

CHOC ANAPHYLACTIQUE PÉRI-ANESTHÉSIQUE: MYTHE ET RÉALITÉS

S. VANDENBOSCH (1), D. LIBBRECHT (2), M. LAMY (3)

RÉSUMÉ : Le choc anaphylactique péri-anesthésique est un événement heureusement rare, mais gravissime dans sa forme immunologique. Seuls, le diagnostic précoce et une prise en charge rapide permettent d'en éviter les conséquences parfois dramatiques. Cela requiert, de la part des anesthésistes-réanimateurs, une bonne connaissance des mécanismes responsables, de la séquence des événements, des produits les plus fréquemment incriminés et du traitement de cette affection. Par ailleurs, lorsqu'un accident a eu lieu, le patient doit bénéficier dès que possible d'une exploration approfondie visant à identifier le facteur déclenchant et à en préciser le mécanisme étiopathogénique. Les produits à bannir dans le futur seront identifiés et communiqués par écrit au patient ainsi qu'à son médecin traitant, limitant de ce fait au minimum les risques de récurrence.

INTRODUCTION

Le spectre d'une réaction allergique grave, survenant lors de l'administration d'un produit utilisé par l'anesthésiste-réanimateur au cours d'une intervention diagnostique ou thérapeutique, a préoccupé et préoccupe toujours ce dernier depuis longtemps. A raison ! D'une part, bien que le niveau de sécurité perianesthésique n'ait fait que croître depuis les débuts de la discipline, et tout particulièrement au cours des quinze dernières années (1), le risque d'induire une réponse allergique grave (dont le choc anaphylactique) en administrant un médicament est toujours réel et non systématiquement prédictible, loin s'en faut. D'autre part, le contexte de sa survenue, c'est-à-dire par exemple lors d'une intervention chirurgicale programmée ou d'un autre acte diagnostique ou thérapeutique requérant la collaboration d'un anesthésiste-réanimateur (endoscopies digestives ou bronchiques, actes radiologiques invasifs ou non invasifs, notamment chez l'enfant, ...), gestes courants dont les patients sont censés sortir indemnes, rend cet incident encore plus difficile à accepter en cas d'issue malheureuse. La pression médico-légale actuelle, s'accroissant sensiblement depuis quelques années, contribue à ajouter à la crainte d'être confronté à un tel événement. S'il est certain qu'on ne déclenche pas un choc anaphylactique volontairement, le médecin qui administre un produit à un patient est tenu de remédier aux effets secondaires induits chez ce

PERI-ANAESTHETIC ANAPHYLACTIC SHOCK : MYTHS AND FACTS

SUMMARY : Peri-anaesthetic anaphylactic shock is a fortunately rare event, which nevertheless often turns out to be life-threatening. Only fast recognition and reaction can permit to avoid its sometimes dramatic consequences. This implies, from the anaesthetist, good knowledge of the mechanisms, of the events' sequence, of the usual triggering drugs and, of course, of the anaphylactic shock's treatment.

After such an accident has occurred the patient should be referred to an allergy specialist in order to perform a thorough exploration, thus pointing out which drug is responsible for the reaction, and by which mechanism. Drugs to be banished in the future would so be identified and should be taken to the patient's as well as his general practitioner's knowledge.

KEYWORDS : *Anaphylaxis - Non-specific histamine release - Anaesthesia - Immunologic mechanism*

dernier par ce même produit. Enfin, pour des raisons multiples, dont la pression environnementale est probablement la principale (pollution ambiante), le nombre de patients potentiellement allergiques est en augmentation lente mais sûre.

Il est clair que l'anesthésiste-réanimateur n'a pas le monopole de cette affection. En effet, toute substance exogène quelle qu'elle soit, administrée par qui que ce soit, est susceptible d'entraîner une réaction de l'hôte. Cependant, par la nature des produits qu'il utilise (curares, antibiotiques...), le recours quasi systématique à la voie intraveineuse, la répétition d'injections chez un même patient et le nombre de patients qu'il prend en charge, l'anesthésiste-réanimateur est, de loin, le professionnel de la santé le plus concerné par ce problème.

HISTORIQUE ET GÉNÉRALITÉS

Lorsque les premières réactions allergiques péri-anesthésiques furent rapportées, le mécanisme le plus souvent évoqué était une histaminolibération non spécifique induite par l'effet pharmacologique de l'agent administré. C'est dans les années 70 que l'attention se focalise sur la contribution importante d'un processus allergique IgE-dépendant dans les réactions péri-anesthésiques, dont les curares apparaissent comme étant les agents déclenchants les plus fréquents. Cette avancée dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques n'a pu voir le jour que grâce à une collaboration entre anesthésistes-réanimateurs, allergologues et biochimistes, et au recours systématique à une

(1) Résident-Spécialiste, (2) Chef de Clinique, Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU Liège.

(3) Professeur Ordinaire, Président du Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU Liège.

exploration étiologique chez les patients ayant été victimes de phénomènes allergiques.

Pratiquement tous les médicaments utilisés pendant une anesthésie (hypnotiques, analgésiques, curares aussi appelés myorelaxants, antibiotiques...) sont susceptibles de déclencher des manifestations allergiques. Seuls, les anesthésiques par inhalation n'ont jamais induit de réaction de ce type.

Statistiquement, le risque pour un anesthésiste-réanimateur d'être confronté à un choc anaphylactique chez un de ses patients est cependant faible. Il peut être grossièrement estimé de l'ordre de un à deux cas rencontrés au maximum, sur une carrière, sachant que la plupart des assistants en anesthésiste-réanimation n'en font pas l'expérience au cours de leur formation.

Sa gravité et sa fréquence croissante requièrent cependant que chaque anesthésiste-réanimateur soit capable d'en faire le diagnostic précocement, à la phase initiale du choc, afin d'instaurer le traitement approprié d'emblée. Seule, une prise en charge optimale peut en réduire les conséquences parfois dramatiques. Il est également du devoir de l'anesthésiste-réanimateur d'informer le patient de la survenue de l'événement ainsi que de sa gravité et de veiller à ce que le bilan étiologique précis en soit établi par la suite.

La seule prévention efficace de récurrence est l'éviction définitive de l'allergène; à cette fin, une identification du mécanisme et de la substance responsable est nécessaire.

CHIFFRES ET STATISTIQUES (2, 3)

L'incidence de ces réactions est diversement estimée suivant les pays et les mécanismes retenus. Les réactions anaphylactoïdes (tous mécanismes confondus, immunologiques ou non) sont fréquentes; elles représentent 9 à 19 % des complications liées à une anesthésie. Si on ne retient que le mécanisme allergique vrai (IgE-dépendant), l'incidence a été évaluée entre 1/10.000 et 1/20.000; en France, elle est de 1/13000. La mortalité est élevée, de l'ordre de 5 à 7 %. L'incidence de l'anaphylaxie aux curares est de 1/6.500 anesthésies avec recours à un myorelaxant.

DÉFINITIONS ET PHYSIOPATHOLOGIE (4,6)

Le terme d'anaphylaxie doit être réservé aux réactions dont le mécanisme immunologique a pu être confirmé.

L'ensemble des réactions associées à une libération d'histamine au cours de l'anesthésie a été regroupé sous le terme de "phénomènes anaphylactoïdes" lors du symposium international consacré aux réactions adverses aux agents anesthésiques à Sheffield, en 1978 (5).

Différents mécanismes expliquent ces réactions anaphylactoïdes rencontrées: l'anaphylaxie, l'histaminolibération non spécifique et l'activation du complément. Celle-ci se subdivise en deux mécanismes: la voie dite classique et la voie dite alterne (mécanisme non immunologique).

I. MÉCANISME IMMUNOLOGIQUE IgE-DÉPENDANTS (ANAPHYLAXIE)

À l'occasion d'un premier contact, l'allergène incriminé est internalisé par des cellules présentatrices d'antigènes, en particulier des cellules dendritiques. Cette présentation de l'antigène par ces cellules constitue une étape essentielle permettant d'induire une réponse immunitaire spécifique par les lymphocytes T, qui activeront à leur tour les lymphocytes B. Les lymphocytes B activés du patient synthétisent des anticorps, habituellement des immunoglobulines E qui reconnaissent des antigènes natifs. Ces IgE se fixent sur des récepteurs membranaires de mastocytes tissulaires et des basophiles circulants (récepteurs de haute affinité) ainsi que sur des récepteurs spécifiques situés sur les plaquettes et les éosinophiles (récepteurs de faible affinité). Il suffit d'une petite quantité d'allergène pour induire la production d'IgE. La phase de sensibilisation est silencieuse et dure 10 à 15 jours. Lors d'une réexposition à l'allergène, l'interaction de l'antigène avec ces IgE entraînera la réponse anaphylactique. L'activation des basophiles et des mastocytes déclenchera une succession de réactions en cascade, aboutissant à une libération massive de médiateurs préformés, histamine et tryptase et néoformés, prostaglandines et leucotriènes, PAF (platelet activating factor), sérotonine. Un très faible taux d'antigène est capable d'induire une réaction anaphylactique avec de nombreux médiateurs. C'est une réaction d'hypersensibilité immédiate de type I, de la classification de Coombs et Gell; l'histamine y est le principal médiateur libéré. Elle exerce son action par l'intermédiaire de la stimulation de trois types de récepteurs (H1, H2 et H3), qui sont responsables des réactions les plus souvent rencontrées. L'anaphylaxie entraîne l'apparition de médiateurs néoformés. Les leucotriènes sont responsables d'une bronchoconstriction plus intense que celle liée à l'histamine. Ils entraînent également une vasoconstriction

des artères coronaires et un effet inotrope négatif.

Le PAF (platelet activating factor) est responsable de l'agrégation plaquettaire, d'une bronchoconstriction, d'une vasodilatation et d'une augmentation de la perméabilité capillaire (5).

Il est actuellement bien établi que les réactions cliniques de type anaphylactoïde induites par les myorelaxants, le latex et les antibiotiques sont majoritairement IgE-dépendantes.

2. HISTAMINOLIBÉRATION NON SPÉCIFIQUE

C'est une exagération de l'effet pharmacologique du produit injecté. La réaction n'est pas liée à des anticorps et il n'y a pas eu nécessairement de contact antérieur avec le produit.

Les médicaments responsables sont les produits basiques chargés positivement (produits de contraste p.ex.) qui induisent une libération d'histamine par action directe au niveau de la membrane des mastocytes et des basophiles. Les symptômes miment la réaction anaphylactique, mais la traduction clinique est habituellement moins sévère, car la libération d'histamine est souvent moins massive et les médiateurs néoformés ne sont qu'exceptionnellement impliqués.

Parmi les médicaments, utilisés en anesthésie-réanimation, capables d'induire une histaminolibération non spécifique, on retrouve notamment certains curares comme le mivacurium ou l'atracurium, mais aussi la morphine, certains hypnotiques comme le propofol et le thiopental à forte concentration, la péthidine et les gélamines (colloïdes de remplissage). C'est également ce mécanisme qui est responsable des réactions observées lors de l'utilisation de produits de contraste (7).

L'importance de cette histaminolibération non spécifique *in vivo* et l'intensité des manifestations cliniques sont imprévisibles, mais influencées par les associations médicamenteuses, l'osmolarité des substances et la vitesse d'injection. Ainsi, la sommation de plusieurs vagues d'histaminolibération en rapport avec l'injection intraveineuse rapide de plusieurs agents histaminolibérateurs peut aboutir à une histaminémie élevée, associée à des signes cliniques sévères alors que chaque vague prise isolément aurait été sans conséquence clinique.

L'atopie, l'anxiété et un état hyperadrénergique prédisposent également au relargage d'histamine non immunologique.

3. ACTIVATION DE COMPLÉMENT

Elle n'est pas impliquée dans les réactions avec les produits anesthésiques actuels. Elle

explique les accidents liés aux dextrans (colloïdes de remplissage) ou à la protamine, utilisée comme antagoniste de l'héparine.

Finalement, 60 % des réactions qualifiées d'anaphylactoïdes sévères sont d'origine immunologique. A peu près 25 % sont imputées à une histaminolibération non spécifique. Dans les cas restants, les signes cliniques évoquent plus une réaction vagale, une hyperréactivité bronchique, un facteur irritatif ou un effet toxique des produits (7).

SIGNES CLINIQUES (TABLEAU I)

Le choc anaphylactique peut survenir à n'importe quel moment de l'anesthésie (pré, per et post-anesthésie). Les réactions anaphylactiques ont cependant lieu, dans 80 à 90 % des cas, lors de la période d'induction. En effet, l'anesthésiste-réanimateur injecte à ce moment plusieurs produits de classe pharmacologique différente quasi simultanément, multipliant d'autant l'exposition à des allergènes potentiels. La plupart du temps, les signes apparaissent dans les secondes ou les minutes qui suivent l'injection d'un agent. Le plus souvent, elles sont imputables aux curares. Plus rarement, l'hypnotique ou un antibiotique est en cause. Quand les symptômes débute en dehors de toute réinjection, le latex doit être incriminé.

Les signes cliniques initiaux les plus fréquents sont la tachycardie, l'hypotension ou

TABLEAU I. GRADES DE SÉVÉRITÉ CLINIQUE DE LA RÉACTION ANAPHYLACTIQUE/ANAPHYLACTOÏDE SURVENANT EN COURS D'ANESTHÉSIE (3, 6)

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, hyper-réactivité 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.

l'absence de pouls, le rash cutané, une difficulté de ventilation, une désaturation artérielle en oxygène ou une baisse inexpliquée et brutale du CO₂ expiré, témoin d'une diminution du débit cardiaque. Il n'existe pas vraiment de chronologie et ces signes peuvent s'associer.

Les symptômes cutanéomuqueux sont présents dans 80 % des cas et sont dus à la libération d'histamine. Leur expression clinique va du simple prurit au rash cutané, localisé ou généralisé, jusqu'à l'œdème de Quincke. Ces signes peuvent manquer s'il existe d'emblée un état de collapsus.

Les symptômes respiratoires existent dans 1/3 des cas. Leur gravité s'échelonne de la gêne respiratoire au bronchospasme parfois sévère, rarement compliqué d'un œdème pulmonaire aigu.

Les perturbations cardiovasculaires sont présentes dans 100 % des cas s'il s'agit d'un mécanisme immunologique. Les signes omniprésents sont la tachycardie et la baisse de pression artérielle; on observe parfois d'emblée un collapsus profond. Les troubles du rythme cardiaque sont fréquents. L'existence d'une atteinte myocardique primitive au cours de l'anaphylaxie chez l'homme demeure un sujet de controverse. La survenue d'arythmie, d'angor ou d'infarctus du myocarde peut être primitive, mais également résulter d'une hypoxie, d'une hypotension ou encore être la conséquence indirecte de l'effet des médicaments administrés dans le contexte du traitement du choc (6). Le mécanisme de la défaillance cardiaque primitive n'est pas encore parfaitement élucidé.

Le choc anaphylactique semble évoluer en 3 phases successives :

- a) un tableau initial de choc hyperkinétique associant une tachycardie à un effondrement des résistances vasculaires systémiques par vasodilatation limitée au secteur artériolaire précapillaire dans les premières minutes;
- b) une extension de la vasodilatation au secteur veineux capacitif qui induit une diminution de la précharge et du débit cardiaque;
- c) un tableau de choc hypokinétique hypovolémique secondaire à l'extrasaturation plasmatique transcapillaire.

On observe également souvent des manifestations digestives, dues à la contraction des muscles lisses (hypersialorrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée).

Les manifestations neurologiques sont elles aussi d'expression variée : agitation, vertige, désorientation, céphalées, convulsions, perte de connaissance, retard de réveil. Leur gravité est à

mettre en relation avec l'anoxie ou un certain degré d'œdème cérébral (8). Le retard de réveil mis à part, elles ne sont pas bien sûr objectives cliniquement chez le patient anesthésié.

Le tableau clinique sera influencé par plusieurs facteurs, en particulier :

- 1) le mécanisme responsable,
- 2) la distribution des mastocytes sensibilisés : le propofol induit préférentiellement une libération d'histamine à partir des mastocytes pulmonaires, alors qu'avec l'atracurium c'est surtout à partir des mastocytes cutanés,
- 3) les médiateurs libérés, qui ont un tropisme préférentiellement vasculaire ou bronchique,
- 4) le terrain du patient, le bronchospasme étant plus fréquent chez l'asthmatique,
- 5) la capacité du patient à libérer des catécholamines endogènes. Chez le patient traité par bêta-bloquants au long cours, le choc est particulièrement grave car les récepteurs sont devenus réfractaires aux substances adrénergiques. Il y a une perte du mécanisme cardiovasculaire compensatoire (9).

Quand un seul symptôme est présent, il est possible que ce soit une anaphylaxie, mais, avant de l'affirmer, il faut éliminer les causes plus souvent rencontrées en anesthésie comme une hypovolémie, une réaction vagale ou la toxicité directe de certains médicaments.

FACTEURS DE RISQUE

La sévérité potentielle des réactions anaphylactiques péri-anesthésiques souligne l'importance de la détection préanesthésique de ces facteurs.

Un incident allergique lors d'une anesthésie antérieure représente un facteur de risque majeur d'anaphylaxie avec un anesthésique de même classe pharmacologique et de même structure chimique, possédant une antigénicité croisée. Il nécessite une mise au point anesthésique.

L'atopie ou l'asthme possèdent une très faible valeur prédictive de survenue d'une réaction anaphylactique peranesthésique (10), mais représentent un facteur de risque d'une histaminolibération non spécifique, en particulier lors de l'administration de médicaments histaminolibérateurs ou hyperosmolaires (mivacurium, produit de contraste). L'atopie est également un facteur de sensibilisation au latex.

On observe une nette prédominance féminine, particulièrement pour les curares, mais aussi pour le latex; cela ne doit cependant pas

conduire à la réalisation d'un bilan allergologique systématique chez la femme (11, 12).

Une allergie à un médicament autre qu'anesthésique n'est pas à considérer comme un facteur de risque de choc péri-anesthésique. Ces patients présentent souvent une propension à l'histaminolibération non spécifique. Dans ce groupe, on retrouve la triade de Fernand Vidal caractérisée par un asthme intrinsèque, une polyposse nasale et une intolérance à l'aspirine.

Il faut détecter les patients avec une profession à risque de sensibilisation en raison de leur exposition répétée à certains antigènes. Concernant le latex, il s'agit notamment du personnel médical et paramédical, des dentistes, des femmes de ménages, des travailleurs dans l'industrie du latex. La sensibilisation peut atteindre 10 à 15 % chez les anesthésistes-réanimateurs. Pour les curares, il s'agit des coiffeurs, des chimistes et des photographes qui sont exposés, dans leur métier, à des ammoniums quaternaires (réactifs, cosmétiques...).

Les enfants atteints de spina bifida ou de malformations urologiques présentent fréquemment une allergie au latex (11). Dans ce groupe, celle-ci concerne au moins 25 % des sujets, voire plus de 50 % s'ils sont atopiques. On retrouve aussi fréquemment chez eux une allergie à l'oxyde d'éthylène (agent de stérilisation). Cette sensibilisation est due au contact répété et précoce avec le latex lors des nombreuses interventions chirurgicales qu'ils subissent. Beaucoup d'équipes commencent à considérer qu'il serait plus prudent d'utiliser du matériel sans latex chez ce type d'enfant.

Parmi les populations à risque, citons également les patients souffrant d'allergies alimentaires, notamment aux kiwis, bananes, sarrasins, châtaignes, fruits de la passion, avocats, abricots. Ces allergies peuvent en effet être croisées avec l'allergie au latex (7, 12).

SUBSTANCES RESPONSABLES (TABLEAU II)

Les curares sont les plus fréquemment incriminés, représentant 60 à 70 % des cas publiés. Parmi eux, la succinylcholine arrive toujours en tête, malgré une diminution de son utilisation, suivie de près par le rocuronium, le vécuronium et l'atracurium. Le latex représente 16,5 % des cas recensés, talonné de près par les antibiotiques (15 %); les hypnotiques (7,4 %), les gélamines ou autres substituts plasmatiques (4 %) et les morphiniques (1,9 %) ferment la marche (10).

Soulignons l'exceptionnelle rareté de l'allergie aux anesthésiques locaux. Les nombreuses réactions rapportées et qui leurs sont attribuées se révèlent, lors d'une anamnèse bien conduite, être très souvent dues à une réaction vagale, une toxicité des produits (surdosage d'anesthésique local et/ou de vasoconstricteur) ou une résorption vasculaire rapide. C'est ainsi qu'une injection intravasculaire d'une solution avec un vasoconstricteur (adrénaline) ou une allergie au latex doivent être suspectées en cas de réaction après anesthésie dentaire (7). Quand une réaction allergique existe réellement, elle est imputable aux agents associés aux anesthésiques locaux ou au latex (parabènes, conservateurs des anesthésiques locaux et métabisulfites, conservateurs des vasoconstricteurs) (13).

NOTION D'ALLERGIE CROISÉE

On cite souvent le phénomène d'allergie croisée. La compréhension de ce dernier passe par la découverte de la partie allergénique des molécules, appelée aussi épitope.

Le même épitope est commun à différentes substances, ce qui explique les réactivités croisées observées entre divers médicaments, le latex et certains fruits. Une réactivité croisée est souvent observée entre les curares (74 %). Elle

TABLEAU II. SUBSTANCES RESPONSABLES DES RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES PERANESTHÉSQUES RECENSÉES DANS LES 6 ENQUÊTES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DU GROUPE D'ÉTUDES ANAPHYLACTOÏDES PERANESTHÉSQUES (10).

	1984-1989 (n = 821)	1990-1991 (n = 813)	1992-juin 1994 (n = 1030)	Juillet 1994-1996 (n = 734)	1997-1998 (n = 486)	1999-2000 (n = 526)
Curares (%)	81,0	70,2	59,2	61,6	69,2	59
Latex (%)	0,5	12,5	19,0	16,6	12,1	17,0
Hypnotiques (%)	11,0	5,6	8,0	5,1	3,7	3,0
Morphiniques (%)	3,0	1,7	3,5	2,7	1,4	1,0
Colloïdes (%)	0,5	4,6	5,0	3,1	2,7	4,0
Antibiotiques (%)	2,0	2,6	3,1	8,3	8,0	15,0
Autres (%)	2,0	2,8	2,2	2,6	2,9	1,0
Total	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

n = nombre de substance incriminées.

est due aux anticorps IgE spécifiques d'un radical ammonium quaternaire (allergène commun à tous les curares) mais n'est pas systématique, en raison de la différence de configuration de la zone anticorps, de la structure de la molécule et des affinités relatives des différents ammoniums quaternaires pour leur IgE. La plus grande fréquence des réactions anaphylactiques aux curares comparée aux autres produits utilisés en anesthésie tient probablement à la présence de deux ou trois ions ammoniums quaternaires. Ceci permet le pontage des récepteurs à IgE liés aux mastocytes ou aux basophiles et la libération massive d'histamine, même en cas de faible niveau d'IgE. Comme dans 30 à 50% des cas de réactions aux curares, il n'y a pas eu de contact préalable avec ces produits, il faut admettre l'existence d'autres mécanismes de production d'IgE susceptibles de réagir avec les myorelaxants :

- a) sensibilisation préalable par des molécules possédant le même épitope (ion ammonium quaternaire) : produits cosmétiques, shampoings colorants, déchets industriels, détergents ménagers...;
- b) autoimmunisation contre des constituants naturels (acétylcholine, phospholipides membranaires);
- c) immunisation contre les lécithines de soja ou d'œuf.

Concernant le latex, ce sont les protéines contenues dans la sève des *Hévéa Brasiliensis* qui sont allergisantes, notamment l'hevéine et la prohevéine qui représentent 75 % des protéines du latex. Citons aussi le facteur d'élongation, les hévamines A et B. Ces dernières ne sont pas spécifiques au latex et expliquent la réactivité croisée avec certaines plantes et certains fruits. On estime que ces réactivités croisées existent dans 50 % des cas d'allergie au latex (13).

Le premier cas d'allergie au latex a été décrit en 1988. La croissance exponentielle de cette allergie en a rapidement fait un phénomène de santé publique. Des mesures très importantes ont dès lors été prises dans un but d'éviction de cet allergène. Actuellement, dans nos blocs opératoires, il reste principalement présent au niveau des gants chirurgicaux, la quasi totalité du matériel médical en étant dépourvue depuis quelques années.

TRAITEMENT DU CHOC ANAPHYLACTIQUE (2, 6)

Le traitement du choc anaphylactique a pour objectif d'interrompre l'exposition à l'allergène incriminé, de minimiser les effets induits par les

médiateurs libérés et d'en inhiber la production et la libération.

En pratique, l'administration de l'agent suspecté doit être arrêtée. Il faut, si ce n'est déjà le cas, contrôler les voies aériennes, administrer de l'oxygène pur et disposer d'une voie veineuse correcte permettant un remplissage vasculaire rapide. L'équipe chirurgicale doit être prévenue et, si possible, doit suspendre l'intervention en cours. Un ou plusieurs collègues devraient être rappelés en renfort; outre leur aide logistique bienvenue à ce moment, ils abordent souvent la situation avec un œil plus " détaché " que celui de l'anesthésiste-réanimateur surpris par l'événement, permettant une analyse plus sereine et une solution plus rapide du problème en cours.

L'adrénaline est le traitement de choix pour toute réaction avec un minimum de sévérité. En première intention et associée au remplissage vasculaire, elle s'oppose aux effets délétères des médiateurs libérés au cours de la réaction, par ses propriétés vasoconstrictrices, inotropes positives et bronchodilatatrices. Elle permet également de diminuer la libération des médiateurs par les mastocytes et les basophiles. Les doses doivent être rapidement augmentées en cas d'inefficacité; parfois, une administration continue est nécessaire. La tachycardie ne contre-indique pas l'utilisation d'adrénaline (6); elle est en partie la conséquence de la vasoplégie et peut régresser avec l'administration d'adrénaline.

Seule exception : la femme enceinte, en raison du risque d'hypoperfusion placentaire; le traitement en première intention de l'hypotension est l'éphédrine intraveineuse jusqu'à la dose de 0,7 mg/kg. Au-delà, le recours à l'adrénaline peut être nécessaire.

Le remplissage vasculaire rapide doit être associé à l'administration d'adrénaline. Quelle que soit l'attitude du lecteur dans le débat "colloïde *versus* cristalloïde", il faut privilégier les cristalloïdes dans ce cas de figure. Les colloïdes n'offrent en effet aucun avantage, d'une part, en raison de l'augmentation dramatique de la perméabilité capillaire et, d'autre part, car ils constituent intrinsèquement un facteur déclenchant potentiel de réaction anaphylactique.

Passé le cap suraigu, des traitements plus spécifiques, dépendant du tableau clinique, devront être instaurés. A titre d'exemple, le bronchospasme persistant isolé sera traité par des β_2 -mimétiques; la noradrénaline peut quant à elle être le traitement de choix si seule persiste une hypotension sévère. Ces thérapeutiques sont souvent entreprises aux soins intensifs, où le patient doit être conduit dès que sa condition le

permet. Une surveillance de 24 heures minimum s'impose.

Il est essentiel de souligner que les corticoïdes ne font pas partie du traitement de première ligne; ils permettent principalement de limiter les manifestations cutanées du phénomène allergique, le prurit et l'œdème muqueux. Les antihistaminiques sont utiles pour traiter le prurit.

BILAN DIAGNOSTIQUE (4)

1. BILAN IMMÉDIAT : DOSAGE DES MÉDIATEURS (11)

Il est à pratiquer le plus tôt possible après l'accident, dès que le traitement est instauré. On dose actuellement en routine la tryptase sérique, médiateur préformé, stocké dans les mastocytes. L'histamine plasmatique n'est plus dosée chez nous en raison du coût de cette analyse. Elle l'est toujours systématiquement en France. Les médiateurs néoformés ne sont pas dosés en routine.

Lors d'un choc, l'histaminémie augmente dans les 5 minutes et disparaît en 15 minutes. Son dosage était donc rarement positif; c'est un argument de poids pour ne plus demander cet examen onéreux.

La tryptase augmente lors de la première heure et disparaît vers la dixième heure, parfois un peu plus tard. Elle est considérée comme le meilleur marqueur de la dégranulation mastocytaire. La présence de tryptase ou d'une histaminémie élevée associée (patients de pays limitrophes, p. ex.) confirme l'origine anaphylactoïde du collapsus, mais ne donne aucun indice quant à la molécule ou au mécanisme (immunologique ou histaminolibérateur) responsables. Le taux sérique de tryptase est corrélé à la sévérité de la réaction; il peut rester élevé un peu plus longtemps dans les chocs graves. Les médiateurs peuvent être indétectables dans les réactions de faible intensité.

Il est conseillé de réaliser le prélèvement, même si le patient décède, compte tenu des suites médico-légales possibles.

La méthylhistamine urinaire, principal métabolite de l'histamine, peut être dosée dans les urines lors de la première miction après l'accident. Ce dosage ne se fait plus non plus au C.H.U de Liège, mais a toujours cours dans certains pays voisins. Il n'est pas d'un grand intérêt.

En pratique, le prélèvement à la recherche de la tryptase se fait sur un tube sec (10 ml de sang) coagulé et doit être envoyé au CHR de la Citadelle ou à Erasme. S'il n'y a pas d'acheminement direct au laboratoire, la conservation peut

se faire à 4° pendant 24 heures. Il faut congeler le tube si le délai est plus long.

Le dosage des anticorps spécifiques se pratique en routine sur un échantillon sérique. On peut quantifier, par la technique du RAST (radio-allergo-sorbent test), les anticorps spécifiques des ammoniums quaternaires, du latex, du propofol, du thiopental et des gélatines (13).

Au C.H.U de Liège, seul celui pour le latex est réalisé. Il est important de savoir que ce test peut rester négatif chez 40 % des patients réellement allergiques au latex. Ce résultat souligne donc l'importance de l'anamnèse et des tests cutanés.

Quand le test est positif, l'allergie est certaine. Quand le test est négatif, l'allergie est non exclue. En pratique, le prélèvement des IgE et des anticorps se fait également sur un tube sec de 10 ml (coagulé).

2. BILAN SECONDAIRE

Les tests cutanés doivent être réalisés à distance de l'accident, idéalement après un délai de 6 à 8 semaines afin que les cellules inflammatoires libérant les médiateurs de l'allergie puissent reconstituer leurs stocks. En cas de nécessité (p.ex., indication formelle de réintervention en deçà de ce délai), ils peuvent être réalisés plus précocement, mais cela accroît le risque de faux négatifs. Dans ce cas, seuls les résultats positifs peuvent être pris en compte. En pratique d'ailleurs, si on ne peut surseoir à une opération chez un patient ayant présenté des manifestations allergiques sévères péri-anesthésiques, on évite d'emblée de l'exposer au latex et d'utiliser un curare.

Ce bilan précoce ne doit pas se substituer au bilan complet, impérativement réalisé après un délai de 6 semaines. Le nombre de centres d'allergologie a nettement augmenté en Europe ces dernières années. Une consultation d'allergo-anesthésie est réalisée au C.H.U. sur rendez-vous, par le Service d'Anesthésie-Réanimation le premier mardi de chaque mois. Les tests cutanés ne sont pas réalisables si les patients sont traités par des antihistaminiques, des corticoïdes ou plusieurs anti-dépresseurs.

BUT DU BILAN

Celui-ci est triple :

1. Rechercher les mécanismes de l'accident;
2. Trouver les produits responsables. Cela suppose, des spécialistes réalisant le bilan, une bonne connaissance de ce type de réaction, de la

pharmacologie des produits testés et le suivi de la pharmacopée anesthésique;

3. Prédire les substances qui pourront être utilisées ultérieurement sans incident.

L'anesthésiste-réanimateur qui adresse le patient attend des conclusions réalistes, adaptées à sa pratique quotidienne et des conseils pour les anesthésies futures.

La consultation d'allergo-anesthésie se déroule en deux temps. Dans un premier temps, une anamnèse fouillée est réalisée; tous les événements de l'accident aigu doivent être fournis par l'anesthésiste-réanimateur qui a observé la réaction. A cette fin, nous avons besoin d'une copie de la feuille d'anesthésie-réanimation, des médicaments utilisés, de leur dosage, d'une chronologie détaillée des faits, des symptômes observés, de leur importance ainsi que de leur délai d'apparition. Nous souhaitons aussi connaître le traitement mis en œuvre et son efficacité. Le reste de l'anamnèse peut être fourni par le patient. Il s'agit principalement des facteurs de risque : l'atopie, la profession, d'autres allergies médicamenteuses ou alimentaires connues et les interventions antérieures.

Les tests cutanés doivent être pratiqués avec tous les médicaments du protocole anesthésique (à l'exception des agents par inhalation), le latex et les autres produits administrés pendant cette anesthésie. Nous réalisons d'abord des prick-tests, puis des intradermoréactions avec les substances incriminées. Parallèlement, on s'assure de la réactivité de la peau en utilisant un témoin négatif (sérum physiologique) et un témoin positif (phosphate de codéine).

A. Les *prick-tests* sont pratiqués sur la face antérieure de l'avant-bras (9). On dépose une goutte du produit à tester. Au travers de cette goutte, on réalise une discrète piqure de l'épiderme avec un dispositif spécial. La peau ne doit pas saigner. Les produits incriminés sont testés en utilisant la présentation commerciale pure des médicaments, sauf pour l'atracurium et le mivacurium qui doivent être dilués au 10-1 pour éviter une réaction liée à l'histaminolibération. Si un curare est suspecté, il faut tester tous les autres (cf. risque d'allergie croisée). En ce qui concerne le latex, on utilise plusieurs solutions d'allergènes (Stellalergène et Allerbio). La lecture s'effectue 15 minutes plus tard, en mesurant la taille de l'œdème. Le prick-test est positif si le diamètre est d'au moins 3 mm, ou 2 mm vérifié 2 fois (4).

B. Les *intradermoréactions* sont pratiquées avec certains des médicaments suspectés (pas pour le latex) en cas de résultat négatif lors du

prick-test. Elles sont réalisées avec tous les curares pour rechercher une allergie croisée, en cas de prick positif à un curare, et s'effectuent dans le dos. L'injection est intradermique et les produits sont toujours dilués (solution 10-4 jusqu'au 10-1). La lecture se fait également après 15 minutes. Le test est positif si la papule a un diamètre de 8 mm pour une papule d'injection de 4 mm, ou un diamètre supérieur à la moitié de celui produit par la codéine (4).

Pour rappel, la spécificité d'un test correspond au nombre de tests négatifs par rapport au nombre de sujets sains, sa sensibilité au nombre de tests positifs par rapport au nombre de sujets malades. Ces deux caractéristiques sont idéalement de 100 %. La sensibilité des tests cutanés aux curares est excellente. Pour les autres substances, elle est beaucoup plus aléatoire. Le seuil de positivité des tests cutanés est différent d'un produit à l'autre, car il dépend du potentiel histaminolibérateur.

Certaines conditions sont nécessaires pour réaliser ces tests cutanés. Il faut que la peau ne soit pas trop pigmentée et qu'il n'y ait pas d'infection cutanée. Les sujets ne doivent pas être traités par des médicaments interférant avec le status histaminique (antihistaminiques, benzodiazépines, neuroleptiques, corticoïdes, immunosuppresseurs) (4).

Au terme de ce bilan, le diagnostic d'anaphylaxie IgE-dépendant à une substance est posé, si les manifestations cliniques sont évocatrices dans leur moment de survenue et dans leurs symptômes, s'il y a eu un taux augmenté de tryptase ou d'histamine lors de l'incident et lorsque les tests cutanés sont positifs. Si les tests cutanés et les dosages d'IgE sont négatifs alors que les médiateurs ont été élevés et la clinique évocatrice, le diagnostic d'histaminolibération est retenu. Les conclusions du bilan diagnostique doivent être rédigées précisément, données au patient qui doit les conserver sur lui et diffusées au médecin traitant et au médecin anesthésiste-réanimateur.

CONCLUSIONS

Les réactions allergiques péri-anesthésiques sont heureusement relativement rares, mais parfois extrêmement graves. Elles font encore partie, à l'heure actuelle, des "impondérables" responsables de décès, imputables à l'anesthésie, chez des patients qui n'étaient pas censés mourir à ce moment de leur histoire médicale.

Les mécanismes responsables et les facteurs déclenchants sont actuellement bien connus. Le terme d'anaphylaxie doit être réservé aux réac-

tions dont l'origine immunologique a pu être mise en évidence. Les médiateurs néoformés libérés (leucotriènes, PAF, prostaglandines) donnent des symptômes plus sévères que l'histamine seule.

La prévention passe avant tout par un interrogatoire pré-anesthésique systématiquement orienté vers la recherche des différents facteurs de risque. La notion d'un accident lors d'une anesthésie antérieure commande obligatoirement un bilan diagnostique. Par contre, un climat atopique, une allergie médicamenteuse isolée ou une profession à risque sans signe d'intolérance ne justifient pas d'emblée un bilan allergologique. Celui-ci peut se justifier en présence de signes évocateurs d'une intolérance au latex, d'une allergie au caoutchouc, d'une allergie démontrée à des fruits exotiques ou chez des enfants atteints de spina-bifida, en particulier s'ils sont atopiques (13). L'atopie seule et les réactions urticariennes diverses aux aliments ou aux produits de contraste sont plutôt en faveur d'une histaminolibération non spécifique, habituellement moins grave que le choc anaphylactique et ne justifiant pas un bilan étiologique. On préconisera plutôt dans ces cas une prémédication antihistaminique et un recours aux médicaments les moins histaminolibérateurs. Un anti-H1 seul est suffisant pour bloquer les récepteurs H1 situés aux niveaux des vaisseaux et des bronches, à l'origine du choc vasoplégique et du bronchospasme (7).

Le traitement préventif par corticoïdes et antihistaminiques a fait ses preuves dans les réactions anaphylactoïdes dues aux produits de contraste (administration orale de Medrol® 32 mg et Atarax® 1 mg/kg, 24h, 12h et 2h avant l'examen) (14). Dans ces circonstances, l'accident provient souvent de l'hyperosmolarité de la solution. Il n'existe pas d'allergie à l'atome d'iode, il n'y a donc pas d'allergie croisée avec la Cordarone® ou l'Isobétadine®. Cette réaction n'est pas médiée par des IgE; les tests cutanés sont inutiles.

Aucun médicament sur le marché ne peut empêcher la réaction anaphylactique. L'espoir réside en un blocage des sites antigènes par un haptène monovalent spécifique qui empêcherait la réaction. Actuellement, seule l'éviction complète de l'agent responsable d'une réaction IgE-dépendante prévient les récives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Belgian standards for patients safety in anesthesia. Steering Committee. *Acta Anesthesiologica Belgica*, 1989, **40**, 231-238.
2. *Prévention du risque allergique peranesthésique. Recommandation pour la pratique clinique*. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), texte court 2001. www.sfar.org
3. Laxenaire M.C.— Quelle est la réalité du risque allergique en anesthésie ? Incidence. Aspects cliniques. Morbidité – mortalité. Substances responsables. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2002, **21**, suppl 1, 38-54.
4. Laxenaire M.C., Moneret-Vautrin D.A.— Le risque allergiques en anesthésie-réanimation, Masson, Paris, 1990, 151 pages.
5. Mertes P.M., Pinaud M.— Quels sont les mécanismes en général ? Comment expliquer les expressions cliniques gravissimes ? *Ann Fr Anesth Réanim*, 2002, **21**, suppl 1, 55-72.
6. Mertes P.M., Dewachter P., Manton-Faivre C.— Laxenaire M.C.— *Choc anaphylactique*. Conférences d'actualisation 2003, 45e Congrès National d'anesthésie et de réanimation, Elsevier SAS, 307-325.
7. Laxenaire M.C.— *Consultation d'anesthésie et préparation de l'opéré allergique*. JEPU Annette, Paris, 1997, 219-232.
8. Moneret-Vautrin P.A., Laxenaire M.C.— Anaphylactic and anaphylactoid reactions : clinical presentation. *Clin Rev Allergy*, 1991, **9**, 249-258.
9. Fisher M., Baldo B.A.— *Anaphylactoid reactions during anaesthesia, Anaesthesia and analgesia*, 1994, ed. R.S. Atkinson, A.P. Adams, Churchill Livingstone, 159-177.
10. Mertes P.M., Laxenaire M.C., Alla F.— Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology*, 2003, **99**, 536-545.
11. Laxenaire M.C., Moneret-Vautrin D.A., Querant J.C.— *Allergie aux agents anesthésiques. Quoi de neuf ?* SFAR, ed Conférence d'actualisation. 34e congrès d'anesthésie-réanimation, Masson, Paris, 1992, 231-244.
12. Laxenaire M.C.— Prévention du risque allergique en anesthésie. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2002, **21**, suppl 1, 43-47.
13. Malinowsky J.M., Vervloet D., Laxenaire M.C.— Y a-t-il des facteurs favorisant la réaction allergique, inhérents au terrain, au médicament, à la technique d'utilisation? Indication du bilan prédictif. *Ann fr Anesth Réanim*, 2002, **21**, suppl 1, 129-150.
14. Porri F., Pradal M., Fontaine J.L., et al.— Réactions aux produits de contraste iodés. *La Presse Médicale*, 1993, **22**, n°11, 543-549.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr S. Vandenbosch, Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.