

# Complications anaphylactiques et anaphylactoïdes de l'anesthésie générale

PM Mertes  
P Dewachter  
MC Laxenaire

**Résumé.** – Toute substance injectable administrée au cours de la période opératoire est susceptible d'induire une réaction anaphylactoïde, de mécanisme non immunologique, ou d'entraîner une réaction anaphylactique mettant habituellement en jeu des anticorps de classe E (IgE), pouvant engager le pronostic vital. L'incidence des réactions, tous mécanismes confondus, varie de 1/1 250 à 1/13 000 anesthésies, l'incidence de l'anaphylaxie variant de 1/10 000 à 1/20 000 anesthésies. En France, les médicaments et autres substances les plus fréquemment incriminés sont les curares, le latex, les hypnotiques et les antibiotiques.

La symptomatologie clinique ne permet pas de distinguer les réactions anaphylactoïdes des réactions anaphylactiques. En revanche, ces dernières sont habituellement plus sévères. Lorsque la symptomatologie clinique est limitée à un seul symptôme, le diagnostic d'anaphylaxie peut ne pas être évoqué. Des investigations per- et postopératoires doivent être réalisées pour confirmer le mécanisme de la réaction et identifier l'agent responsable. Elles incluent le dosage d'histamine, de tryptase et la recherche d'IgE spécifiques au moment de la réaction, ainsi que la réalisation de tests cutanés après 6 semaines.

Les indications d'un bilan allergologique avant une anesthésie sont très limitées, réservées aux sujets ayant des facteurs de risque bien définis.

Il n'existe pas de prémédication médicamenteuse protégeant contre le déclenchement d'une réaction anaphylactique.

Le traitement de l'anaphylaxie doit être mis en œuvre aussi rapidement que possible et repose sur un consensus largement établi. Il fait appel à l'arrêt de l'administration de l'allergène en cause, à l'administration d'adrénaline et au remplissage vasculaire.

Toute réaction anaphylactoïde, quelle qu'en soit la gravité, doit faire l'objet d'une déclaration au centre régional de pharmacovigilance, accompagnée des résultats des investigations allergologiques.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** anesthésie, réaction anaphylactique, anaphylaxie, curares, latex, épidémiologie, tests cutanés, immunoglobulines E spécifiques, adrénaline.

## Introduction

La survenue d'une réaction anaphylactoïde au cours de la période périopératoire peut être responsable de signes cliniques mineurs, mais également de tableaux d'une extrême sévérité. En l'absence d'investigations immunoallergologiques, cette réaction clinique est appelée « réaction anaphylactoïde », le terme « d'anaphylaxie » étant réservé aux réactions dont le mécanisme immunologique a pu être confirmé. Tous les médicaments anesthésiques injectables et adjuvants utilisés pendant l'anesthésie peuvent être responsables de manifestations allergiques. Les réactions anaphylactiques sévères demeurent des événements rares, mais susceptibles de conduire au décès du patient si le traitement correct n'est pas institué

rapidement. C'est pourquoi, il est essentiel que tout anesthésiste possède une bonne connaissance des mécanismes de ces réactions, des signes cliniques initiaux et des différentes formes cliniques, ainsi que du traitement du choc anaphylactique et des moyens permettant d'en réduire l'incidence éventuelle.

## Physiopathologie

### MÉCANISMES DES RÉACTIONS ANAPHYLACTOÏDES PERANESTHÉSIIQUES

Trois mécanismes sont essentiellement responsables des réactions anaphylactoïdes rencontrées en cours d'anesthésie : l'anaphylaxie, l'histaminolibération non spécifique et l'activation du complément.

#### ■ Anaphylaxie

À l'occasion d'un premier contact (contact préparant), l'allergène incriminé est internalisé par les cellules dites présentatrices d'antigènes, en particulier par les cellules dendritiques naturelles ou obtenues in vitro par différenciation des monocytes sanguins. Des

Paul Michel Mertes : Professeur de physiologie.  
Laboratoire d'explorations fonctionnelles respiratoires, hôpital Maison-Blanche, CHU, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims cedex.

Pascale Dewachter : Praticien hospitalier d'anesthésie et réanimation chirurgicale.

Marie-Claire Laxenaire : Professeur d'anesthésie et de réanimation chirurgicale.

Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital central, 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, CO n° 34 54037 Nancy cedex, France.

fragments de cette molécule, associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, sont alors présentés par ces cellules spécialisées aux lymphocytes T. Cette présentation de l'antigène par les cellules dendritiques constitue une étape essentielle, permettant d'induire une réponse immunitaire spécifique par les lymphocytes T naïfs qui activeront à leur tour les lymphocytes B<sup>[8, 21]</sup>. Dans le cas de l'anaphylaxie, les lymphocytes B activés sont responsables de la sécrétion d'anticorps solubles, habituellement des immunoglobulines de classe E (IgE), qui reconnaissent l'antigène natif. Ces IgE spécifiques se fixent sur des récepteurs dits de haute affinité (appelés Fc<sub>ε</sub>RI) situés sur la membrane des mastocytes et des basophiles, ainsi que sur des récepteurs de faible affinité (appelés Fc<sub>ε</sub>RII) situés à la surface des plaquettes et des éosinophiles. La phase de sensibilisation est silencieuse et dure habituellement 10 à 15 jours.

Un contact ultérieur avec l'antigène (contact déclenchant) entraîne la libération de médiateurs préformés et néoformés par le biais de la transduction d'un signal d'activation résultant du pontage des complexes IgE-récepteurs par l'allergène<sup>[26, 87]</sup>. Ce sont ces médiateurs qui sont responsables de la symptomatologie clinique observée. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité immédiate dite de type I de la classification de Gell et Coombs.

L'épitope reconnu par les IgE spécifiques présentes chez les sujets sensibilisés a pu être déterminé pour de nombreuses substances. Il permet d'expliquer l'existence de réactions croisées entre divers médicaments ou entre le latex et différents végétaux.

Ainsi, en ce qui concerne les curarisants, l'épitope reconnu par les anticorps est l'ion ammonium quaternaire ou tertiaire<sup>[6]</sup>. Cela permet de comprendre la fréquence de la réactivité croisée entre les différents curarisants qui peuvent comporter deux, voire trois radicaux ammonium quaternaire<sup>[28, 73]</sup>. La présence de deux épitopes (divalence) pour la plupart des curares pourrait expliquer en partie la fréquence des réactions anaphylactiques mettant en cause ces médicaments en permettant le pontage de deux sites récepteurs à IgE liés aux mastocytes et aux basophiles, facilitant ainsi l'activation de ces cellules. Toutefois, une réactivité croisée n'est mise en évidence que chez 70 % des patients allergiques à un curare<sup>[61]</sup>. Elle est préférentiellement observée au sein d'une même famille de curarisants, aminostéroïdiens ou benzylisoquinolines ou encore entre suxaméthonium et autres curarisants. Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer ces observations<sup>[12]</sup>. Il est possible que les structures reconnues par les sites récepteurs des IgE ne soient pas strictement identiques, impliquant par exemple les groupements phényle entourant l'ammonium quaternaire. L'affinité des anticorps pour le site récepteur peut également varier d'une substance à l'autre. La flexibilité de la molécule antigénique et la distance séparant les ions ammonium quaternaire peuvent également jouer un rôle, comme c'est le cas en ce qui concerne la succinylcholine. Enfin, il est à noter que dans près de 30 % des cas, la réaction anaphylactique peut survenir lors de la première administration d'un curare, suggérant une sensibilisation préalable par une substance différente possédant des épitopes communs avec celui-ci.

Dans le cas du latex, parmi les quelque 250 protéines contenues dans la sève d'*Hevea Brasiliensis*, une cinquantaine serait potentiellement allergisante, comme en témoignent leurs liaisons avec les IgE humaines. Plusieurs de ces protéines ont été reconnues comme allergènes majeurs ou mineurs. Certaines ont pu être purifiées et séquencées, permettant l'identification d'un nombre croissant de protéines incriminées<sup>[129]</sup>. Parmi les allergènes reconnus par la nomenclature internationale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la prohévéine (Hev b6, PM : 20 kDa), l'hévéine (Hev b 6.1, PM : 10 kDa), et une protéine acide de 16 kDa (Hev b5) sont unanimement considérées comme majeurs<sup>[98]</sup>. D'autres allergènes, comme le facteur d'élongation du latex (Hev b1)<sup>[16]</sup>, et la protéine hydrophobe liée aux particules (Hev b 3) constituent des allergènes importants chez les patients porteurs de spina bifida<sup>[13]</sup>. Hev b2, une enzyme de la famille des protéines de défense synthétisée par les plantes serait impliquée, comme Hev b 6.1 et 5, dans les réactions croisées avec les fruits<sup>[50]</sup>. Hev b8 (profilines) serait impliquée dans les réactions croisées entre latex et pollens de graminées<sup>[37]</sup>. Hev b7

ou *patatin-like protein* est particulièrement reconnue par les IgE spécifiques des personnels de santé allergiques au latex<sup>[117]</sup>. D'autres protéines n'appartenant pas à la nomenclature internationale sont également impliquées, telles que les hévamines ou les chitinases qui pourraient également jouer un rôle dans les sensibilisations croisées avec certains fruits et végétaux (« *latex fruit syndrome* », banane, avocat, châtaigne, kiwi, sarrasin...)<sup>[59, 112]</sup>. La fréquence de ces sensibilisations croisées est estimée à environ 50 % des cas d'allergie au latex.

D'autres épitopes ont été incriminés dans la genèse de la sensibilisation à d'autres produits de l'anesthésie. Il s'agit des groupes pentyl et éthyl en position 5 sur le cycle pyrimidine du thiopental<sup>[7]</sup>, des deux groupes isopropyl du propofol<sup>[66]</sup>, du radical méthyle fixé sur l'azote et du cycle hexenyle avec un groupement hydroxyle sur le carbone en position 6 pour la morphine. Les réactions croisées avec les morphiniques pourraient être liées à la séquence cycle aromatique – 3 atomes de carbone – azote porteur d'un radical méthyle, retrouvée sur la morphine, la méthadone, la péthidine et le fentanyl<sup>[34]</sup>.

Les réactions croisées observées avec les anesthésiques locaux peuvent en réalité être liées à la présence commune de conservateurs dans les solutions d'anesthésiques tels que le méthylparaben, le paraben, le métabisulfite de sodium<sup>[115]</sup>. Ces conservateurs ont été éliminés des solutions utilisées à l'heure actuelle en anesthésie, à l'exception du métabisulfite de sodium dans les solutions adrénalinées. Des réactions croisées peuvent être également observées avec les anesthésiques locaux de type ester, elles correspondent en réalité à une sensibilisation à un métabolite antigénique commun l'acide para-aminobenzoïque<sup>[111]</sup>. Cela explique que le remplacement d'un ester par un autre ne soit pas possible alors que dans le cas des anesthésiques locaux de type amine, c'est la molécule elle-même qui est responsable des réactions allergiques, autorisant le remplacement d'un anesthésique local par un autre dans ce groupe.

### ■ **Histaminolibération non spécifique**

Un grand nombre de molécules sont capables d'induire une libération d'histamine. Bien que la clinique ne permette pas de les différencier, les réactions anaphylactoïdes se distinguent des réactions anaphylactiques, car elle ne sont pas médiées par des anticorps et l'existence d'une exposition préalable au produit incriminé n'est pas nécessaire. Les médicaments responsables sont généralement des composés basiques, chargés positivement, qui induisent une libération d'histamine par action directe au niveau de la membrane des mastocytes et des basophiles<sup>[24]</sup>. La présence d'un terrain atopique, la vitesse d'injection du produit ou son hyperosmolarité faciliteraient cette libération<sup>[38, 116]</sup>. Dans certains cas, une inhibition de la méthyltransférase, enzyme métabolisant normalement l'histamine, par certains médicaments tels que les curares<sup>[36, 44]</sup> pourrait jouer un rôle. La symptomatologie clinique accompagnant une histaminolibération non spécifique est généralement moins sévère que lors d'une réaction immunologique, car la libération d'histamine est habituellement moins massive et les autres médiateurs néoformés ne sont qu'exceptionnellement impliqués. Il existe cependant des traductions cliniques différentes en raison d'une hétérogénéité dans la réponse des mastocytes, suivant leurs sites anatomiques et les produits administrés<sup>[82]</sup>. Les produits les plus fréquemment incriminés sont représentés par les curares de la famille des benzylisoquinolines tels que l'atracurium et le mivacurium, alors que le cisatracurium serait quasiment dénué d'effet histaminolibérateur aux doses usuelles, les opiacés (morphine, péthidine, codéine, protamine) et certains antibiotiques tels que la vancomycine<sup>[108]</sup>. Une histaminolibération peut également être observée en réponse à l'injection de fortes concentrations de thiopental<sup>[76]</sup> ou de propofol<sup>[84]</sup>.

### ■ **Autres mécanismes**

Une activation du complément est parfois mise en cause. Le complément peut être activé par la voie alterne au niveau de C3

aboutissant à la production d'anaphylatoxines C3a et C5a, responsables des manifestations anaphylactoïdes. L'activation par la voie classique peut être d'origine non immunologique ou immunologique par des complexes immuns comme cela a pu être décrit avec les dextrans ou la protamine [11]. La voie alterne, d'origine non immunologique, est incriminée dans la genèse de certaines réactions anaphylactoïdes aux produits iodés de contraste [58]. L'activation du complément n'est pratiquement plus incriminée avec les produits anesthésiques actuels. En revanche, elle est responsable des manifestations anaphylactoïdes survenant au cours de l'œdème angioneurotique héréditaire ou acquis, où la cascade du complément est activée par l'absence de l'inhibiteur de C1 estérase [106, 119]. La libération des anaphylatoxines est responsable de poussées d'œdème et de chocs hypovolémiques. Ces signes peuvent apparaître spontanément ou lors de traumatismes minimes, induits par les gestes anesthésiques et opératoires.

Une interaction entre certains médicaments et la régulation nerveuse des résistances des voies aériennes pourrait jouer un rôle dans la genèse de certaines manifestations respiratoires observées au cours de l'anesthésie. Ainsi, un blocage des récepteurs muscariniques préjonctionnels (M2), qui inhibent normalement l'augmentation des résistances des voies aériennes médiée par le nerf vague, déjà évoqué dans le cas du pancuronium et de l'atracurium [49], pourrait peut-être expliquer les bronchospasmes récemment observés avec le rapacuronium [95]. Cette hypothèse mérite cependant d'être confirmée.

#### CELLULES ET MÉDIATEURS IMPLIQUÉS

L'activation des mastocytes et des basophiles joue un rôle déterminant dans la physiopathologie des réactions anaphylactoïdes [26, 82, 87]. Si les réactions d'histaminolibération non spécifique s'accompagnent essentiellement d'une libération d'histamine par les basophiles du patient, les réactions d'anaphylaxie entraînent la libération de médiateurs préformés stockés dans les granules intracytoplasmiques, et de médiateurs néoformés synthétisés et libérés en réponse à l'activation cellulaire [56, 57]. Certaines manifestations cliniques particulières, et notamment l'atteinte cardiaque, pourraient être influencées par les variations de nombre de mastocytes au sein des différents tissus, ainsi que par les variations de leur contenu en différents médiateurs [81].

L'histamine est l'un des principaux médiateurs libérés au cours de l'anaphylaxie [39]. Elle exerce son action par l'intermédiaire de la stimulation d'une famille de récepteurs (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>) dont la répartition, variable selon les territoires, explique les effets biologiques observés [52, 89, 133]. Elle peut induire, selon les territoires, une relaxation des cellules musculaires lisses entraînant une vasodilatation et une hypotension, majorée par une augmentation de la perméabilité capillaire responsable d'une fuite plasmatique, ou une contraction des cellules musculaires lisses impliquées dans la survenue des réactions de bronchoconstriction et dans les manifestations digestives. Sur le plan cardiovasculaire, la stimulation des récepteurs H<sub>1</sub> provoque un ralentissement de la conduction auriculoventriculaire et exerce un effet inotrope négatif et vasoconstricteur coronaire. À l'inverse, la stimulation des récepteurs H<sub>2</sub> augmente l'excitabilité, exerce un effet inotrope positif et vasodilatateur coronaire. Les récepteurs H<sub>3</sub> contribueraient, quant à eux, à aggraver le collapsus cardiovasculaire en inhibant la libération de noradrénaline. Enfin, l'histamine stimule les terminaisons de la sensibilité thermoalgique pour donner un mélange de sensations de picotements, de chaleur ou de froid.

D'autres médiateurs de la famille des protéases et des protéoglycannes stockés au sein des granules, tels que la tryptase, la chymase, la carboxypeptidase ou l'héparine, peuvent être libérés lors de l'anaphylaxie.

L'anaphylaxie s'accompagne également de la production de très nombreux médiateurs lipidiques néoformés [52, 89, 133]. Ainsi, l'activation de la voie de cyclo-oxygénase conduit à la production de prostaglandines D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) par les mastocytes et de thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) par les plaquettes. Les effets de ces médiateurs sont

multiples : modulation de la contractilité du muscle lisse vasculaire, bronchique et utérin, augmentation de la perméabilité vasculaire, agrégation plaquettaire, sensations prurigineuses et douloureuses. L'activation de la 5-lipo-oxygénase aboutit à la production de leucotriènes LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>. Les leucotriènes sont responsables d'une bronchoconstriction plus intense que celle liée à l'histamine. Ils entraînent également une vasoconstriction intense des artères coronaires associée à un effet inotrope négatif [89]. On observe également une production de *platelet activating factor* (PAF) à partir des phospholipides membranaires des mastocytes activés, dont les activités biologiques comportent, outre l'agrégation plaquettaire et l'activation des polynucléaires neutrophiles, l'induction d'une bronchoconstriction, d'une vasodilatation et d'une augmentation de la perméabilité capillaire.

De très nombreux autres médiateurs ont été impliqués dans la genèse des manifestations physiopathologiques de l'anaphylaxie : sérotonine, bradykinine, *calcitonin-gene related peptide* ou encore monoxyde d'azote [39, 89].

### Signes cliniques

Les symptômes cliniques et la sévérité des réactions anaphylactoïdes dépendent des effets des médiateurs libérés lors de la réaction sur les organes cibles. Les données épidémiologiques les plus récentes, recueillies en France, retrouvent un taux de 50 à 60 % de réactions anaphylactiques documentées chez les patients adressés en consultation d'allergoanesthésie à la suite d'une réaction anaphylactoïde peranesthésique. Les symptômes cliniques retrouvés chez les patients présentant une réaction anaphylactique vraie et les patients présentant une réaction anaphylactoïde d'origine non immunologique sont relativement similaires (tableau I). La distinction entre réaction anaphylactoïde et réaction anaphylactique ne peut donc être établie sur les seuls arguments cliniques. Cependant, lorsque l'on utilise une classification fondée sur le grade de sévérité de la réaction (tableau II), les manifestations cliniques apparaissent plus sévères chez les patients présentant une anaphylaxie documentée (fig 1) (données non publiées). Toutefois, des réactions anaphylactiques d'intensité modérée (grade I ou II) ont pu être observées. De telles réactions peuvent être facilement méconnues et conduire, à l'occasion d'une anesthésie ultérieure, à une nouvelle exposition des patients à un médicament auquel ils sont sensibilisés. C'est pourquoi toute suspicion de réaction anaphylactoïde survenant au cours d'une anesthésie, quelle qu'en soit la gravité, doit bénéficier d'une investigation immédiate et à distance afin d'établir un diagnostic précis et de gérer les recommandations qui en découlent en vue des anesthésies ultérieures.

Les réactions anaphylactoïdes peuvent survenir à n'importe quel moment de l'anesthésie. Cependant, la majorité des réactions apparaît dans les minutes suivant l'injection intraveineuse des produits anesthésiques ou des antibiotiques [26, 61, 93, 134]. La surveillance des patients doit être étroite car la progression des

Tableau I. – Signes cliniques des réactions en fonction du mécanisme en cause chez 583 patients d'après Laxenaire [61, 86].

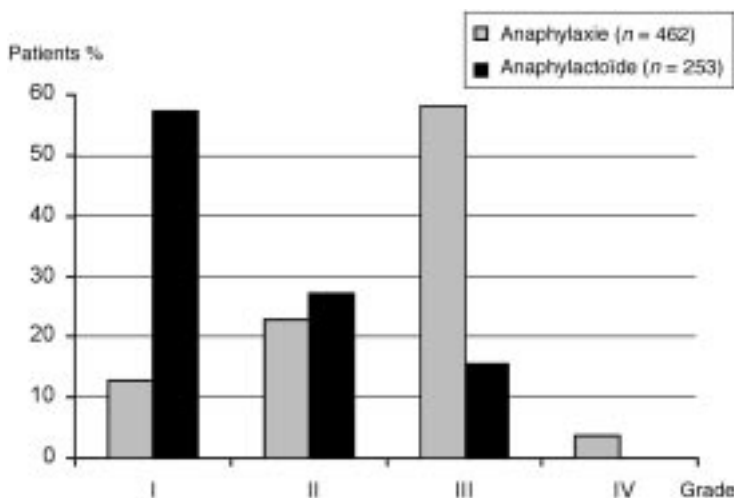
	Anaphylaxie (n = 406)	Anaphylactoïde (n = 177)
<b>Signes cutanéomuqueux :</b>	<b>307 (75,6 %)</b>	<b>152 (86 %)*</b>
- érythème	262	150
- œdème	27	7
- urticaire	18	2
<b>Signes cardiovasculaires :</b>	<b>278 (68,5 %)</b>	<b>60 (34 %)*</b>
- hypotension	74	36*
- collapsus	201	22*
- arrêt cardiaque	22 (dont 2 décès)	3
- troubles du rythme	4	5
<b>Bronchospasme</b>	<b>170 (42,4 %)</b>	<b>44 (25 %)*</b>

\* p < 0,05.



**Tableau II. – Grades de sévérité clinique de la réaction anaphylactique/anaphylactoïde survenant en cours d'anesthésie. Adapté par Laxenaire [61], d'après Ring J et Messmer K [110].**

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



**1** Grades de sévérité des réactions cliniques en fonction du mécanisme. Données nationales du Groupe d'études des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques (715 patients testés en 1999 et 2000) (données non publiées).

symptômes peut déjà être bien établie lorsque le diagnostic est évoqué. Les signes cliniques initiaux les plus fréquemment rapportés sont l'absence de pouls, un rash cutané, une difficulté de ventilation, une désaturation, ou une baisse inexplicée de la pression téléexpiratoire de CO<sub>2</sub>. [87, 134]. Lorsque la symptomatologie est d'apparition plus tardive, au cours de la période d'entretien de l'anesthésie, une allergie au latex ou aux produits de remplissage doit être évoquée [63, 74, 93]. Une allergie au latex doit également être évoquée lors de réactions survenant durant les procédures gynécologiques. En effet, l'accumulation intra-utérine de particules de latex, provenant des gants de l'obstétricien au cours des manœuvres obstétricales, peut être responsable d'un passage brutal dans la circulation sanguine à l'occasion de l'injection d'oxytocine [61, 120]. Des réactions anaphylactiques aux antibiotiques ont également été rapportées lors du lâchage de garrot au décours d'interventions de chirurgie orthopédique [68].

### MANIFESTATIONS CUTANÉOMUQUEUSES

Rarement absentes, ce sont souvent les premiers signes d'appel. Elles intéressent initialement des régions les plus riches en mastocytes (face, cou, région antérieure du thorax) puis se généralisent rapidement [67, 134].

Elles peuvent être précédées par des prodromes comme une sensation de démangeaisons, de brûlures, de picotements, de piqûres d'aiguille et être signalées par un patient non encore endormi. L'atteinte tégumentaire se complète d'éruptions variées : érythème « rouge homard », éruption maculopapuleuse.

L'œdème de Quincke est visible dès que les couches profondes de la peau sont infiltrées. Il peut concerner le larynx, source, chez le sujet éveillé, de dysphonie et de gêne respiratoire, et le pharynx entraînant une dysphagie. En dehors de la localisation faciale classique, il peut atteindre la langue, les voies aériennes, les mains, et se généraliser. Il apparaît toujours après l'érythème et n'est parfois visible qu'au réveil, au niveau des paupières et des lèvres.

Des signes accessoires peuvent également être observés : larmoiments avec hyperémie conjonctivale, érection mamelonnaire, horripilation.

Les signes cutanéomuqueux peuvent manquer s'il existe d'emblée un état de choc avec collapsus cardiovasculaire.

### ■ Signes respiratoires

Ils sont présents dans environ 40 % des cas [61, 134]. L'infiltration œdémateuse de la muqueuse et la bronchoconstriction des fibres musculaires lisses peuvent engendrer une obstruction respiratoire à différents niveaux.

Elle peut intéresser les voies aériennes supérieures, entraînant une rhinorrhée, une obstruction nasale, une toux sèche, une obstruction des voies aériennes supérieures par un œdème lingual, du palais mou, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, de l'épiglotte, ou du larynx.

Les signes respiratoires peuvent également intéresser les voies aériennes inférieures, avec un bronchospasme particulièrement fréquent chez les sujets asthmatiques ou ayant une hyperréactivité bronchique. Le bronchospasme peut prendre des masques différents selon son moment de survenue. À l'induction, si l'intubation n'est pas encore réalisée, il se manifeste habituellement par une toux sèche associée à une tachypnée rapidement suffocante, la ventilation assistée au masque peut être difficile, voire impossible, conduisant à une cyanose rapide. Lorsque l'incident survient chez le patient déjà intubé ou au moment de l'intubation, une difficulté de ventilation peut être observée, pouvant aller jusqu'à un obstacle complet à l'insufflation manuelle. Le diagnostic peut être retardé, le premier réflexe de l'anesthésiste étant de rechercher une erreur technique (intubation dans l'œsophage, obstruction de sonde, hernie du ballonnet, erreur de branchement...). Lorsque la réaction se produit après l'induction, sous assistance ventilatoire, l'attention est attirée par une désadaptation complète du malade au respirateur et l'existence d'une élévation des pressions d'insufflation reflétant la majoration des résistances bronchiques. Le bronchospasme est parfois rebelle au traitement classique conduisant à une hypoxémie et une hypercapnie et finalement à un arrêt cardiaque anoxique.

Un tableau d'œdème aigu du poumon peut également être observé, secondaire à des troubles de la perméabilité capillaire ou, plus rarement, à une dysfonction myocardique.

### ■ Signes cardiovasculaires

Le collapsus cardiovasculaire confère souvent un caractère dramatique au choc anaphylactique. Il coïncide fréquemment avec le premier signe clinique observé, et peut correspondre au seul signe clinique détecté [67, 134]. Classiquement, en l'absence de traitement, l'évolution du choc anaphylactique se déroule en trois phases. Un choc hyperkinétique initial associé, dans les premières minutes, une tachycardie et un effondrement des résistances vasculaires systémiques en raison de la vasodilatation habituellement limitée au secteur artériolaire précapillaire. À ce stade de baisse isolée de la postcharge, et en dépit de la stase capillaire splénique, les pressions de remplissage ventriculaire sont inchangées, le volume d'éjection systolique augmenté, ainsi que le débit cardiaque. Dans un second temps, la vasodilatation s'étend au secteur veineux capacitif, conduisant à un effondrement du retour veineux et à une diminution des pressions de remplissage ventriculaire droite et gauche pouvant s'accompagner d'un arrêt cardiaque. Lorsque le choc anaphylactique se prolonge au-delà de quelques minutes à quelques heures, le tableau hémodynamique devient celui d'un choc hypokinétique hypovolémique secondaire à l'extravasation

**Tableau III. – Symptômes cliniques de l'anaphylaxie peranesthésique observés en France, entre janvier 1997 et décembre 1998 chez 477 patients** [67].

Signes cliniques	Nombre de patients	(%)	Symptôme unique (nombre de patients)
<b>Signes cardiovasculaires :</b>			
- hypotension	85	(17,8 %)	10
- collapsus	256	(53,7 %)	40
- bradycardie	10	(2,1 %)	
- arrêt cardiaque	19	(4,0 %)	
<b>Bronchospasme</b>	211	(44,2 %)	15
<b>Symptômes cutanés</b>	332	(69,6 %)	37
<b>Œdème</b>	56	(11,7 %)	

plasmatique transcapsulaire. Le profil hémodynamique associe alors des pressions de remplissage ventriculaire droite et gauche basses, un bas débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques élevées.

Certaines observations, tant expérimentales que cliniques, font évoquer l'existence possible d'une anaphylaxie cardiaque responsable de formes cliniques particulièrement graves. La richesse et les propriétés particulières des mastocytes cardiaques pourraient expliquer ces manifestations [121]. Cependant, l'existence d'une atteinte myocardique primitive demeure un sujet de controverse, ces manifestations particulièrement graves pouvant également être liées à l'existence d'une cardiopathie préexistante et/ou du traitement institué, en particulier de l'injection d'amines vasopressives.

Des troubles de l'excitabilité et de la conduction tels que : bradycardie, bloc auriculoventriculaire, bloc de branche, extrasystolie et fibrillation ventriculaire ont été décrits. Des manifestations évocatrices d'une ischémie myocardique à type de modifications du segment ST ou d'une nécrose myocardique ont également été observées. Les anomalies rythmologiques peuvent faire évoluer le choc vers une inefficacité cardiocirculatoire. L'arrêt cardiaque n'est pas exceptionnel et survient parfois d'emblée en l'absence de bronchospasme et de signes cutanés associés. Il peut également compliquer un choc prolongé ou une anoxie sévère secondaire à un bronchospasme ou à une obstruction œdémateuse des voies aériennes supérieures.

#### ■ **Autres signes**

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

Des manifestations neurologiques peu spécifiques résultant souvent d'une anoxie cérébrale peuvent être observées. Il s'agit de céphalées violentes, de perte de connaissance, de convulsion, d'incontinence sphinctérienne, de syndrome pyramidal bilatéral. Un retard de réveil est souvent signalé, sans rapport avec les doses de produits anesthésiques injectés. Le coma anoxique prolongé avec séquelles graves, voire décès, reste exceptionnel.

### **ÉVOLUTION**

La symptomatologie clinique est parfois paucisymptomatique (tableau III). Ainsi, une réaction anaphylactique peut se résumer à un seul signe clinique (bronchospasme, tachycardie et effondrement tensionnel), induisant une méconnaissance du diagnostic [67, 87, 134]. Dans les formes peu sévères, l'évolution peut s'avérer favorable en dehors de tout traitement spécifique. Cependant, il faut garder à l'esprit que dans de telles circonstances, l'absence de diagnostic et de bilan allergologique approprié peuvent conduire à une réexposition ultérieure potentiellement létale [86]. À l'inverse, l'apparition d'une réaction de grade III impose, chaque fois que cela est possible, l'arrêt de l'anesthésie et le report de l'intervention.

Sous l'influence d'un traitement adapté et rapidement institué, l'évolution est le plus souvent favorable en quelques dizaines de minutes [87]. L'érythème, le bronchospasme et l'hypotension sont les signes qui régressent en premier. La tachycardie et l'œdème facial peuvent persister quelques heures. Dans certains cas, l'hypotension ne se corrige que partiellement, nécessitant de poursuivre, voire d'accentuer le traitement.

L'existence d'un traitement chronique par  $\beta$ -bloquant est un facteur de risque particulier pouvant expliquer l'absence de tachycardie ou la résistance à l'adrénaline.

Bien qu'il soit classiquement décrit une évolution par vagues du choc anaphylactique, cela est rarement constaté en anesthésie. Il s'agit plutôt de résistance au traitement ou de rechute lorsque l'on allège le débit des catécholamines. Ces risques imposent une surveillance de 24 heures en soins intensifs, même si les patients présentent une rémission de leur symptomatologie [103].

Des complications liées à des chocs prolongés et à l'anoxie sont parfois observées : choc cardiogénique, syndrome de détresse respiratoire, insuffisances hépatique et rénale, syndrome hémorragique, coma végétatif. L'évolution reste mortelle dans 5 à 6 % des cas [20, 90].

## **Substances responsables**

Depuis 15 ans, plus de 12 000 patients ayant présenté une réaction anaphylactoïde peranesthésique ont pu être répertoriés dans la littérature [62]. Étant donné la stratégie de recueil et de publications systématiques des réactions en France, en Australie, en Nouvelle-Zélande ou en Angleterre, près de trois quarts des cas publiés proviennent de ces pays. L'évolution des connaissances, ainsi que l'accroissement du nombre des anesthésies et des substances administrées sont responsables d'une augmentation rapide des cas publiés au cours des 20 dernières années. L'incidence des réactions est diversement appréciée suivant les pays et les mécanismes retenus. Ainsi, tous mécanismes confondus, l'incidence des réactions anaphylactoïdes varie de 1/1 250, 1/13 000 anesthésies [62]. Si l'on ne retient que le mécanisme allergique documenté, l'incidence varie entre 1/10 000 et 1/20 000 anesthésies toutes substances et techniques d'anesthésies confondues [29]. L'incidence de l'anaphylaxie aux curares est évaluée à 1/6 500 anesthésies ayant comporté l'administration d'un curarisant [61].

### **SUBSTANCES RESPONSABLES D'ANAPHYLAXIE**

Dans la littérature française et anglo-saxonne publiée depuis 1980, on retrouve plus de 4 500 cas d'anaphylaxie peranesthésique documentés par un bilan allergologique (tableau IV) [62]. Les curares sont les médicaments les plus fréquemment incriminés, représentant 62 % des cas publiés, suivis par le latex (16,5 %), les hypnotiques (7,4 %), les antibiotiques administrés à titre prophylactique (4,7 %), les substituts du plasma (3,6 % dont 93 % de gélatine) et les morphiniques (1,9 %). D'autres substances ont parfois été incriminées, telles que l'aprotinine, la protamine, l'oxyde d'éthylène, la chlorhexidine. Il faut noter l'exceptionnelle rareté du risque allergique vrai des anesthésiques locaux [33] telle qu'elle apparaît si l'on rapporte les 29 cas indiscutables publiés depuis 20 ans au nombre considérable d'anesthésies locales et locorégionales pratiquées annuellement. Enfin, il n'a jamais été rapporté de réactions anaphylactoïdes peranesthésiques mettant en cause les agents anesthésiques par inhalation.

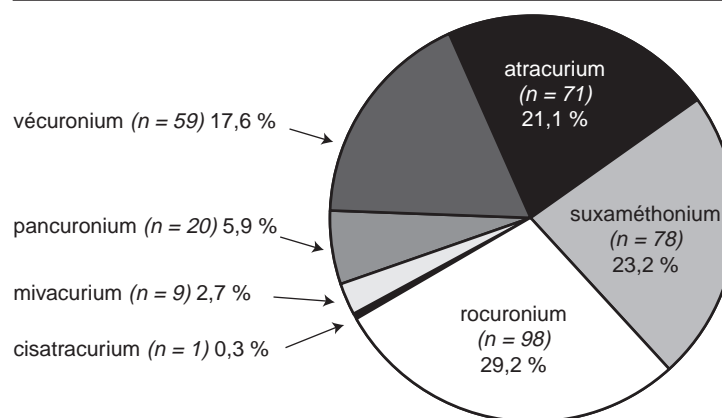
L'analyse des données publiées tous les deux ans en France par le Groupe d'études des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques (GERAP) permet de mieux apprécier l'évolution des parts respectives des différentes substances incriminées en tenant compte de la modification des pratiques cliniques (tableau V) [61, 67]. Elle met en évidence la prépondérance des réactions allergiques liés aux curares. La part croissante de l'allergie au latex observée est vraisemblablement liée d'une part à l'accroissement de l'exposition

**Tableau IV. – Substances responsables de réactions anaphylactiques peranesthésiques (n = 4 566) prouvées par des tests d'allergie et publiées depuis 1981 en littérature française et anglo-saxonne [62].**

<b>Curares %</b> (n = 2 883)	suxaméthonium	1 221				
	vécuronium	860				
	atracurium	352				
	pancuronium	234				
	rocuronium	183				
	mivacurium	29				
	cisatracurium	4				
<b>Hypnotiques</b> (n = 327)	thiopental	197				
	propofol	74				
	kétamine	8				
	étomidate	1				
	benzodiazépines	47				
<b>Morphiniques</b> (n = 93)	fentanyl	62				
	alfentanil	11				
	sufentanil	8				
	péthidine	7				
	morphine	5				
<b>Colloïdes</b> (n = 159)	gélâtines	149				
	amidons	10				
<b>Antibiotiques</b> (n = 211)						
<b>Anesthésiques locaux</b> (n = 29)						
<b>Latex</b> (n = 755)						
<b>Divers</b> (n = 109)	cremophor	24	aprotinine	27	oxyde éthylène	12
	paracétamol	5	protamine	13	produits contraste iodés	6
	hydroxyzine	1	papaïne	4	ocytocine	2
	ranitidine	3	ondansetron	2	povidone iodée	2
	chlorhexidine	5	atropine	2	HBPM	1

aux particules de latex secondaire à l'évolution des pratiques cliniques, et d'autre part aux progrès réalisés dans le diagnostic de la sensibilisation au latex. On observe également une augmentation rapide des réactions impliquant les antibiotiques administrés à titre prophylactique.

Lorsque l'on compare l'ensemble des cas d'anaphylaxie aux curares publiés depuis 15 ans [62], on note par ordre décroissant, la responsabilité première du suxaméthonium (44,6 % des réactions aux curares), suivie du vécuronium (27 %), de l'atracurium (13 %), du pancuronium (8,5 %), du rocuronium (6,3 %), du mivacurium (1 %) et du cisatracurium (0,1 %). Cependant, ces résultats obtenus à partir de données cumulatives ne sont qu'un reflet imparfait du risque lié à l'utilisation des différents curares à un moment donné. En effet, il importe de tenir compte de l'année de mise sur le marché des différents agents (en France : suxaméthonium : 1954, pancuronium : 1971, vécuronium : 1983, atracurium : 1986,



**2** Curares responsables de 336 réactions anaphylactiques survenues en France en 1997 et 1998 [67].

rocuronium : 1994, mivacurium : 1994, cis-atracurium : 1996) et de leurs parts de marché respectives. En France, en 1997-1998, les curares les plus impliqués ont été le rocuronium, le suxaméthonium, l'atracurium (fig 2). Si on suit l'évolution des réactions allergiques à chaque curare depuis 10 ans, en étudiant les données publiées tous les deux ans par le GERAP, on s'aperçoit que l'incidence des réactions au suxaméthonium baisse régulièrement, alors que celles dues au vécuronium et à l'atracurium, après une augmentation, baissent désormais. Le rocuronium augmente (fig 3A). Cependant, il importe d'interpréter ces résultats en tenant compte de l'évolution des parts de marché des différents produits concernés (fig 3B). En effet, on constate une augmentation progressive de l'utilisation de l'atracurium, une baisse de l'utilisation du vécuronium et une relative stabilité des autres curares. Lorsqu'on rapporte le nombre de réactions observées au nombre de sujets exposés aux différents curares [67], ces derniers peuvent être classés en trois groupes : un groupe à risque allergique « élevé » comprenant le suxaméthonium et le rocuronium, un groupe à risque « intermédiaire » comprenant le vécuronium et le pancuronium et un groupe à risque « faible » comprenant l'atracurium, le mivacurium et le cisatracurium.

L'allergie croisée entre les curares est signalée chez environ 70 % des patients sensibilisés à un curare [28, 67].

Par ailleurs, selon les séries, une réaction allergique à un curare, en l'absence de toute exposition antérieure à un médicament de cette classe thérapeutique, est retrouvée dans 17 à 50 % des cas [26, 67].

#### SUBSTANCES RESPONSABLES D'HISTAMINOLIBÉRATION NON SPÉCIFIQUE

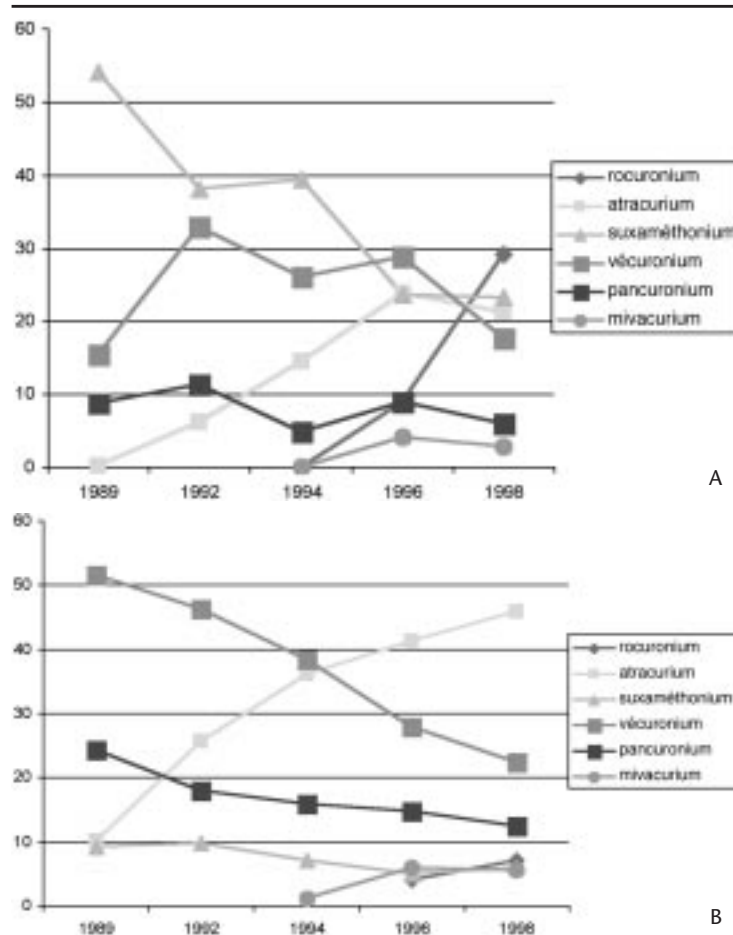
La survenue de réactions liées à une histaminolibération non spécifique a été rapportée avec la plupart des substances utilisées au cours de l'anesthésie [61, 85, 134]. Si le diagnostic d'histaminolibération peut être confirmé par le dosage de l'histamine plasmatique lors de la réaction, l'identification formelle de l'agent responsable est plus difficile à établir.

**Tableau V. – Substances responsables des réactions anaphylactiques peranesthésiques recensées dans les cinq enquêtes épidémiologiques du Groupe d'études des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques.**

	1984-1989 n = 821	1990-1991 n = 813	1992-juin 1994 n = 1 030	juillet 1994-1996 n = 734	1997-1998 n = 486
Curarisants	81,0 %	70,2 %	59,2 %	61,6 %	69,2 %
Latex	0,5	12,5	19,0	16,6	12,1
Hypnotiques	11,0	5,6	8,0	5,1	3,7
Morphiniques	3,0	1,7	3,5	2,7	1,4
Colloïdes	0,5	4,6	5,0	3,1	2,7
Antibiotiques	2,0	2,6	3,1	8,3	8,0
Autres	2,0	2,8	2,2	2,6	2,9
<b>Total</b>	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

n = nombre de substances incriminées.





3 A. Réactions anaphylactiques aux curares diagnostiquées dans les centres du Groupe d'études des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques (GERAP) depuis 1989 et collectées durant cinq périodes successives [61, 67]. Incidence relative suivant les curares (%).  
B. Évolution des parts du marché des curares en France entre 1989 et 1998 (ampoules %) [61, 67].

L'histaminolibération liée à l'administration d'un curare concerne avant tout la famille des benzyloquinolines [71, 96, 131]. L'atracurium et le mivacurium entraînent une histaminolibération dépendante de la dose et de la vitesse d'injection [113, 116]. L'incidence des effets secondaires graves en rapport avec une histaminolibération pharmacologique est estimée à 1 % avec l'atracurium. Le cisatracurium serait dénué d'effets d'histaminolibérateurs aux posologies usuelles [130].

L'histaminolibération non spécifique est également décrite avec les hypnotiques tels que le thiopental [7, 47] ou le propofol [66]. Ce dernier semblant favoriser la libération d'histamine à partir des mastocytes pulmonaires [82].

Une histaminolibération peut également être observée avec les morphiniques [34], la morphine provoquant une histaminolibération dose-dépendante.

L'histaminolibération non spécifique représenterait le mécanisme essentiel des réactions avec les gélatines à pont d'urée [63, 77, 78, 110]. Elle peut également être observée lors de l'administration d'antibiotiques tels que la vancomycine [107].

### Facteurs favorisants

La sévérité potentielle des réactions anaphylactoïdes, et plus particulièrement de l'anaphylaxie en anesthésie, souligne l'importance de l'identification préanesthésique des facteurs de risque de déclenchement de ces réactions.

### SEXE

Une prédominance féminine a pu être mise en évidence lors de la survenue des réactions anaphylactiques peranesthésiques, en particulier en ce qui concerne les réactions à un curare, pour lesquelles un sex-ratio allant de 2,7 à 8,1 a pu être retrouvé selon les études [67, 87]. Cette différence n'est pas liée à une différence de sex-ratio des patients anesthésiés, ni à une exposition plus importante des sujets de sexe féminin aux curares [17]. L'existence de réactions de sensibilisation croisée avec des produits contenant des ammoniums quaternaires (cosmétiques, produits ménagers) a été évoquée, mais n'a pas été confirmée de façon formelle. Une prédominance féminine est également observée concernant la sensibilisation au latex [67]. Toutefois, ces différences liées au sexe ne doivent pas conduire à la réalisation, avant une anesthésie, d'un bilan allergologique systématique chez les sujets de sexe féminin.

### ÂGE

Des réactions allergiques ont été décrites quel que soit l'âge, avec un pic de fréquence dans la quatrième décennie chez les femmes, dans la cinquième décennie chez les hommes [67]. Cependant, un risque accru de sensibilisation au latex est retrouvé chez les enfants multipopérés et en particulier les spina bifida [9, 97, 101, 124, 125, 135]. En revanche, ce risque accru de sensibilisation au latex n'est pas retrouvé chez les patients adultes présentant une exposition répétée au latex [51, 88].

### ATOPIE

L'atopie est une prédisposition de certains sujets à synthétiser des IgE spécifiques de différents allergènes mis en contact avec l'organisme par les voies naturelles. Elle est suspectée à l'interrogatoire par l'existence d'un eczéma constitutionnel, d'un asthme infantile ou d'une rhinite allergique.

L'incidence de l'atopie est plus fréquente chez les sujets sensibilisés au latex comparés à la population normale [67, 100].

Elle a été longtemps considérée comme un facteur de risque de sensibilisation au curare lorsque le diagnostic d'atopie reposait exclusivement sur des signes cliniques. Cependant, lorsque le diagnostic d'atopie est confirmé par des tests immunologiques, celle-ci n'apparaît pas être un facteur de risque particulier de sensibilisation aux curares [99].

L'existence d'une atopie ou d'un asthme possède une très faible valeur prédictive de la survenue d'une réaction anaphylactique peranesthésique [27, 134]. Cependant, elle est considérée comme un facteur de risque d'histaminolibération non spécifique, en particulier lors de l'administration de médicaments réputés histaminolibérateurs [2, 43, 65].

### ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE

Une allergie à un médicament anesthésique est le premier facteur de risque à considérer. Toute réaction inexplicée survenue au cours d'une anesthésie antérieure peut correspondre à une réaction allergique et représenter un facteur de risque majeur de récurrence si le médicament responsable est à nouveau administré. C'est ainsi qu'une anaphylaxie documentée à un curare est un facteur de risque certain d'anaphylaxie ultérieure même si on administre au patient le curare le plus récent, auquel il n'a jamais été exposé. L'incidence élevée d'une sensibilisation croisée entre les différentes molécules de curare impose qu'aucun autre curare ne soit injecté au patient en l'absence de bilan allergologique préalable [64]. Habituellement, l'utilisation d'un curare pour lequel des tests cutanés sont demeurés négatifs peut être proposée [72, 126]. Cependant, on doit garder à l'esprit que ces recommandations ne permettent pas d'éviter de manière absolue la survenue de nouvelle réaction adverse [35], et que l'approche la plus sûre est d'éviter l'administration de tout médicament appartenant à cette même classe chaque fois que cela est possible.

Lorsque l'allergie médicamenteuse ne concerne pas les agents anesthésiques, il n'y a pas lieu de modifier le protocole d'anesthésie envisagé. Bien évidemment, le médicament responsable de la sensibilisation doit être évité.

### ALLERGIE AU LATEX

La prévalence de l'allergie au latex dépend, dans une large mesure, des populations étudiées et des méthodes diagnostiques utilisées. Comme pour toute allergie, la fréquence de la sensibilisation des sujets est liée à l'importance de l'exposition à l'allergène incriminé. Les signes évocateurs d'une sensibilisation sont la survenue d'un prurit ou d'une urticaire ou d'un angioedème de contact. Les manifestations de conjonctivite, rhinite et asthme survenant chez des sujets portant des gants contenant du latex ou travaillant dans une atmosphère riche en particules de latex en suspension sont également évocatrices. Différents groupes à risque ont été récemment définis [103, 125] :

- les enfants, et en particulier les spina bifida, opérés à de multiples reprises ou soumis à des cathétérismes répétés, qui présentent un risque de 40 à 50 % de sensibilisation au latex ;
- les professionnels de santé présentant une exposition importante au latex. La prévalence de la sensibilisation est d'environ 10 % et peut atteindre 15,8 % dans les équipes d'anesthésie [53, 122] ;
- les sujets présentant une exposition professionnelle au latex tels que les travailleurs de l'industrie du latex [123] ;
- les patients présentant une allergie à certains fruits et végétaux (avocat, kiwi, banane, châtaigne, sarrasin, noix, melon, ananas...) en raison du risque de sensibilisation croisée avec certaines protéines du latex [14].

Les patients aux antécédents de rhume des foins, rhinite, asthme ou eczéma sont parfois considérés comme faisant partie des populations à risque dans certaines recommandations [125]. Cependant, en l'absence d'une définition précise des valeurs prédictives positives et négatives du dépistage préanesthésique systématique de la sensibilisation au latex chez les patients atopiques et asymptomatiques, ce dépistage n'a pas été recommandé pour la pratique clinique en France [103].

## Diagnostic biologique d'un accident anaphylactoïde peranesthésique

Tout patient présentant une réaction anaphylactoïde doit bénéficier aussi d'un bilan biologique immédiat et d'un bilan secondaire destinés à faire la preuve du mécanisme immunologique éventuel de l'accident, à identifier l'agent causal, et à rechercher l'existence éventuelle d'une sensibilisation croisée dans le cas d'une anaphylaxie à un curare [103].

### BILAN IMMÉDIAT

Il comprend la mesure des taux circulants de tryptase sérique et d'histamine plasmatique destinée à confirmer la réalité du choc anaphylactique, et la recherche d'IgE spécifiques destinée à identifier l'agent causal. Les prélèvements sanguins sont à réaliser sur un tube sec (7 mL) et un tube EDTA (7 mL) dès que la situation clinique est maîtrisée, idéalement dans l'heure qui suit le début des signes. Les tubes doivent être transmis au laboratoire dans les deux heures. En cas d'impossibilité, ils peuvent être conservés dans le réfrigérateur à + 4 °C pendant 12 heures au maximum.

#### ■ Tryptase

La tryptase  $\beta$ , libérée par les mastocytes activés, est mesurée par méthode immunoradiométrique (UniCAP, Pharmacia, Uppsala Suède). Les valeurs normales sont habituellement inférieures à 12  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . Bien que des taux élevés puissent être observés dans

différentes circonstances, un taux sérique de 25  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  et au-delà est un puissant argument en faveur d'une réaction de mécanisme immunologique. Toutefois, un test négatif n'élimine pas de façon formelle le diagnostic. Le pic sérique est habituellement obtenu en 1 à 2 heures après le début de la réaction. Cependant, en raison de sa demi-vie d'élimination supérieure à celle de l'histamine, un taux élevé de tryptase peut parfois être détecté 6 heures ou plus après le début du choc anaphylactique [31, 32, 55, 132]. Son dosage post-mortem est également possible [31, 104]. Cependant, en cas d'évolution défavorable, le prélèvement doit être réalisé préférentiellement avant l'arrêt des manœuvres de réanimation.

#### ■ Histamine

L'élévation de la concentration d'histamine plasmatique confirme l'histaminolibération *in vivo* [55]. Le dosage est réalisé à l'aide d'une technique radio-immunologique (RIA histamine, Immunotech, Luminy France). Le seuil de positivité est de 9  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ . Ce dosage doit être réalisé dans l'heure qui suit le début de la réaction suspecte. L'association des dosages d'histamine et de tryptase augmente la sensibilité diagnostique.

Certaines situations cliniques sont associées à des faux négatifs du fait d'un métabolisme de l'histamine anormalement rapide [54], il s'agit de la grossesse, en raison de la synthèse par le placenta de diamine-oxydase en quantité 1 000 fois supérieure à la normale à partir du deuxième trimestre de gestation, et de pathologies où les patients reçoivent de l'héparine à forte dose, habituellement au cours de circulation extracorporelle, et pour lesquels la diamine-oxydase est augmentée proportionnellement à la dose d'héparine reçue.

#### ■ Immunoglobulines de classe E spécifiques

La recherche d'anticorps IgE spécifiques dans le sérum du patient, concerne essentiellement les ions ammonium quaternaire (curare), le thiopental et le latex, car les techniques de dosage ont été validées pour ces produits [103].

En ce qui concerne les curares, l'intérêt du dosage des IgE spécifiques, initialement démontré par Fisher et Baldo en 1983 [6], est bien établi. La sensibilité du dosage CAP-RAST (Pharmacia et Upjohn) est limitée (suxaméthonium 66 %, alcuronium 40 %) [5]. Il faut donc préférer, chaque fois que possible, les techniques offrant les meilleures sensibilités : SAQ-RIA et PAPP-RIA développées en France et qui présentent une sensibilité variant de 88 à 97 % [40, 42].

En ce qui concerne le latex, les techniques de détection des IgE spécifiques actuellement commercialisées (Cap-RAST, Pharmacia ; AlaSTAT, Diagnostic Product Corporation) présentent une spécificité de 80 % et une sensibilité variant de 50 à 90 % [136]. D'autres dosages d'IgE spécifiques ont également été développés, principalement la morphine, la phénothiazine [34] et le propofol [39]. Leurs réalisations techniques et leurs interprétations sont relativement délicates. Ces tests n'ont donc pas été recommandés en pratique clinique en France [103].

### BILAN SECONDAIRE

Le recueil des constatations cliniques demeure une source d'informations primordiales en matière d'investigations d'une réaction anaphylactoïde, en particulier pour guider la réalisation du bilan secondaire. L'ensemble des médicaments administrés avant et pendant l'anesthésie, ainsi que le moment de leur administration par rapport à la réaction doivent être consignés. Les informations concernant la comorbidité et les antécédents du patient sont à préciser.

#### ■ Tests cutanés

Les intradermoréactions et les prick tests sont à réaliser idéalement 4 à 6 semaines après la réaction. Si nécessaire, ils peuvent être pratiqués plus précocement, mais s'ils sont négatifs, ils ne pourront pas être retenus. En cas d'anaphylaxie aux curares, la reproductibilité des tests cutanés est bonne, et ils peuvent demeurer



Tableau VI. – Concentrations normalement non réactives des agents anesthésiques pour la pratique des tests cutanés.

DCI	Solutions commerciales		Prick-tests		Tests intradermiques	
	Nom commercial®	C mg/mL	Dilution	CM mg/mL	Dilution	CM µg/mL
atracurium	<i>Tracrium</i>	10	1/10	1	1/1000	10
cis-atracurium	<i>Nimbex</i>	2	Non dilué	2	1/100	20
mivacurium	<i>Mivacron</i>	2	1/10	0,2	1/1000	2
pancuronium	<i>Pavulon</i>	2	Non dilué	2	1/10	200
rocuronium	<i>Esmeron</i>	10	Non dilué	10	1/100	100
suxaméthonium	<i>Célocurine-klorid</i>	50	1/5	10	1/500	100
vécuronium	<i>Norcuron</i>	4	Non dilué	4	1/10	400
étomidate	<i>Hypnomidate</i> <i>/Étomidate Lipuro</i>	2	Non dilué	2	1/10	200
midazolam	<i>Hypnovel</i>	5	Non dilué	5	1/10	500
propofol	<i>Diprivan</i>	10	Non dilué	10	1/10	1000
thiopental	<i>Nesdonal</i>	25	Non dilué	25	1/10	2500
alfentanil	<i>Rapifen</i>	0,5	Non dilué	0,5	1/10	50
fentanyl	<i>Fentanyl</i>	0,05	Non dilué	0,05	1/10	5
morphine	<i>Morphine</i>	10	1/10	1	1/1000	10
réfentanil	<i>Ultiva</i>	0,05	Non dilué	0,05	1/10	5
sufentanil	<i>Sufenta</i>	0,005	Non dilué	0,005	1/10	0,5
bupivacaïne	<i>Marcaïne</i>	2,5	Non dilué	2,5	1/10	250
lidocaïne	<i>Xylocaïne</i>	10	Non dilué	10	1/10	1000
mépivacaïne	<i>Carbocaïne</i>	10	Non dilué	10	1/10	1000
ropivacaïne	<i>Naropeïne</i>	2	Non dilué	2	1/10	200

DCI : dénomination commune internationale. C : concentration. CM : concentration maximale.

positifs durant des années [30, 92]. Ces tests cutanés doivent être pratiqués par un professionnel expérimenté dans leur réalisation et leur interprétation en fonction des signes cliniques. Les traitements connus pour diminuer la réactivité cutanée, tels que les antihistaminiques doivent être interrompus plusieurs jours à l'avance. Les prick-tests et les intradermoréactions sont réalisés avec des dilutions des préparations commerciales. La réalisation technique et les dilutions seuil adaptées aux médicaments anesthésiques ont été standardisées, afin d'éviter les faux positifs liés aux propriétés histaminolibératrices directes de certaines substances [103] (tableau VI). L'interprétation des tests cutanés tient compte des contrôles négatif (sérum salé) et positif (codéine ou histamine), témoins de la normalité de la réactivité cutanée. Les produits à tester sont ceux qui ont été administrés quelques minutes avant la réaction, et le latex. A priori, toute substance administrée au cours de la période périopératoire doit être considérée comme potentiellement responsable. De plus, si un curare a été administré, tous les autres curares commercialisés doivent également être testés [28, 64, 73]. Cette stratégie permet d'établir des recommandations sur le choix des curares pour les anesthésies futures.

Si la technique par prick-tests est suffisante pour le diagnostic d'une sensibilisation à un curare, il faut utiliser la technique des intradermoréactions pour rechercher la réactivité croisée avec les autres curares. La sensibilisation au latex est détectée uniquement par prick tests, en utilisant deux extraits commerciaux différents, tels l'extrait commercial standardisé Stallergenes®, et l'extrait Allerbio®. La sensibilité des prick-tests utilisant ces deux extraits de latex est d'environ 90 % [127].

#### ■ Autres tests

La recherche des IgE spécifiques peut être réalisée à distance si celle-ci n'a pas été faite au moment de la réaction, ou si le résultat a été négatif. En effet, au moment de la réaction anaphylactique, les IgE circulantes ont pu être consommées, expliquant la possibilité d'un résultat négatif.

D'autres tests ont été proposés. Le test d'histaminolibération leucocytaire possède une sensibilité de 71 % pour l'étude de la réaction d'histaminolibération induite par les curares [83]. Combiné

aux tests cutanés et aux dosages des IgE spécifiques, il permet la détection d'une sensibilisation dans la plupart des cas. Il s'agit cependant d'un test coûteux et de réalisation délicate, qui n'est pas recommandé en première intention. Il peut cependant présenter un intérêt dans la recherche d'une réaction induite par des médicaments lorsque le dosage d'IgE spécifiques n'est pas disponible, ou encore dans l'étude de la réactivité croisée à différents curares en vue d'une future anesthésie chez un patient sensibilisé.

L'étude de l'activation des basophiles en cytométrie en flux a également été proposée [1, 94]. Il s'agit d'un test de libération leucocytaire qui repose sur les variations de l'expression du CD63 membranaire lors de l'activation des basophiles en présence de l'allergène suspect. Sa sensibilité dans le diagnostic de l'allergie au curare a été évaluée à 64 % et sa spécificité à 93 %. Son intérêt clinique demande à être confirmé. Sa réalisation n'est pas recommandée en pratique clinique [103].

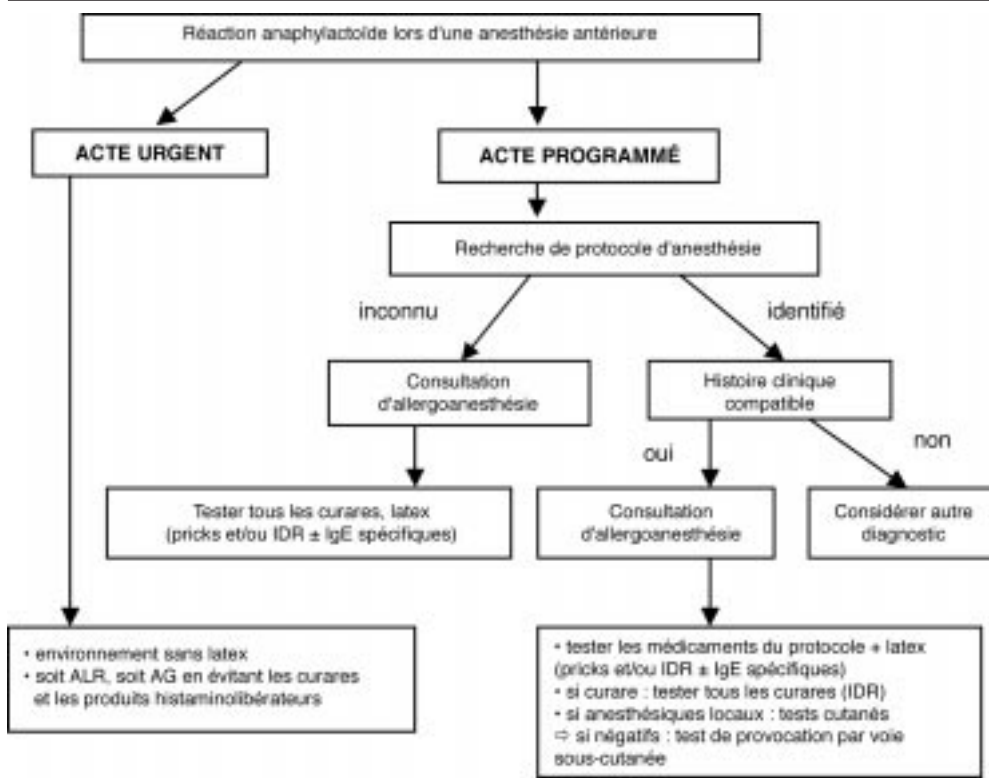
D'autres dosages tels que celui de la sérotonine, de la protéine cationique de l'éosinophile, ou du LTC<sub>4</sub> ont également été proposés, mais ne sont pas actuellement recommandés en pratique clinique [103].

#### ■ Tests de réintroduction

L'indication de ces tests est limitée. L'information du patient sur leurs déroulements et leurs risques est indispensable pour obtenir un consentement éclairé. La remise d'un document d'information est souhaitable. Leur utilisation est essentiellement limitée à la recherche d'une sensibilisation aux anesthésiques locaux et au latex. Leur réalisation impose la vérification au préalable de la négativité des tests cutanés.

Les anesthésiques locaux peuvent être testés par l'injection sous-cutanée de 0,5 à 1 mL de la solution diluée sans adrénaline. Le test est considéré comme négatif en l'absence de réaction adverse après 30 minutes [33].

Un test de réintroduction au latex peut être réalisé par le port d'un gant de latex sur une main comparé au port d'un gant de vinyle sur l'autre main, durant 15 minutes. Ce test est considéré comme négatif en l'absence de symptomatologie locale 30 minutes après le port des gants [128].



4 Algorithme décisionnel de la conduite anesthésique à tenir chez un patient alléguant une réaction anaphylactoïde lors d'une anesthésie antérieure. ALR : anesthésie locorégionale ; IgE : immunoglobulines E ; AG : anesthésie générale ; IDR : intradermoréaction.

## Conduite à tenir avant une anesthésie

En l'absence de données confirmant la valeur prédictive positive et négative de tests visant à prévoir la survenue d'une réaction anaphylactique, aucun dépistage systématique n'est actuellement recommandé dans la population générale. De la même manière, il n'y a aucun argument permettant de proposer un bilan allergologique prédictif chez des patients présentant une atopie ou une sensibilisation à l'encontre de substances auxquelles le sujet ne sera pas exposé au cours de la période périopératoire [103].

En revanche, des investigations à la recherche d'une sensibilisation ciblée sur les produits anesthésiques ou le latex seront réalisées chez certains patients considérés à haut risque :

– patients présentant une allergie documentée à un médicament de l'anesthésie ou au latex. Les conclusions du bilan allergologique initial doivent toujours être prises en compte. S'il s'agissait d'une allergie à un curare, le bilan doit être actualisé avant l'anesthésie si de nouveaux curares sont apparus sur le marché. Les tests cutanés associés aux IgE spécifiques des curares, voire un test d'histaminolibération leucocytaire sont nécessaires pour guider le choix du protocole anesthésique ;

– patients ayant manifesté des signes cliniques évocateurs d'une allergie lors d'une précédente anesthésie et n'ayant pas bénéficié d'un bilan diagnostique. La liste des médicaments utilisés est alors indispensable à connaître pour définir les tests à pratiquer. L'anesthésiste est responsable de sa transmission à l'allergologue qui pratique les tests. Si le protocole anesthésique utilisé n'est pas disponible, les substances les plus fréquemment incriminées dans les études épidémiologiques, c'est-à-dire les curares et le latex, doivent être testées. Le bilan comportera des tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques, voire un test d'histaminolibération leucocytaire. On doit cependant garder à l'esprit que les tests cutanés pratiqués plusieurs années après une réaction anaphylactoïde peranesthésique peuvent s'être négativés. Ce phénomène est lié à la diminution toujours possible des taux d'IgE spécifiques au cours du temps. C'est pourquoi il est recommandé de réaliser le bilan allergologique diagnostique dans les 6 semaines suivant une réaction anaphylactoïde peranesthésique ;

– patients ayant présenté des manifestations cliniques d'allergie lors d'une exposition au latex, quelles que soient les circonstances

d'exposition. Le bilan allergologique recherche la présence d'IgE spécifiques du latex au niveau de la peau (prick-tests) et le sang (RAST latex) et il est complété au besoin par un test de provocation par port d'un gant ;

– enfants multiopérés, et notamment pour spina bifida, en raison de la fréquence importante de la sensibilisation au latex et l'incidence élevée des chocs anaphylactiques au latex. Le bilan allergologique comporte la réalisation de prick-tests au latex, et la recherche d'IgE spécifiques du latex ;

– patients ayant présenté des manifestations cliniques à l'ingestion d'avocat, kiwi, banane, châtaigne, sarrasin..., en raison de la fréquence élevée de sensibilisation croisée avec le latex. Celle-ci est détectée par des prick-tests au latex et la recherche d'IgE spécifiques du latex.

En situation d'urgence, lorsque le temps manque pour la réalisation du bilan allergologique, le choix de la technique anesthésique doit être guidé par les antécédents du patient. En cas de survenue d'une réaction inexpliquée au cours d'une anesthésie générale antérieure, il convient de privilégier la réalisation d'une anesthésie locorégionale ou d'une anesthésie générale en évitant les curares, les médicaments histaminolibérateurs, et en faisant exclure le latex de l'environnement du patient (fig 4).

## Prévention

### PRÉVENTION PRIMAIRE D'UNE SENSIBILISATION

L'éviction totale du latex, dès la première intervention chirurgicale ainsi que dans l'environnement médical des enfants atteints de spina bifida, permet d'éviter l'apparition d'une sensibilisation au latex [19]. De la même manière, l'utilisation de gants non poudrés permet de réduire le taux de particules de latex en suspension dans les blocs opératoires, et pourrait, de ce fait, réduire l'incidence de la sensibilisation chez les professionnels de santé [124].

En revanche, il n'existe actuellement pas de prévention primaire de la sensibilisation aux curares. En effet, des réactions anaphylactiques à ces produits ont pu être observées en l'absence d'administration préalable de médicaments de cette classe thérapeutique [67]. En l'absence d'identification du mécanisme responsable de cette sensibilisation, il n'est pas possible de cibler l'agent dont l'élimination serait souhaitable.

## QUESTIONNAIRE PRÉANESTHÉSIQUE

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_\_\_\_  
 Sexe : \_\_\_\_\_ Profession : \_\_\_\_\_ Date de consultation : \_\_\_\_\_

1 • Avez-vous déjà été opéré(e) oui  non   
 Si oui : combien de fois ? \_\_\_\_\_

2 • Avez-vous déjà eu une anesthésie générale ? oui  non   
 Si oui : combien de fois ? \_\_\_\_\_  
 Date(s) \_\_\_\_\_

L'anesthésiste vous a-t-il signalé un incident oui  non   
 Si oui : lequel ? \_\_\_\_\_  
 Quand ? \_\_\_\_\_

3 • Avez-vous déjà eu une anesthésie locorégionale ? oui  non   
 (rachianesthésie, péridurale, anesthésie du bras,  
 de la jambe, de l'œil...)

Y a-t-il eu un incident ? oui  non   
 Si oui : lequel \_\_\_\_\_

4 • Avez-vous déjà eu une anesthésie locale chez le dentiste ? oui  non   
 Y a-t-il eu un incident ? oui  non   
 Si oui : \_\_\_\_\_

5 • Souffrez-vous ou avez-vous souffert : oui  non   
 de rhume des foins ? oui  non   
 d'eczéma dans l'enfance oui  non   
 d'asthme oui  non

6 • Avez-vous déjà « fait une allergie » ? :  
 • Si oui, à quoi :  
 - Médicaments : antibiotique   
aspirine, anti-inflammatoire   
autres   
 - Injection pour radiographie (iode)

- Aliments : banane, avocat, kiwi, châtaigne   
autres

- Produits en latex (ou en caoutchouc) :  
en gonflant des ballons de baudruche   
durant des soins dentaires   
au contact de gants en latex   
au contact de préservatif   
durant un examen gynécologique

• Comment cette «allergie» s'est-elle manifestée ? \_\_\_\_\_

7 • Êtes-vous en contact fréquent avec du matériel en latex oui  non   
 dans votre vie professionnelle ou quotidienne ?

## 5 Questionnaire préanesthésique.

PRÉVENTION SECONDAIRE  
CHEZ LES SUJETS SENSIBILISÉS

La seule prévention secondaire efficace de l'anaphylaxie consiste en une identification de l'allergène responsable et en son éviction définitive afin d'empêcher les accidents allergiques ultérieurs. Pour cette raison, l'utilisation de questionnaire préanesthésique s'intéressant aux antécédents du patient (atopie, allergie médicamenteuse, allergie au latex ou aux fruits tropicaux) doit être encouragée (fig 5) [103].

Pour les sujets sensibilisés au latex, un environnement opératoire exempt de latex permet de prévenir la survenue de réaction anaphylactique [103, 125]. Cette éviction doit concerner les salles d'intervention, de surveillance postinterventionnelle et les secteurs d'hospitalisation. Pour faciliter la transmission des consignes de prévention entre les différents secteurs, une « check-list » de prise en charge du patient est recommandée (fig 6) [103]. Par ailleurs, il est conseillé à chaque service d'anesthésie et de réanimation d'établir, en collaboration avec la pharmacie de l'établissement, une liste de matériel médical chirurgical exempt de latex régulièrement mise à jour.

" CHECK-LIST " DE PRISE EN CHARGE DU PATIENT ALLERGIQUE AU  
LATEX

## 1. Consultation d'anesthésie

- Diagnostic d'allergie au latex fondé sur bilan allergologique (prick-test, IgE latex...) oui  non

Date du bilan :

Si non : bilan allergologique demandé oui  date : \_\_\_\_\_

- Information du responsable de l'organisation du bloc opératoire
- Notification sur le dossier anesthésique « allergie latex »

## 2. Visite préanesthésique

- Bracelet malade «allergie latex»
- Information : 
  - Secteur d'hospitalisation
  - Cadre IADE
  - Cadre du bloc
  - Chirurgien
  - Médecin anesthésiste
- Intervention planifiée en début de programme
- Inscrire sur le tableau opératoire «allergie latex»
- Préparation du matériel anesthésique sans latex

## 3. Période opératoire

- Pancarte «allergie latex» sur porte salle d'opération
- Liste de matériel sans latex en salle d'opération
- Gants sans latex pour tout le personnel
- Matériel de ventilation sans latex
- Matériel sans latex en contact avec le patient
- Plateau choc anaphylactique

## 4. Période postopératoire

- SSPI : Pancarte «allergie latex» sur le lit de réveil
- Notification sur feuille de consignes postopératoires «allergie latex»
- Liste de matériel sans latex dans la chambre

6 Check-list de prise en charge du patient allergique au latex. SSPI : salle de soins postinterventionnelle ; IgE : immunoglobuline E ; IADE : infirmier anesthésiste diplômé d'État.

## PRÉMÉDICATION

Le recours à une prémédication faisant appel à des corticoïdes ou à des antagonistes des récepteurs H<sub>1</sub> et/ou H<sub>2</sub> de l'histamine demeure un sujet de controverse. Une prémédication par un antagoniste des récepteurs H<sub>1</sub>, seul ou associé à un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>, pourrait, selon certaines études, prévenir le bronchospasme et les variations hémodynamiques secondaires à une histaminolibération non spécifique [23, 48, 75, 79, 80, 109].

En revanche, pour les sujets allergiques au latex et aux médicaments, cette prémédication ne permet pas d'éviter la survenue d'une réaction anaphylactique [22, 26, 87, 118].

La protection hapténique par le dextran 1 (Promit®) diminue de manière significative la fréquence des réactions graves observées avec les dextrans [10, 45].

Le concept de protection hapténique par un haptène ne comportant qu'un seul ammonium quaternaire a pu être proposé pour la prévention d'une anaphylaxie chez les patients allergiques aux curares [91]. Cependant, en l'absence d'étude clinique contrôlée, cette protection hapténique ne peut être actuellement recommandée.

**Traitement du choc anaphylactique**

La sévérité des manifestations cliniques et l'efficacité des mesures thérapeutiques peuvent varier de manière très importante d'une situation à l'autre. Par ailleurs, en l'absence d'études cliniques contrôlées, les recommandations thérapeutiques font habituellement



appel à des avis d'experts. En conséquence, la pertinence des choix thérapeutiques lors de la survenue d'une réaction anaphylactoïde repose sur le jugement du clinicien qui doit tenir compte des manifestations cliniques et des options diagnostiques et thérapeutiques disponibles. Le traitement de l'anaphylaxie a pour objectif d'interrompre l'exposition du sujet à l'allergène incriminé, de minimiser les effets induits par les médiateurs libérés et d'en inhiber la production et la libération. Le traitement doit être institué dans les meilleurs délais et repose sur des principes consensuels [25, 41, 60, 86, 103].

### MESURES GÉNÉRALES

L'administration du médicament ou du produit suspect doit être interrompue. L'équipe chirurgicale doit être informée et la procédure opératoire chirurgicale interrompue chaque fois que possible. Le contrôle de la liberté des voies aériennes est impératif et, dans les formes graves, une intubation précoce, si elle n'est pas déjà réalisée, doit être envisagée en raison du risque de survenue d'un œdème pharyngolaryngé. Le recours à une administration d'oxygène pur doit être systématique. La mise en place d'un accès veineux permettant une perfusion à débit élevé et le monitoring de l'électrocardiogramme et de la pression artérielle doivent être institués s'ils ne sont pas déjà mis en place. Le patient doit être allongé et les membres supérieurs surélevés. Ces mesures doivent être appliquées dans tous les cas. Elles peuvent être suffisantes dans les réactions anaphylactoïdes de grade I.

### RÉACTIONS ANAPHYLACTOÏDES DE GRADES II ET III

L'adrénaline est le produit de choix [4]. En première intention, associée au remplissage vasculaire, l'adrénaline s'oppose aux effets délétères des médiateurs libérés au cours de la réaction anaphylactoïde par ses propriétés vasoconstrictrices (agoniste  $\alpha_1$ ), inotrope positive (agoniste  $\beta_1$ ) et bronchodilatatrice (agoniste  $\beta_2$ ). Elle permet également de diminuer la libération des médiateurs par les mastocytes et les basophiles.

Il n'y a pas de données permettant de privilégier l'une ou l'autre des voies d'administration. L'administration sous-cutanée ou intramusculaire à des doses de 0,5 à 1 mg ( $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  chez l'enfant) répétée toutes les 10 minutes [46], ou même l'administration endotrachéale sont possibles [102].

Lorsqu'une voie veineuse est disponible, l'administration est réalisée par bolus à doses titrées en fonction de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, afin d'éviter l'apparition de troubles du rythme en cas de doses trop fortes d'emblée (réaction de grade II : 10 à 20  $\mu\text{g}$ , réaction de grade III : 100 à 200  $\mu\text{g}$ ) [3, 15]. La tachycardie ne contre-indique pas l'utilisation d'adrénaline. En effet, elle est en partie la conséquence de la vasoplégie et peut régresser avec l'administration de cette amine vasopressive. L'administration est à renouveler toutes les 1 à 2 minutes jusqu'à rétablissement de la situation clinique, à savoir : restauration de la pression artérielle, régression du bronchospasme, stabilisation et/ou régression de l'angioœdème. Les doses doivent être augmentées rapidement en cas d'une inefficacité. Le recours à une administration continue peut être indiqué ( $0,5$  à  $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ ), titrée en fonction de la réponse clinique. La mise en place d'une pression veineuse centrale ou d'un cathéter de Swan-Ganz permettant de guider l'administration d'inotropes et de solutés de remplissage peut être envisagée en cas de mauvaise réponse au traitement institué. Le monitoring en soins intensifs, durant 24 à 48 heures après l'accident, est nécessaire en raison du risque de réaction récurrente.

Un remplissage vasculaire rapide doit être associé à la prescription d'amine vasopressive. Le remplissage doit être institué sans délai, pendant la préparation de l'adrénaline. Il consiste en la perfusion rapide de cristalloïdes ( $10$  à  $25 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) en 20 minutes, répétée si besoin. Le recours à des colloïdes en évitant les produits suspects d'être à l'origine de l'accident doit être envisagé lorsque la perfusion de cristalloïdes dépasse  $30 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

Le bronchospasme régresse habituellement à la faveur de l'injection d'adrénaline. Cependant, en cas de bronchospasme persistant, ou

survenant en l'absence d'hypotension artérielle, l'administration d'agonistes  $\beta_2$ -adrénergique (type salbutamol) à l'aide d'une chambre d'inhalation adaptée au circuit de ventilation est recommandée (type Aerovent®, Peters). En cas de résistance au traitement ou de forme d'emblée sévère, l'administration intraveineuse d'un bolus de salbutamol ( $100$  à  $200 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) suivie d'une perfusion continue à raison de  $5$  à  $25 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$  doit être instituée. Le recours à la voie veineuse peut également être envisagé chez les patients non intubés ou en l'absence de chambre d'inhalation.

D'autres médicaments peuvent être proposés dans certaines situations cliniques. La noradrénaline peut être utilisée en cas de shunt intrapulmonaire ou de vasodilatation persistante (dose initiale  $4$  à  $8 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , titrée selon la réponse hémodynamique) [25]. La dobutamine peut être utilisée en cas d'œdème pulmonaire. Le recours à une assistance circulatoire a été proposé dans certains cas [105], de même que la prescription d'inhibiteur des phosphodiésterases [70].

Chez certains patients traités par  $\beta$ -bloquants, il peut s'avérer nécessaire d'augmenter les doses d'adrénaline (bolus initial  $100 \mu\text{g}$ ), suivies, en cas d'inefficacité, d'injection de  $1 \text{ mg}$ , voire de  $5 \text{ mg}$  toutes les  $1$  à  $2$  minutes. En cas d'inefficacité, l'administration de glucagon doit être envisagée (dose initiale  $1$  à  $2,5 \text{ mg}$ ) suivie d'une perfusion à la dose de  $2,5 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$  [18, 69].

Chez la femme enceinte, en raison du risque d'hypoperfusion placentaire lié à l'adrénaline, le traitement de première intention de l'hypotension est l'éphédrine intraveineuse ( $10 \text{ mg}$  à injecter toutes les  $1$  à  $2$  minutes) avec des doses cumulées pouvant atteindre  $0,7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Le recours à l'adrénaline peut être nécessaire en cas d'inefficacité.

### RÉACTIONS DE GRADE IV

Les mesures habituelles de réanimation d'une inefficacité circulatoire doivent être appliquées. Elles comprennent l'institution d'un massage cardiaque externe et l'administration d'adrénaline en bolus intraveineux à la dose de  $1 \text{ mg}$  toutes les  $1$  à  $2$  minutes, les doses étant rapidement augmentées en cas d'inefficacité.

### TRAITEMENT DE SECONDE INTENTION

L'administration de corticoïdes (cortisone  $200 \text{ mg}$  par voie intraveineuse), renouvelée toutes les  $6$  heures est habituellement proposée dans le cadre de la prévention des manifestations récurrentes de l'anaphylaxie [114].

## Conclusion

*Les complications anaphylactiques et anaphylactoïdes demeurent une préoccupation importante en anesthésie. L'incidence de l'anaphylaxie est probablement sous-évaluée. Les réactions peuvent être liées à la mise en contact des patients avec de nombreuses substances qui ne sont pas limitées aux agents anesthésiques proprement dits. Le traitement a pour objectif d'interrompre le contact avec l'allergène responsable, de moduler les effets des médiateurs mis en jeu et d'en inhiber la production et la libération. Il doit être institué sans délai, et est fondé sur l'administration d'adrénaline. Comme pour tous les événements cliniques rares, la sensibilisation du praticien au diagnostic et à la prise en charge thérapeutique de cette situation clinique est primordiale.*

*En l'absence de prémédication efficace permettant d'éviter la survenue des réactions allergiques, il est de la responsabilité de l'anesthésiste de s'assurer que tout patient ayant présenté une réaction anaphylactoïde bénéficie de la réalisation d'un bilan allergeoanesthésique immédiat et à distance. Le bilan doit être conduit en concertation avec un allergologue ou un immunologiste clinicien. L'anesthésiste est responsable de l'information du patient sur la nature de l'accident et sur les recommandations qui en découlent, ainsi que de l'information du médecin traitant et de la déclaration de l'accident au Centre régional de pharmacovigilance, si un médicament est suspecté, et au responsable de*

matéiovigilance de l'établissement s'il s'agit d'une réaction mettant en cause le latex.

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

L'évolution constante de la pratique clinique et la relative complexité des investigations clinicobiologiques justifient la constitution de réseaux des centres spécialisés d'allergoanesthésie capables d'apporter

une aide pratique dans l'identification des patients à risques et dans la définition des recommandations nécessaires à la réalisation d'anesthésies ultérieures. Une collaboration étroite avec les Centres régionaux de pharmacovigilance doit également être poursuivie, afin de permettre la transmission des données à l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé), et le suivi de tolérance des médicaments anesthésiques. Celui-ci ne pourra être correctement assuré que si chaque utilisateur déclare les effets indésirables constatés, en l'occurrence les réactions anaphylactoïdes, en y joignant le compte rendu de la consultation d'allergoanesthésie.

#### Points essentiels

- L'incidence des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques tous mécanismes confondus est diversement appréciée suivant les pays : 1/1 250 à 1/13 000 anesthésies. L'incidence des réactions anaphylactiques dont le mécanisme immunologique a pu être documenté est estimée en France, en 1997, à 1/13 000 anesthésies. Les substances les plus fréquemment incriminées sont les curares, suivis du latex et des antibiotiques.
- Les réactions anaphylactoïdes peuvent survenir à n'importe quel moment de l'anesthésie. La majorité des réactions apparaît dans les minutes qui suivent l'injection intraveineuse des produits. Lorsque la symptomatologie est d'apparition plus tardive, au cours de la période d'entretien de l'anesthésie, une allergie au latex ou au produit de remplissage doit être évoquée.
- L'expression clinique d'une réaction anaphylactoïde est de gravité variable. Les signes cliniques initiaux les plus fréquemment rapportés sont l'absence de pouls, un érythème, une difficulté de ventilation, une désaturation ou une baisse de la pression téléexpiratoire de CO<sub>2</sub>.
- L'expression clinique d'une anaphylaxie peut être paucisymptomatique. Les signes cardiovasculaires ou respiratoires peuvent être isolés, rendant le diagnostic difficile. Dans certains cas, il peut s'agir d'une inefficacité cardiocirculatoire d'emblée. Les signes cutanés peuvent ne pas apparaître, ou apparaître dans un second temps.
- Le diagnostic du mécanisme de la réaction anaphylactoïde repose sur le dosage des médiateurs (tryptase, histamine), au moment de la réaction. En cas d'anaphylaxie, l'identification de l'agent responsable se fait par la mise en évidence d'IgE spécifiques au moment de la réaction ou à distance, et sur la réalisation de tests cutanés 6 semaines après la réaction. L'association de plusieurs tests améliore les performances diagnostiques.
- Un bilan allergologique préanesthésique, à la recherche d'une sensibilisation latente à un des médicaments de l'anesthésie ou au latex, n'est pas justifié, sauf chez certains sujets considérés à haut risque et qui doivent être détectés à la consultation d'anesthésie.
- Il n'existe aucune prémédication qui prévient de façon certaine une réaction anaphylactique. En revanche, les mesures d'éviction du latex dans l'environnement opératoire ont fait la preuve de leur efficacité.
- Le traitement repose sur l'interruption de l'administration de l'allergène lorsqu'elle est possible, sur la prescription d'adrénaline à dose titrée en fonction de la gravité clinique et de la réponse au traitement, et sur le remplissage vasculaire.
- Toute réaction anaphylactoïde doit faire l'objet d'investigations complémentaires immédiates et à distance et d'une déclaration au centre régional de pharmacovigilance lorsqu'il s'agit d'un médicament ou de matériovigilance lorsqu'il s'agit d'une réaction mettant en cause le latex. L'anesthésiste réanimateur, en liaison avec un allergologue ou, au besoin, avec un centre d'allergoanesthésie, est responsable des conseils prodigués en vue d'une anesthésie ultérieure, de l'information du patient, voire du médecin traitant.

## Références

- [1] Abuaf N, Rajoely B, Ghazouani E, Levy DA, Pecquet C, Chabane H et al. Validation of a flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of muscle relaxant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (2 Pt 1): 411-418
- [2] Akagi K, Townley RG. Spontaneous histamine release and histamine content in normal subjects and subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 742-749
- [3] Alexander R, Pappachan R, Smith GB, Taylor BL. Treatment of acute anaphylaxis. Avoid subcutaneous or intramuscular adrenaline. *Br Med J* 1995; 311: 1434-1435
- [4] American academy of allergy and immunology board of directors. The use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *Clin Immunol* 1994; 94: 666-668
- [5] Assem ES. Anaphylactic anaesthetic reactions. The value of paper radioallergosorbent tests for IgE antibodies to muscle relaxants and thiopentone. *Anaesthesia* 1990; 45: 1032-1038
- [6] Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature* 1983; 306: 262-264
- [7] Baldo BA, Fisher MM, Harle DG. Allergy to thiopentone. *Clin Rev Allergy* 1991; 9: 295-308
- [8] Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245-252
- [9] 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: 90-93
- [10] Berg EM, Fasting S, Sellevold OF. Serious complications with dextran-70 despite haptent prophylaxis. Is it best avoided prior to delivery? *Anaesthesia* 1991; 46: 1033-1035
- [11] Best N, Teisner B, Grudzinskas JG, Fisher MM. Classical pathway activation during an adverse response to protamine sulphate. *Br J Anaesth* 1983; 55: 1149-1153
- [12] Birnbaum J, Vervloet D. Allergy to muscle relaxants. *Clin Rev Allergy* 1991; 9: 281-293
- [13] Bohle B, Wagner B, Vollmann U, Buck D, Niggemann B, Szeffalusi Z et al. Characterization of T-cell responses to Hev b 3, an allergen associated with latex allergy in spina bifida patients. *J Immunol* 2000; 164: 4393-4398
- [14] Brehler R, Theissen U, Mohr C, Luger T. "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* 1997; 52: 404-410
- [15] Campbell S. Treatment of acute anaphylaxis. Expressing the dose of adrenaline in milligrams is easier. *Br Med J* 1995; 311: 1435
- [16] 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 natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 684-693
- [17] Clergue F, Auroy Y, Pequignot F, Jouglà E, Lienhart A, Laxenaire MC. French survey of anesthesia in 1996. *Anesthesiology* 1999; 91: 1509-1520
- [18] Compton J. Use of glucagon in intractable allergic reactions and as an alternative to epinephrine: an interesting case review. *J Emerg Nurs* 1997; 23: 45-47
- [19] Cremer R, Kleine-Diepenbruck U, Hoppe A, Bläker F. Latex allergy in spina bifida patients by primary prophylaxis. *Allergy* 1998; 53: 709-711
- [20] Currie M, Webb RK, Williamson JA, Russell WJ, Mackay P. The Australian Incident Monitoring Study. Clinical anaphylaxis: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21: 621-625
- [21] De Weck AL. Immunochemical particularities of anaphylactic reactions to compounds used in anesthesia. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993; 12: 126-130
- [22] Dietrich W, Spath P, Ebell A, Richter JA. Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 194-201
- [23] Doenicke A, Moss J, Lorenz W, Mayer M, Rau J, Jedrzejewski A et al. Effect of oral antihistamine premedication on mivacurium-induced histamine release and side effects. *Br J Anaesth* 1996; 77: 421-423
- [24] Findlay SR, Dvorak AM, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Hypersmolar triggering of histamine release from human basophils. *J Clin Invest* 1981; 67: 1604-1613
- [25] Fisher M. Treatment of acute anaphylaxis. *Br Med J* 1995; 311: 731-733
- [26] Fisher M, Baldo BA. Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and prevention. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11: 263-284
- [27] Fisher M, Outhred A, Bowey C. Can clinical anaphylaxis to anaesthetic drugs be predicted from allergic history? *Br J Anaesth* 1987; 59: 690-692
- [28] Fisher MM. Anaphylaxis to muscle relaxants: cross sensitivity between relaxants. *Anaesth Intensive Care* 1980; 8: 211-213
- [29] Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993; 12: 97-104
- [30] Fisher MM, Baldo BA. Persistence of allergy to anaesthetic drugs. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20: 143-146
- [31] Fisher MM, Baldo BA. The diagnosis of fatal anaphylactic reactions during anaesthesia: employment of immunoassays for mast cell tryptase and drug-reactive IgE antibodies. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21: 353-357
- [32] Fisher MM, Baldo BA. Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactic reactions. *Br J Anaesth* 1998; 80: 26-29
- [33] Fisher MM, Bowey CJ. Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25: 611-614
- [34] Fisher MM, Harle DG, Baldo BA. Anaphylactoid reactions to narcotic analgesics. *Clin Rev Allergy* 1991; 9: 309-318



- [35] 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: 770-773
- [36] Futo J, Kupferberg JP, Moss J. Inhibition of histamine N-methyltransferase (HNMT) in vitro by neuromuscular relaxants. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 415-420
- [37] Ganglberger E, Radauer C, Wagner S, Riordain G, Beezhold DH, Brehler R et al. Hev b 8, the Hevea brasiliensis Latex Profilin, Is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125: 216-227
- [38] 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. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110: 13-22
- [39] Gueant 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 (suppl 4): 65-70
- [40] Gueant JL, Mata E, Monin B, Moneret-Vautrin DA, Kamel L, Nicolas JP et al. Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs. *Allergy* 1991; 46: 452-458
- [41] Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Anaphylaxis. *Circulation* 2000; 102 (suppl 1): 1241-1243
- [42] Guilloux L, Ricard-Blum S, Ville G, Motin J. A new radioimmunoassay using a commercially available solid support for the detection of IgE antibodies against muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 153-159
- [43] Guldager H, Sondergaard I, Jensen FM, Cold G. Basophil histamine release in asthma patients after in vitro provocation with Althesin and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 352-353
- [44] Harle DG, Baldo BA, Fisher MM. Inhibition of histamine-N-methyltransferase activity by neuromuscular blocking drugs. *Agents Actions* 1985; 17: 27-31
- [45] Hedin H, Ljungstrom KG. Prevention of dextran anaphylaxis. Ten years experience with hapten dextran. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 358-359
- [46] Heilborn H, Hjemdahl P, Daleskog M, Adamsson U. Comparison of subcutaneous injection and high-dose inhalation of epinephrine—implications for self-treatment to prevent anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1174-1179
- [47] Hirshman CA, Peters J, Cartwright-Lee I. Leukocyte histamine release to thiopental. *Anesthesiology* 1982; 56: 64-67
- [48] Hosking MP, Lennon RL, Gronert GA. Combined H1 and H2 receptor blockade attenuates the cardiovascular effects of high-dose atracurium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesth Analg* 1988; 67: 1089-1092
- [49] Hou VY, Hirshman CA, Emala CW. Neuromuscular relaxants as antagonists for M2 and M3 muscarinic receptors. *Anesthesiology* 1998; 88: 744-750
- [50] Johnson BD, Kurup VP, Sussman GL, Arif SA, Kelly KJ, Beezhold DH et al. Purified and recombinant latex proteins stimulate peripheral blood lymphocytes of latex allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120: 270-279
- [51] Kalpaklioglu AF, Aydin G. Prevalence of latex sensitivity among patients with chronic renal failure: a new risk group? *Artif Organs* 1999; 23: 139-142
- [52] Khrais J, Ouellette SM. Mechanisms and management of allergic reactions in the surgical patient. *CRNA* 1995; 6: 146-158
- [53] Konrad C, Fieber T, Gerber H, Schuepfer G, Muellner G. The prevalence of latex sensitivity among anesthesiology staff. *Anesth Analg* 1997; 84: 629-633
- [54] Laroche D, Dubois F, Gérard J, Lefrançois C, André B, Vergnaud M. Radioimmunoassay for plasma histamine: a study of false positive and false negative values. *Br J Anaesth* 1995; 74: 430-437
- [55] Laroche D, Dubois F, Lefrançois C, Vergnaud MC, Gerard JL, Soufarapis H et al. Early biological markers of anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1992; 11: 613-618
- [56] Laroche D, Lefrançois C, Gerard JL, Dubois F, Vergnaud MC, Gueant JL et al. Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1992; 69: 611-614
- [57] Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology* 1991; 75: 945-949
- [58] Lasser EC, Lang JH, Lyon SG, Hamblin AE. Changes in complement and coagulation factors in a patient suffering a severe anaphylactoid reaction to injected contrast material: some considerations of pathogenesis. *Invest Radiol* 1980; 15 (suppl 6): S6-S12
- [59] 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: 557-564
- [60] Laxenaire MC. Choc anaphylactique peranesthésique : conduite à tenir. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997; 16: 102-104
- [61] Laxenaire MC. Épidémiologie des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994-décembre 1996). *Ann Fr Anesth Réanim* 1999; 18: 796-809
- [62] Laxenaire MC. Prévention du risque allergique en anesthésie : recommandations pour la pratique clinique. *Épidémiologie. Ann Fr Anesth Réanim* 2002; 21 (S1): 1-180
- [63] Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994; 13: 301-310
- [64] Laxenaire MC, Gastin I, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Gueant JL. Cross-reactivity of rocuronium with other neuromuscular blocking agents. *Eur J Anaesthesiol [suppl]* 1995; 11: 55-64
- [65] 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: 706-710
- [66] Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Moneret-Vautrin DA, Gueant JL. Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan). *Anesthesiology* 1992; 77: 275-280
- [67] Laxenaire MC, Mertes PM. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a 2 year survey in France. *Br J Anaesth* 2001; 87: 549-558
- [68] Laxenaire MC, Mouton C, Frederic A, Viry-Babel F, Bouchon Y. Anaphylactic shock after tourniquet removal in orthopedic surgery. *Ann Fr Anesth Réanim* 1996; 15: 179-184
- [69] Lee ML. Glucagon in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 331-332
- [70] Levy JH. New concepts in the treatment of anaphylactoid reactions in anesthesia. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993; 12: 223-227
- [71] Levy JH, Adelson D, Walker B. Wheal and flare responses to muscle relaxants in humans. *Agents Actions* 1991; 34: 302-308
- [72] Leynadier F, Calinaux C, Dry J. Predictive value of intradermal tests using muscle-relaxing drugs. *Ann Fr Anesth Réanim* 1989; 8: 98-101
- [73] Leynadier F, Dry J. Anaphylaxis to muscle-relaxant drugs: study of cross-reactivity by skin tests. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94: 349-353
- [74] Leynadier F, Pecquet C, Dry J. Anaphylaxis to latex during surgery. *Anaesthesia* 1989; 44: 547-550
- [75] Lieberman P. The use of antihistamines in the prevention and treatment of anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 684-686
- [76] Lorenz W, Doenicke A. Anaphylactoid reactions and histamine release by barbiturate induction agents: clinical relevance and pathomechanisms. *Anesthesiology* 1985; 63: 351-352
- [77] Lorenz W, Doenicke A, Feifel G, Messmer K, Meier R, Bennesch L et al. Histamine release in man by propanidid (Epontol), gelatin (Haemacel), histalog, pentagastrin and insulin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1970; 266: 396-397
- [78] Lorenz W, Doenicke A, Messmer K, Reimann HJ, Thermann M, Lahn W et al. Histamine release in human subjects by modified gelatin (Haemacel) and dextran: an explanation for anaphylactoid reactions observed under clinical conditions? *Br J Anaesth* 1976; 48: 151-165
- [79] Lorenz W, Doenicke A, Schoning B, Mamorski J, Weber D, Hinterlang E et al. H1 + H2-receptor antagonists for premedication in anaesthesia and surgery: a critical view based on randomized clinical trials with Haemacel and various antiallergic drugs. *Agents Actions* 1980; 10 (1 Pt 2): 114-124
- [80] Lorenz W, Duda D, Dick W, Sitter H, Doenicke A, Black A et al. Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomised study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. Trial Group Mainz/Marburg. *Lancet* 1994; 343: 933-940
- [81] Marone G, Patella V, De Crescenzo G, Genovese A, Adt M. Human heart mast cells in anaphylaxis and cardiovascular disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 72-75
- [82] Marone G, Stellato C, Mastronardi P, Mazzarella B. Mechanisms of activation of human mast cells and basophils by general anesthetic drugs. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12: 2116-125.
- [83] Mata E, Gueant JL, Moneret-Vautrin DA, Bermejo N, Gerard P, Nicolas JP et al. Clinical evaluation of in vitro leukocyte histamine release in allergy to muscle relaxant drugs. *Allergy* 1992; 47: 471-476
- [84] McHale SP, Konieczko K. Anaphylactoid reaction to propofol. *Anaesthesia* 1992; 47: 864-865
- [85] McKinnon RP, Wildsmith JA. Histaminoid reactions in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1995; 74: 217-228
- [86] Mertes PM, Laxenaire M. Anaphylaxis during general anaesthesia. Prevention and management. *CNS Drugs* 2000; 14: 115-133
- [87] Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 240-262
- [88] Mertes PM, Mouton C, Frémont S, Brugerolle B, Moneret-Vautrin DA, Lavaud F et al. Latex hypersensitivity in spinal cord injured adult patients. *Anaesth Intensive Care* 2001; 29: 393-399
- [89] Mertes PM, Pinaud M. Prévention du risque allergique en anesthésie : recommandations pour la pratique clinique. Mécanismes. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002; 21 (S1): 55-72
- [90] Mitsuhashi H, Matsumoto S, Hasegawa J. The epidemiology and clinical features of anaphylactic and anaphylactoid reactions in the perioperative period in Japan. *Masui* 1992; 41: 1664-1669
- [91] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Gueant JL, Widmer S, Laxenaire MC. Prevention by monovalent haptens of IgE-dependent leucocyte histamine release to muscle relaxants. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107: 172-175
- [92] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. Anaphylaxis to muscle relaxants: predictive tests. *Anaesthesia* 1990; 45: 246-247
- [93] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. Clinical presentation. *Clin Rev Allergy* 1991; 9: 249-258
- [94] Monneret G, Benoit Y, Gutowski M, Bienvenu J. Detection of basophil activation by flow cytometry in patients with allergy to muscle-relaxant drugs. *Anesthesiology* 2000; 92: 275-277
- [95] Naguib M. How serious is the bronchospasm induced by rapacuronium? *Anesthesiology* 2001; 94: 924-925
- [96] Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, El-Bakry AK. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1995; 75: 588-592
- [97] Niggemann B, Breiteneder H. Latex allergy in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 98-107
- [98] Palosuo T. Latex allergens. *Rev Fr Allergol* 1997; 37: 1184-1187
- [99] Porri F, Lemiere 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: 72-75
- [100] 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 preoperative screening. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 413-417
- [101] Porri F, Pradal M, Lemiere C, Birnbaum J, Mege JL, Lanteaume A et al. Association between latex sensitization and repeated latex exposure in children. *Anesthesiology* 1997; 86: 599-602
- [102] Powers RD, Donowitz LG. Endotracheal administration of emergency medications. *South Med J* 1984; 77: 340-346
- [103] Prévention du risque allergique peranesthésique. Recommandations pour la pratique clinique. Texte court. *Ann Fr Anesth Réanim* 2001; 20: 56-69
- [104] Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 2000; 53: 273-276
- [105] Raper RF, Fisher MM. Profound reversible myocardial depression after anaphylaxis. *Lancet* 1988; 1: 386-388
- [106] Razi PA, Coulson IH, Gould TR, Findley IL. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Anaesthesia* 1986; 41: 838-840
- [107] Renz C, Lynch J, Thurn J, Moss J. Histamine release during rapid vancomycin administration. *Inflamm Res* 1998; 47 (suppl 1): S69-S70
- [108] Renz CL, Laroche D, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Thisted R et al. Tryptase levels are not increased during vancomycin-induced anaphylactoid reactions. *Anesthesiology* 1998; 89: 620-625
- [109] Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med* 1999; 27: 1732-1737
- [110] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466-469
- [111] Ruzicka T, Gerstmeier M, Przybilla B, Ring J. Allergy to local anesthetics: comparison of patch test with prick and intradermal test results. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1202-1208
- [112] Sanchez-Monge R, Blanco C, Perales AD, Collada C, Carrillo T, Aragoncillo C et al. Class I chitinases, the panallergens responsible for the latex-fruit syndrome, are induced by ethylene treatment and inactivated by heating. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 (1 Pt 1): 190-195
- [113] 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 anaesthesia. *Anesthesiology* 1989; 70: 386-394
- [114] Schleimer RP. The mechanisms of antiinflammatory steroid action in allergic diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985; 25: 381-412
- [115] Schwartz HJ, Sher TH. Bisulfite sensitivity manifesting as allergy to local dental anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 525-527



- [116] Scott RP, Savarese JJ, Basta SJ, Sunder N, Ali HH, Gargarian M et al. Atracurium: clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the haemodynamic response. *Br J Anaesth* 1985 ; 57 : 550-553
- [117] Seppala U, Palosuo T, Kalkkinen N, Ylitalo L, Reunala T, Turjanmaa K. IgE reactivity to patatin-like latex allergen, Hev b 7, and to patatin of potato tuber, Sol t 1, in adults and children allergic to natural rubber latex. *Allergy* 2000 ; 55 : 266-273
- [118] Setlock MA, Cotter TP, Rosner D. Latex allergy: failure of prophylaxis to prevent severe reaction. *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 650-652
- [119] Sim TC, Grant JA. Hereditary angioedema: its diagnostic and management perspectives. *Am J Med* 1990 ; 88 : 656-664
- [120] Steiner DJ, Schwager RG. Epidemiology, diagnosis, precautions, and policies of intraoperative anaphylaxis to latex. *J Am Coll Surg* 1995 ; 180 : 754-761
- [121] Stellato C, DePaulis A, Cirillo R, Mastronardi P, Mazzarella B, Marone G. Heterogeneity of human mast cells and basophils in response to muscle relaxants. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 1078-1086
- [122] Tarlo SM, Sussman GL, Holness DL. Latex sensitivity in dental students and staff: a cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : 396-401
- [123] Tarlo SM, Wong L, Roos J, Booth N. Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol* 1990 ; 85 : 626-631
- [124] Task force on allergic reaction to latex. American academy of allergy and immunology. Committee report. *J Allergy Clin Immunol* 1993 ; 92 : 16-18
- [125] Task Force on Latex Sensitivity. Natural rubber latex allergy : considerations for anesthesiologists. Park Ridge: American Society of Anesthesiologists, 1999
- [126] 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 : 190-193
- [127] Turjanmaa K, Palosuo T, Alenius H, Leynadier F, Autegarden JE, Andre C et al. Latex allergy diagnosis: in vivo and in vitro standardization of a natural rubber latex extract. *Allergy* 1997 ; 52 : 41-50
- [128] Turjanmaa K, Reunala T, Rasanen L. Comparison of diagnostic methods in latex surgical glove contact urticaria. *Contact Dermatitis* 1988 ; 19 : 241-247
- [129] Wagner S, Sowka S, Mayer C, Cramer R, Focke M, Kurup VP et al. Identification of a Hevea brasiliensis latex manganese superoxide dismutase (Hev b 10) as a cross-reactive allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2001 ; 125 : 120-127
- [130] Wastila WB, Maehr RB, Turner GL, Hill DA, Savarese JJ. Comparative pharmacology of cisatracurium (51W89), atracurium, and five isomers in cats. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : 169-177
- [131] Watkins J. Adverse reaction to neuromuscular blockers: frequency, investigation, and epidemiology. *Acta Anaesthesiol Scand [suppl]* 1994 ; 102 : 6-10
- [132] Watkins J, Wild G. Improved diagnosis of anaphylactoid reactions by measurement of serum tryptase and urinary methylhistamine. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993 ; 12 : 169-172
- [133] Weiss ME. Drug allergy. *Med Clin North Am* 1992 ; 76 : 857-882
- [134] Whittington T, Fisher MM. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Clinical anaesthesiology. Baillieres Clin Anaesthesiol* 1998 ; 12 : 301-323
- [135] 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 : 606-612
- [136] Yman L, Lundberg M. Serologic aspects of latex allergy. Some recent developments. *Rev Fr Allergol* 1997 ; 37 : 1195-1200
-

