



Travail de Master : Mémoire de Maîtrise en médecine : No. 3343

Anesthésiques généraux et anaphylaxie peropératoire, la face cachée du « bloc »

General anesthetics and perioperative anaphylaxis : the hide side of the operating room

CHUV, Service d'immunologie et allergie, Lausanne le 15.12.2016

Superviseur: Monsieur le Professeur François Spertini, Médecin Chef, Service d'immunologie et allergie

Experte: Madame la Doctoresse Annette Leimgruber, MER, Médecin Agréée, Service d'immunologie et

allergie

**Etudiant:** Romain Buhler

# Table des matières :

1) Introduction	p.4
1.1) Rappels et définitions	p.4
1.2) Objectifs	p.5
1.3) Problématique	p.5
2) Matériel et méthode	p.6
2.1) Méthode	p.6
2.2) Matériel	p.7
2.3) Recherche de littérature	p.7
3) Résultats	p.8
3.1) Caractéristiques des patients : âge et sexe	p.8
3.2) Caractéristiques des patients : facteurs de risque	p.9
3.3) Produits incriminés	p.10
3.4) Anesthésiques généraux	p.10
3.5) Antibiotiques	p.12
3.6) Anesthésiques locaux	p.13
3.7) Résultats des tests cutanés : anesthésiques généraux	p.14
3.8) Résultats des tests cutanés (AG) : ajustement selon le sexe	p.18
3.9) Stades des réactions allergiques : ajustement selon le sexe	p.20
4) Discussion	p.21
4.1) Caractéristiques des patients : âge et sexe	p.21
4.2) Caractéristiques des patients : facteurs de risque	p.21
4.3) Produits incriminés	p.23
4.4) Résultats des tests cutanés : anesthésiques généraux	p.24
4.5) L'avenir	p.26
5) Conclusion	p.27
6) Signatures	p.28
7) Sources et Annexes	p.1
7.1) Articles	p.1
7.2) Bibliographie	p.1
7.3) Annexes	p.2

### General anesthetics and perioperative anaphylaxis: the hide side of the operating room

### **Abstract:**

#### **Introduction:**

Ce travail a pour but d'établir un état des lieux des bilans allergologiques du CHUV et de fournir une analyse descriptive, observationnelle précise de la fréquence et de la nature des réactions allergiques observées ainsi que des médicaments impliqués et des caractéristiques cliniques des patients testés.

#### Méthode:

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et descriptive incluant les patients susceptibles d'avoir développé une réaction d'anaphylaxie peropératoire sur environ dix ans (de 2001 au 31.12.2013). L'outil de base utilisé pour analyser les patients est le protocole du CHUV des bilans cutanés pour anesthésiques généraux. A partir de cet outil, une grille d'analyse excel a été développée à des fins statistiques. Les données recueillies et analysées par cette méthode ont été ensuite confrontées aux résultats de la littérature pour la discussion de ce travail.

### Résultats:

Au total 1290 lettres de sortie ont été obtenues, correspondant à 380 patients. 137 patients ont été inclus et 243 exclus selon des critères spécifiques. Deux tiers des patients analysés sont de sexe féminin et un tiers de sexe masculin. Le facteur de risque pour une anaphylaxie peropératoire retrouvé le plus fréquemment est un antécédent d'anesthésie générale. Comme constaté dans la littérature, les curares sont les substances le plus souvent responsables de réactions allergiques peropératoires avec une part importante de réactions sévères, notamment de stade IV. Ajustés au sexe, les taux de positivité par curares montrent des différences hommesfemmes. En revanche, la proportion des stades de réactions selon Müller reste similaire entre les deux sexes avec en majorité des stades I et IV. Les cas d'anaphylaxie peropératoire dus aux hypnotiques ou aux opiacés sont extrêmement rares, ce que confirme la littérature. Ils n'ont par conséquent pas été analysés.

### **Conclusion:**

Le rôle de ces bilans cutanés est donc primordial puisqu'il permet de dresser un état actuel de la situation mais également de mettre en lumière certains points à améliorer et d'autres à maintenir tels quels. Il constitue ainsi un point de départ pour un autre projet qui pourrait viser à analyser et développer la prévention secondaire de l'anaphylaxie peropératoire, défi future et multidisciplinaire pour l'allergologie, l'anesthésie et la chirurgie.

Mots clefs : anaphylaxie peropératoire, bilan cutané pour anesthésiques généraux, atracurium, fentanyl, etomidate

### 1) Introduction:

L'allergie et notamment l'anaphylaxie sont des sujets très vastes dans le domaine de l'immunoallergologie. C'est pourquoi il est utile de rappeler que ce travail se focalisera avant tout sur le domaine peropératoire de l'anaphylaxie. Cependant quelques principes de base communs à tous les domaines de l'anaphylaxie sont à rappeler. Il est utile de préciser les quelques notions suivantes en vue d'une meilleure compréhension du travail qui va suivre.

# 1.1) Rappels et définitions :

- Réaction anaphylactique :

L'anaphylaxie est une réaction allergique aiguë résultant primairement de la libération rapide, IgE médiée, de médiateurs puissants et pharmacologiquement actifs des cellules mastocytaires et basophiles. Le diagnostique d'anaphylaxie peut facilement être confirmé par le recours à des tests cutanés ou biologiques. Si les mécanismes immuns IgE dépendants n'ont pas été confirmés par des tests allergologiques, le terme réaction anaphylactoïde sera employé. Malheureusement dans ces cas les mécanismes de réactions ne sont pour l'instant pas encore élucidés(1).

# - Réaction anaphylactoïde :

Les réactions d'hypersensibilité immédiates non allergiques (anciennement anaphylactoïdes) résultent d'une activation des basophiles et des mastocytes par des stimuli ne dépendant pas des IgE spécifiques(2). Elles entraînent des manifestations de gravité potentiellement aussi grave que les réactions d'hypersensibilité immédiate allergiques.

- Stades de gravité des réactions allergiques peropératoires, adapté de Ring et Messmer(2) (version proposée par les anesthésistes) :
  - Stade 1 :
     Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème.

### o Stade 2:

Atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension artérielle (chute systolique > 30%) et tachycardie (>30%), hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire).

#### o Stade 3:

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.

#### Stade 4 :

Arrêt circulatoire et/ou respiratoire.

- Modalités de prise en charge selon le grade de sévérité des réactions allergiques peropératoires et adaptatation des mesures thérapeutiques(3) :

Grades de sévérité	Signes cliniques	Mesures thérapeutiques
I	Manifestations cutanées généralisées sans œdème angioneurotique Œdème angioneurotique avec ou sans manifestations cutanées	Mesures générales Pas d'adrénaline Mesures générales Adrénaline SC ou IM 0,2–0,3 mg
П	Choc anaphylactique Atteinte cutanée, cardiovasculaire (hypotension artérielle, tachycardie inhabituelles), respiratoire (augmentation des résistances respiratoires) sans menace vitale	Mesures générales Bronchodilatateurs en inhalation ou par voie intraveineuse <sup>a</sup> Adrénaline SC ou IM 0,2–0,3 mg à réinjecter toutes les 5 à 10 minutes Ou <sup>a</sup> Adrénaline i.v. 10–20 µg à réinjecter toutes les 1 à 2 minutes <sup>a</sup> Expansion volémique
III	Atteinte multiviscérale avec menace vitale	Adrénaline i.v. 100-200 µg à réinjecter toutes les 1 à 2 minutes <sup>a</sup> Bronchodilatateurs <sup>a</sup> Expansion volémique Mesures générales
i.v.	Inefficacité cardiocirculatoire	Adrénaline i.v. 1 mg à réinjecter toutes les 1 à 2 minutes <sup>a</sup> ; dose à augmenter à 5 mg après la deuxième réinjection Expansion volémique Mesures générales Bronchodilatateurs <sup>a</sup> Réanimation habituelle de l'inefficacité cardiocirculatoire

## 1.2) Objectifs:

Concernant l'anaphylaxie peropératoire, il faut rappeler que sa prévention primaire est difficile, d'où l'importance d'identifier les cas de ce type de réaction allergique en vue d'une prévention secondaire. C'est dans ce sens que des bilans allergologiques sont effectués au CHUV. Ce travail a pour but d'établir un état des lieux de ces bilans allergologiques. Selon la littérature, ces bilans sont utiles mais cependant trop peu souvent réalisés, notamment en vue d'un objectif de prévention secondaire(4). Il faut relever néanmoins que chaque patient à Lausanne susceptible d'avoir fait une réaction allergique subit normalement un bilan. C'est pourquoi, en se basant sur les cas d'anaphylaxie peropératoire décrits par le service d'allergologie et immunologie du CHUV au moyen de ces bilans, ce travail tentera de fournir une analyse descriptive, observationnelle précise de la fréquence et de la nature des réactions allergiques observées ainsi que des médicaments impliqués et des caractéristiques cliniques des patients testés. Cette analyse reflètera la façon dont les investigations allergologiques sont menées auprès des patients.

Le but final de ce travail est de montrer si des informations peuvent être tirées de ces bilans, si oui, lesquelles, et, une fois ces informations répertoriées, sont-elles relevantes, notamment en vue d'objectifs de prévention secondaire ? Enfin, si d'éventuels défauts ou manques sont relevés dans ces bilans allergologiques appliqués aux allergies peropératoires, ce travail permettra, les cas échéant, de les corriger.

La prévention secondaire et notamment le devenir peropératoire des patients chez qui ce type de bilans a été effectué ne font pas partie des objectifs du travail actuellement soumis.

# 1.3) Problématique :

Tout d'abord il est important de mentionner qu'encore aujourd'hui les réactions anaphylactiques sont une préoccupation majeure pour les anesthésistes(1). Comme décrit plus haut, l'anaphylaxie peropératoire, comme toute forme d'anaphylaxie, comporte plusieurs stades, incluant notamment le choc anaphylactique. De fait, ces réactions peuvent s'avérer dangereuses et mettre en péril la vie du patient. Il est donc primordial de les identifier, ce d'autant plus que malgré une attention croissante, l'anaphylaxie peropératoire demeure sous-estimée, faute de données suffisantes en l'état actuel de la situation(5).

## 2) Méthode, matériel et recherche de littérature :

Pour chaque patient est appliqué un certain nombre de critères nécessaires à son inclusion dans le travail. Dans un même sens, sont appliqués un certain nombre de critères dits d'exclusion. Les critères d'inclusion sont les suivants : tout patient adulte (majeur), homme ou femme, ayant développé une réaction d'hypersensibilité peropératoire au cours des dix dernières années (jusqu'au 31 décembre 2013).

Les critères d'exclusion sont les suivants : décision du patient de bloquer l'accès à son dossier médical à n'importe quel moment du déroulement du travail.

Le nombre de patients inclus est de : n = 137

Le nombre de patients exclus est de : n = 243 (car ne répondant pas aux critères d'inclusion ou répondant aux critères d'exclusion)

### 2.1) Méthode:

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et descriptive incluant les patients susceptibles d'avoir développé une réaction d'anaphylaxie peropératoire sur les dix dernières années environ (de 2001 au 31.12.2013). L'outil de base utilisé pour analyser les patients est le protocole du CHUV pour les bilans cutanés pour anesthésiques généraux incluant les éléments suivants :

- les facteurs de risques :
  - o atopie
  - o exposition au latex
  - o antécédents d'anesthésie générale
  - allergies médicamenteuses connues
- Les produits incriminés :
  - myorelaxants (atracurium, mivacurium, cis-atracurium, pancuronium, vecuronium, rocuronium, suxaméthonium)
  - o hypnotiques (thiopental, etomidate, propofol, midazolam, kétamine)
  - o analgésiques (morphine, péthidine, fentanyl, alfentanyl, sufentanyl, rémifentanyl)
  - o latex (latex Stallergènes, latex ALK, gants de latex)
  - +/- chlorexidine 2% (Hibitane concentré)
- Pour chaque produit un test cutané est effectué en Prick et IDR à diverses dilutions. Il est cependant important de rappeler que les valeurs énumérées ci-dessous ne sont pas systématiquement toutes appliquées à chaque produit. En effet en fonction de la substance, le cut off de dilution n'est pas le même. Par exemple il sera non relevant de tester les IDR au-delà de 1/1000 pour l'atracurium alors qu'il est nécessaire de tester les IDR jusqu'à 1/10 pour le rocuronium par exemple (Cf. protocole CHUV en annexe):

```
o Prick: 1/10; 1/1
```

- o IDR: 1/10000; 1/1000; 1/100; 1/10
- A chaque test réalisé est effectué :
  - o Prick à l'histamine
  - o le contrôle négatif
  - o le contrôle négatif en IDR avec NaCl 0.9%

A partir de cet outil, une grille d'analyse a été développée à des fins statistiques comprenant essentiellement des calculs de somme, moyenne, dénombrement et fréquence. L'outil statistique employé à cet effet est le logiciel excel. Les données recueillies et analysées par cette méthode ont été ensuite confrontées aux résultats de la littérature pour la discussion de ce travail. Tous les cas inclus dans ce travail sont répertoriés et décrits selon la même grille d'analyse (sous format excel) qui contient les critères suivants :

- Caractéristiques du patient :
  - o âge
  - o sexe

- o comorbidités et diagnostics
- o facteurs de risques (atopie, allergies alimentaires et respiratoires, exposition au latex, antécédents d'anesthésie générale, allergies médicamenteuses connues)
- Stade de la réaction (I, II, III, IV)
- Produits incriminés
  - o anesthésiques généraux (myorelaxants, hypnotiques, opiacés)
  - latex
  - chlorexidine
  - o povidone iodée
  - o produits de contraste
  - o antibiotiques (cefuroxime, cefazoline, ciprofloxacine, vancomycine, clindamycine, érythromycine, clarithromycine, ceftriaxone, metronidazole, nafate de céfamandole, amoxicilline, amoxicilline et acide clavulanique, pénicilline, PPM et MDM)
  - o anesthésiques locaux (lidocaïne, mépivacaïne, bupivacaïne, levobupivacaïne, articaïne, ropivacaïne, procaïne, chloroprocaïne, oxybuprocaïne)
  - o autres
- Résultats des tests cutanés (Prick et IDR) de ces bilans allergologiques pour chacune des substances mentionnées ci-dessus
  - o Test cutané positif : Cf. protocole du CHUV en annexe
  - o Test cutané douteux : Cf. protocole du CHUV en annexe
  - o Test cutané négatif : Cf. protocole du CHUV en annexe
- Substitutions médicamenteuses proposées
- Recommandations formulées aux patients

## 2.2) Matériel:

Concernant les données médicales des patients, les recherches ont été effectuées dans la base de données ADPRG du service d'immunologie et allergologie du CHUV, via les systèmes informatisés Soarian et Archimede. Les 7 mots clefs étaient les suivants :

- anaphylaxie peropératoire
- bilan cutané pour anesthésiques généraux
- anesthésiques généraux
- Dg anesth gen
- atracurium
- fentanyl
- etomidate

### 2.3) Recherche de littérature :

Concernant les articles sélectionnés pour la discussion, ils ont été obtenus dans la base de données Pub Med. Tous ont trait à l'anaphylaxie peropératoire. Une recherche par mot-clef a été effectuée dans la base de données PubMed avec quelques exemples ci-dessous :

- perioperative anaphylaxis, general anesthesia and anaphylaxis, guidelines for perioperative anaphylaxis

Une recherche spécifique par auteur a été effectuée, à partir de laquelle des articles connexes ont été sélectionnés selon leur pertinence :

- Groupe de Recherche du CHU de Nancy, Service de médecine interne, Immunologie clinique et Allergologie, Professeure DA Moneret-Vautrin.

## 3) Résultats:

Au total 1290 lettres de sortie ont été obtenues, correspondant à 380 patients. En appliquant les critères d'inclusion et d'exclusion établis dans le protocole du travail, 137 patients ont été inclus et 243 exclus.

# 3.1) Caractéristiques des patients : âge et sexe :

Ce travail n'a pris en compte uniquement que des patients adultes. Ces derniers ont été répartis en fonction des caractéristiques mentionnées ci-dessus.

La figure 1 montre la répartition des sexes. En nombres absolus, il en résulte que parmi tous les patients analysés, soit 137 patients, 51 patients sont de sexe masculin et 86 sont de sexe féminin. Ces mêmes résultats donnés en nombres relatifs à présent montre une répartition de 37% d'hommes contre 63% de femmes. Par une approximation grossière, on peut ainsi dire que deux tiers des patients analysés sont donc de sexe féminin et un tiers sont de sexe masculin. Concernant la moyenne d'âge des patients, après calcul, on obtient une moyenne d'âge d'environ 57 ans.

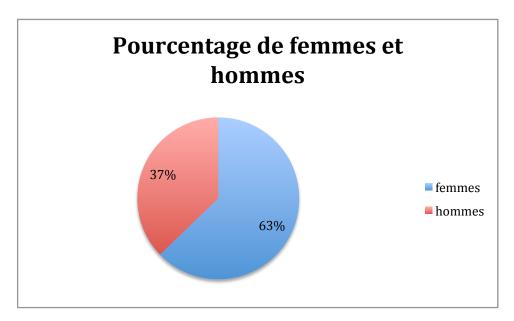


Figure 1

La figure 2 montre la répartition de l'âge (axe des abscisses) en fonction du sexe (axe des ordonnées). Le sexe est codé de façon binaire avec les valeurs de 1 pour les individus de sexe féminin et les valeurs de 0 pour les individus de sexe masculin.

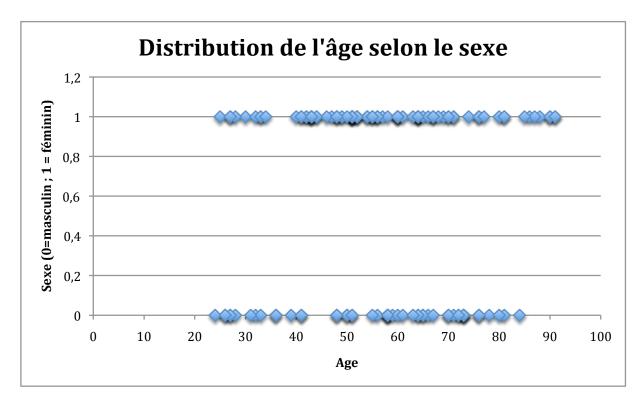


Figure 2

## 3.2) Caractéristiques des patients : facteurs de risque :

Les facteurs de risque des patients ont été groupés en 6 catégories afin de structurer le plus possible leur analyse. Ces 6 catégories (atopie, allergies alimentaires et respiratoires, exposition au latex, antécédents d'anesthésie générale, allergies médicamenteuses connues) ont pour but d'identifier, en fonction de la récurrence de tel ou tel facteur de risque, une éventuelle prédisposition à l'anaphylaxie peropératoire.

#### - atonie

Dans la figure 3, si l'on analyse les sujet prédisposés à l'atopie, parmi les 137 patients analysés, 26 % des sujets sont / étaient rétrospectivement connus pour de l'atopie. 48 % d'entre eux n'étaient pas atopiques. On remarque aussi que dans 26 % des cas, la question concernant l'atopie n'était pas mentionnée dans le dossier du patient.

# - allergies respiratoires :

Sous le terme allergies respiratoires nous incluons toutes les formes et tous les stades possibles de ce type d'allergie. Il n'est pas précisé quel est le type d'allergène respiratoire en cause. Parmi tous les patients analysés, 36 % des sujets sont connus rétrospectivement pour avoir des allergies respiratoires. 21 % d'entre eux n'ont jamais eu d'allergie respiratoire. Dans 43 % des cas, la question concernant des allergies respiratoires n'était pas mentionnée dans le dossier du patient.

# - allergies alimentaires :

Sous le terme allergies alimentaires nous incluons à nouveau toutes les formes et tous les stades possibles de ce type d'allergie, sans préciser le type d'allergène alimentaire en cause. 21 % des sujets sont connus rétrospectivement pour avoir des allergies alimentaires. 29 % d'entre eux n'ont jamais eu d'allergie alimentaire. Finalement dans 50 % des cas, la question concernant des allergies alimentaires n'était pas mentionnée dans le dossier du patient.

### - exposition au latex :

Dans ce travail, la notion d'exposition au latex doit être distinguée d'allergie au latex. Parmi tous les patients analysés, il ne s'agit que de ceux qui ont été exposés rétrospectivement au moins une fois à du latex sans préciser si oui ou non il y a eu une réaction allergique associée. Il ne s'agit

donc pas des patients connus rétrospectivement pour avoir développé une allergie au latex. 57 % des sujets sont connus rétrospectivement pour avoir eu une exposition au latex. 17 % d'entre eux n'ont jamais eu d'exposition au latex. Finalement dans 26 % des cas, la question concernant l'exposition au latex n'était pas mentionnée dans le dossier du patient.

# - antécédents d'anesthésie générale :

Parmi tous les patients analysés, 72 % des sujets sont connus rétrospectivement pour avoir eu une anesthésie générale. 10 % d'entre eux n'ont jamais eu d'antécédents d'anesthésie générale. Finalement dans 18 % des cas, la question concernant les antécédents d'anesthésie générale n'était pas mentionnée dans le dossier du patient.

## - allergies médicamenteuses connues :

Le terme allergies médicamenteuses connues inclut ici toutes les formes et tous les stades possibles de ce type d'allergie, sans préciser le type de médicament en cause. 39 % des sujets sont connus rétrospectivement pour avoir des allergies médicamenteuses. 52 % d'entre eux n'ont jamais eu d'allergie médicamenteuse. Finalement dans 9 % des cas, la question concernant des allergies médicamenteuses n'était pas mentionnée dans le dossier du patient.

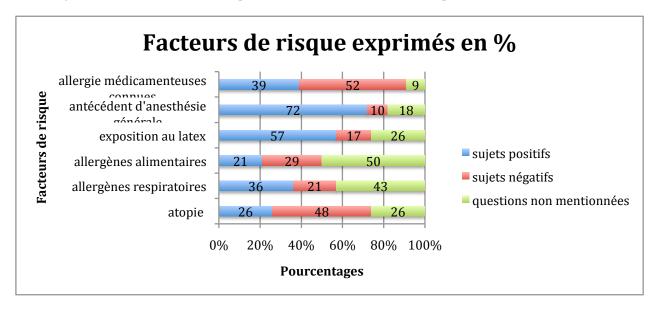


Figure 3

## 3.3) Produits incriminés :

Parmi les différents produits incriminés testés, on retient principalement : les anesthésiques généraux (myorelaxants, hypnotiques et opiacés), les antibiotiques et les anesthésiques locaux. En ce qui concerne les produits suivants : le latex, la chlorexidine, la povidone iodée, les produits de contraste et les produits autres, faute de données claires quant à leur utilisation dans le protocole opératoire, il est peu relevant d'effectuer des calculs statistiques à partir de ces éléments. L'analyse effectuée cidessous se focalisera donc uniquement sur les anesthésiques généraux, les antibiotiques et les anesthésiques locaux.

### 3.4) Anesthésiques généraux :

Dans ce travail il convient de distinguer fréquence d'usage de fréquence d'incrimination. Pour analyser la fréquence d'usage des produits anesthésiques généraux, ce travail s'est basé sur la quantité d'ampoules vendues au CHUV. La pharmacie du CHUV a donc été contactée pour obtenir des données s'appliquant tant à des patients ayant développé des réactions allergiques peropératoires qu'à des patients n'en ayant pas développées. Il faut préciser que les données fournies sont exclusivement focalisées sur les curares. En effet les myorelaxants sont les substances le plus souvent responsables de réactions allergiques peropératoires. On obtient ainsi une fréquence des

myorelaxants qui est le reflet des tendances actuelles dans l'usage des curares en anesthésie (Cf. annexe pharmacie du CHUV).

En revanche la fréquence d'incrimination est le reflet de l'analyse rétrospective faites à partir des 137 patients déjà suspects de réaction allergique peropératoire. Il faut préciser qu'un produit incriminé dans une lettre de sortie n'est que potentiellement responsable d'une réaction peropératoire. Par exemple, un patient a développé une urticaire à l'induction d'une anesthésie générale. Le protocole anesthésique retrouvé dans la lettre de sortie du service d'immunologie et allergie mentionne une administration de propofol, fentanyl et de rocuronium. Au final dans la conclusion de la lettre et après bilan cutané, seul le rocuronium est positif aux tests cutanés et donc responsable de l'urticaire. Néanmoins, le propofol et le fentanyl étaient incriminés au départ, c'est à dire suspects d'être responsables de la réaction.

La figure 4 représente en valeurs absolues, l'ensemble des anesthésiques généraux incriminés à partir de cette analyse rétrospective. Si l'on considère toutes substances confondues, laquelle est la plus fréquemment incriminée chez des patients au bénéfice de ces bilans allergologiques, on remarque qu'il s'agit du fentanyl. Si l'on pousse plus loin cette démarche et que l'on regarde pour chacune des 3 catégories d'anesthésiques généraux, quelle substance est la plus fréquemment incriminée, on obtient les résultats suivants : le rocuronium pour les myorelaxants, le propofol pour les hypnotiques et enfin le fentanyl pour les opiacés. En détaillant chacun de ces trois produits, on observe que : le rocuronium est incriminé dans 31 % des cas, le propofol dans 59 % des cas et le fentanyl dans 67 % des cas. On remarque que la somme de ces pourcentages dépasse largement 100 % car lors d'une anesthésie générale, plusieurs substances sont employées de façon concomitante pour un seul et même patient. Par exemple pour faciliter une chirurgie de type orthopédique, une induction sera effectuée avec du propofol, mais ensuite l'intervention nécessitera une curarisation au moyen d'un myorelaxant et une analgésie par opiacé. Ci-dessous, dans la figure 5, est détaillé également dans un ordre décroissant la fréquence d'incrimination des divers anesthésiques généraux, par famille (myorelaxants, hypnotiques et opiacés).

En concentrant cette analyse sur les curares, on retiendra ici exclusivement le rocuronium, le vécuronium et enfin le suxaméthonium. Ces derniers sont les plus fréquemment incriminés et sont aussi proches en terme de valeur absolue. Afin de garder une bonne puissance statistique et d'éviter par la suite des biais dus au hasard dans nos résultats, nous n'effectuons nos calculs que sur ces trois curares incriminés de façon significative contrairement aux autres.

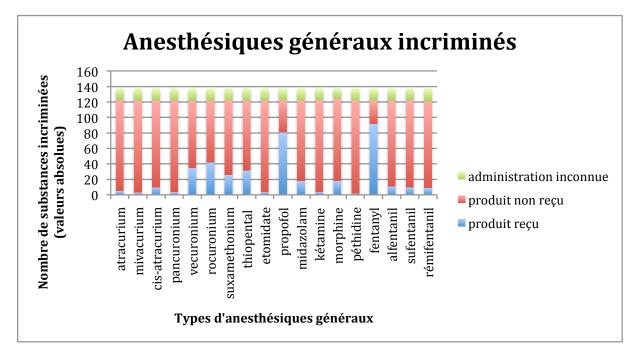
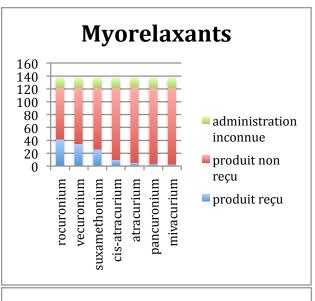
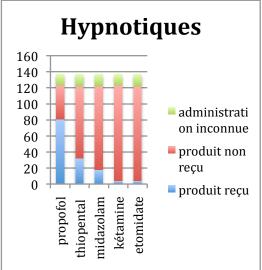


Figure 4





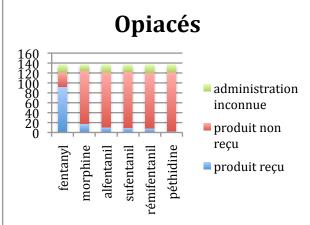


Figure 5

# 3.5) Antibiotiques:

La figure 6 représente en valeurs absolues tous les antibiotiques incriminés durant des interventions sous anesthésie générale (même notion de fréquence d'incrimination que pour les anesthésiques généraux). Il est également utile de rechercher ce type de produit afin d'exclure une éventuelle réaction allergique aux antibiotiques. La première colonne du graphique de la figure 6 représente l'ensemble des antibiotiques. Il faut mentionner que pour un patient, plusieurs antibiotiques ont pu être administrés. On constate que la répartition est équivalente entre les patients avec des antibiotiques incriminés potentiellement et les patients sans antibiotique mentionné dans les lettres de sortie. Toujours dans la figure 6, on note que parmi toutes les familles d'antibiotiques, les trois familles incriminées le plus souvent sont en premier les céphalosporines avec la céfuroxime (Zinacef), une céphalosporine de deuxième génération, puis les pénicillines avec l'amoxicilline et acide clavulanique (Augmentin) et enfin à nouveau les céphalosporines avec la céfazoline (Kefzol), une céphalosporine de première génération. On observe donc que dans tous les cas ces 3 antibiotiques font tous partie des bêta-lactames.

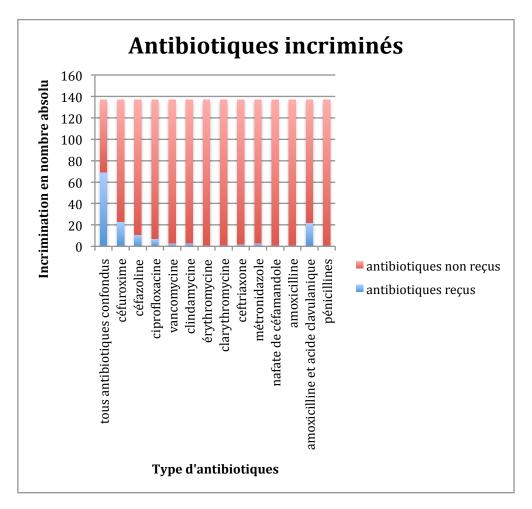


Figure 6

# 3.6) Anesthésiques locaux :

La figure 7 représente en valeurs absolues tous les anesthésiques locaux potentiellement incriminés durant des interventions sous anesthésie générale (par exemple pour des blocs réalisés parallèlement à une anesthésie générale). A nouveau, il est utile de rechercher ce type de produit afin d'exclure une éventuelle réaction allergique à ces anesthésiques locaux. Sur le même principe que le graphique de la figure 6, la première colonne du graphique de la figure 7 représente l'ensemble des anesthésiques locaux. A nouveau, il faut mentionner que pour un patient, plusieurs anesthésiques locaux ont pu être administrés. La répartition entre les patients ayant des anesthésiques locaux incriminés et ceux n'en ayant pas, est de trois quarts – un quart. Si l'on reprend la figure 7, on note que parmi tous les anesthésiques locaux incriminés, les deux produits revenant le plus souvent sont respectivement la lidocaïne et la bupivacaïne.

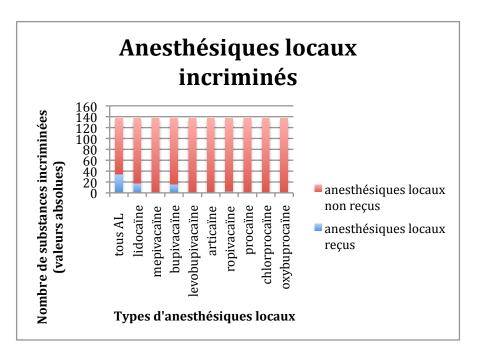


Figure 7

## 3.7) Résultats des tests cutanés : anesthésiques généraux :

Les bilans allergologiques du CHUV se font sur la base de tests cutanés de type Prick et IDR. Compte tenu du nombre de dilutions réalisées pour chaque test en Prick et IDR, l'analyse effectuée se fera par catégorie d'anesthésiques généraux (myorelaxants, hypnotiques et opiacés) et pour chacun des produits analysés par catégorie.

# - Les myorelaxants :

Les anesthésiques de types myorelaxants sont tous caractérisés par le même type de mécanisme. Tous les agents interagissent avec le récepteur cholinergique de la jonction neuromusculaire et induisent un bloc, soit au travers d'une activation continue imitant l'action de l'acétylcholine, soit au travers d'un antagonisme compétitif de l'acétylcholine(6).

Si l'on se rappelle la figure 5, les myorelaxants les plus fréquemment incriminés dans notre cohorte sont, dans un ordre croissant : le suxamethonium, le vecuronium et le rocuronium. Les données de la pharmacie du CHUV montrent que les curares les plus employés sur les 10 dernières années sont : l'atracurium, le cis-atracurium, le vécuronium, le rocuronium et enfin le suxaméthonium (Cf. annexes). C'est précisément sur certains de ces curares que s'est portée l'analyse des tests cutanés aux myorelaxants. La figure 8 présente deux tableaux. Le premier montre pour chacun de ces curares, les test cutanés positifs, négatifs et douteux, exprimés en valeures absolues. En comparant le nombre de tests cutanés positifs entre les divers curares, on remarque une très nette démarcation pour l'atracurium.

Pour être encore plus précis dans cette analyse, il faut tenir compte du fait que lorsqu'un test cutané est dit positif, il peut l'être à différent niveau de dilution en Prick ou IDR. Il donc essentiel de connaître ces degrés de dilutions afin de savoir si une substance fréquemment positive dans les tests cutanés l'est à des dilutions rééellement suspectes d'allergie ou plutôt à des dilutions dites irritatives et donc très peu spécifiques (valeurs seuils Cf. protocole du CHUV dans les annexes). La deuxième tableau de la figure 8 montre justement la répartition des réactions allergiques aux divers myorelaxants analysés, ce pour chacune des dilutions proposées dans les tests cutanés réalisés, sans tenir compte toutefois de leur fréquence d'incrimination. L'analyse effectuée substance par substance montre les résultats suivants :

Pour l'atracurium la dilution qui cumule le plus de tests cutanés positifs est l'IDR 1/1000. Autrement dit, relativement aux autres dilutions, cela signifie que 73% des tests cutanés positifs pour l'atracurium le sont à la dilution IDR 1/1000.

Pour le cis-atracurium, en appliquant le même raisonnement, on constate que la dilution qui cumule le plus de tests cutanés positifs est l'IDR 1/100. Ceci équivaut à un taux de 95% de

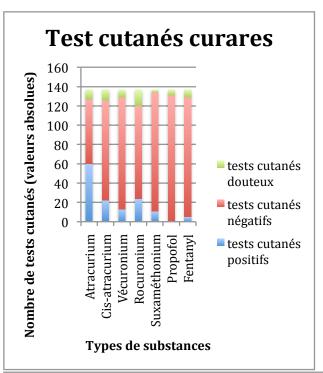
positivité des test cutanés situés dans cette dilution.

Pour le vécuronium, on constate que la dilution qui cumule le plus de tests cutanés positifs est l'IDR 1/10. Ceci équivaut à un taux de 50% de positivité des test cutanés situés dans cette dilution.

Pour le rocuronium, on constate que la dilution qui cumule le plus de tests cutanés positifs est l'IDR 1/100. Ceci équivaut à un taux de 62% de positivité des test cutanés situés dans cette dilution.

Pour le suxaméthonium, on constate que la dilution qui cumule le plus de tests cutanés positifs est le Prick 1/1. Ceci équivaut à un taux de 54% de positivité des test cutanés situés dans cette dilution.

Aucun résultat ne sera communiqué sur le mivacurium et le pancuronium compte tenu de leur faible taux d'incrimination dans ce travail et de leur faible fréquence de consommation selon le document fourni par la pharmacie du CHUV (Cf. annexe).



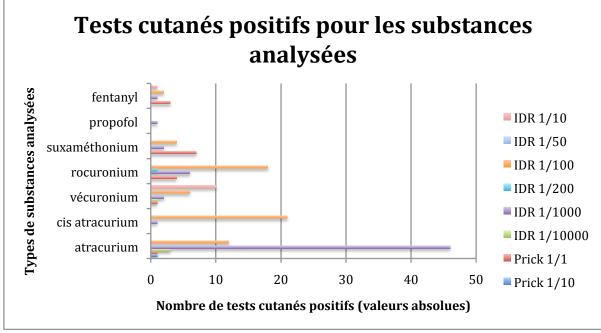


Figure 8

Concernant les résultats ci-dessus, il faut cependant préciser qu'il s'agit là de l'ensemble des résultats aux tests cutanés, que la substance soit incriminée ou non. En effet, un patient ayant développé une réaction peropératoire peut tout à fait avoir reçu du rocuronium, potentiellement responsable de la réaction, mais ensuite être testé non seulement pour cette substance mais également pour une autre qu'il n'aurait pas reçue comme de l'atracurium (ceci dans le but de pouvoir donner des conseils quant à une anesthésie future).

Il est donc primordial de rattacher ces chiffres à la fréquence d'incrimination.

C'est ce que montre le premier tableau de la figure 9, à savoir la répartition des résultats des tests cutanés par substance, non pas en totalité mais uniquement chez les patients ayant reçu ces substances, substances donc incriminées.

En poussant plus loin cette analyse on peut déterminer le taux de positivité. C'est à dire combien de fois un test cutané revient positif pour une substance lorsque cette dernière est incriminée dans la réaction peropératoire. C'est ce que montre le deuxième tableau de la figure 9. On constate ainsi que pour le suxaméthonium, 31% des patients ayant eu du suxaméthonium incriminé dans l'anesthésie générale, développent un test cutané positif à cette substance. Suivent ensuite le vécuronium avec 26% et le dernier des curares analysés, le rocuronium avec 19%.

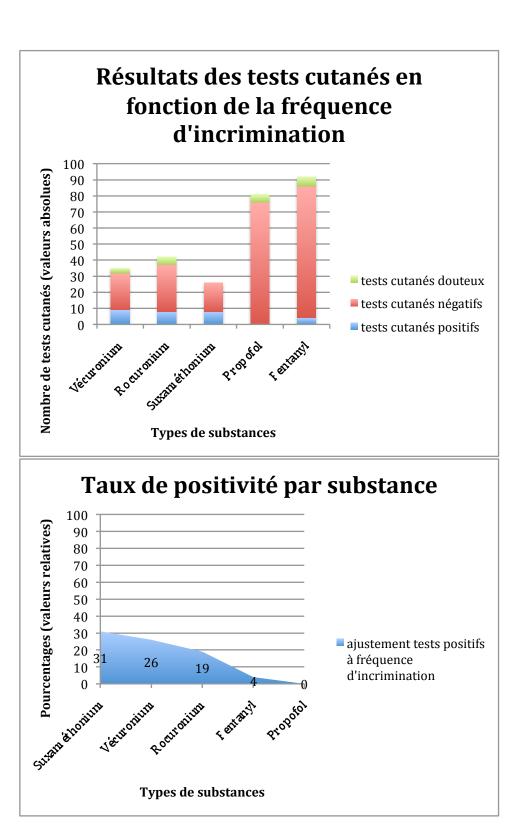


Figure 9

Les hypnotiques et les opiacés :

Il convient tout d'abord de mentionner que compte tenu du très faible taux de participation à l'anaphylaxie peropératoire pour les hypnotique et les opiacés, ce travail ne mentionnera que deux substances, les plus fréquemment incriminées, à savoir le propofol et le fentanyl. Il faut rappeler que le mécanisme d'action des anesthésiques généraux de type hypnotiques n'est pas le même pour toutes les substances. En effet : les récepteurs GABA représentent la majorité des récepteurs inhibiteurs du cerveau et sont la cible de nombreuses substances. Parmi les nombreuses substances modulatrices se trouvent également les anesthésiques intraveineux tels que le propofol, l'étomidate et les barbituriques(7). En revanche, il faut distinguer la kétamine

dont le mécanisme d'action est principalement un antagonisme non compétitif du récepteur N-methyl D-aspartic acid (NMDA)(8).

De même, pour les opiacés, les récepteurs mu, kappa et delta représentent les premiers sous types de récepteurs aux opiacés découverts avec le recepteur opioïde like 1 (ORL-1) qui a été le dernier découvert(9). Comme le mentionne le compendium, les anesthésiants de type opiacés décrits ci-dessous sont essentiellement des agonistes mu.

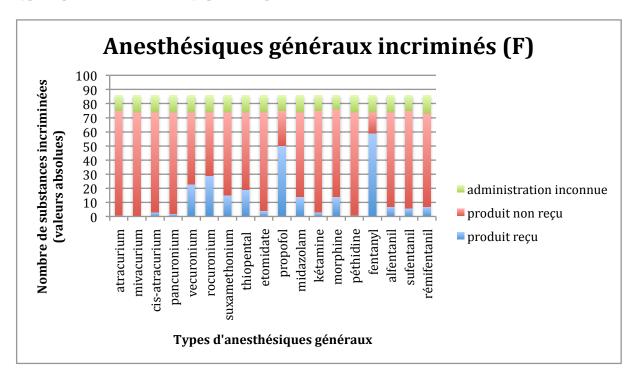
En reprenant les tableaux du panel de la figure 5, on constate que les agents hypnotiques et opiacés les plus fréquemment incriminés sont respectivement le propofol et le fentanyl. Concernant le propofol, bien que souvent incriminé au départ, comme le montre le premier tableau de la figure 9 : aucun test cutané n'est positif. C'est donc logiquement que son taux de positivité est nul.

Concernant le fentanyl, on constate de façon presque similaire au propofol, un taux de positivité quasi nul (4%).

Enfin pour ces deux substances, on constate dans le deuxième tableau de la figure 8 qu'il n'y a pas de franche démarcation pour une dilution en particulier et les valeurs observées demeurent très basses. C'est la raison pour laquelle aucune analyse plus poussée n'est réalisée pour ces substances, contrairement aux myorelaxants.

# 3.8) Résultats des tests cutanés aux anesthésiques généraux : ajustement selon le sexe :

On constate souvent dans le domaine de l'allergologie et de l'immunologie, que les femmes sont surreprésentées par rapport aux hommes. En vue de la discussion ci-dessous, ce travail a également réalisé les mêmes opérations que celles effectuées ci-dessus, mais avec un ajustement réalisé selon le sexe. Tout d'abord un premier panel de deux tableaux (figure10) est réalisé pour observer les divers type d'anesthésiques généraux incriminés en fonction du sexe. On constate d'emblée que la tendance est quasiment similaire pour les deux sexes. Dans les deux cas on observe par catégorie d'anesthésiques généraux une prédominance du rocuronium pour les curares, du propofol pour les hypnotiques et enfin du fentanyl pour les opiacés.



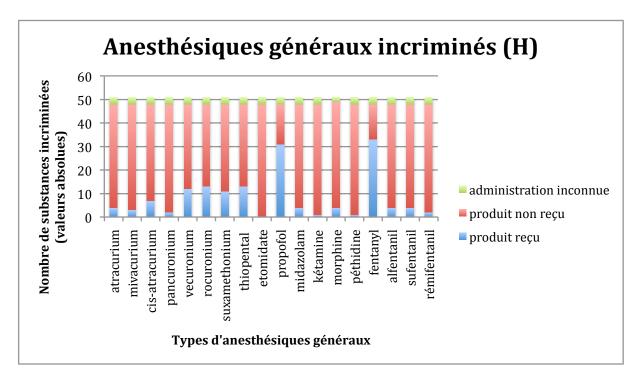


Figure 10

Pour approfondir le raisonnement et s'affranchir du fait que les femmes sont plus nombreuses que les hommes dans cette cohorte analysée, il convient d'ajuster le taux de positivité selon le sexe. On obtient ainsi ce tableau (figure 11) et on constate les résultats suivants. Il y a des changements de position entre hommes et femmes concernant la place du suxaméthonium et du rocuronium. Le suxaméthonium passe de la première à la troisième position en passant des femmes aux hommes et le rocuronium, lui remonte de la troisième à la première position. Autrement dit il y a une inversion parfaite entre ces deux substances. Le vécuronium, le propofol et le fentanyl, eux, restent à la même position.

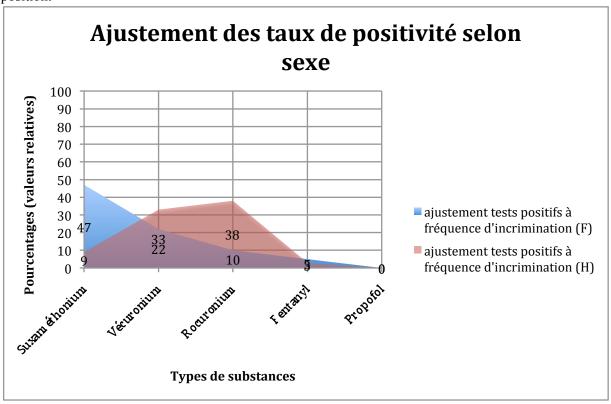


Figure 11

# 3.9) Stades des réactions allergiques : ajustement selon le sexe :

L'analyse des stades de réactions peropératoires est également importante. Il faut connaître en effet la gravité du phénomène analysé dans ce travail.

On observe ainsi dans la figure 12 que les divers stades des réactions observées vont dans le même sens, qu'il s'agisse d'individus de sexe féminin ou masculin. La prévalence des réactions de stade I et IV est plus importante chez les hommes que chez les femmes. On constate l'inverse en ce qui concerne les stades II et III. De plus la tendance par sexe est relativement superposable à celle en générale (Cf. figure 13). En raison des stades des réactions allergiques décrits de façon simple voire peu précise dans les rapports, ces derniers sont appréciés ici selon la classification de Müller(10). Cette classification est plus adaptée pour notre analyse que celle de Ring et Messmer, citée précédemment en introduction.

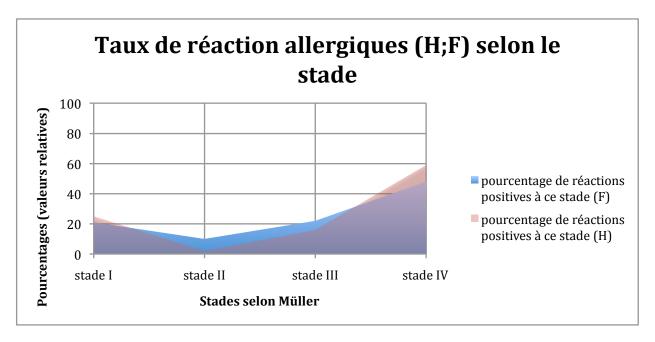


Figure 12

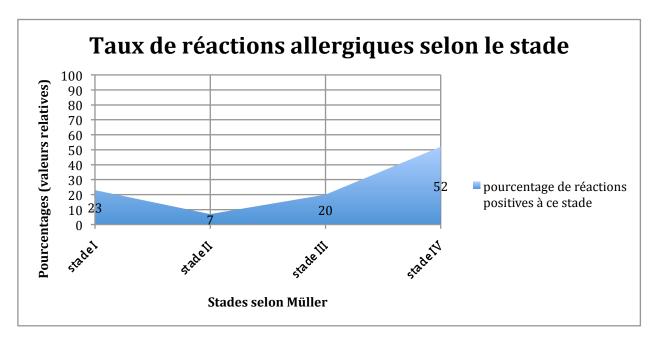


Figure 13

### 4) Discussion des résultats :

Ce travail a pour but d'analyser de façon précise les bilans allergologiques menés au CHUV chez les patients ayant développé une réaction allergique peropératoire. Cette dernière partie du travail tentera de confronter, point par point, les résultats obtenus ci-dessus à partir de la grille d'analyse excel, avec les données de la litterature spécialisée en la matière.

## 4.1) Caractéristiques des patients : âge et sexe :

Tout d'abord si l'on prend la première partie des résultats, à savoir les caractéristiques des patients, on observe les résultats suivants. La répartition par sexe, montre la distribution suivante : 37% d'hommes contre 63% de femmes. Comme mentionné plus haut, on peut approximer ces données à environ un tiers d'hommes et deux tiers de femmes. Ces résultats ne sont pas étonnants. En effet, la littérature s'accorde à dire que les sujets de sexe féminin sont plus représentés dans les réactions de type allergiques. Comme le relève cette revue : plusieurs études cliniques et épidémiologiques ont montré une différence de genre dans la prévalence des maladies allergiques. Dans une analyse réalisée sur une seule année de cas adultes dans un département des urgences en Australie, les femmes surpassent les hommes et dans les réactions allergiques aiguës et en anaphylaxie. Les femmes adultes souffrent d'urticaire, d'angioedème et d'anaphylaxie plus fréquemment que les hommes bien que la différence de genres soit inversée chez les enfants(11). On remarque donc que les résultats obtenus dans notre analyse vont dans ce sens. En effet, la figure 1 décrite plus haut dans les résultats montre clairement une prédominance féminine parmi les patients ayant bénéficié de bilans et investigations allergologiques au CHUV, en raison d'une suspicion d'anaphylaxie peropératoire. De façon plus spécifique, ce même article montre également à propos de l'anaphylaxie durant une anesthésie qu'une prédominance claire de femmes était observée tant dans les réactions anaphylactiques immunes-médiées que dans les réactions anaphylactordes non immunes-médiées, ce quel que soit l'agent causal(11). De façon similaire, le groupe de recherche du CHU de Nancy relève également cette notion de différence de genre à propos des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes durant une anesthésie : une prédominance féminine a été observée dans les deux groupes (anaphylaxie : femmes = 67,6% et hommes = 32,4% ; réactions anaphylactoïdes : femmes = 69.7% et hommes = 30.3%)(12). On relèvera que ces pourcentages sont relativement proches des résultats obtenus pour le CHUV (femmes = 63% et hommes = 37%), bien qu'aucune distinction n'ait été faite entre réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes dans les bilans effectué aux CHUV. En effet, il a rapidement été constaté dans ce travail que la sévérité des réactions développées ne varie pas en fonction du type de réaction, IgE médiée ou non. Il faut encore mentionner qu'à l'heure actuelle : l'origine de cette surreprésentation féminine demeure inconnue(12).

Enfin, le groupe du CHU de Nancy, de façon similaire à ce que mentionne ci-dessus la revue réalisée par Chen et al., montre que : la prédominance féminine était indépendante de l'agent incriminé(12). Le travail effectué au CHUV a également tenté de séparer les cas selon le sexe et en appliquant les mêmes calculs, on constate que contrairement à ce que dit Chen et al., cela ne s'applique pas à toutes les substances. En effet, selon la figure 11, les femmes présentent un taux de positivité supérieur aux hommes pour le suxaméthonium et le fentanyl. En revanche, le vécuronium et le rocuronium montrent une représentation masculine plus élevée. Le propofol présente un taux nul dans les deux sexes et le fentanyl un taux quasi identique dans les deux sexes.

Mentionnons encore que chez les femmes on observe une distribution trimodale. Le regroupement observé chez les femmes entre 85 et 91 ans mais absent chez les hommes, s'explique probablement par le fait que les femmes ont une espérance de vie plus élevée que les hommes. Dans les deux sexes en revanche, il n'y a pas de cas adulte déclaré avant 24 ans.

## 4.2) Caractéristiques des patients : facteurs de risque :

La présence d'un ou plus des quatre facteurs de risque décrits plus hauts (atopie, exposition au latex, antécédents d'anesthésie générale, allergies médicamenteuses connues) et employés dans la grille d'analyse excel, doit être signalée au début de chaque feuille de bilan allergologique du CHUV. Les facteurs de risque de type allergies respiratoires et alimentaires ne figurent pas dans les bilans allergologiques du CHUV mais sont utilisés dans la grille d'analyse excel de ce travail. Tout d'abord

ce que l'on remarque c'est que ces facteurs de risque ne sont pas systématiquement rapportés (Cf. figure 3). En effet si l'on prend chacun des facteurs de risque et que l'on regarde la proportion de fois où les questions concernant ces dits facteurs n'ont pas été posées ou du moins pas été mentionnées, on observe des pourcentages non négligeables, allant jusqu'à 50% pour les allergies alimentaires.

On relève donc un certain manque de rigueur dans la façon de remplir ces bilans allergologiques. Peut-on dès lors affirmer qu'il faut porter d'avantage d'attention aux facteurs de risques présentés par les patients et qu'il est nécessaire d'être justement plus rigoureux lorsque l'on remplit un bilan allergologique? La réponse est plus nuancée qu'il n'y paraît. En effet, d'un côté : la potentielle sévérité d'une anaphylaxie peropératoire souligne l'importance de développer une approche rationnelle pour réduire son incidence en identifiant les facteurs de risque potentiels avant toute chirurgie(5). De l'autre côté : bien que plusieurs facteurs de risque surviennent plus fréquemment chez les patients développant une anaphylaxie durant l'anesthésie, leur prévalence dans la population générale est telle que peu bénéficieraient en fin de compte d'un screening préopératoire à la recherche d'une potentielle sensibilisation aux anesthésiques(5). Néanmoins les dernières recommandations s'accordent à dire qu'il est nécessaire d'identifier une population à risque d'anaphylaxie peropératoire qui bénéficierait d'investigations préopératoires(5). Selon Mertes et al. ces patients sont :

- les patients qui sont allergiques à l'une des substances ou produits habituellement administrés ou employés durant la procédure anesthésique et pour qui le diagnostic a déjà été établi par une précédente investigation allergologique.
- les patients qui ont manifesté des signes cliniques évocateurs d'une réaction allergique durant une anesthésie antérieure.
- les patients qui ont présenté des manifestations cliniques d'allergie lors d'exposition au latex, peu importe les circonstances dans lesquelles l'exposition s'est produite.
- les enfants qui ont eu de multiples opérations, en particulier ceux avec une spina bifida, en raison de la haute fréquence de sensibilisation au latex et de la haute incidence de choc anaphylactique causé par le latex chez de tels patients.
- les patients qui ont expérimenté des manifestations clinique d'allergie aux avocats, kiwis, bananes, chataîgnes et sarrasin, en raison de la haute fréquence de cross-réactivité avec le latex(5).

Si l'on compare ces recommandations avec les facteurs de risque énumérés dans les bilans allergologiques menés au CHUV (atopie, allergie alimentaire, allergie respiratoire, exposition au latex, antécédents d'anesthésie générale, allergies médicamenteuses connues), on retrouve une certaine similarité. Cependant, pour le latex, les bilans effectués au CHUV mentionnent uniquement l'exposition au latex sans relever si cette exposition s'est accompagnée ou non d'une éventuelle anaphylaxie. Il en va de même pour les antécédents d'anesthésie générale. Toutefois, après lecture des rapports d'anaphylaxie peropératoire du CHUV (= lettres de sortie) on peut raisonnablement penser que le médecin fait préciser au patient si oui ou non l'exposition s'est accompagnée d'une réaction allergique. La seule réelle différence se situe au niveau du facteur de risque atopie, considéré comme tel dans les bilans allergologiques du CHUV. En revanche Mertes et al. dans leur article sur l'anaphylaxie peropératoire citent que : au contraire, les patients qui sont atopiques (par exemple manifestant de l'asthme ou du rhume des foins ne devraient pas être considérés à risque de développer une anaphylaxie peropératoire(5). Cette remarque reprend le point 3.2 page 97 d'un autre article du même auteur intitulé: Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice(13). Au vu des recommendations édictées ci-dessus on peut donc suggérer les modifications suivantes du modèle actuel de bilan allergologique du CHUV :

- remplacer le facteur de risque atopie par celui concernant les enfants ayant subit de multiples interventions durant l'enfance en partiuclier pour des spina bifida.
- rajouter le facteur de risque d'allergies alimentaires à propos d'aliments cross-réagissant avec le latex. Mais ce dernier point est plus discutable.

Cependant le rôle du latex est non négligeable dans l'anaphylaxie peropératoire. En effet en France durant l'année 2001 et 2002 : les réactions d'hypersensibilité immédiate au latex demeurent la seconde cause d'anaphylaxie au cours de l'anesthésie (= 22,3% des réactions)(12). De plus, comme

mentionné dans cet article : chez 27,5% des patients, il existait des signes évocateurs d'une sensibilité au latex qui auraient pu être détectés avant l'anesthésie si l'interrogatoire avait été orienté(12). Si l'on compare ces données à celles de l'analyse effectuée au CHUV, on peut dire que 57% des sujets ont eu une exposition préalable au latex (figure 6). On observe donc une différence importante dans les pourcentages. Cependant il faut relever que dans l'étude conduite au CHUV, il ne s'agit que d'exposition antérieure au latex sans préciser si oui ou non l'exposition s'accompagne de signes évocateurs d'une sensibilité au latex.

### 4.3) Produits incriminés :

Il faut tout d'abord mentionner que dans la revue spécialisée en matière d'anaphylaxie peropératoire et rédigée par l'équipe du CHU de Nancy du Pr. Mertes, les dernières données concernant la fréquence d'utilisation des substances peropératoires (anesthésiques généraux de toutes catégories, antibiotiques, latex, anesthésiques locaux, substances annexes) datent des années 2001 et 2002. De plus, il n'est mentionné d'informations qu'à propos des myorelaxants et des antibiotiques. En comparant les données de la littérature avec les données du CHUV concernant les anesthésiques généraux (myorelaxants uniquement) et les antibiotiques, on obtient les résultats suivants :

pour les myorelaxants, si l'on reprend la figure 4 et que l'on analyse leur fréquence d'incrimination dans un ordre croissant, l'ordre est le suivant : mivacurium, pancuronium, atracurium, cis-atracurium, suxamethonium, vécuronium et rocuronium. En prenant ensuite les données fournies par la pharmacie du CHUV concernant le service d'anesthésiologie (Cf. annexes), on observe globalement sur les dix dernières années la répartition suivante dans un ordre croissant: mivacurium, pancuronium, vécuronium, atracurium, rocuronium, cisatracurium, suxaméthonium. On remarque également une forte augmentation de l'usage du rocuronium avec les années. On constate donc certaines différences entre la fréquence d'incrimination et l'estimation fournie à partir des ventes par la pharmacie du CHUV. Ceci, comme mentionné ci-dessus s'explique par le fait que les populations screenées ne sont pas les mêmes (population suspecte de réaction allergique peropératoire VS population globale ayant reçu un anesthésique général). Néanmoins on peut dire que ces données vont dans le même sens, dans la mesure où dans la figure 4 on ne relève qu'une faible différence entre les trois substances le plus fréquemment incriminées (suxaméthonium, vécuronium et rocuronium). Deux d'entre elles figurent d'ailleurs parmi les trois plus fréquemment vendues dans le rapport de la pharmacie du CHUV (Cf. annexes), à savoir le suxaméthonium et le rocuronium. De plus les substances qui reviennent le moins souvent sont identiques, à savoir le mivacurium et le pancuronium. La seule réelle différence se situe dans la position occupée par le vécuronium et le cis-atracurium. On constate une quasi inversion entre ces deux substances en passant du tableau de la figure 4, au tableau de la pharmacie du CHUV. On peut fournir l'explication suivante : au CHUV le cis-atracurium est plus vendu que le vécuronium. En revanche le vécuronium revient plus fréquemment que le cis-atracurium chez les patients suspects d'anaphylaxie peropératoire. La littérature appuie cette constatation : ainsi, parmi les curares largement utilisés en France, le cis-atracurium est celui qui induirait le moins de réactions d'hypersensibilité immédiate(14). Concernant à présent les données épidémiologiques trouvées dans la littérature, la revue de 2001-2002 de Mertes et al., relève que la fréquence d'utilisation des myorelaxants pour l'époque était la suivante (ordre croissant) : mivacurium, pancuronium, vecuronium, rocuronium, suxamethonium, cis-atracurium et atracurium(12). Les données les plus anciennes fournies par la pharmacie du CHUV (Cf. annexes) montrent les résultats suivants (ordre croissant) : mivacurium, pancuronium, rocuronium, atracurium, vécuronium, cis-atracurium, suxaméthonium. En comparant ces données entre elles, on remarque donc certaines différences, notamment dans les substances les plus souvent employées. Dans la revue française il s'agit de l'atracurium qui est en revanche relegué à la quatrième place dans les données du CHUV. A contrario, le suxaméthonium, particulièrement employé au CHUV, finit en troisième position dans la revue française. Enfin s'intercalle le vécuronium qui passe de la cinquième position dans l'étude française à la troisième dans celle du CHUV. Cependant, la situation reste peu changée pour le rocuronium et même inchangée pour le cis-atracurium, le pancuronium et le mivacurium. Comment interpréter ces différences ? Deux hypothèses peuvent être avancées. On peut tout d'abord expliquer cette différence par le fait que les substances myorelaxantes préférées lors

d'anesthésie générale en France ne sont pas les mêmes qu'en Suisse. On peut aussi avancer qu'il s'agit simplement de la différence temporelle entre ces deux études. En effet le type de substances myorelaxantes employé au cours du temps a pu évoluer. C'est la raison pour laquelle ce travail tient également compte des dernières études publiées par ce groupe de recherche du CHU de Nancy à propos de l'anaphylaxie peropératoire aux substances myorelaxantes. C'est justement dans une des dernières publications de Mertes et al. que l'on peut constater une évolution épidémiologique, notamment concernant l'usage du rocuronium : parmi les nombreux myorelaxants qui sont cliniquement disponibles, le rocuronium devient de plus en plus populaire dans de nombreux pays(15). Ceci correspond exactement à l'évolution constatée dans les données fournies par la pharmacie du CHUV (Cf. annexes). Alors que retenir de l'épidémiologie des substances myorelaxantes ? On constate au final que cet aspect de l'anaphylaxie peropéatoire reste très difficile à analyser. En effet, comme le mentionne cet article à propos des résultats obtenus concernant l'épidémiologie de l'anaphylaxie aux myorelaxants : ces résultats sont à l'origine d'une controverse en raison de la difficulté d'obtenir des informations définitives à propos du nombre de patients exposés à chaque substance (...) Pour cette raison les dénominateurs relevants ont été en général estimés à partir de données de ventes ou des mesures similaires (...)(15). Le même procédé a été effectué avec l'étude du CHUV pour obtenir un aperçu globale de la tendance actuelle dans l'usage des curares.

- En ce qui concerne les antibiotiques, si l'on reprend les résultats mentionnés plus haut (figure 6), on constate ceci : les trois familles d'antibiotiques qui sont le plus souvent incriminées sont les céphalosporines et les pénicillines. On remarquera que dans tous les cas ces trois antibiotiques font tous partie des bêta-lactames. La littérature va dans le même sens avec cette revue qui mentionne que : (...) les produits les plus fréquemment utilisés au cours de l'antibioprophylaxie sont les pénicillines et les céphalosporines(12).

### 4.4) Résultats des tests cutanés : anesthésiques généraux :

Cette partie de l'analyse est celle qui discute de ce que l'on appelle l'anaphylaxie peropératoire, à savoir les patients ayant développé des réactions suspectes durant une intervention sous anesthésie générale. Quelle que soit la date de parution des diverses publications sur le sujet, la littérature s'accorde à dire que les principales substances incriminées dans l'anaphylaxie peropératoire sont dans un ordre croissant : les antibiotiques, le latex et les curares(12)(15). La discussion se focalisera sur les anesthésiques généraux, discutés par catégories (myorelaxants, hypnotiques et opiacés) avec un accent particulier pour les curares :

Comme mentionné plus haut et comme le rappelle cet article : l'allergie aux curares reste la première cause de réactions allergiques peropératoires dans la plupart des pays, et ce, depuis des décennies (12)(15)(14). Toujours dans la littérature, avec à nouveau une enquête française réalisée sur les années 2011-2012, on relève que les trois substances myorelaxantes les plus fréquemment impliquées sont, dans un ordre croissant : le rocuronium, l'atracurium et le suxaméthonium(14). Compte tenu des résultats obtenus dans notre travail nous relativisons les résultats de l'atracurium étant donné le phénomène d'histaminolibéaration non spécifique pouvant conduire à des faux positifs lors des tests cutanés. De plus, comme le mentionne justement ce rapport d'enquête française de Demoly et al. : lorsque ces fréquences sont ajustées à la consommation quantifiée en nombre d'ampoules de curares vendues pour chaque curare, il en ressort que ce sont le suxaméthonium et rocuronium qui induisent le plus de réactions (14). En effet, pour déterminer l'impact d'une substance en matière d'anaphylaxie peropératoire, il faut également penser à ajuster la substance à sa fréquence d'utilisation. Une analyse similaire peut être effectuée avec l'étude conduite au CHUV à partir des données fournies par la pharmacie du CHUV (Cf. annexes). Le deuxième tableau de la figure 9 montre en effet le taux de positivité par substance. En appliquant ce taux de positivité aux données obtenues par la pharmacie du CHUV, on obtient des résultats qui vont dans le même sens que la littérature. A savoir que les substances présentant potentiellement le plus de risque pour une réaction allergique peropératoire sont d'abord le suxaméthonium puis le rocuronium. Enfin comme observé dans le deuxième tableau de la figure 8, on remarque que les dilutions qui cumulent le plus de réactions positives sont souvent des dilutions de faible dénominateur, potentiellement irritatives, en particulier pour le

vécuronium et le rocuronium.

Reste à présent à déterminer de quel type de réaction il s'agit. La littérature spécialisée dans le domaine distingue réactions anaphylactiques de réactions anaphylactoïdes. A propos des réactions anaphylactoïdes : le pouvoir histaminolibérateur des curares est très variable d'un sujet à l'autre, il croît avec la quantité utilisée. Les curares les plus histaminolibérateurs sont le mivacurium et l'atracurium(14). De façon similaire, une revue plus ancienne rapportait des données similaires pour l'époque : (...) L'atracurium, classiquement considéré comme histaminolibérateur, était plus fréquemment prescrit dans les cas de réactions anaphylactoïdes comparées aux réactions anaphylactiques (...) A l'inverse, l'administration de succinylcholine ou de rocuronium était plus fréquemment associée à la survenue d'une réaction anaphylactique qu'anaphylactoïde(12). Ce type de distinction n'a pas été réalisé dans les bilans du CHUV. Cependant en lisant les conclusions des rapports allergologiques du CHUV, on constate que la différence entre ces deux réactions est fréquemment mentionnée. On ne peut donc qu'encourager à maintenir et développer de façon encore plus systématique ce processus. Si l'on en revient à une simple analyse des stades selon Müller, la littérature s'accorde à dire que concernant les curares, les réactions sont plus sévères en comparaison à celles induites par le latex par exemple(12). Ensuite, concernant les réactions en général, la même revue précédemment citée mentionne également qu'elles sont plus souvent présentes à l'induction mais peuvent néamoins survenir à tout moment de l'anesthésie, d'où un vigilance essentielle et une détection précoce(12). Dans l'étude du CHUV, on constate effectivement un pourcentage non négligeable de réactions graves (stade IV). Il faut toutefois préciser que ceci peut être dû à un biais de report, dans la mesure où toute hypotension mentionnée dans les lettres de sortie était classée stade IV, à des fins de simplification méthodologique (classification de Müller VS Ring et Messmer). En effet, souvent l'énoncé des symptômes était peu précis et d'interprétation difficile. Néanmoins, les curares occupant une bonne part des réactions peropéartoires observées dans cette étude du CHUV, il est donc attendu, comme le mentionne la littérature ci-dessus, un certain pourcentage de réactions sévères. C'est ce que l'on constate dans les figures 12 et 13. Finalement il est important de discuter quand procéder à des tests cutanés aux curares, de la façon dont il faut les interpréter et enfin des perspectives qu'ils offrent pour le patient. Un récent article de Demoly et al. répond bien à ces trois questions :

Un bilan allergologique aux curares doit être systématique après tout accident peropératoire. Le dépistage systématique d'une allergie aux curares avant toute anesthésie n'est pas réaliste, du fait de la faible prévalence et du nombre élevé de patients qui devraient être testés (...) Un bilan prédictif n'est pas performant(14).

Les réactions croisées sont décrites dans près de 50 % des cas, le plus fréquemment avec le rocuronium ou le suxaméthonium. Le cis-atracurium présente un moindre taux de réactions croisées (...)(14).

Chez un patient démontré allergique, il faut proposer le produit ayant donné un test cutané négatif, si tel est le cas. Néanmoins, le niveau de preuve pour cela dans la littérature est faible. Quelques cas cliniques ou séries de cas confirment la bonne tolérance du curare dont le test est négatif(14). Concernant les bilans cutanés pour les myorelaxants et pour illustrer les propos cidessus, voici justement un extrait de l'un ces rapports de cas cliniques rédigés suite à une réaction anaphylactique peropératoire : La bonne sensibilité et la bonne spécificité des tests cutanés aux curares ont permis la confirmation du diagnostic d'anaphylaxie au cistracurium et la réintroduction sans incident d'un curare non réactif en tests cutanés (...) Cette observation permet de souligner l'intérêt de la réalisation du bilan allergologique afin d'identifier le mécanisme de la réaction et le médicament impliqué et de prodiguer des conseils pour le choix d'un curare en vue d'une anesthésie ultérieure(16).

- Un seul paragraphe sera consacré dans cette discussion aux anesthésiques généraux restants, à savoir les hypnotiques et les opiacés. En effet, les réactions allergiques à ces substances sont globalement minoritaires en comparaison aux myorelaxants, comme le mentionne la littérature ci-dessous, par conséquent pauvre sur le sujet. Les réactions aux morphiniques et aux hypnotiques demeurent très rares compte tenu de leur fréquence d'utilisation(12). Pour les hypnotiques, étant donné que le propofol est une des substances les plus incriminée dans l'étude réalisée au CHUV, on peut se poser la question d'un éventuel risque allergique, notamment par phénomène de cross-réactivité alimentaire. En effet, un cas dans ce travail a

retenu notre attention car, comme le mentionne la littérature, le propofol est un dérivé alkylphénol (2,6-di-isopropylphénol) commercialisé en tant qu'émulsion huile/eau en utilisant une huile de soja et de la lécithine d'œuf comme agent émulsifiant(17). Cependant après lecture attentive de l'article, on constate qu'en fin de compte il n'y a pas de rapport confirmé d'anaphylaxie induite par le propofol par tests allergiques, chez les patients allergiques aux œufs (...) De plus il n'y a pas de raison de contrindiquer le propofol chez les patients allergiques au soja (...) Et enfin il n'y a pas de données pour confirmer l'éviction du propofol chez les patients avec allergie aux cacahuètes(17).

Pour les opiacés, il faut juste mentionner le phénomène d'histaminolibération non spécifique de la morphine et la péthidine et donc le potentiel de faux positifs, comme le mentionnent le plus souvent les conclusions des rapports allergologiques analysés.

## 4.5) L'avenir:

Le mot de la fin sera pour les perspectives d'avenir face à l'anaphylaxie peropératoire. A cet effet, un article paru en 2011 et rédigé par Mertes et al., détaille précisément les possibilités qui s'offrent pour les patients victimes d'anaphylaxie peropératoire en terme de prémédication. En voici quelques exemples(4):

- La prémédication hapténique :
  - Le blocage monovalent des immunoglobulines des mastocytes et basophiles éviterait la fixation des haptènes et la libération des médiateurs contenus dans les vésicules de ces cellules responsables du choc anaphylactique d'origine immunologique. Cela a été montré avec les dextrans et les curares (...) Une nouvelle intervention réalisée sous couvert de la perfusion de l'haptène monovalent avec le curare ayant provoqué le choc lors de la précédente anesthésie s'est déroulé sans réaction d'hypersensibilité immédiate (...) Actuellement la prévention par l'injection d'haptène monovalent n'est pas recommandée, car il n'existe pas de facteurs de risque d'allergie aux curares en dehors de la réaction lors d'anesthésie antérieure.
- La prémédication par antihistaminiques :
  - (...) Elle est appliqué avec succès pour les agents anesthésiques, tout en sachant qu'en cas de raéction d'hypersensibilité immédiate, seuls les effets périphériques de la libération de l'histamine sont atténués. La pratique courante est la prescription d'antihistaminiques anti-H1 en prévision d'une anesthésie.
- La prémédication par corticoïdes :
  - (...) Son utilité en prémédication avant une anesthésie, en dehors de la poursuite d'un traitement de fond de la maladie asthmatique, ne peut pas être recommandée à ce jour.

### 5) Conclusion:

Il est important de débuter cette conclusion par une brève analyse rétrospective des points forts mais également des faiblesses de ce travail de master.

Cette enquête réalisée ici au CHUV, a eu pour objectif de fournir une analyse descriptive relativement précise et complète de ce qu'est l'anaphylaxie peropératoire aux anesthésiques généraux. Il faut souligner la tentative de décrire de façon rigoureuse chaque patient selon le même schéma d'analyse (grille excel). Malheureusement, ce type de modèle montre parfois ses limites. En effet lorsque les bilans allergologiques sont incomplets, la grille d'analyse se retrouve avec des données lacunaires, ce qui rend difficile toute tentative de calcul statistique par la suite. La statistique justement est un autre point à aborder dans cette conclusion. Tout d'abord l'outil excel fournit une analyse statistique simple et précise, avec la possibilité de développer des tableaux et des graphiques intéressants et illustratifs. Afin de simplifier au mieux ces calculs statistiques, les données des patients entrées dans la grille d'analyse ont été le plus souvent codées de façon binaire. Ceci apporte une grand simplification de méthodologie.

Sur un autre plan le nombre de patients analysés est intéressant pour un travail de master avec pas loin de 150 individus décrits. Ceci offre une perspective descriptive riche et intéressante, ce qui était justement l'un des objectifs principaux de ce travail. De plus, en raison de l'importance des données recueillies, une porte est laissée ouverte à d'autres analyses et travaux supplémentaires. Finalement il faut relever que ce sujet reste très spécifique, d'où la nécessité de débuter la revue de littérature avec des articles rédigés par les pionniers dans le domaine (Mertes, Demoly, Moneret Vautrin et al.) et d'élargir ensuite les recherches. Ceci permet une analyse littéraire très ciblée et apportant de nombreux points de comparaison avec le travail effectué au CHUV. En revanche, le choix d'articles disponibles sur cette matière se trouve vite restreint.

Pour ma part, ce sujet, l'anaphylaxie peropératoire, relativement peu décrit dans la littérature m'a fortement intéressé. En effet, il s'agit là d'un thème multidisciplinaire, au carrefour de la chirurgie, de l'anesthésie et de l'immuno-allergologie. Mais qui dit multidisciplinaire dit complexe. En effet, l'analyse des lettres de sortie s'est révélée compliquée. Un chablon avait certes été mis en place afin de garantir une certaine méthode dans la rédaction de ces lettres, tout comme la façon de remplir les protocoles des bilans cutanés. Malheureusement, trop souvent, les données étaient lacunaires. Le problème se situe à différents niveaux et résulte souvent d'un manque de communication entre les services (rapports d'anesthésie manquants, substances incriminées oubliées, bilan cutanés remplis partiellement, etc...). Il convient donc de développer une meilleure stratégie de communication entre les différents intervenants, ce d'autant plus quand le patient a été pris en charge dans un hôpital extra-cantonal.

Je trouve également que l'anaphylaxie en soi reste un notion pour le moins floue en ce qui concerne les anesthésiques généraux. Trop souvent les rapports sont hésitant entre une anaphylaxie vraie ou une réaction anaphylactoïde. Au vu de réactions souvent similaires et d'un manque de décision diagnostique quant à la nature de la réaction, j'ai été finalement contraint d'abandonner une éventuelle distinction que j'avais pourtant bien amorcée.

Concernant l'estimation des fréquences de curares employés, comme le mentionne la littérature, il s'agit d'une difficulté non négligeable constatée également dans ce travail. L'estimation fournie à partir des ampoules n'est pas des plus précises. En effet un patient peut tout à fait recevoir plusieurs ampoules selon besoin, tout comme certaines ampoules peuvent être commandées pour finalement ne pas être employées.

La façon de restrancrire les résultats des tests cutanés a également été un point difficile. Il faut en effet tenir compte de la notion de faux positifs, du potentiel irritatif de certaines concentrations testées et bien d'autres éléments relativement fins à interpréter. Cela m'a demandé un travail important afin d'éviter des biais d'interprétation et ainsi garantir le plus d'objectivité possible dans la discussion de ce travail. Toutes ces notions étant en effet assez difficiles à traduire dans les lettres de sorties et les bilans cutanés, il n'est pas simple non plus de trouver des meilleures techniques de retranscription sans risquer de perdre certaines données et générer de fait des biais d'interprétation. Je constate également que l'on est assez démuni en terme de prévention pharmacologique pour l'anaphylaxie peropératoire. En effet parmi les techniques citées plus haut, une seule fonctionne vraiment et les autres ne sont qu'à des stades expérimentaux.

Finalement ma dernière critique, la plus essentielle, concerne l'utilité de ces bilans. Ce travail

constitue une étude de cohorte purement rétrospective et observationnelle. Aucun patient n'a été contacté pour savoir si ces bilans pratiqués avaient permis ou non l'éviction de réactions ultérieures. Cependant quand j'observe mes résultats et les confronte à la littérature, je ne peux que penser que ces bilans sont essentiels, non seulement pour les patients, en vue d'objectifs de prévention secondaire et pour fournir des éléments de screening des populations à risque, mais également pour les médecins, afin de mieux comprendre un problème encore méconnu, l'anaphylaxie peropératoire.

En résumé, Le rôle de ces bilans cutanés est donc primordial puisqu'il permet de dresser un état actuel de la situation mais également de mettre en lumière certains points à améliorer et d'autres à maintenir tels quels. On constate que les résultats obtenus ne sont pas opposés à ceux de la littérature. En ce sens, les bilans du CHUV sont plutôt bien réalisés. Ainsi, ce travail ne pourrait être qu'un « point de départ » pour un autre projet, à savoir analyser et développer la prévention secondaire de l'anaphylaxie peropératoire, défi future et multidisciplinaire pour l'allergologie, l'anesthésie et la chirurgie.

Les derniers mots de ce travail seront des remerciements pour les personnes suivantes :

- Monsieur le Professeur François Spertini, mon tuteur, que je remercie vivement pour sa disponibilité, son aide, ses conseils avisés et sa patience.
- Monsieur Jean-Christophe Devaud, pharmacien responsable de l'unité de logistique pharmaceutique du CHUV, pour ses précieux renseignements et données fournis dans les meilleurs délais.
- Madame la Doctoresse Annette Leimgruber, MER, experte, pour son aide lors de la rédaction du protocole de ce travail et pour la relecture finale.

# 6) Signatures:

Lausanne, le 11 décembre 2016, lu et approuvé par :

 le tuteur : Monsieur le Professeur François Spertini, Médecin Chef, Service d'immunologie et allergie, CHUV

F. Du fun.

Heimpuber

l'experte : Madame la Doctoresse Annette Leimgruber, Médecin Agréée, MER, Service d'immunologie et allergie, CHUV