avait été orienté. Une réaction allergique au latex aurait pu ainsi être évitée dans près d'un tiers des cas. Cette observation confirme l'intérêt de la mise en place d'un questionnaire spécifique concernant la recherche d'une sensibilisation au latex [1,23], questionnaire dont l'efficacité démontrée devrait permettre d'éviter la survenue d'une grande part de ces réactions [15,24].

Après une période de hausse continue, les réactions mettant en cause les antibiotiques apparaissent stabilisées à un niveau [6,7,20]. Ces réactions représentent la troisième cause de choc anaphylactique périopératoire, mettant en cause les produits les plus fréquemment utilisés au cours de l'antibioprophylaxie (pénicilline et céphalosporines).

Le nombre de réactions allergiques secondaires à l'administration d'un soluté d'expansion volémique demeure stable, les gélatines étant plus fréquemment incriminées que les amidons. Les réactions aux morphiniques et aux hypnotiques demeurent très rares compte tenu de leur fréquence d'utilisation. Quant aux réactions mettant en cause les anesthésiques locaux, elles sont exceptionnelles. Enfin, tous les produits

Tableau 1

Substances responsables des réactions anaphylactiques peranesthésiques recensées dans les sept enquêtes épidémiologiques du GERAP

	1984–1989 <i>n</i> = 821 (%)	1990–1991 <i>n</i> = 813 (%)	1992–1994 <i>n</i> = 1030 (%)	1994–1996 <i>n</i> = 734 (%)	1997–1998 <i>n</i> = 486 (%)	1999–2000 <i>n</i> = 518 (%)	2001–2002 <i>n</i> = 502 (%)
Curares	81,0	70,2	59,2	61,6	69,2	58,2	54
Latex	0,5	12,5	19,0	16,6	12,1	16,7	22,3
Hypnotiques	11,0	5,6	8,0	5,1	3,7	3,4	0,8
Morphiniques	3,0	1,7	3,5	2,7	1,4	1,3	2,4
Colloïdes	0,5	4,6	5,0	3,1	2,7	4,0	2,8
Antibiotiques	2,0	2,6	3,1	8,3	8,0	15,1	14,7
Autres	2,0	2,8	2,2	2,6	2,9	1,3	3,0
Total	100	100	100	100	100	100	100

n = nombre de substances incriminées.

administrés au cours de la période périopératoire sont susceptibles d'engendrer une réaction anaphylactique justifiant la recherche systématique, par un interrogatoire bien conduit, d'une intolérance potentielle à l'ensemble des produits qui seront administrés, comme l'atteste la diversité des cas mettant en cause des produits non anesthésiques.

3. Formes cliniques

La distinction entre réaction à médiation IgE et non IgE médiée ne peut être réalisée sur les seuls éléments cliniques. Cependant, si l'on applique une classification des réactions selon leur grade de sévérité, les réactions à médiation IgE sont plus sévères (anaphylaxie grade III 60 %, grade IV 6 %) comparées aux réactions non IgE médiées (grade III 15 %, grade IV 0). Cependant, certaines réactions à médiation IgE parfaitement documentées peuvent être modérées (anaphylaxie grade I 11 %, grade II 23 %) justifiant la réalisation d'un bilan allergologique systématique devant toute réaction clinique évocatrice survenant au cours de la période périopératoire. Par ailleurs, pour des raisons non élucidées, les réactions allergiques mettant en cause les curares apparaissent significativement plus sévères que les réactions liées à une sensibilisation au latex [6,7].

Les données de la dernière enquête publiée montre que la présence de signes cutanés est plus fréquemment observée en cas de réactions non IgE médiée (93 % vs 66 %, $p < 0,0001$), alors que la présence de signes cardiovasculaires (79 % vs 32 %, $p < 0,0001$) et de bronchospasme (42 % vs 22 %, $p < 0,0001$) est plus fréquemment associée à la survenue d'une réaction à médiation IgE. Ainsi, l'absence de signes cutanés n'élimine pas le diagnostic de choc anaphylactique [15]. De plus, la symptomatologie clinique observée peut être paucisymptomatique [7]. Ainsi, une réaction de mécanisme immunologique limitée à un seul symptôme (bronchospasme, hypotension, arrêt cardiaque) peut être facilement méconnue ou attribuée à un phénomène physiopathologique de nature différente. De même, les formes mineures limitées à un seul symptôme peuvent parfois rétrocéder spontanément. Les indications d'un bilan allergologique doivent donc être relativement larges si l'on veut éviter une réexposition ultérieure au médicament en cause, potentiellement fatale, en cas de méconnaissance diagnostique.

4. Facteurs de risque

Nos résultats confirment l'existence d'une prédominance féminine, quel que soit le mécanisme de la réaction [7]. Cette différence persiste même après prise en compte du sexe-ratio concernant le nombre d'hommes et de femmes bénéficiant d'une anesthésie générale en France [25]. Toutefois, cette prédominance féminine est nettement moins élevée que celle retrouvée dans les séries les plus anciennes [8,10,26], et concerne l'anaphylaxie aux curares, mais aussi au latex. L'origine de cette surreprésentation féminine demeure inconnue, les hypothèses concernant la responsabilité d'une exposition à des produits cosmétiques ou ménagers par exemple n'ayant pas été confirmées. Quoiqu'il en soit, cette différence n'est pas suffisante pour justifier la réalisation d'investigations allergologiques systématiques chez les femmes avant une anesthésie.

L'existence d'un terrain atopique ou d'une intolérance médicamenteuse ou alimentaire a été systématiquement recherchée lors de la réalisation des investigations allergologiques secondaires à la réaction. Aucune différence n'a été observée entre ces antécédents allergiques des patients et la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Cependant, en ce qui concerne les réactions à médiation IgE, l'existence d'une atopie et d'une intolérance alimentaire a été plus fréquemment associée à la survenue d'une réaction mettant en cause le latex, comparé aux autres causes et en particulier aux curares. Ainsi, l'atopie et l'intolérance médicamenteuse ne sont pas des facteurs de risque identifiés d'anaphylaxie aux curares. À l'inverse, nos résultats concernant le latex confirment les données de la littérature sur le risque accru de sensibilisation au latex chez les sujets atopiques [27,28] ou ayant une intolérance alimentaire pour certains aliments (avocat, kiwi, banane, figue, noix, melon, ananas, papaye...) en raison de la survenue possible d'une réaction croisée avec certaines protéines constituant le latex [29,30].

Ainsi, les enquêtes du GERAP confirment la pertinence des groupes à risque justifiant la réalisation d'un bilan allergologique préanesthésique tels qu'ils ont été définis dans la RPC, et notamment les sujets ayant présenté une réaction anormale lors d'une anesthésie antérieure et n'ayant pas fait l'objet d'investigations complémentaires, et les sujets présentant des

facteurs de risque de sensibilisation au latex. Elles confirment également l'absence de justification à la pratique d'explorations complémentaires systématiques chez les sujets de sexe féminin, chez les sujets atopiques ou chez les patients présentant une intolérance médicamenteuse (en dehors des médicaments devant être administrés au cours de l'intervention).

En conclusion, la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate demeure un sujet de préoccupation en anesthésie, et l'incidence de ces réactions est probablement sous-estimée. En effet, les consultations d'allergo-anesthésie ne font pas toutes partie du GERAP, certains centres participant habituellement à nos enquêtes n'ont pas répondu, et plusieurs CHU n'ont pas de consultation spécifique structurée. De plus, certains malades ne se rendent pas en consultation, et les cas les plus graves responsables de séquelles très invalidantes ou de décès ne sont pas répertoriés. Cependant, comme pour tout événement rare, la réalisation d'une surveillance épidémiologique de telles réactions est nécessaire. En l'absence de prémédication efficace, il est de la responsabilité de l'anesthésiste qui observe une réaction d'hypersensibilité de mettre en œuvre la réalisation d'un bilan immédiat et, à distance, d'en recueillir les résultats et de prodiguer, en collaboration étroite avec un allergologue, des conseils en vue d'une anesthésie ultérieure. Par ailleurs, le dépistage systématique des facteurs de risque doit être réalisé avant toute anesthésie. En raison de la complexité relative des investigations allergologiques à mettre en œuvre, le développement et la pérennisation d'un réseau spécialisé de consultations d'allergo-anesthésie doit être encouragé. Enfin, la réalisation et la publication régulière des résultats du GERAP doivent être poursuivies afin de favoriser la diffusion des données acquises et de continuer à enrichir les bases de données internationales.

Références

- [1] Prise en charge anesthésique du patient allergique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; fi 93–6.
- [2] Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Mouton C, Gueant JL, Bonnet MC, et al. Anesthetics responsible for anaphylactic shock. A French multicenter study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;9:501–6.
- [3] Laxenaire MC. Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A French multicenter epidemiological inquiry. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:91–6.
- [4] Laxenaire MC. Substances responsible for perianesthetic anaphylactic shock. A third French multicenter study (1992–94). *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15:1211–8.
- [5] Laxenaire MC. Épidémiologie des réactions anaphylactiques perianesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994–décembre 1996). *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18:796–809.
- [6] Laxenaire M, Mertes PM, GERAP. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a 2-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001;21:549–58.
- [7] Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology* 2003;99:536–45.
- [8] Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:97–104.
- [9] Whittington T, Fisher MM. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Clinical anaesthesiology*. *B Clin Anaesthesiol* 1998;12:301–23.
- [10] Watkins J. Adverse anaesthetic reactions. An update from a proposed national reporting and advisory service. *Anaesthesia* 1985;40:797–800.
- [11] Watkins J. Second report from an anaesthetic reactions advisory service. *Anaesthesia* 1989;44:157–9.
- [12] Watkins J. Adverse reaction to neuromuscular blockers: frequency, investigation, and epidemiology. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1994;102: 6–10.
- [13] Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology* 2005;102:897–903.
- [14] Laxenaire MC. Prévention du risque allergique en anesthésie : recommandations pour la pratique clinique. *Épidémiologie. Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21:38–54.
- [15] Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:240–62.
- [16] Bhananker SM, O'Donnell JT, Salemi JR, Bishop MJ. The risk of anaphylactic reactions to rocuronium in the United States is comparable to that of vecuronium: an analysis of food and drug administration reporting of adverse events. *Anesth Analg* 2005;101:819–22. table of contents.
- [17] Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med* 1999;17:32–7.
- [18] Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Scott RP, Embree PB, Wastila WB, et al. The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1989;70:386–94.
- [19] Jooste E, Klafter F, Hirshman CA, Emala CW. A mechanism for rapacurium-induced bronchospasm: M2 muscarinic receptor antagonism. *Anesthesiology* 2003;98:906–11.
- [20] Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001–December 2002). *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:1133–43.
- [21] Cremer R, Kleine-Diepenbruck U, Hering F, Holschneider AM. Reduction of latex sensitisation in spina bifida patients by a primary prophylaxis programme (five years experience). *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12. S19–21.
- [22] Cohen DE, Scheman A, Stewart L, Taylor J, Pratt M, Trotter K, et al. American Academy of Dermatology's position paper on latex allergy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:98–106.
- [23] Yuill GM, Saroya D, Yuill SL. A national survey of the provision for patients with latex allergy. *Anaesthesia* 2003;58:775–7.
- [24] Haebler HA, Lupic D, Midoro-Horiuti T, Kiefer RT, Schroeder TH, Unertl K, et al. Role of cross-allergies to latex in clinical routine of anesthesia. *J Clin Anesth* 2003;15:495–504.
- [25] Clergue F, Auroy Y, Pequignot F, Jougla E, Lienhart A, Laxenaire MC. French survey of anesthesia in 1996. *Anesthesiology* 1999;91:1509–20.
- [26] Galletly DC, Treuren BC. Anaphylactoid reactions during anaesthesia. Seven years' experience of intradermal testing. *Anaesthesia* 1985;40:329–33.
- [27] 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.
- [28] Porri F, Lemiere C, Birnbaum J, Guilloux L, Lanteaume A, Didelot R, et al. Prevalence of latex sensitization in subjects attending health screening: implications for a perioperative screening. *Clin Exp Allergy* 1997;27:413–7.
- [29] Blanco C. Latex-fruit syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:47–53.
- [30] Condemni JJ. Allergic reactions to natural rubber latex at home, to rubber products, and to cross-reacting foods. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110. S107–10.