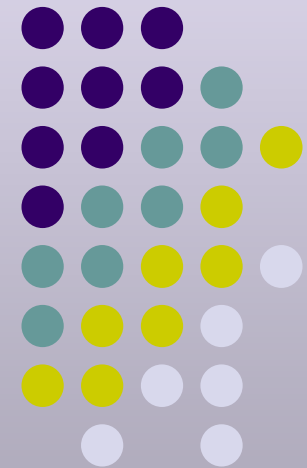


Exploration d'un choc anaphylactique per-opératoire

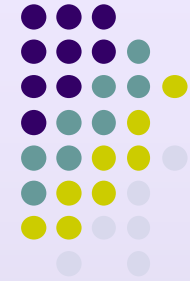
Chantal KARILA

***Service de pneumologie et allergologie pédiatriques
Necker-Enfants malades***



Nov.2010 - CP²A

Choc anaphylactique per-opératoire



Anaphylaxie = réaction d'hypersensibilité systémique, sévère, dont le mécanisme sous jacent peut être immunologique ou non

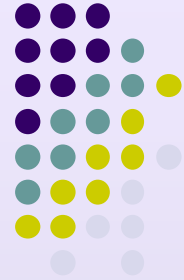
Objectif

- Repérer l'allergie à un anesthésique pour éviter la récurrence

Son exploration est bien codifiée

- Données du GERAP et de la pharmacovigilance
- Recommandations pour la pratique clinique (RPC) 2001 – Actualisation 2011

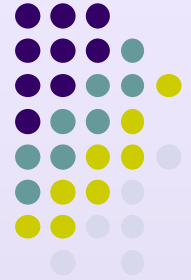
Réalité du risque allergique en anesthésie ?



- Incidence des réactions d'hypersensibilité allergique immédiate
1/13 000 anesthésies en France (1996)
Mortalité de 3 à 9% selon les pays
Morbidity = les séquelles anoxiques

Augmentation de 50% de l'incidence par une exploration systématique des réactions per anesthésiques [Malinovsky 2008]
- 9^{ème} enquête du GERAP en France (2005-2007)
 - 1255 patients / 40 centres / adultes et enfants
 - 64% de réactions IgE-médiées
 - Environ 5% de réactions chez les enfants <10 ans
 - < 10% de réactions chez les enfants de 10-19 ans
- Allergie aux anesthésiques locaux exceptionnelle
- Pas d'allergie aux anesthésiques halogénés

Les médicaments responsables



- Les Curares : 48% des réactions
 - Le suxaméthonium (Célocurine^R) +++
 - Augmentation du nombre de décès
 - Chiffres qui prennent en compte les taux de ventes des différents curares
- Le Latex : 20,3% des réactions
- Les ATB : 17,9% des réactions
- Autres
 - Colorants (bleu patenté) 4,3%
 - Colloïdes (toujours la gélatine)
 - Morphiniques (validité des tests?)

Chez l'enfant



Dans la population générale, les réactions per-anesthésiques de l'enfant sont **exceptionnelles**

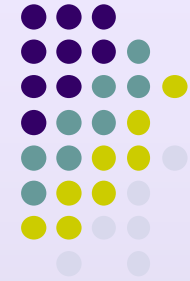
Le latex en est la 1^{ère} cause

0,13% (1 enfant /1523) de réactions per anesthésiques [Meric 1999]

2 études

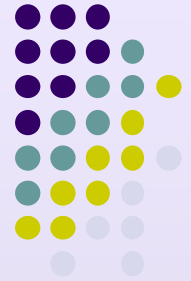
- Prospective (21 réactions/162 551 anesthésies) – [Murat 1993 – France]
 - Incidence de 1 cas/7 741 anesthésies
 - Latex 1 cas/10 159 (76% cas)
 - Curares 1 cas/81 275 anesthésies
- Rétrospective (51 réactions IgE médiées/ 68 enfants / 64 800 anesthésies) – [Karila 2005]
 - Incidence de 1/1 200 cas (surestimation : 33/68 enfants adressés par d'autres centres, où le nombre d'anesthésies totales n'était pas connu)
 - Latex 27% (multi-opérés)
 - Curares 62%

Le latex : toujours un problème !



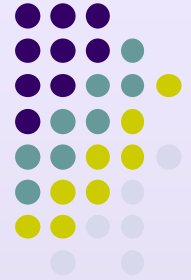
- Chiffres trop élevés malgré de très nombreuses recommandations
 - Les multi-opérés, spina-bifida et malformations digestives ou urogénitales
 - La sensibilisation au latex augmente avec le nombre de chirurgies [Cremer 2007]
 - 68 enfants explorés sur 2 années successives : 26 et 40% de sensibilisation au latex. Progression dynamique de la sensibilisation au latex avec la répétition des contacts [Mazon 2000]
 - La population générale – Prévalence de la sensibilisation au latex corrélée au nombre de chirurgies
 - 1 263 enfants - Dès la 1^{ère} chirurgie, le risque de sensibilisation au latex est multiplié par 13, les chirurgies suivantes ne majorent pas beaucoup ce risque. 2% de séroconversion avec la répétition des chirurgies [Houribane 2002]
 - La chirurgie/contact précoce (1^{ère} année de vie) est un facteur de risque de sensibilisation au latex [Nakaruma 2000]

Le latex : toujours un problème !



Mesures prophylactiques efficaces ++++

- Efficacité de la prévention primaire [*Cremer 2002*]
- Après suppression du latex dès la naissance chez les spina bifida, la sensibilisation est passée de 26,7 à 4,5% [*Nieto 2002*]
- Après éviction stricte du latex dans un hôpital pédiatrique : aucune réaction imputable au latex sur 25 000 anesthésies en 5 ans [*de Queiroz 2009*]

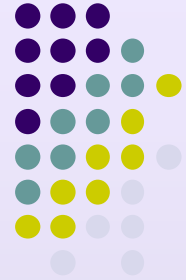


**Qui,
quand
et comment**

**adresser un enfant suspect
d'allergie per anesthésique ?**

Qui ?

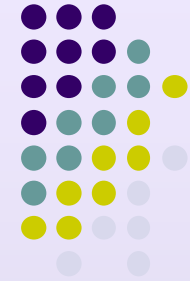
Place du bilan prédictif ?



- Réaction antérieure lors d'une anesthésie générale OUI
(Seuls les médicaments utilisés pendant l'anesthésie sont testés)
- Population générale NON
- Atopie NON
- Allergie médicamenteuse isolée NON
- Latex OUI
 - « Patients ayant présenté des manifestations cliniques d'allergie lors d'une exposition au latex
 - Enfants multi-opérés, en raison de la fréquence importante de la sensibilisation au latex et de l'incidence élevée de réactions d'hypersensibilité immédiate au latex chez ces patients
 - Patients ayant présenté des manifestations cliniques à l'ingestion d'avocat, kiwi, banane, châtaigne, sarrasin, etc., ou lors d'exposition au *Ficus benjamina* en raison de la fréquence élevée de sensibilisation croisée entre ces aliments ou plantes et le latex »

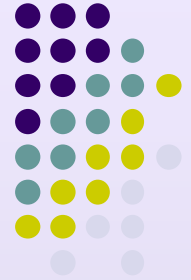
(RPC 2011)

Qui ? Pourquoi explorer ?



- Ne pas qualifier abusivement d'allergique un enfant !!
 - Risque à un éventuel changement de technique anesthésique...
- Identifier l'agent responsable et protéger les futures anesthésies
- Distinguer une réaction immunologique allergique d'un effet adverse de l'acte/médicament
 - Bronchospasme à l'intubation
 - Réaction d'histaminolibération non spécifique
 - Accidents souvent moins sévères, favorisés par l'atopie, la rapidité d'injection, l'hyper-osmolarité du médicament
 - Tracrium[®], Mivacron[®], Vancomycine, opiacés, Propofol et Thiopental à fortes concentrations
 - Autres
 - Activation de la voie alterne du complément (protamine, dextrans, produits de contraste iodés)
 - Vagal...

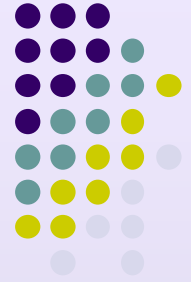
Comment faire le diagnostic ?



1ÈRE ÉVIDENCE

Clinique
(délai entre début des
symptômes et le
contact avec l'allergène)

1^{ère} évidence - Clinique



Copie de la feuille d'anesthésie +++

- Classification de Ring et Messmer

Marqueurs de gravité d'une réaction :

- Précocité
- Absence inaugurale de signes cutanés
- Bradycardie rapide après la tachycardie initiale

Signes respiratoires très souvent présents chez l'enfant

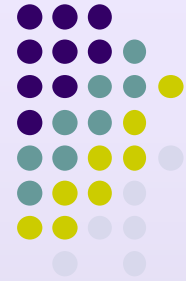
Les réactions sévères sont le plus souvent IgE-médiées

- Chronologie d'introduction des médicaments ++

Les symptômes peuvent apparaître immédiatement après l'injection ou jusqu'à plus d'1 heure pour le latex et les colorants (en cours d'anesthésie)

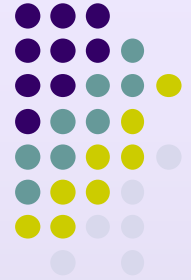
1^{ère} évidence - Clinique

Stades de sévérité des réactions per-anesthésiques



Stades	Ring et Messmer (1977) - RPC
1	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème
2	Atteinte multi-viscérale modérée : hypotension artérielle (chute systolique >30%), tachycardie (>30%), HRB (toux, difficulté ventilatoire), avec signes cutanéomuqueux
3	Atteinte multi-viscérale sévère menaçant la vie et nécessitant une thérapeutique spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes cutanés peuvent être absents ou retardés
4	Arrêt circulatoire et/ou respiratoire

Comment faire le diagnostic ?



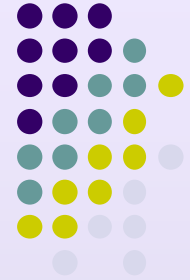
1ÈRE ÉVIDENCE

Clinique
(délai entre début des
symptômes et le
contact avec l'allergène)

2ÈME ÉVIDENCE

Histamine et au
minimum Tryptase
(immédiatement après la
réaction)

2^{ème} évidence - Biologie



Prélèvement immédiat (dès les manœuvres de réanimation effectuées)

Histamine plasmatique

Dosage RIA - Prélèvement de 5 min à 30-120 min

Taux > 9 nmol/l - Libération d'histamine non spécifique (basophile et mastocyte)

Taux > 6 nmol/l suspect

Tryptase plasmatique

Dosage UniCAP

Mesures d'autant plus précoces (15-30 min) que la réaction est moins sévère (grades 1-2 – tryptase souvent normale)

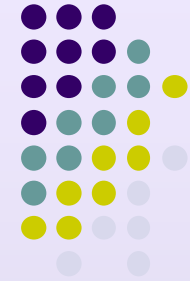
De 30 min à 2h si grades 3-4 (tryptase élevée)

Taux > 12 µg/l - Dégranulation des seuls mastocytes (tissulaires)

Taux > 25 µg/l - Mécanisme immunologique, le plus souvent IgE-médiée

Valeur de base à mesurer à distance de la réaction (x 2)

2^{ème} évidence - Biologie



Dosage des IgE spécifiques

- Ammoniums quaternaires des curares

Deux techniques RIA :

- SAQ-RIA (*Guéant 91*)
- PAPPC-RIA (*Guilloux 92*)

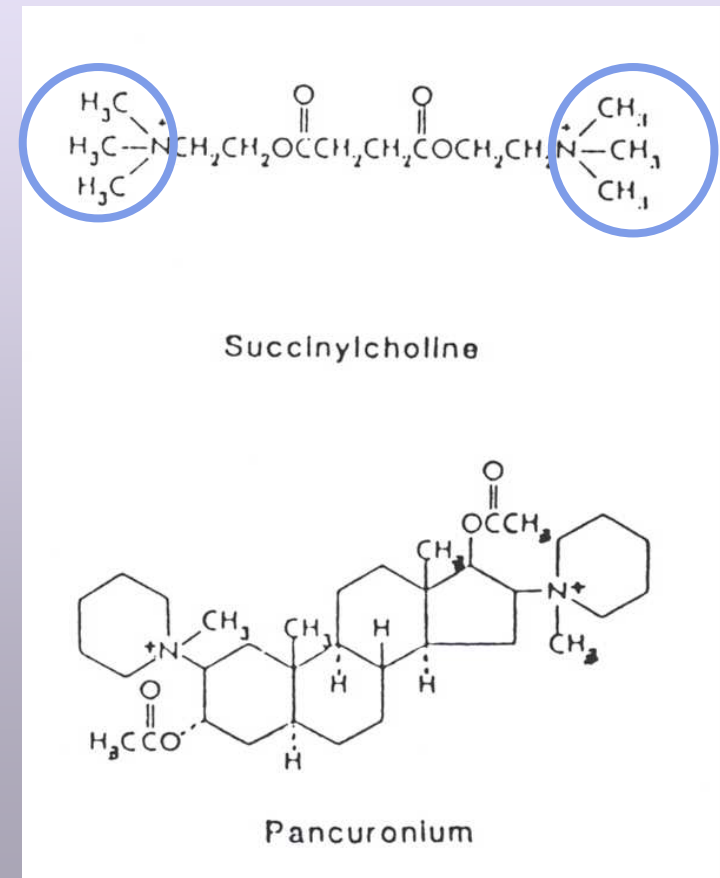
(Technique ImmunoCAP 260^R non complètement validée)

Dosage des IgE spécifiques vis à vis des ions NH₄⁺ :

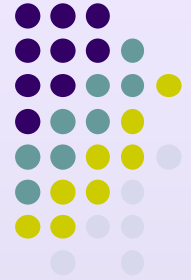
Positif si taux de fixation >2%

Epreuve d'inhibition avec le ou les curares suspectés : positif si taux d'inhibition >10%

Sensibilité et spécificité moindres que les tests cutanés



2^{ème} évidence - Biologie

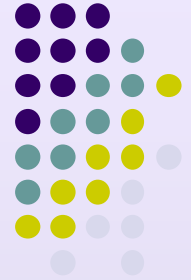


Dosage des IgE spécifiques

- Thiopental
- Latex
- Chlorhexidine
- Certaines β -lactamines

Ces dosages peuvent être fait à distance
(au moment du bilan allergologique)

Comment faire le diagnostic ?



1ÈRE ÉVIDENCE

Clinique
(délai entre début des
symptômes et le
contact avec l'allergène)

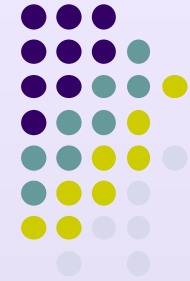
2ÈME ÉVIDENCE

Histamine et au
minimum Tryptase
(immédiatement après la
réaction)

3ÈME ÉVIDENCE

Tests cutanés
(4-6 semaines après la
réaction)

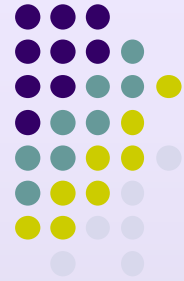
3^{ème} évidence - Tests cutanés



- « Les tests cutanés sont pratiqués et ne peuvent être interprétés qu'en fonction des renseignements cliniques chronologiques et détaillés fournis par l'anesthésiste, idéalement accompagnés d'une copie de la feuille d'anesthésie et de la feuille de salle de surveillance post-interventionnelle, ainsi que du résultat des dosages de tryptase et d'histamine pratiqués au décours de la réaction» (RPC 2011)
- Délai de 6 semaines (sauf urgence)

Tests cutanés

Les agents suspectés, avant et pendant l'anesthésie



Fonction de la feuille d'anesthésie +++

Prémédication

- Hypnovel
- Tranxène
- (Atarax)

Antibiotiques

Latex

Substituts du plasma

- Gélatines (Plasmion)
- Amidons (Elohes, Hesténil)

Curares

- Célocurine
- Norcuron
- Pavulon
- Esméron
- Tracrium
- Mivacron
- Nimbex

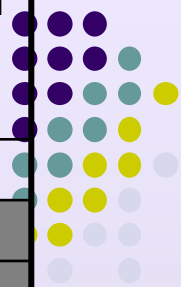
Anesthésiques généraux

- Nesdonal
- Diprivan
- Kétalar

Morphiniques

- Fentanyl
- Rapifen
- Sufenta

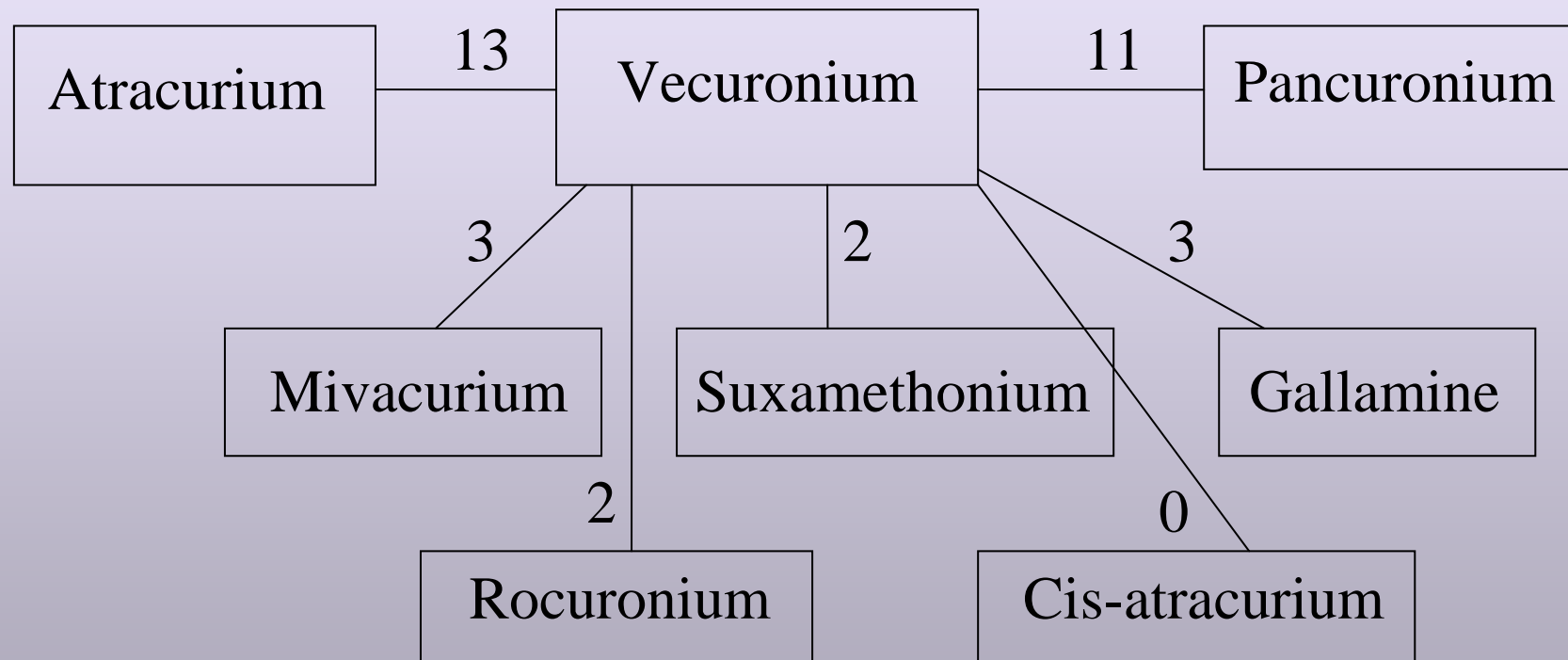
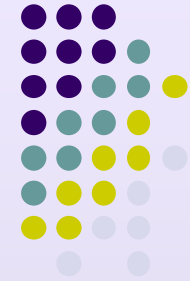
(Anesthésiques locaux)



<i>Tests cutanés</i>		C (mg/ml)	Prick-tests (mm)	IDR	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻¹
Témoins			T- et T+	T+ (sérum physio)				
Curares	Suxaméthonium	50	1/5					
	Rocuronium	10						
	Mivacurium	2	(10 ⁻¹)					
	Cis-atracurium	2						
	Vécuronium	4						
	Pancuronium	2						
	Atracurium	10	(10 ⁻¹)					
Anesth. généraux	Thiopental							
	Diprivan							
	Kétamine							
Opiacés	Fentanyl							
	Alfentanyl							
	Sufentanil							
Anxiolytiques	Midazolam							
	Clorazepate diK+							
Substituts plasma	Eholes (amidon)							
	Plasmion (gélatine)							
Latex	2 extraits							

Tests cutanés

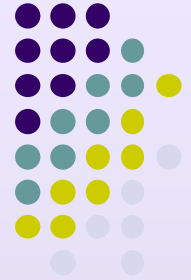
Réactivité croisée entre curares



Réactivité croisée, évaluée par les tests cutanés

Chez 30 des enfants ayant présentés une réaction allergique à un curare
(*Karila 2005*)

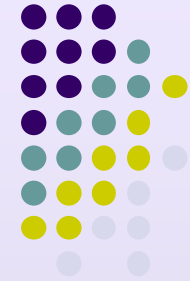
Bilan allergologique



Si nécessaire, test de provocation pour :

- les anesthésiques locaux,
- le latex
- et les ATB

Comment faire le diagnostic ?



1ÈRE ÉVIDENCE

Clinique
(délai entre début des
symptômes et le
contact avec l'allergène)

Cohérence

3ÈME ÉVIDENCE

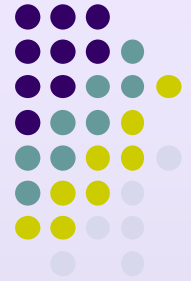
Histamine et au
minimum
Tryptase
(immédiatement après la
réaction)

2ÈME ÉVIDENCE

Tests cutanés
(4-6 semaines après la
réaction)

Identification du mécanisme, de l'anesthésique responsable
Conseils pour les prochaines anesthésies

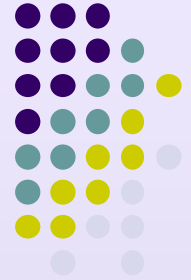
Ainsi,



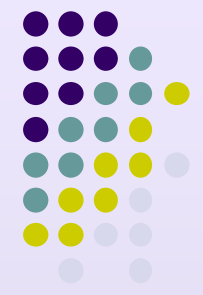
- Une anaphylaxie rapidement après l'induction, avec tryptase-histamine élevées et tests cutanés positifs est une réaction allergique
 - Eviction du médicament responsable. Choix d'un curare alternatif
- Ou une réaction moins sévère, avec histamine augmentée ou non, tryptase négative (sauf si mastocytose), mais tests cutanés négatifs
 - Histaminolibération. Eviter les injections rapides, les médicaments histaminolibérateurs, ...

Rôle du médecin anesthésiste

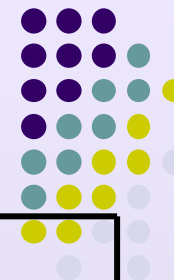
Conclusion



- La faisabilité des bilans d'allergo-anesthésie
 - justifie la pratique systématique de ces bilans en cas de réaction adverse per-anesthésie
 - Et leur utilité dans la prise en charge ultérieure
- Les RPC 2001-2011 devraient améliorer et uniformiser le suivi. Leur diffusion devrait être plus large
- Amélioration de la prise en charge des enfants multi-opérés par l'éviction préventive du latex

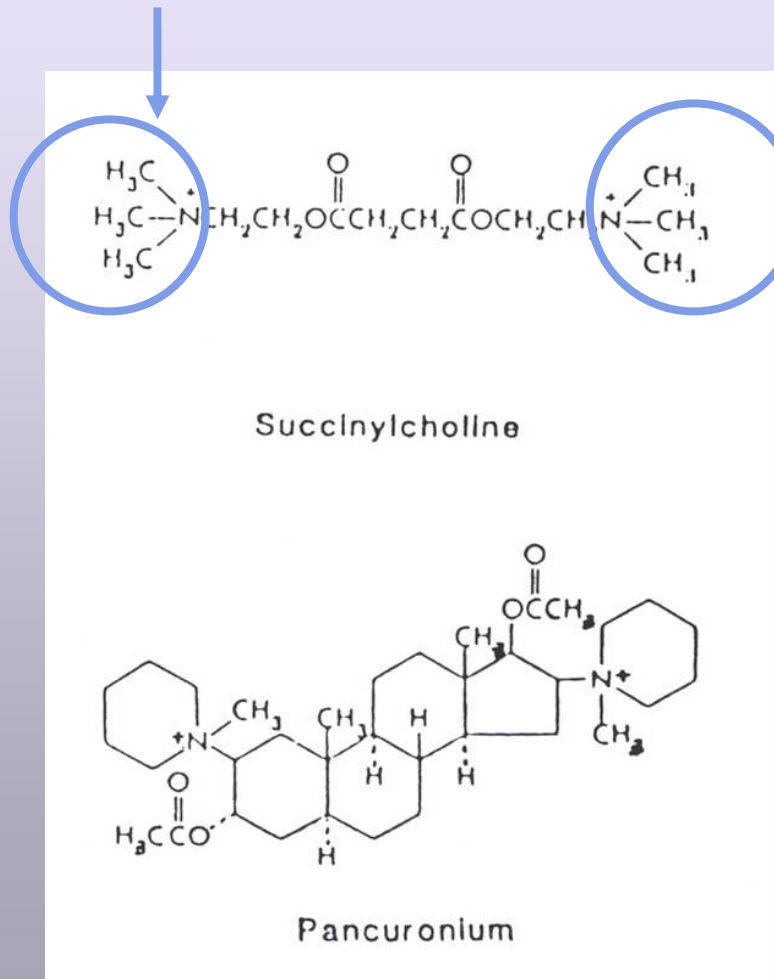
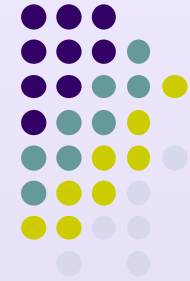


Les familles de curares



DCI	Nom
<i>Les amino stéroïdiens</i>	
pancuronium	pavulon
vecuronium	norcuron
<u>rocuronium</u>	<u>esméron</u>
<i>Les benzyloquinolones</i>	
mivacurium	mivacron
cis-atracurium	nimbex
atracurium	tracrium
Le <u>suxamethonium</u> <i>(succinylcholine)</i>	<i>célocurine</i>

La molécule de curare



-Epitope:

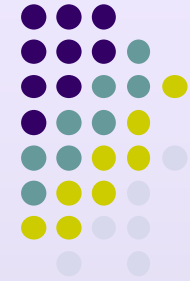
Ion ammonium quaternaire NH_4^+

- Divalence (2 épitopes NH_4^+)

- Longueur de la chaîne (6-11.6 Å)
entre 2 NH_4^+

- Rigidité / Flexibilité de la chaîne

3^{ème} évidence - Tests cutanés

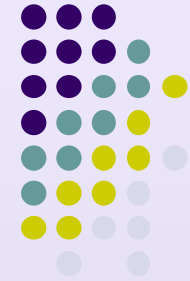


- « En cas de réaction d'hypersensibilité survenant plus de 24 heures après l'anesthésie, il est recommandé de réaliser des tests épicutanés (patch tests) à lecture retardée (≥ 48 heures), notamment en cas de symptôme cutané à type d'eczéma.

Les allergènes concernés sont les antibiotiques, les produits de contraste iodés et les allergènes de contact (métaux, caoutchouc, colorants, antiseptiques) »

(RPC 2011)

Les anesthésiques locaux



- ❑ < 0,6% des réactions per-anesthésiques
- ❑ 2 à 3% de réactions au cours des anesthésies locales

- ❑ La majorité des réactions sont non allergiques
 - vagales
 - hyperventilation (paresthésies)
 - toxiques (vasoconstricteurs ou AL)

- ❑ Les réactions allergiques sont dues aux :
 - Sulfites (AL adrénalinés)
 - Parabens
 - Latex

- ❑ 2 familles
 - Les esters (procaïne)
 - Les amides (lignocaïne). Pas d'allergie croisée entre amides ou avec les esters

- ❑ Tests cutanés
 - Prick pur
 - IDR 10^{-2} et $^{-1}$
 - Puis test de provocation : 0.5 à 1 ml en sous-cutanée (AL sans adrénaline)