

ALLERGO ANESTHESIE

Dr Diane LÊ QUANG

Service d'allergo anesthésie

CH Lyon Sud



L'anesthésie et hypersensibilité immédiate:

- Australie: 1/11000 (2000 -2009)
- UK: 1/3500 (1985) à 1/10000 (the 6th National Audit Project NAP6 en 2018: estimé entre 1/353 et 1/18,600 opérations)
- Espagne: 1/10263 (2002)
- France: 1/13000 (1996) à **0,76 – 1,25/10000** (2012):
 - 2295 réactions survenues et notifiées entre 2000 et 2012
 - 714 réactions d'HSI périopératoires dont 65% de réactions sévères (grade 3 et 4)

Mortalité liée à l'allergie périopératoire:

- France : 4,4% (*Reitter, Petitpain, Mertes, Allergy 2014*)
- Grande Bretagne: 3,8% (*NAP6*)
- Australia: 0-1,5% de 2000 à 2009 (*Gibbs, BJA 2013*)
- Facteurs associés à la mortalité (sur les 1931 cas français entre 2000 et 2011):
 - **sexe masculin**
 - **contexte d'urgence**
 - **antécédent d'hypertension,**
 - **antécédent cardiovasculaire**
 - **Traitement par bêtabloquant**

GERAP (Groupe des Etudes des Réactions Anaphylactiques Peranesthésiques)

En 2017 -2018:

765 réactions anaphylactiques périopératoires

428 réactions de grade 3 -4

Prédominance féminine 60%

11% sans anesthésie préalable

471 patients (70%) avec allergène identifié

Agent non identifié : 205 patients (30%) dont

65% de grade 3 – 4

Activation mastocytaire 37%

Elévation de l'histamine 34%

Facteurs de risque de réaction sévère?

- Âge
- Asthme
- Hypertension artérielle- antécédents cardiovasculaires
- Traitement IEC – antagoniste de l'angiotensine II
- Tryptase de base élevée
- Histoire personnelle d'allergie aux antibiotiques

Déroulement d'une anesthésie?

Anesthésie générale:

- Prémédication
- Perfusion
- Antibioprophylaxie
- Anesthésie locorégionale
- Oxygénation
- Médicaments: morphinomimétiques, hypnotiques +/- curares
- Intubation? masque laryngé?
- Antiseptiques
- Incision

Puis:

- Colorants – Produits de contraste
- Antalgiques



HSI et le moment de survenue:

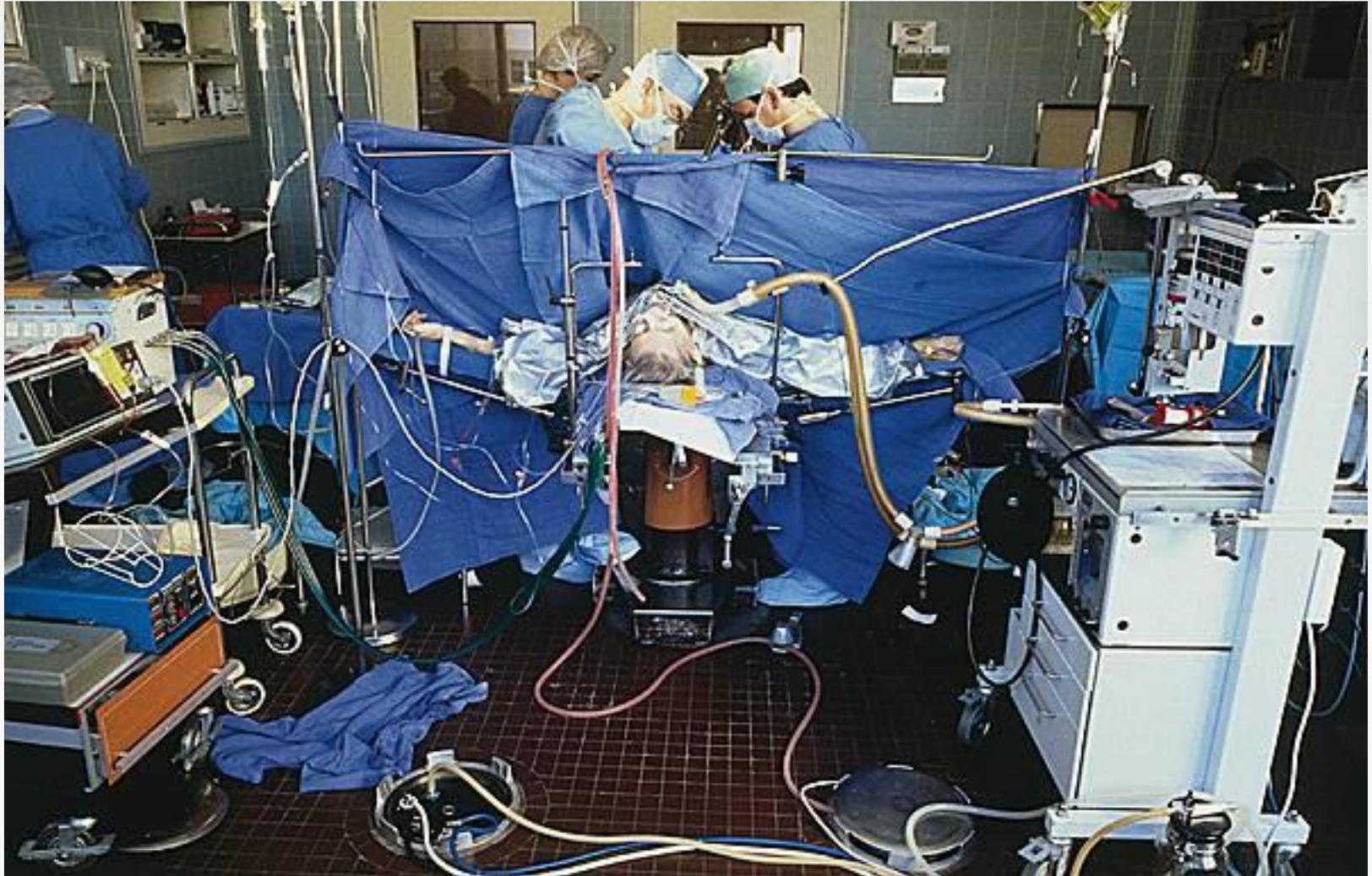
- Avant l'induction anesthésique:
 - Antibiotiques
 - Produits de remplissage
 - Latex
- Pendant l'induction anesthésique:
 - Curares: réactions sévères dès les premières secondes
 - Antibiotiques
 - Rarement: hypnotiques, morphiniques

HSI et le moment de survenue:

- Pendant la chirurgie:
 - Latex: 15 -23% dans les minutes suivant l'incision
 - Produit de remplissage
 - Désinfection: chlorhexidine, povidone
 - Produits de contraste iodés
 - Colorants: bleu patenté, bleu de méthylène, fluorescéine
- En post opératoires ou à la fin de la chirurgie:
 - AINS
 - Morphine
 - Colorants

HSI et le moment de survenue:

Substance suspectée	Voies d'expositions	Délai exposition-réaction habituel
Curares	IV	< 30 min (quelques min en général)
Antibiotiques	IV	< 60 min après la fin de la perfusion
Chlorhexidine	Dispositifs intravasculaires Cutanée/topique	< 15 min Quelques min à 60 minutes
Latex	Air Cutanée/Sous-cutanée	Quelques minutes Quelques minutes à 2h
Colorants (bleu patenté)	Sous-cutané	Quelques minutes à 90 min



Un patient avec des joues rouges.... CE N'EST PAS TOUJOURS UNE ALLERGIE!

- **Histaminolibération non spécifique:**
- Réaction au 1^{er} contact
- Pas d'anticorps
- Facteurs favorisants:
 - Atopie, allergie alimentaire, médicamenteuse
 - Stress
 - Produit hyperosmolaire
 - Vitesse d'injection
 - Hypomagnésémie
- Ex:famille des benzyloquinolones (atracurium, mivacurium), la morphine, la mépéridine, le propofol, le thiopental à forte concentration, les gélatines, les produits de contraste iodés

Des signes bizarres lors des anesthésies périmédullaires CE N'EST PAS TOUJOURS UNE ALLERGIE!

- Malaise vagal à la ponction
- Rachianesthésie ou péridurale avec morphine: 60% de prurit

Kjellberg and Tramer 2001

- Hypotension classique
 - Blocage sympathique et vasodilatation
 - Réflexe Bezold – Jarisch et bradycardie

Hypotension ?

- Surdosage en anesthésiants?
- Effet vasodilatateur des anesthésies périmédullaires
- Syndrome de scellement osseux
- Embolie amniotique
- Traitement par antidépresseur tricyclique
- Choc hémorragique – septique – cardiogénique
- Changement de position: hypotension à la mise en position assise ou genupectorale
- Changement des pressions abdominales (coelioscopie) et désamorçage

Bronchospasme ?

- Terrain asthmatique? BPCO?
- Déplacement de la sonde d'intubation?
- Anesthésie insuffisante?
- Problème du respirateur?

- EtCO₂ < 20 et 25 mmHg est associée à une anaphylaxie sévère
 - Low end-tidal CO₂ as a real-time severity marker of intra-anaesthetic acute hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2017;119:908–17
 - End-tidal Carbon Dioxide for Diagnosing Anaphylaxis in Patients with Severe Postinduction Hypotension. *Anesthesiology* 2022;136:472–81

Bilans biologiques:

Au moment du choc :

Histoire clinique

Prélèvements biologiques (pour dosage ultérieur)

. Histamine et Tryptase

. IgE spécifiques (ou plus tard) : c260, k82, c8...

Etablir l'existence d'une réaction allergique



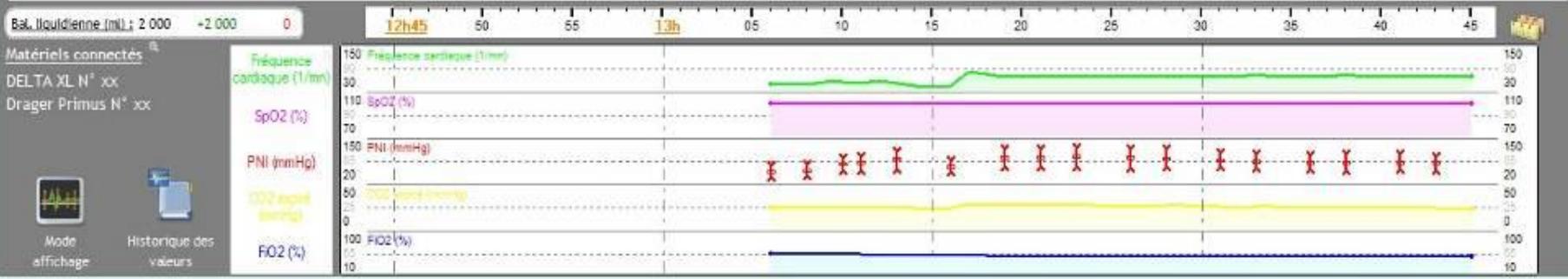
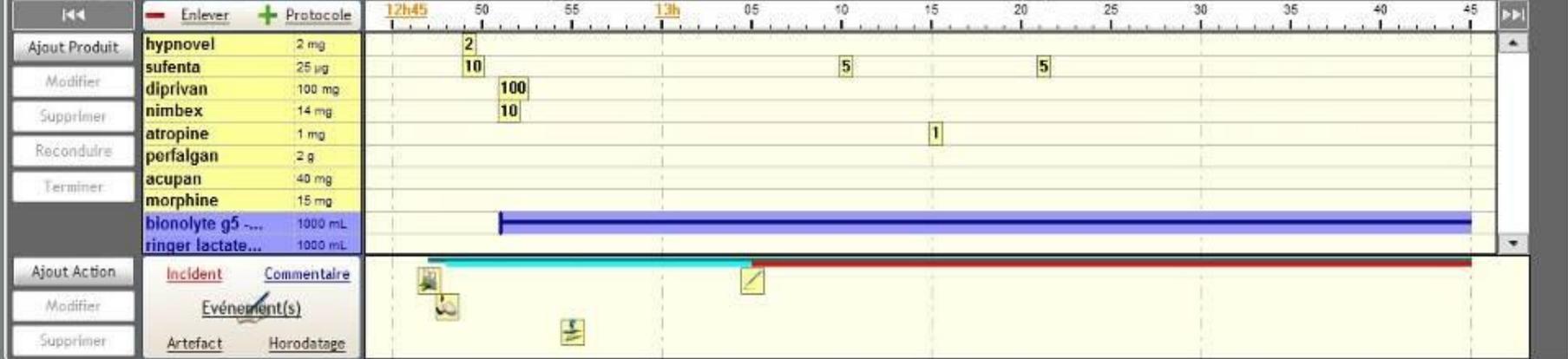
En cas de décès - Il faut:

- ▶ Prélever du sang avant d'arrêter la réanimation (faisable jusqu'à 24h suivant le décès)
 - ▶ Si possible plusieurs tubes
- ▶ **Mesurer histamine et tryptase** (si $>7,35 \mu\text{g/l}$, Se 92%, Sp 92%)
- ▶ Mesurer **IgE spécifiques** de l'agent chronologiquement suspect:
 - ▶ réaction à l'induction avec curare : IgE ammonium quaternaire
 - ▶ réaction en cours d'intervention : IgE latex

Rien ne vaut une belle feuille d'anesthésie:

79 ans Mallampati : NR Anesthésie durant : 2 h 07
 Taille : NR ASA : NR BMI/BSA : NR Chirurgie durant : 1 h 26
 53 kg ALLERGIE : non renseigné Type d'Anesthésie : NR[®]
Côlon, Colectomie

12:47 entrée salle d'opération 12:51 bionolyte g5 (1000 mL) [voie périphérique 1] 13:15 atropine (1.00 mg)
 12:48 début anesthésie 12:51 nimbox (10.00 mg) 13:21 sufenta (5.00 µg)
 12:49 hypnovel (2.00 mg) 12:55 position du patient (Décubitus dorsal) 13:48 nimbox (4.00 mg)
 12:49 sufenta (10.00 µg) 13:05 incision 13:57 sufenta (5.00 µg)
 12:51 diprivan (100.00 mg) 13:10 sufenta (5.00 µg) 14:13 perfalgan (1.00 g)



Résumé de consultation
 Remarques
 Prescription
 SSPI
 Services

Quel patient à adresser à l'allergo anesthésiste?

- Une hypersensibilité suspectée à un des médicaments ou produits susceptibles d'être utilisés lors de l'anesthésie.
- Une hypersensibilité avérée ancienne à un médicament de l'anesthésie
- Une réaction inexpliquée lors d'une précédente anesthésie.
- Un antécédent de réaction d'hypersensibilité lors de la consommation de viande de mammifère (sensibilisation à l'alpha-gal).
- Suspicion d'allergie au latex

Stratégie en allergo anesthésie:

- Anesthésie générale:
 - Tests cutanés (Prick et IDR)
 - +/- TAB
 - Recherche de sensibilisation croisée si curare
 - Utilisation de curare si IDR et TAB négatif
 - +/- tests de réintroduction selon médicaments
- Anesthésie locale:
 - Tests cutanés
 - Réintroduction si TC négatifs
- Produits de contraste:
 - Tests cutanés +/- TAB
 - Réintroduction

Tests cutanés:

- A distance d'un choc anaphylactique (4 semaines sauf urgence)
- A distance de prise d'antihistaminique (1 semaine à 15 j pour Kétotiféne)
- A distance pour corticothérapie (4 jours à 1 semaine si dose > 15 mg/jour) si possible
- A distance de prise d'antidépresseur tricyclique (4 jours)
phénothiazines (2 semaines) si possible
- Contrôle positif (histamine – codéine) et contrôle négatif (diluant)

Tests cutanés:

- **Faux positif:**

- Dilution de la solution trop élevée
- Allergènes toxiques , irritants
- Dermographisme
- Contamination de la solution à tester
- Test trop proche avec un tests positif



Concentration normalement non réactive des agents anesthésiques pour les tests cutanés:

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

Test d'activation des basophiles:

- Identification des basophiles en cytométrie en flux:
 - Marquage CRTH2/CD3-
 - Marquage CCR3
- Marqueur de l'activation des basophiles:
 - Expression du CD63 (surface cellulaire) associée à la libération des médiateurs
 - Sur expression du CD203c
- Etude de plusieurs médicaments simultanément, recherche des réactions croisées, identifier les molécules autorisées.
 - Curares: SE = 54-79%, SP=93-100%
- Délai minimal de 4 jours après la réaction d'HSI
- **L'association des tests cutanés et le TAB a une valeur prédictive négative excellente pour les curares** (*Leysen et al, Clinical & Experimental Allergy 2014 sur 272 patients avec 100 patients ayant une 2^e anesthésie*)

GERAP 2017 -2018:

- N° 1 = curares (60,%)
- N° 2 = antibiotiques (25%) dont 52% dues à Céfazoline et 35% à amoxicilline +/- acide clavulanique
- N° 3 = colorants (2%): bleu patenté...
- N° 4 = Latex

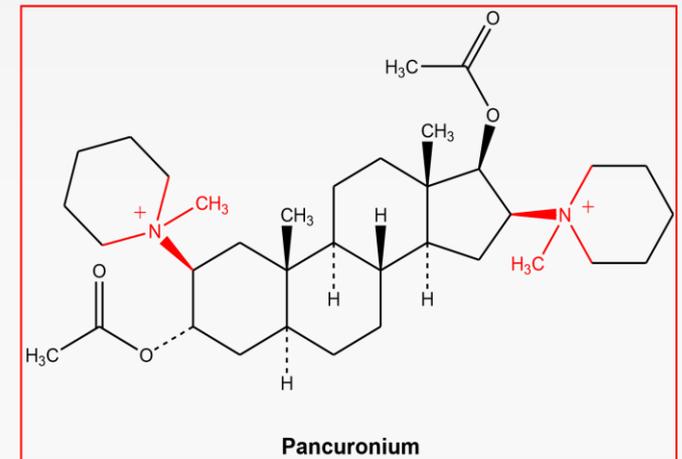
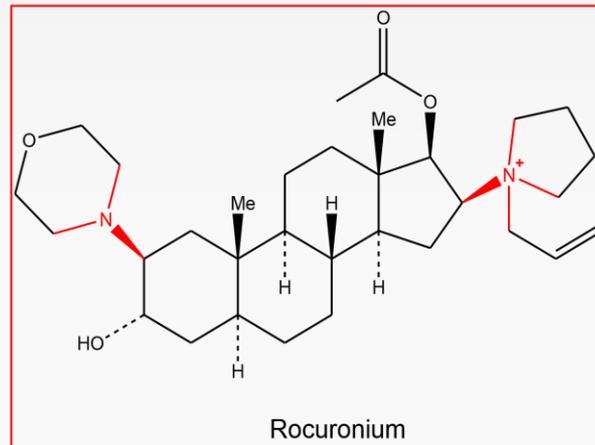
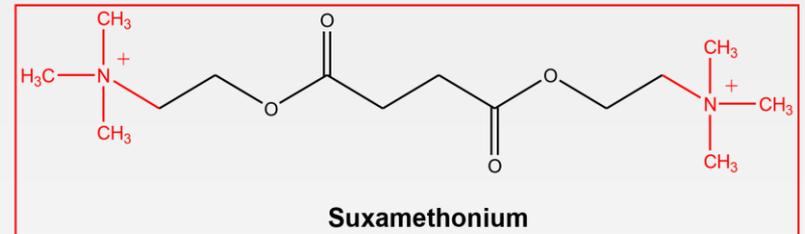
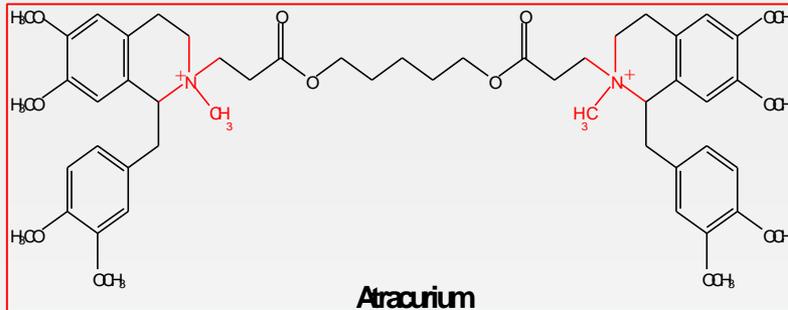
Curares:

- 1ere cause dans certains pays (France, Norvège et Belgique)
- 2e rang actuellement en Grande Bretagne
- Moins fréquents: Etats Unis, Suède, Danemark

- Suxaméthonium et Rocuronium en 2012: 4 fois plus de réactions que les autres curares, pour le même nombre d'ampoules vendues

Curares	Nombre de réactions	% of reactions	Part de marché (2011-2012) Nombre de doses	Part de marché (%)	Nombre de réactions pour 100000 doses vendues
Rocuronium	32	10.6	231847	2.2	13.8 (CI 9.0-18.6)
Suxamethonium	206	68.2	1548630	14.7	13.3 (CI 11.5-15.1)
Vecuronium	5	1.7	156270	1.5	3.2 (CI 0.4-6.0)
Atracurium	42	13.9	3789677	36.1	1.1 (CI 0.8-1.4)
Mivacurium	1	0.3	162783	1.5	0.6 (CI 0-1.8)
Cisatracurium	16	5.3	4552495	43.3	0.4 (CI 0.2-0.6)
Total	302	100	10511412	100	2.9 (CI 2.6-3.2)

Curares: épitope allergénique partagé

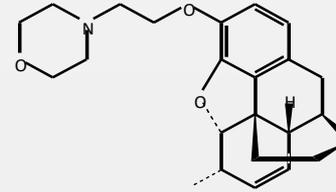


Ion ammonium quaternaire: responsable de l'activité de blocage de la transmission neuro musculaire et responsable des propriétés allergéniques (divalence – pontage de 2 sites récepteurs à IgE?)

Fréquence d'allergie croisée entre curares:

	Suxamethonium	Rocuronium	Cisatracurium	Atracurium
Suxamethonium		16% (N=33)	10.2% (N=21)	11.2% (N=23)
Rocuronium	45.2% (N=14)		29% (N=9)	22.6% (N=7)
Cisatracurium	25% (N=4)	31.3% (N=5)		56.3% (N=9)
Atracurium	16.7% (N=7)	2.4% (N=1)	38% (N=16)	

Sensibilisation:

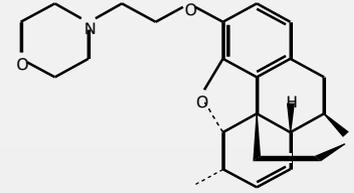


Présence des IgE spécifiques ammonium quaternaire 4.6 fois plus chez les coiffeurs par rapport aux boulangers pâtisseries ou le groupe contrôle

Guéant et al, doi: 10.1111/cea.12189 Clinical & Experimental Allergy, 1–7, 2013

Immediate Allergic Hypersensitivity to Quinolones Associates with Neuromuscular Blocking Agent Sensitization

Paul Rouzère, PharmD, PhD^{a,b,c,*†}, Audrey Nosbaum, MD^{b,c,d,*}, Christine Mullet, MD^e, Nathalie Diot, MD^e, Rolande Dubost, MD^e, Françoise Bienvenu, PharmD^a, Laurence Guilloux, PharmD, PhD^f, Vincent Piriou, MD, PhD^e, Jacques Bienvenu, PharmD, PhD^{a,b,c,§}, and Frédéric Bérard, MD, PhD^{b,c,d,§} *Pierre Bénite Cedex and Lyon, France*



Sensibilisation: relation entre les IgE spécifiques et la Pholcodine

Suppression de la pholcodine en Norvège:
Pater et al: Allergy 2017 May; 72(5):813-819)

Après 3 ans, le nombre de cas d'anaphylaxie aux curares diminue significativement

	Prévalence IgEs PHO (%)	Prévalence IgEs SUX (%)
Au départ	11.0	3.7
Après 1 an	5.0	0.7
Après 2 an	5.7	0.3
Après 3 ans	2.7	0.3

Pholcodine exposure increases the risk of perioperative anaphylaxis to neuromuscular blocking agents: the ALPHO case-control study. British Journal of Anaesthesia, 131 (1): 150e158 (2023)

Patients ayant pris de la pholcodine 12 mois avant l'anesthésie a plus de risque de développer une réaction allergique aux curares (RR 4,2; IC= 2,3 -7,0)

Pas d'indication de bilan allergologique avant l'anesthésie programmée si consommation récente de pholcodine

Allergie aux curares – diagnostic:

- Signes cliniques compatibles? Nature de la réaction – Délai
- Tests cutanés: Prick test et intradermoréaction
- Dosage des IgE spécifiques ammonium quaternaire: IgE c260, RIA-PAPPC (radio immuno essai utilisant le para-aminophenylphosphoryl-choline)
- Tests d'activation des basophiles: ne remplace pas les tests cutanés
Dewachter, J Allergy Clin Immunol Pract.2018 Feb 22
- Test de réintroduction aux curares

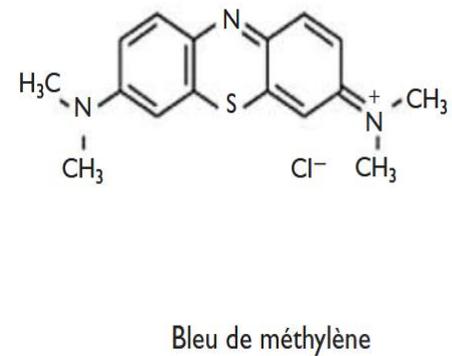
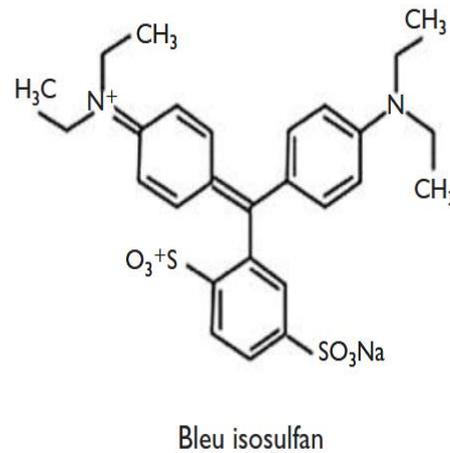
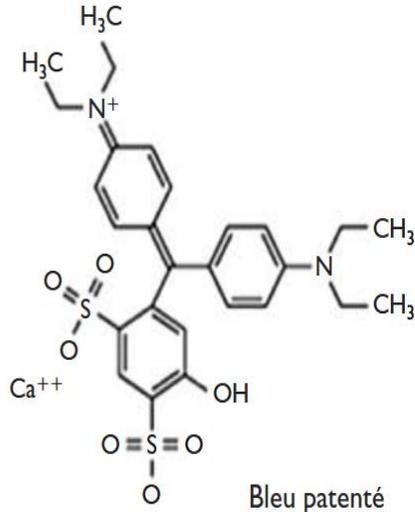


Antibiotiques?

- 1ere cause en Espagne, USA, GB (44 – 59% des réactions IgE dépendantes)
- France: 2e place (GERAP 2012)
- Bêtalactamines: amoxicilline + céfazoline
- Teicoplanine ↗ en GB

Colorants?

- coloration des vaisseaux et ganglions lymphatiques
- Bleu patenté : 2% des réactions per opératoires / GERAP 2017-2018
- Homologie structurelle entre bleu patenté et bleu isosulfan
- Peu d'allergie croisée entre bleu patenté et bleu de méthylène



Antiseptiques?

- Chlorhexidine = désinfectant le plus commun
- 9% des réactions en GB, Danemark: 9.6%, Belgique: 9%
- France <1%

- Différence des protocoles (Désinfection cutanée, VVC imprégnée, gels lubrifiants avec CHX) ? Ou sous diagnostiquée? Différences entre méthodes de tests?

Opioides?

- L'hypersensibilité immédiate aux morphiniques : très rare
- Histaminolibération non spécifique souvent pour la morphine, codéine, pethidine.
- Pas de preuve de réaction croisée entre les classes d'opioïds:
 - phénylpipéridines (alfentanil, fentanyl, rémifentanyl, sufentanyl, meperidine)
 - diphénylheptanes (méthadone, propoxyphène)
 - phénanthrènes (morphine, codéine)
- Réaction croisée connue entre morphine et codéine

Hypnotiques?

- Barbituriques ↘
- Propofol: rare
 - Pas de preuve d'allergie croisée entre les allergies à l'oeuf ou au soja avec le propofol
- Réactions au midazolam, etomidate, ketamine et les gaz anesthésiques = extrêmement rares

Oxyde d'éthylène?

- Allergie: rare
- Risque augmenté chez les patients avec myéloméningocèle ou avec dérivation ventriculo péritonéale
- Intérêt du dosage d'IgE spécifiques

- Quasiment impossible d'éviter complètement l'OE
 - opération minimisant OE (rinçage...)
 - prémédication avec omalizumab (Xolair®)

Sugammadex?

- Réactions d'anaphylaxie décrites
- Incidence (3,6 - 3,9/10000) serait aussi élevée que les allergies aux succinylcholine ou rocuronium
- Un autre décurarisant: néostigmine plus sécurisant (Orihara et al, 2020)
- Encapsulation du rocuronium et l'utilisation du sugammadex dans les réactions allergiques au rocuronium?

Oxytocine?

- Très peu de cas d'allergie décrits
- Injection rapide et doses élevées → hypotension, tachycardie, rougeur et sensation d'oppression thoracique

Excipients?

- Dans gels, sprays, agents hémostatiques
 - = methylcelluloses
 - = macrogols/polyethylene glycols (PEG)
 - = polysorbates
 - = mannitol
 - ...

Latex?

- Etait la 1ere cause
- 4e rang en France (Gerap 2012)
- Cause rare en Grande Bretagne (0 cas identifié avec NAP6 project26) et en Allemagne

Les anesthésiques locaux

- 2 – 3% des réactions au cours des anesthésies locales
- Souvent ce sont des réactions **non allergiques** (vagales, hyperventilation (paresthésies), **toxiques** (vasoconstricteurs ou toxicité des AL 0,01%)
- Réactions allergiques:
 - Sulfites (AL adrénalinés)
 - Parabens
 - Latex
- **Absence de réactivité croisée allergique entre les familles ester et amide**
- Réaction croisée fréquente entre esters et possible entre amides (cycle phényl)
- **esters** : *benzocaine, oxybuprocaine, tétracaine*
- **amides** : *lidocaïne, prilocaïne, mépivacaïne, bupivacaïne, articaïne, ropivacaïne.*

Les anesthésiques locaux

- Allergie croisée entre la **Paraphénylènediamine** (coloration noire dans les permanentes) et la famille des **Esters** des AL (benzocaine, procaine, tétracaine...)
- L'hypersensibilité médiée par les IgE aux anesthésiques locaux représentent <1% des réactions lors de l'anesthésie locale (Bhole, BJA 2012)
- Réaction immédiate: valeurs prédictives négatives des TC aux AL : 97%
- Patch tests et IDR à lecture retardée si hypersensibilité retardée

Ne pas adresser!

- **pas de bilan prédictif**
- **pas de bilan chez l'atopique**
- **pas de bilan si allergie médicamenteuse à un produit qui ne sera pas utilisé**

Un exemple de carte en allergo anesthésie

I - ANTECEDENTS ANESTHESIOLOGIQUES

1 - Motif du bilan

A présenté le 29 janvier 2018 lors d'une anesthésie générale pour cure d'événtration, une réaction comportant érythème généralisé, hypotension réfractaire désaturation.

Produits recus :

SUFENTANIL, KETAMINE, PROPOFOL, SUCCINYLCHOLINE

Traitement de la réaction :

Remplissage, oxygénothérapie, adrénaline noradrénaline et prise en charge en réanimation.

Chirurgie réalisée.

Bilan initial :

T1 : Tryptasémie 60.8 µg/l Histaminémie : >100 nmol/l

T2 : Tryptasémie 76.1 µg/l Histaminémie : 58 nmol/l

IgE totales 3344 UI/ml

2 - AG

14 anesthésies générales antérieures sans problème dont plusieurs avec curare probablement.

3 - ALR / AL

Anesthésie loco régionale pour canal carpiné

Anesthésie locale dentaire et cutanée sans problème

II - ANTECEDENTS MEDICAUX, ATOPIE, INTOLERANCES ET ALLERGIES

Déficit en alpha1 antitrypsine avec hépatite et insuffisance pancréatique et diabète insulino dépendant. Albuminurie sans insuffisance rénale, hypertension artérielle, hernie hiatale

Traitement actuel : LEVIMIR 30 U, GALVUS, TRIATEC, AMLOR, PRAVASTATINE, CREON, PANTOPRAZOLE, NOVONORM, ASPTRINE.

Urticaire après piqûre de guêpe et lors d'une baignade dans un lac. Urticaire lors d'un traitement récent comportant RULID (ROXITHROMYXINE) mais aussi BIOCALYPTOL. A consommé en octobre 2017 et en janvier 2018 du sirop de BIOCALYPTOL.

Pas d'autre réaction allergique.

III - BILAN ALLERGOLOGIQUE

1 - Réactivité cutanée : bonne

Témoin négatif : négatif.

Témoin positif : positif.

2 - Produits testés :

- en prick-test : latex, succinylcholine, rocuronium, mivacurium, cisatracurium, atracurium, propofol, sufentanil kétamine

- en IDR : rocuronium, mivacurium, cisatracurium, atracurium, propofol, sufentanil kétamine

3 - Biologie :

IgE totales

IgE spécifiques LATEX

IgE spécifiques AMMONIUMS QUATERNAIRES

IgE spécifiques PHOLCODINE

Tryptasémie de base

Test d'activation des basophiles par cytométrie en flux pour succinylcholine, rocuronium, mivacurium, cisatracurium, atracurium,

4 - Résultats :

Prick-test et IgE spécifiques négatifs pour le LATEX

Prick-test succinylcholine positif

Prick et IDR rocuronium, mivacurium, cisatracurium, atracurium, négatifs aux concentrations recommandées

IgE totales : 1178 kU/l augmentées

IgE spécifiques AMMONIUMS QUATERNAIRES c260 : 3kU/l positives

IgE spécifiques PHOLCODINE 3.29 kU/l positives

Test d'activation des basophiles par cytométrie en flux très positif pour succinylcholine, négatifs pour rocuronium, mivacurium, cisatracurium, atracurium,

Prick-test et IDR négatifs pour PROPOFOL, SUFENTANIL, et KÉTAMINE

Tryptasémie de base : 5.4 µg/l normale

IV - CONCLUSIONS

1/ La réaction présentée par le patient est une réaction allergique au curare utilisé la SUCCINYLCHOLINE. CETTE MOLECULE EST DEFINITIVEMENT ET FORMELLEMENT CONTRE-INDIQUEE

L'utilisation des curares est à éviter dans la mesure du possible. Si leur utilisation était absolument impérative on choisira de préférence les curares les moins allergisants comme le CISATRACURIUM puis ATACURIUM.

2/ Il n'y a pas d'allergie au LATEX

3/ Il n'y a pas d'allergie pour PROPOFOL, SUFENTANIL KETAMINE



