HAL
open science

Réactions d'hypersensibilité immédiate en anesthésie : épidémiologie et risques environnementaux

Siwei Dong

To cite this version:

Siwei Dong. Réactions d'hypersensibilité immédiate en anesthésie : épidémiologie et risques environnementaux. Médecine humaine et pathologie. Université de Lorraine, 2012. Français. NNT : 2012LORR0171 . tel-01749355

HAL Id: tel-01749355

https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01749355v1

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE l'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : «Sciences de la Vie et de la Santé»

Par **Siwei DONG**

Réactions d'hypersensibilité immédiate en anesthésie : Epidémiologie et risques environnementaux

Le 14 Décembre 2012

Membres du jury :

Rapporteurs :

Sylvie CHOLLET-MARTIN	Professeur des Universités-PH, Hôpital Bichat, AP-HP, Paris
Annick STEIB	Professeur des Universités-PH, CHU de Strasbourg, Strasbourg

Examinateurs :

Jean-Louis GUÉANT	Professeur des Universités-PH, Université de Lorraine, Nancy.
Paul-Michel MERTES	Professeur des Universités-PH, Université de Lorraine, Nancy Directeur de thèse
Jean-Marc MALINOVSKY	Professeur des Universités-PH, CHU de Reims, Reims

---

UMR INSERM 961 - Risque cardiovasculaire, rigidité-fibrose et hypercoagulabilité,

UMR INSERM 954 - Nutrition génétique et exposition aux risques environnementaux,

Faculté de Médecine - BP 184, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy

Remerciements

Au terme de ce travail, je tiens avant tout à adresser mes remerciements les plus chaleureux à tous ceux qui m'ont aidée au cours de sa réalisation.

Je tiens tout d'abord à manifester ma gratitude à Monsieur le Professeur Paul-Michel MERTES, mon directeur de thèse, pour avoir dirigé ces recherches. Je lui suis très reconnaissante pour sa confiance, ses remarques, son soutien. Sa grande disponibilité a permis un suivi permanent du déroulement des travaux. Ses conseils et ses critiques m'ont permis d'avancer et d'apprendre…

Je tiens à remercier très sincèrement Monsieur le Professeur Jean-Louis GUEANT, directeur de l'unité INSERM U954, nutrition-génétique et exposition aux risques environnementaux, pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire et co-dirigé ce travail, pour m'avoir fait bénéficier de ses compétences, et pour la confiance qu'il m'a témoignée de la thèse.

J'exprime ma gratitude et mon profond respect à Madame le professeur Sylvie CHOLLET-MARTIN, et à Madame le professeur Annick STEIB pour avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse, ainsi qu'à Monsieur le Professeur Jean-Marc MALINOVSKY, qui a accepté de siéger dans le jury de cette thèse.

Je remercie, pour leur participation indispensable et pour leur aide et précieux conseils ainsi que leur gentillesses et leurs encouragements au cours de ma thèse, Madame le professeur Rosa-Maria GUEANT-RODRIGUEZ, Dovi Stéphanie ACOUETEY et Thomas REMEN.

Je tiens à remercier le personnel du laboratoire: Ferechteh AMOGHLY et Catherine MASSON, pour m'avoir initié à des techniques et avoir pris le temps de m'aider et de m'expliquer.

A tous mes amis chinois pour leur amitié et leur soutien moral, en particulier: Min CHEN, Feng ZHENG, Yufeng YUAN, Wei HUA, Feng CHEN, Rui XU, Congqing JIANG, Jianjuan KE, Gaili CHEN, Lu PENG...

A toute ma famille qui a, depuis toujours, su me donner confiance pour me faire avancer. Merci pour vos encouragements inconditionnels et pour votre intérêt pour mon travail.

TABLE DE MATIERES

TABLE DE MATIERES **1**

LISTE DES ABREVIATION **6**

AVANT-PROPOS **9**

Chapitre I Aspects épidémiologiques des réactions d'hypersensibilité immédiate en anesthésie **11**

I. Nomenclature sur les réactions d'hypersensibilité **12**

I.1 Nomenclature classique **13**

I.2 Nomenclature révisée par L'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) **13**

II. Mécanismes physiopathologiques et cellulaires des réactions d'hypersensibilité immédiate en anesthésie **15**

II.1 Mécanismes physiopathologiques **15**

II.1.1 Allergie 15

II.1.2 Histamino-libération non spécifique 18

II.1.3 Autres mécanismes 19

II. 2 Mécanismes cellulaires et médiateurs impliqués **20**

II.2.1 Caractéristiques cytologiques 20

II. 2.1.1 Mastocyte et basophile 20

II. 2.1.2 Neutrophile 21

II.2.2 La sensibilisation et le système IgE 22

II.2.3 La dégranulation 24

II.2.4 Médiateurs impliqués 24

III. Epidémiologie des réactions d'hypersensibilité immédiate en anesthésie **27**

III.1 Incidence **27**

III.2 Substances en causes **29**

III.2.1 Curares 31

III.2.2 Latex 31

III.2.3 Autre substances 32

III.3 Formes cliniques **32**

II.3.1 Manifestations cutanéo-muqueuses 33

II.3.2 Signes respiratoires 33
II.3.3 Signes cardiovasculaires 34
II.3.4 Autres signes 35
II.3.5 Evolution 35
III.4 Symptomatologie clinique: La classification de Ring et Messmer 36
IV. Diagnostic et prévention 39
IV.1 Diagnostic biologique 39
IV.1.1 Bilan immédiat 39
IV.1.1.1 Tryptase 40
IV.1.1.2 Histamine 40
IV.1.1.3 IgE spécifiques 40
IV.1.2 Bilan secondaire 42
IV.1.2.1 Tests cutanés 42
IV.1.2.2 Autres tests 43
IV.1.2.3 Tests de provocation 44
IV.2 Prévention 45
IV.2.1 Prévention primaire d'une sensibilisation 45
IV.2.2 Prévention secondaire chez les sujets sensibilisés 45
IV.2.3 Prémédication 46
V. Etude personnelle : Réactions d'hypersensibilité peranesthésiques en France. Neuvième enquête multicentrique. (Janvier 2005 – Décembre 2007) 47
V. 1 Objectifs de l'étude 47
V. 2 Publication 49
V. 3 Résultats et synthèse de la publication
Chapitre II Aspects facteurs environnementaux impliqués dans l'induction des réactions d'hypersensibilité aux curares 63
I. Réaction d'hypersensibilité aux curares 64
I.1 L'épitope impliqué dans la réaction d'hypersensibilité 66
I.2 L'exposition préalable à un curare 66
I.3 Facteurs environnementaux susceptibles impliqués 66

I.3.1 Age 66
I.3.2 Sexe et professions à dominance féminine 67
I.3.3 Atopie 67
I.3.4 L'hypothèse de la pholcodine 68
I.3.5 Protéines Rhésus des mammifères et transporteur d'ammonium 70
II. Etude ABCD (Asthme en Boulangerie et Coiffure Débutant) 71
II.1 Critères d'inclusion et de non inclusion 71
II.2 Constitution de la population cible 72
II.3 Visites médicales 75
II.3.1 Questionnaire médical et examen clinique 75
II.3.2 Mesure du CO et du NO exhalé 77
II.3.3 Spirométrie et test de réversibilité bronchique au salbutamol 77
II.3.4 Questionnaire d'exposition 77
II.3.5 Prélèvements sanguins 78
II.3.6 Monitorage du débit de pointe 78
II.4 Diagnostic de l'AP 79
II.5 Variables d'intérêt 82
II.5.1 Statut atopique 82
II.5.2 IgE spécifique anti-curare 82
II.5.3 Questionnaire alimentaire et statut métabolique 82
II.5.4 Etude des polymorphismes 83
III. Etude personnelle : La prévalence d'IgE spécifique anti-curare chez les coiffeures et boulangers: risques professionnels et environnementaux des réactions d'hypersensibilité aux curares 84
III.1 Objectifs de l'étude 84
III. 2 Publication 86
III. 3 Résultats et synthèse de la publication 105
III.3.1 Description de la population 105
III.3.2 IgE spécifique anti-curare et IgE totale 106
III.3.3 Recherche des déterminants de la sensibilisation d'IgE spécifique anti-curare

par régression logistique :Analyses univariée et multivariée 109
III.3.4 Discussion et synthèse de la publication 111
CONCLUSION ET PERSPECTIVES 113
I. Synthèse et conclusion générale 114
I. 1 Synthèse générale 114
I. 2 Forces et limites de l'étude 115
I. 3 Conclusion générale 117
II. Perspectives 119
II. 1 Perspectives en recherche 119
II. 2 Perspectives en clinique 120
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 121
ANNEXES 137

LISTE DES ABREVIATION

ABCD	Asthme en boulangerie et coiffure débutant
AC	Anticorps
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANR	Agence nationale de la recherche
AP	Asthme professionnel
AS	Asymptomatiques
ATS	American thoracic society
BP	Boulangers-pâtissiers
CF	Coiffeurs
CFA	Centre de formation des apprentis
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIVD	Coagulation intra-vasculaire disséminées
CO	Carbon monoxide (Monoxyde de carbone)
CVF	Capacité vitale forcée
DEP	Débit expiratoire de pointe
EAACI	European academy of allergy and clinical immunology (Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique)
EFR	Epreuve fonctionnelle respiratoire
EGEA	Etude épidémiologique sur les facteurs génétiques et environnementaux dans l'asthme
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide (Fraction exhalée du monoxyde d'azote)
GERAP	Groupe d'études des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
NO	Nitric oxide (Monoxyde d'azote)
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PAF	Platelet activating factor

PAPPC-RIA	P-aminophenylphosphoryl-choline radioimmunoassay
PGD	Prostaglandine
RPC	Recommandations pour la pratique clinique
QAS-RIA	Quaternary ammonium sepharose radioimmunoassay
SFAIC	Société française d'allergologie et d'immunologie clinique
SFAR	Société française d'anesthésie et de réanimation
SR	Signes respiratoires
TXA	Thromboxane
VEMS	Volume expiratoire maximal en 1 seconde

AVANT-PROPOS

Les réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester par une simple tache d'eczéma sur la peau, des problèmes gastro-intestinaux et respiratoires et aller jusqu'à un choc anaphylactique mortel. Elles sont considérées comme étant la quatrième maladie dans le monde des maladies chroniques par l'OMS après le cancer, les pathologies cardiovasculaires et le sida, et constituent un veritable problème de santé publique en raison de leur prévalence et de leurs conséquences sur la qualité de vie. Elles sont surtout fréquentes chez l'enfant et l'adulte jeune, mais toutes les tranches d'âge sont concernées, avec des variations selon les pays et l'âge.

Les réactions d'hypersensibilité constituent un sujet de grande ampleur. L'étude fondamentale de la réponse allergique est en effet celle de l'ensemble du système immunitaire. Les mécanismes qui représentent la physiopathologie des maladies allergiques ne peuvent être compris et analysés que s'ils sont éclairés par la connaissance des bases fondamentales de la régulation de la réponse immunitaire. Nous avons choisi de délimiter notre étude aux réactions d'hypersensibilité immédiates survenant au cours de l'anesthésie, et surtout aux curares car il nous semblait souligner le rôle important de l'anesthésiste en matière d'information, de conseils et d'éducation des patients.

Notre travail se divise en deux parties. La première est l'épidémiologies des réactions d'hypersensibilité immédiates peranesthésique correspondant au suivi du registre français (GERAP). Cette surveillance épidémiologique régulière permet tout à la fois d'évaluer le potentiel allergisant des substances utilisées en anesthésie, parallèlement à l'évolution des pratiques, de définir les expressions cliniques, de tenter d'identifier les facteurs et les groupes à risque et de définir la démarche diagnostique à suivre en cas de réaction, ainsi que la stratégie à adopter pour les anesthésies ultérieures. La deuxième partie présente un travail sur l'étude des facteurs de risques environnementaux liés à l'exposition à des ammoniums quaternaires en comparant les apprentis de la coiffure et les apprentis de la pâtisserie et de la boulangerie (étude de la cohorte ABCD financée par un projet ANR), avec un groupe contrôle de même âge et non exposé de manière professionnelle.

Chapitre I
Aspects épidémiologiques des réactions d'hypersensibilité immédiate en anesthésie

I. Nomenclature sur les réactions d'hypersensibilité

I. 1 Nomenclature classique

Les réactions d'hypersensibilité sont des réactions anormales du système immunitaire contre certains antigènes. Elles peuvent être du type "immédiate", le plus souvent dépendante des immunoglobulines E (IgE), mais peuvent faire intervenir d'autres facteurs de l'immunité en cas de réactions dites "retardées". La nomenclature classique d'hypersensibilité proposée par Robert Coombs et Philip Gell (Coombs and Gell 1963) jusqu'à présent utilisée, est désormais dépassée aux vues de nos connaissances immunologiques sur les cellules dendritiques, les lymphocytes T auxiliaires et T régulateurs, les anticorps, cytokines et chimiokines :

L'hypersensibilité de type I regroupe les réactions immunologiques dues à des anticorps (Ac) de classe IgE développés lors d'un second contact avec l'antigène. Elle est aussi appelée anaphylaxie. Les réactions apparaissent immédiatement après l'introduction de l'antigène, ou allergène, et sont dues à l'activation des basophiles et des mastocytes.

L'hypersensibilité de type II correspond aux réactions de lyse cellulaire sous l'action d'anticorps spécifiques, avec ou sans intervention du complément (anémie hémolytique auto-immune, thrombocytopénie, neutropénie..). Cette réaction semi-retardée est due à l'action des IgG éventuellement associés à des IgM et IgA. Ces anticorps sont dirigés contre un antigène naturel ou exogène fixé à la surface d'une cellule ou d'un tissu. La réaction se manifeste 4 à 8h après l'ingestion. Elle est aussi appelée réaction cytotoxique.

L'hypersensibilité de type III est médiée par les IgG circulants, ou des complexes immuns circulants qui sont des complexes antigènes-anticorps. Elle est aussi dite hypersensibilité à complexes immuns. Cette réaction est elle aussi semi-retardée puisque les symptômes se déclarent de

4 à 6 heures après l'ingestion. La maladie d'Arthus, les vascularites, l'endocardite infectieuse en sont des exemples.

L'hypersensibilité de type IV fait agir l'immunité cellulaire (les lymphocytes). Çà se manifestant 1 à 3 jours après l'ingestion, elle est aussi appelée hypersensibilité retardée. Les exemples cliniques sont nombreux (réaction à la tuberculine, rejet de greffe...).

I. 2 Nomenclature révisée par L'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI)

La nouvelle classification de l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (EAACI) (Johansson et al. 2001, Johansson et al. 2004) est basée sur les symptômes, et définit l'hypersensibilité comme : des symptômes ou des signes objectivement reproductibles, provoqués par l'exposition à un stimulus précis, à une dose tolérée par des sujets normaux. Ces symptômes font évoquer cliniquement l'allergie.

L'atopie est la tendance individuelle ou familiale à produire des IgE en réponse à de petites doses d'antigènes, en général de type protéique, et à développer un symptôme typique tel que l'asthme, la rhino-conjonctivite ou la dermatite.

L'allergie est une réaction d'hypersensibilité initiée par un mécanisme immunologique. Le médiateur peut être immunoglobulinique (IgE ou IgG) ou cellulaire (lymphocytes). Les allergies dépendantes des IgE sont les plus classiques : certains asthmes et rhinites, la plupart des allergies alimentaires, aussi aux venins d'hyménoptères, et certaines allergies médicamenteuses.

L'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité sévère, potentiellement mortelle, généralisée ou systémique. Elle se développe souvent graduellement : prurit pharyngé ou palmo-plantaire puis réaction d'organe, souvent bronchospasme sévère et hypotension artérielle voire choc, mais bronchospasme sévère ou hypotension artérielle ne sont pas obligatoires au diagnostic.

L'hypersensibilité doit être distinguée de l'hyperréactivité, qui est l'exagération de la réponse normale à un stimulus. L'hypersensibilité se divise, en fonction du mécanisme, en hypersensibilité allergique (mécanisme immunitaire) et en hypersensibilité non allergique (pseudo-allergiques ou anaphylactoïdes) en relation avec des mécanismes variés tels qu'une histamino-libération non spécifique, une activation du complément, du système kinine-kallikréine conduisant à une production excessive de bradykinine (Magnan et al. 2011) et, en fonction du délai d'apparition, en hypersensibilité immédiate ou hypersensibilité retardée.

II. Mécanismes physiopathologiques et cellulaires des réactions d'hypersensibilité immédiate en anesthésie

II. 1 Mécanismes physiopathologiques

Trois mécanismes sont essentiellement responsables des réactions d'hypersensibilité rencontrées en cours d'anesthésie : l'allergie (le plus souvent à IgE, voire à IgG), l'histamino-libération non spécifique et l'activation du complément.

II. 1. 1 Allergie

Classiquement, à l'occasion d'un premier contact (contact préparant), l'allergène incriminé est internalisé par les cellules dites présentatrices d'antigènes, en particulier par les cellules dendritiques. Des fragments de cette molécule, associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II sont alors présentés par ces cellules spécialisées aux lymphocytes T. Cette présentation de l'antigène par les cellules dendritiques constitue une étape essentielle, permettant d'induire une réponse immunitaire spécifique par les lymphocytes T naïfs qui activeront à leur tour les lymphocytes B (Banchereau and Steinman 1998, Aubert et al. 2004). Dans le cas de l'anaphylaxie, les lymphocytes B activés sont responsables de la sécrétion d'anticorps solubles, habituellement des immunoglobulines de classe E (IgE), qui reconnaissent l'antigène natif. Ces IgE spécifiques se fixent sur des récepteurs dits de haute affinité (appelés FcεRI) situés sur la membrane des mastocytes et des basophiles, ainsi que sur des récepteurs de faible affinité (appelés FcεRII) situés à la surface des plaquettes et des éosinophiles. La phase de sensibilisation est silencieuse et dure habituellement 10 à 15 jours.

Un contact ultérieur avec l'antigène (contact déclenchant) entraîne la libération de médiateurs préformés et néoformés par le biais de la transduction d'un signal d'activation résultant du pontage

des complexes IgE-récepteurs par l'allergène (de Weck 1993, Baldo, Fisher and Pham 2009). Ce sont ces médiateurs qui sont responsables de la symptomatologie clinique observée. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité immédiate dite de type I de la classification de Gell et Coombs.

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

Ainsi, en ce qui concerne les curares, l'ion ammonium quaternaire ou l'amine tertiaire semble constituer tout ou une partie de l'épitope reconnu par les anticorps (Baldo and Fisher 1983b, Baldo et al. 2009). Ceci permet de comprendre la fréquence de la réactivité croisée entre les différents curares (Fisher 1980a, Leynadier and Dry 1991, Mertes et al. 2008a), la présence de ces deux radicaux étant nécessaire à leur action myorelaxante. Cette présence de deux épitopes (divalence) pourrait également expliquer en partie la fréquence des réactions anaphylactiques mettant en cause ces médicaments en facilitant le pontage de deux sites récepteurs à IgE liés aux mastocytes et aux basophiles conduisant ainsi à l'activation de ces cellules. Toutefois, cette réactivité croisée est inconstante (Laxenaire et al. 1995, Mertes et al. 2008a, Mertes, Alla and Laxenaire 2003a), pouvant intéresser des curares d'une même famille ou de familles différentes.

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer ces observations (Baldo et al. 2009). Il est possible que les structures reconnues par les sites récepteurs des IgE ne soient pas strictement identiques, impliquant par exemple les groupements phényl entourant l'ammonium quaternaire. L'affinité des anticorps pour le site récepteur peut également varier d'une substance à l'autre. La flexibilité de la molécule antigénique et la distance séparant les ions ammonium quaternaire peuvent également jouer un rôle, comme c'est le cas en ce qui concerne la succinylcholine. Enfin, il est à noter que dans près de 30 % des cas, la réaction anaphylactique peut survenir lors de la première administration d'un curare, suggérant une sensibilisation préalable par une substance différente possédant des épitopes communs avec celui-ci (Mertes et al. 2008a, Baldo et al. 2009, Johansson et al. 2009a, Florvaag et al. 2011b).

Dans le cas du latex, parmi les quelques 250 protéines contenues dans la sève d'Hevea brasiliensis, moins d'une cinquantaine serait allergisante, comme en témoignent leurs liaisons avec les IgE humaines. Plusieurs de ces protéines ont été reconnues comme allergènes majeurs ou mineurs (Palosuo 1997, Chen et al. 1997, Chen et al. 1998, Wagner et al. 1999, Johnson et al. 1999, Bohle et al. 2000, Seppala et al. 2000, Wagner et al. 2001, Ganglberger et al. 2001, Yeang 2004). Le développement des techniques de biologie moléculaire (Barre et al. 2009) telles que les techniques de microarray (Shreffler 2011) et l'utilisation d'allergènes recombinants sont à l'origine d'importants progrès dans l'identification du rôle de ces allergènes et dans l'étude des réactions croisées notamment avec certains fruits et végétaux (Lavaud et al. 1995, Sanchez-Monge et al. 1999, Santos and Van Ree 2011).

D'autres épitopes ont été incriminés dans la genèse de la sensibilisation à d'autres produits de l'anesthésie. Il s'agit des groupes pentyl et éthyl en position 5 sur le cycle pyrimidine du thiopental (Baldo, Fisher and Harle 1991) d'une part, des deux groupes isopropyl du propofol (Laxenaire et al. 1992), du radical méthyl fixé sur l'azote et du cycle hexenyl avec un groupement hydroxyle sur le carbone en position 6 pour la morphine d'autre part. Les réactions croisées avec les morphiniques pourraient être liées à la séquence cycle - aromatique - 3 atomes de carbone - azote porteur d'un radical méthyl retrouvée sur la morphine, la méthadone, la péthidine et le fentanyl (Fisher, Harle and Baldo 1991b).

Certaines des réactions croisées observées avec les anesthésiques locaux seraient en réalité liées à la présence commune de conservateurs dans les solutions d'anesthésiques tels que le méthylparaben, le paraben, le métabisulfite de sodium (Schwartz and Sher 1985). Ces conservateurs ont été éliminés des solutions utilisées à l'heure actuelle en anesthésie, à l'exception du métabisulfite de sodium dans les solutions adrénalinées, dont la responsabilité dans les réactions allergiques est exceptionelle. Des réactions croisées peuvent être également observées avec les anesthésiques locaux de type ester, elles correspondent en réalité à une sensibilisation à un métabolite antigénique commun l'acide para-amino-benzoïque (Ruzicka et al. 1987). Cela explique que le remplacement d'un ester par un autre ne soit pas possible alors que dans le cas des anesthésiques locaux de type amine, c'est la

molécule elle-même qui est responsable des réactions allergiques, autorisant le remplacement d'un anesthésique local par un autre dans ce groupe.

II. 1. 2 Histamino-libération non spécifique

Un grand nombre de molécules sont capables d'induire une libération d'histamine. Bien que la clinique ne permette pas de les différencier, ces réactions se distinguent des réactions allergiques, car elles ne sont pas liées à la présence d'anticorps spécifiques et même l'existence d'une exposition préalable au produit incriminé n'est pas nécessaire. Les médicaments responsables sont généralement des composés basiques, chargés positivement, qui induisent une libération d'histamine par action directe au niveau de la membrane des mastocytes et des basophiles (Findlay et al. 1981). La présence d'un terrain atopique, la vitesse d'injection du produit ou son hyperosmolarité faciliteraient cette libération (Scott et al. 1985, Genovese et al. 1996). Dans certains cas, une inhibition de la méthyltransférase, enzyme métabolisant normalement l'histamine, par certains médicaments tels que les curares (Harle, Baldo and Fisher 1985, Futo, Kupferberg and Moss 1990), pourrait jouer un rôle. La symptomatologie clinique accompagnant une histamino-libération non spécifique est généralement moins sévère que lors d'une réaction immunologique, car la libération d'histamine est habituellement moins massive et les autres médiateurs néoformés ne sont qu'exceptionnellement impliqués. Les produits les plus fréquemment incriminés sont représentés par les curares de la famille des benzylisoquinolines tels que l'atracurium et le mivacurium, alors que le cisatracurium serait quasiment dénué d'effet histamino-libérateur aux doses usuelles, ainsi que les opiacés (morphine, péthidine, codéïne, protamine) et certains antibiotiques tels que la vancomycine (Renz et al. 1998, Mertes and Laxenaire 2004a). Une histamino-libération peut également être observée en réponse à l'injection de fortes concentrations de thiopental (Lorenz and Doenicke 1985), ou de propofol (McHale and Konieczko 1992).

II. 1. 3 Autres mécanismes

Une activation du complément est parfois mise en cause. Le complément peut être activé par la voie alterne au niveau de C3 aboutissant à la production d'anaphylatoxines C3a et C5a, responsables des manifestations cliniques. L'activation par la voie classique peut être d'origine non immunologique ou immunologique par des complexes immuns comme cela a pu être décrit avec les dextrans ou la protamine (Best et al. 1983). La voie alterne, d'origine non immunologique, est incriminée dans la genèse de certaines réactions aux produits iodés de contraste (Lasser et al. 1980). L'activation du complément n'est pratiquement plus incriminée avec les produits anesthésiques actuels.

D'autres mécanismes, parfois très divers peuvent également être impliqués dans la genèse de certaines réactions d'hypersensibilité. Ainsi, l'épidémie de réactions d'hypersensibilité induite par l'administration d'héparine contaminée par de la chondroïtine hypersulfatée (Blossom et al. 2008) résulte d'une activation du complément, mais également du système kinine-kallicréine conduisant à une production excessive de bradykinine (Warkentin and Greinacher 2009, Adam et al. 2010). Enfin, une interaction entre certains médicaments et la régulation nerveuse des résistances des voies aériennes pourrait jouer un rôle dans la genèse de certaines manifestations respiratoires observées au cours de l'anesthésie. Ainsi, un blocage des récepteurs muscariniques préjonctionnels (M2), qui inhibe normalement l'augmentation des résistances des voies aériennes médiée par le nerf vague, déjà évoqué dans le cas du pancuronium et de l'atracurium (Naguib and Magboul 1998), pourrait peut-être expliquer les bronchospasmes récemment observés avec le rapacuronium (Jooste, Zhang and Emala 2005).

II. 2 Mécanismes cellulaires et médiateurs impliqués

II. 2. 1 Caractéristiques cytologiques

II. 2. 1. 1 Mastocyte et basophile

Les mastocytes sont issus de progéniteurs présents dans la moelle osseuse (Kitamura 1989, Galli 1990) qui vont migrer dans les tissus périphériques où ils termineront leur maturation. Ce sont des cellules granuleuses présentes aussi dans les tissus conjonctifs, qui se caractérise par la présence dans son cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs chimiques comme la sérotonine, l'histamine, la tryptase ou l'héparine. Normalement, les mastocytes parvenu à maturité ne sont pas présents dans la circulation. Les mastocytes ressemblent morphologiquement aux basophiles présents dans la circulation mais sont électivement rassemblés dans les tissus. On peut les trouver dans le derme, les poumons, l'intestin grêle, mais aussi dans le cœur (Marone et al. 1998, Shamji and Durham 2011, Price et al. 2012).

Les basophiles sont également issus de progéniteurs présents dans la moelle osseuse. Leur différenciation ainsi que la maturation se déroule dans la moelle, et, à l'état physiologique, seule la forme mature est retrouvée dans la circulation. Les basophiles sont les plus rares (0,5 à 1 %, et même 0 % chez certaines personnes) des granulocytes. Les inclusions cytoplasmiques contiennent de nombreuses molécules chimiques, et en particulier l'histamine et l'héparine (A la différence des mastocytes, elles ne contiennent pas de sérotonine). L'histamine et l'héparine servent à empêcher la coagulation dans les vaisseaux sanguins, mais aussi à augmenter la perméabilité des capillaires sanguins, ouvrant ainsi la voie à la diapédèse.

Ces deux types de cellules ont pour caractéristiques communes de posséder des granules intra-cytoplasmiques contenant des médiateurs préformés et des récepteurs membranaires de haute affinité de type FcεRI pour le fragment Fcε des IgE. Ces récepteurs possèdent une structure tétramérique formée de 4 sous-unités protéiques α, β, et deux γ réunies par un pont disulfure. Ils

interagissent avec la partie distale des chaînes lourdes des IgE. L'interaction est hautement spécifique et la constante d'affinité pour I'IgE est extrêmement élevée (environ 10^{10}/M) (Kinet 1989).

L'activation des mastocytes et des basophiles joue un rôle déterminant dans la physiopathologie des réactions d'hypersensibilité immédiate (Marone et al. 1993, Genovese et al. 1996, Mertes et al. 2010). Si les réactions d'histamino-libération non spécifique s'accompagnent essentiellement d'une libération d'histamine par les basophiles du patient, les réactions d'anaphylaxie entraînent la libération de médiateurs préformés stockés dans les granules intracytoplasmiques, et de médiateurs néoformés synthétisés et libérés en réponse à l'activation des mastocytes (Laroche et al. 1991, Genovese et al. 1996). Certaines manifestations cliniques particulières, et notamment l'atteinte cardiaque, pourraient être influencées par les variations du nombre de ces mastocytes au sein des différents tissus, ainsi que par les variations de leur contenu en de différents médiateurs (Marone et al. 1995, Genovese et al. 2010).

II. 2. 1. 2 Neutrophile

L'importance du rôle des polynucléaires neutrophiles, les récepteurs activateurs aux IgG (FcγR), les IgG et le PAF dans les modèles murins d'anaphylaxie, mais aussi potentiellement chez l'homme a récemment été mise en évidence récemment. (Jonsson et al. 2011). Ce modèle d'anaphylaxie est létal pour des souris sauvages, mais pas pour des souris n'exprimant pas de récepteurs activateurs pour les anticorps. En revanche, ni l'absence des FcεRI, ni celle des FcγRIIIA, ni même l'absence cumulée des deux récepteurs pour les IgE (FcεRI et FcεRII) et de trois récepteurs pour les IgG (FcγRI, FcγRIIB et FcγRIIIA) n'affecte la sévérité ou la mortalité induites par le choc. Ces souris, déficientes pour 5 récepteurs aux IgE et IgG (souris 5KO), expriment un seul récepteur activateur pour les IgG, le FcγRIV. L'injection d'anticorps anti-FcγRIV bloquants abolit le choc dans les souris 5KO. Le FcγRIV est exprimé uniquement par les monocytes/macrophages et les neutrophiles qui ne sont pas, a priori, des effecteurs du choc allergique. Cependant, le choc anaphylactique est aboli chez les souris 5KO lorsqu'on déplète les neutrophiles (mais pas les

monocytes/macrophages). Les neutrophiles sont donc responsables du choc anaphylactique induit par les FcγRIV (Mancardi et al. 2008).

L'étude de Jonsson en 2011 (Jonsson et al. 2011) démontre aussi que le transfert de neutrophiles murins ou de neutrophiles humains restaure le choc anaphylactique chez des souris résistantes au choc anaphylactique actif, n'exprimant pas de FcR activateurs. Les neutrophiles sont donc suffisants pour induire un choc anaphylactique actif. Plus récent, il a identifié les mastocytes comme responsable de l'anaphylaxie passive cutanée FcγRIIa dépendant, et les monocytes / macrophages et des neutrophiles comme responsable de l'anaphylaxie passive systémique FcyRIIa dépendant. Les mastocytes humains, monocytes et neutrophiles produisent les médiateurs anaphylactogènes après l'engagement FcγRIIa. IgG et FcγRIIa peut donc contribuer aux réactions allergiques et anaphylactiques chez les humains (Jonsson et al. 2012).

II. 2. 2 La sensibilisation et le système IgE

On entend par sensibilisation le fait de développer une réponse immunologique inadaptée vis-à-vis de certains antigènes, menant parfois en cas de nouvelle ré-exposition à des manifestations cliniques de type allergique. La sensibilisation ne survient par définition que vis-à-vis de certains antigènes, appelés allergènes. Sur le plan immunologique, la sensibilisation est définie par la présence d'IgE spécifiques de l'allergène.

Les caractéristiques biologiques, immunologiques et physicochimiques d'IgE ont été définies par les études d'Ishizaka en 1966 (Ishizaka, Ishizaka and Hornbrook 1966) et Johansson et Bennich en 1967 (Johansson and Bennich 1967). La production d'IgE spécifique nécessite que les antigènes soient absorbés par les cellules dendritiques, les lymphocytes B ou d'autres cellules présentant des antigènes, qui, en présence d'interleukine-4 (IL-4) ou IL-13 fourni au début du processus par un ou plusieurs types , présentent les antigènes transformés à apparenté lymphocytes T naïfs qui vont ensuite acquérir lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2) (Geha, Jabara and Brodeur 2003) . Ce type de lymphocytes T auxiliaires engagent des lymphocytes B apparentées par le complexe majeur

d'histocompatibilité (CMH) de classe II et des molécules co-stimulantes et de l'IL-4 et IL-13 secrété, induisant les lymphocytes B à subir une commutation isotypique, résultant de la recombinaison entre les segments variables, diversité et jonction (VDJ), qui ont été initialement liés à une autre région constante de locus de chaîne lourde d'immunoglobuline (par exemple, Cμ ou Cy) au lieu d'être lié à la région Cε. La commutation isotypique peut également être induite par l'IL-4 et / ou IL-13 qui est dérivé de cellules autres que les cellules Th2, qui peuvent comprendre des mastocytes et des basophiles (Gauchat et al. 1993, Geha et al. 2003, Ryzhov et al. 2004, Galli and Tsai 2012).

Dans le cas des réactions d'hypersensibilité immédiate IgE-dépendantes, deux étapes sont indispensables pour déclencher une réaction d'hypersensibilité :

- Lors du premier contact avec l'allergène, des IgM et IgD solubles sont sécrétées par tous les individus, allergiques ou non. Pourtant, la personne allergique effectue une commutation de classe des IgM et IgD en IgE et ses cellules deviennent des cellules B mémoires. Il y a prolifération des cellules B mémoires. Des IgE solubles sont produites et se fixent aux basophiles et mastocytes au niveau des récepteurs de haute affinité pour les IgE (FcεRI). L'allergie n'apparaît pas.
- Lors d'un second contact avec l'allergène chez l'individu allergique, les basophiles et les mastocytes libérent alors des médiateurs chimiques tels que l'histamine, les prostaglandines, les leucotriènes et les cytokines. L'interaction entre ces médiateurs inflammatoires et les récepteurs tissulaires déclenchent les symptômes de l'allergie (David 1996, Guenounou 1998) (Figure 1).

La présence des IgE spécifiques anti-anesthésiques, initialement démontré par Baldo en 1990 (Baldo and Harle 1990) , est bien établi en utilisant du curare couplée sur sépharose époxy-activité. IgE spécifique adsorbé sur la phase solide a été détectée en utilisant un anticorps anti-IgE radiomarqué. L'inhibition de la liaison des IgE a été obtenue par préincubation des sérums avec soit du curare soluble dans l'eau ou les composés structurellement apparentés. Notre unité INSERM U954 a amélioré la sensibilité de la détection des IgE spécifiques dans le sérum jusqu'à 90% par le

couplage d'un analogue de la choline à sépharose par une liaison éther （QAS-RIA） (Gueant et al. 1991, Gueant, Masson and Laxenaire 1992).

II. 2. 3 La dégranulation

C'est la libération, par le mastocyte recouvert d'IgE, de leurs granulations contenant de l'histamine lorsqu'ils sont au contact de l'antigène auquel l'immunoglobuline est sensibilisée. Lors d'un deuxième contact avec l'allergène, celui-ci se fixe spécifiquement sur les IgE cellulaires. Si deux IgE adjacentes se lient à la même molécule d'allergène, le pontage provoque le rapprochement, puis l'agrégation des récepteurs aux IgE, ce qui déclenche une succession explosive d'événements. La dégranulation mastocytaire, immédiate, déverse dans l'organisme des médiateurs préformés, et rapidement après, des médiateurs néoformés sont excrétés.

La dégranulation fait intervenir de nombreux mécanismes d'activations enzymatiques qui aboutissent à la formation de microtubules. Ils permettent la migration des granules vers la membrane, et l'exocytose des médiateurs préformés qui sont les contenus dans les granules.

II. 2. 4 Médiateurs impliqués

L'histamine, est l'un des principaux médiateurs libérés au cours des réactions d'hypersensibilité immédiate (Paton 1957, Lorenz et al. 1970, Moss and Rosow 1983, Lorenz et al. 1994, Magnan et al. 2011). Elle exerce son action par l'intermédiaire de la stimulation d'une famille de récepteurs (H1, H2, H3, H4) dont la répartition, variable selon les territoires, explique les effets biologiques observés (Genovese et al. 1996, Jutel, Akdis and Akdis 2009, Bhatt et al. 2010). Elle peut induire, selon ces territoires, une relaxation des cellules musculaires lisses entraînant une vasodilatation et une hypotension, majorée par une augmentation de la perméabilité capillaire responsable d'une fuite plasmatique, ou une contraction des cellules musculaires lisses impliquée dans la survenue des réactions de bronchoconstriction et dans les manifestations digestives. Sur le plan cardiovasculaire, la stimulation des récepteurs H1 provoque un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, et exerce un effet inotrope négatif et vasoconstricteur coronaire. A l'inverse, la stimulation des

récepteurs H2 augmente l'excitabilité, exerce un effet inotrope positif et vasodilatateur coronaire. Les récepteurs H3 contribueraient, quant à eux, à aggraver le collapsus cardiovasculaire en inhibant la libération de noradrénaline. Enfin, l'histamine stimule les terminaisons de la sensibilité thermo-algique pour donner un mélange de sensations de picotements, de chaleur ou de froid.

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

Les réactions d'hypersensibilité immédiate s'accompagnent également de la production de très nombreux médiateurs lipidiques néoformés (Mertes and Pinaud 2002, Magnan et al. 2011). Ainsi, l'activation de la voie de cyclo-oxygénase conduit à la production de prostaglandines D2 (PGD2) par les mastocytes et de thromboxane A2 (TXA2) par les plaquettes. Les effets de ces médiateurs sont multiples : modulation de la contractilité du muscle lisse vasculaire, bronchique et utérin, augmentation de la perméabilité vasculaire, agrégation plaquettaire, sensations prurigineuses et douloureuses. L'activation de la 5 lipo-oxygénase aboutit à la production de leucotriènes LTB4, LTC4, LTD4, LTE4. Les leucotriènes sont responsables d'une bronchoconstriction plus intense que celle liée à l'histamine. Ils entrainent également une vasoconstriction intense des artères coronaires associée à un effet inotrope négatif. L'importance de la production de Platelet Activating Factor (PAF) a également été soulignée (Vadas et al. 2008, Jonsson et al. 2011). Ses activités biologiques comportent, outre l'agrégation plaquettaire et l'activation des polynucléaires neutrophiles, l'induction d'une bronchoconstriction, d'une vasodilatation et d'une augmentation de la perméabilité capillaire.

De très nombreux autres médiateurs ont été impliqués dans la genèse des manifestations physiopathologiques de l'anaphylaxie : sérotonine, bradykinine, calcitonine-gene related peptide ou encore monoxyde d'azote (Mertes and Pinaud 2002, Magnan et al. 2011).

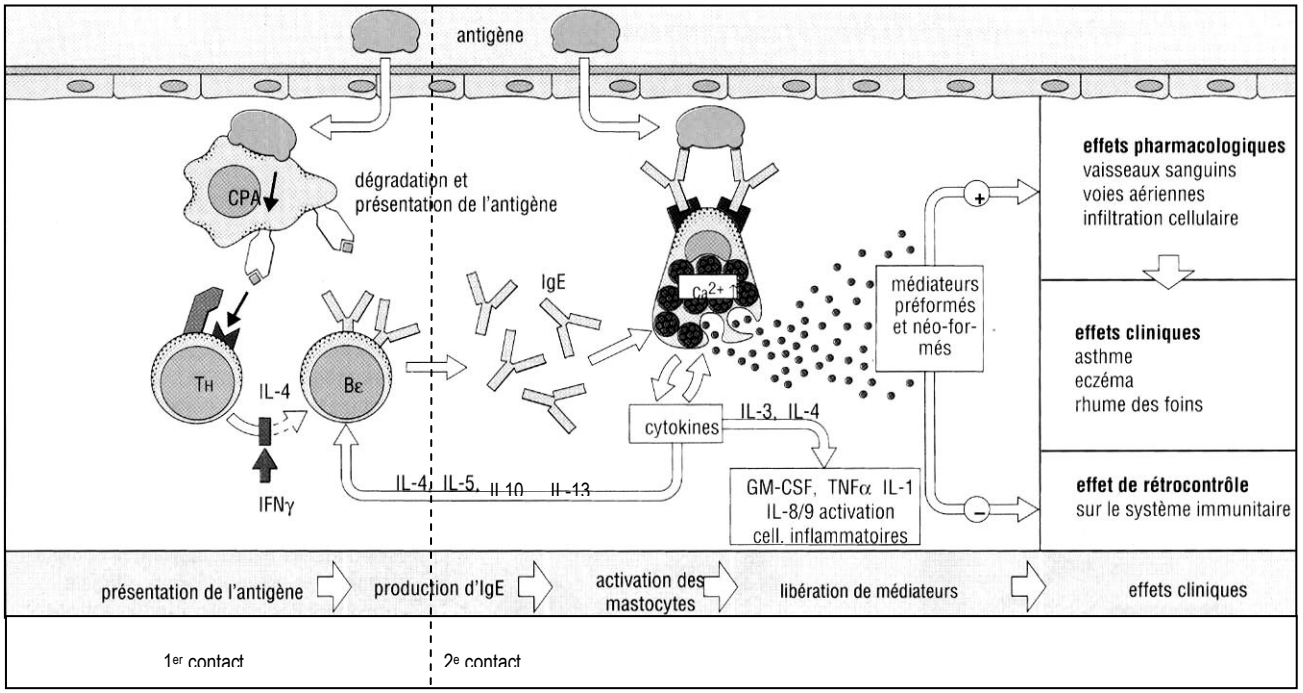


Figure 1 Mécanisme d'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante (Roitt, Brostoff and Male 1994). Des allergènes pénètrent par les muqueuses et sont captés par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) qui les dégradent et les présentent aux lymphocytes Th. La coopération entre les lymphocytes Th et les lymphocytes B, par contact membranaire et libération de médiateurs solubles, induit la prolifération des lymphocytes B, conduisant à la production d'IgE spécifiques de l'allergène. Les IgE sensibilisent les mastocytes. Ultérieurement, lorsque l'antigène atteint les mastocytes sensibilisés, il établit un pontage d'IgE induisant une augmentation du calcium intracellulaire qui provoque la libération de médiateurs préformés comme l'histamine. Les médiateurs néoformés comme les leucotriènes et les prostaglandines sont à l'origine des signes cliniques.

III. Epidémiologie des réactions d'hypersensibilité en anesthésie

III. 1 Incidence

L'incidence des réactions est diversement appréciée suivant les pays et suivant les mécanismes retenus. Ainsi, tous mécanismes confondus, l'incidence avait été évaluée dans les années 1980 de 1/5 000 à 1/13 000 anesthésies en Australie (Fisher 1981), 1/4 600 anesthésies en France (Hatton et al. 1983), 1/1 250 à 1/5 000 en Nouvelle-Zélande (Youngman, Taylor and Wilson 1983, Galletly and Treuren 1985), 1/3 500 en Angleterre (Watkins 1985). Si on ne retient que le mécanisme allergique vrai, l'incidence a été évaluée entre 1/10 000 et 1/20 000 en Australie (Whittington and Fisher 1998) et en France à 1/13 000 (Laxenaire 1999). Plus récemment, l'incidence de ces réactions a été évaluée à 1/10 000 anesthésies en Espagne (Escolano et al. 2002) et 1/5500 en Thaïlande (Thienthong, Hintong and Pulnitiporn 2005). Si l'on ne retient que le mécanisme allergique documenté, l'incidence varie entre 1/10 000 et 1/20 000 anesthésies toutes substances et techniques d'anesthésies confondues (Laxenaire 2002a, Mertes et al. 2011b).

Les chiffres d'incidence correspondent toujours des extrapolations à partir de données rétrospectives. La réalité du risque allergique en anesthésie est authentifiée par les publications anglo-saxonne et française de plus de 12 000 cas de réactions d'hypersensibilité immédiates durant les 20 dernières années (Laxenaire 2002b). Les réactions d'hypersensibilité à médiation IgE représentent en moyenne environ 60 % des réactions observées durant la période périopératoire (Mertes and Laxenaire 2002b). En effet, en France, en 1996, l'incidence a été calculée à partir du nombre d'anaphylaxies collectées annuellement dans les centres diagnostiques du GERAP (Groupe d'Etude des réactions Anaphylactiques Peranesthésiques, environ 350), auquel a été appliqué un facteur correctif, puis rapporté au nombre annuel d'anesthésies (Laxenaire 1999). Cette correction a été justifiée par le fait que 30 à 40 % des patients ayant présenté une réaction échappent au bilan diagnostique (Laroche, Bricard and Laxenaire 1998) et qu'il existe des centres diagnostiques

indépendants du GERAP et ne transmettant pas leurs données. Ainsi, le facteur correctif a été un doublement du nombre d'anaphylaxies recueillies annuellement par le GERAP, suggérant que, en France, le nombre annuel d'anaphylaxies per/périopératoires est de l'ordre de 600. De ce fait, et étant donné que huit millions d'anesthésies générales et locorégionales sont effectuées annuellement en France (Pequignot et al. 1998), l'incidence globale des réactions anaphylactiques IgE dépendantes, toutes substances confondues, a pu être évaluée, en 1996, à 1/13 000 anesthésies générales et locorégionales. Concernant plus spécifiquement les curares, ils sont annuellement responsables en France d'environ 350 à 400 cas d'anaphylaxie. Sachant que 2,5 millions d'anesthésies comportant un curare sont pratiquées annuellement (Laxenaire et al. 1998), l'incidence des réactions allergiques peut donc être évaluée à 1/6500 anesthésies générales avec curares en 1996 (Laxenaire 1999). En Norvège , cette incidence des réactions impliquant un curare est estimée à 1/5200 [1 :14285 – 1 :3825] (Harboe et al. 2005).

En 1980, les réactions allergiques correspondaient en France à 19 % des complications peropératoires liées exclusivement à l'anesthésie (Hatton et al. 1983). En Australie et Nouvelle-Zélande, en 1993, les réactions allergiques représentaient 3 % des complications anesthésiques et 9 % des effets secondaires des médicaments anesthésiques (Currie et al. 1993) . Elles avaient été mortelles dans 3,5 % des cas. Au Japon, à partir d'une analyse de 105 cas rapportés dans les journaux japonais entre 1952 et 1990 la mortalité a été de 4,7 % des patients (Mitsuhata, Matsumoto and Hasegawa 1992). Par ailleurs, des morts ont aussi été relatées dans divers autres articles (Youngman et al. 1983, Watkins 1985, Moscicki et al. 1990, Fisher, Baldo and Silbert 1991a, Fisher and Baldo 1993a, Laxenaire 1999). Des chiffres de mortalité plus élevée, atteignant 9%, lors de réactions adverses à des médicaments utilisés en anesthésie, ont récemment été rapportés à partir d'études de pharmacovigilance conduites en Angleterre (Axon and Hunter 2004, Light et al. 2006, Holdcroft 2007), alors que cette mortalité semble être plus faible dans les séries de pharmacovigilance Thaï (Thienthong et al. 2005, Lapisatepun et al. 2008).

Récemment, une estimation précise de l'incidence des réactions anaphylactiques d'origine allergique en France a pu être réalisée en analysant de manière combinée les données des bases de

données de la pharmacovigilance française et du GERAP, à l'aide d'une technique de capture/recapture (Mertes et al. 2011a). La fréquence des réactions allergiques est estimée à 100,6 [76,2-125,3]/million d'anesthésie dans la population générale (hommes : 55,4 [42,0-69,0], femmes : 154,9 [117,2-193,1]). Cette étude met en évidence la prépondérance des réactions allergiques liées aux curares qui représentent en moyenne de 50 à 70% des réactions. Ainsi, l'incidence de l'anaphylaxie aux curares est évaluée à 184,0 [139,3-229,7]/ million d'anesthésies ayant comporté l'administration d'un myorelaxant, s'élevant jusqu'à 250,9 [189,8-312,9]/million chez la femme (Mertes et al. 2011a). Viennent ensuite les réactions induites par le latex (15 à 25%), les antibiotiques (15 à 20%) et les et les substituts du plasma (3 à 4 % dont 90 % ont été des gélatines). Les réactions impliquant les hypnotiques modernes et les dérivés morphiniques étant peu fréquentes. Ainsi, il n'a jamais été rapporté de réactions allergiques mettant en cause les agents anesthésiques par inhalation.

Les réaction anaphylactique peranesthésique, bien que survenant dans un environnement idéal pour assurer la réanimation sans perte de temps, conserve donc une mortalité non négligeable (entre 3 et 9 %) et une morbidité certaine, mais non-évaluée. La mortalité est parfois rapportée à une mauvaise prise en charge de la réanimation ou au terrain pathologique préexistant du patient, mais ceci n'est pas toujours le cas et la gravité de l'évolution reste quelquefois incompréhensible.

III. 2 Substances en causes

Ces réactions sont essentiellement induites par les médicaments anesthésiques ou les autres médicaments administrés pendant l'anesthésie. Elles peuvent aussi être induites par le latex, après, par exemple, contact des particules de latex avec le sang du patient sensibilisé à la suite d'une injection au travers d'un tube en latex, ou par pénétration transcutanée ou transmuqueuse, ou encore par inhalation de particules de latex véhiculées par le talc des gants chirurgicaux. Depuis 1980, environ 8 000 cas d'anaphylaxie ont été publiées. Les disparités des résultats entre les études réalisés dans différents pays rendent compte des habitudes des anesthésistes, mais également des sensibilisations qui diffèrent selon le pays avec des thérapeutiques autres qu'anesthésiques. Il faut

noter l'exceptionnelle rareté de l'allergie aux anesthésiques locaux si on rapporte le faible nombre de cas indiscutables publiés dans le monde depuis 30 ans au nombre considérable d'anesthésies locales et locorégionales pratiquées annuellement.

III. 2. 1 Curares

Les curares représentent plus de la moitié des produits incriminé parmi les cas publiés depuis 1980. Certaines différences concernant le risque relatif de survenue d'une réaction allergique selon les curares ont été rapportées. Si on étudie l'ensemble des cas d'anaphylaxie aux curares publiés depuis 30 ans dans la littérature internationale, on note, par ordre décroissant, la responsabilité première du suxaméthonium (39.6 % des réactions aux curares) puis du vécuronium (25.5 %), du rocuronium (13.28 %), de l'atracurium (12.9 %) et du pancuronium (6.38 %), , du mivacurium (2.05 %) et du cisatracurium (0.32 %). Il faut cependant savoir interpréter ces données en tenant compte des dates de commercialisation des produits, le rocuronium, mivacurium et cisatracurium étant les plus récents, ainsi que des parts de marchés respectives de ces différents produits. Ainsi, la plupart des auteurs considèrent que ce risque est plus élevé avec la succinylcholine (Laxenaire and Moneret-Vautrin 1992, Moneret-Vautrin and Laxenaire 1993, Birnbaum et al. 1994, Mertes and Laxenaire 2000, Laxenaire, Mertes and GERAP. 2001, Moneret-Vautrin and Kanny 2002, Mertes, Alla and Laxenaire 2003b, Fisher 2004, Mertes and Laxenaire 2004b, Mertes et al. 2008a). L'hypothèse d'une fréquence accrue de réactions allergiques impliquant le rocuronium est plus controversée, certaines séries mettant en évidence une fréquence accrue des réactions comparées à la fréquence d'utilisation de ce produit (Laxenaire and Mertes 2001, Mertes et al. 2003b, Mertes and Laxenaire 2004b, Mertes et al. 2008a), alors que d'autres auteurs considèrent que la fréquence des réactions dues au rocuronium est en relation avec la fréquence de son utilisation (Watkins 2001, Rose and Fisher 2001, Bhananker et al. 2005). Les raisons permettant d'expliquer d'éventuelles différences entre les curares sont peu claires. Toutefois, une fréquence élevée de réactions d'hypersensibilité avait déjà été observée avec l'alcuronium. La fréquence accrue des réactions impliquant le rocuronium et l'alcuronium par exemple, pourrait, si elle était confirmée, être liée à la présence d'un groupement propenyl présent dans ces deux molécules (Meropol et al. 2008).

Enfin, dans près de 30% des cas, la réaction allergique peut survenir lors de la première administration d'un curare, suggérant une sensibilisation préalable par une substance différente possédant des épitopes communs avec celui-ci. Par ailleurs, des différences importantes concernant la fréquence des réactions allergiques impliquant les curares ont récemment été rapportées, celles-ci représentant près de 90 % des réactions allergiques en Norvège et de l'ordre de 8% en Suède et au Danemark (Florvaag et al. 2005). Ces différences ont été mises à profit pour analyser l'impact de différents facteurs environnementaux sur l'apparition d'IgE anti-ammoniums quaternaires dans la population de ces pays. L'hypothèse d'une sensibilisation croisée avec un dérivé de la morphine, la pholcodine, a récemment été proposée pour expliquer l'importance de la prévalence de la sensibilisation aux curares dans la population Norvégienne (Florvaag et al. 2005, Florvaag et al. 2006, Harboe et al. 2007). Cette hypothèse fait actuellement l'objet d'une étude prospective multicentrique internationale. Si elle devait être confirmée, elle démontrerait l'importance des facteurs environnementaux dans le développement actuel des réactions d'hypersensibilité.

III. 2. 2 Latex

Les données chiffrées de la sensibilisation au latex diffèrent d'une étude à l'autre selon le test utilisé pour dépister cette sensibilisation. Le dosage des IgE spécifiques surestime les taux de sensibilisation au latex par rapport aux tests cutanés (Yeang 2000). De même, la sensibilité et la spécificité des tests cutanés varient avec l'extrait choisi, et donc le pays où l'étude a été menée. Ainsi, les extraits contenant de l'ammoniaque (ALK) ont une plus grande sensibilité que ceux qui n'en contiennent pas (Stallergènes). La spécificité des deux extraits est la même (Bernardini et al. 2008). En France, il est recommandé de tester les 2 extraits disponibles (ALK et Stallergènes), et cette recommandation parait devoir être maintenue. De même, dans la recherche d'une sensibilisation au latex pour un patient donné, en préopératoire, il est recommandé de réaliser un test cutané plutôt qu'un dosage des IgE spécifiques.

Enfin, il est difficile de grader les études, aucune méta-analyse après 2000, et aucune étude randomisée n'étant disponibles. Les études épidémiologiques sont essentiellement observationnelles,

dans la majorité des cas prospectives. Toutefois, une “state of the art review” , “Latex allergy, a model for therapy” , a été publiée en 2008 (Rolland and O'Hehir 2008).

III. 2. 3 Autre substances

Les hypnotiques, les antibiotiques administrés en période périopératoire à titre prophylactique et les substituts du plasma (91 % ont été des gélatines) sont suivis des curares et latex en cause. Les morphiniques ont rarement induit une anaphylaxie.

Enfin, toutes les substances ou médicaments auxquels sont exposés les patients durant la période périopératoire peuvent être à l’origine de réactions d’hypersensibilité immédiate, comme l’attestent les nombreux cas cliniques rapportés dans la littérature. Certaines substances telles que l’aprotinine (Beaulieu et al. 2007, Dietrich et al. 2007, Levy and Adkinson 2008, Prieto Garcia et al. 2008) ou la chlorhexidine (Thong et al. 2005, Garvey et al. 2007) sont régulièrement mises en causes dans de très nombreuses publications. Plus récemment, l’utilisation de colorants pour le repérage des ganglions sentinelles dans la chirurgie carcinologique à fait apparaitre une préoccupation grandissante vis-à-vis des réactions d’hypersensibilité immédiate induites par ces produits, dont le mécanisme est actuellement mal connu, certaines d’entre elles étant vraisemblablement de nature allergique (Mertes et al. 2008b).

Il n'a jamais été rapporté de réactions anaphylactiques peranesthésiques mettant en cause les agents anesthésiques par inhalation.

III. 3 Formes cliniques

Sous anesthésie générale, les formes cliniques immédiates des réactions d’hypersensibilité immédiates les plus complètes associent des signes cardiovasculaires (dans 74% cas) et respiratoires (45%) à des signes cutanées (70%) (Laxenaire et al. 2001). Un érythème, une urticaire ou un angio-œdème sont souvent rapportés (Laxenaire et al. 2001). Cependant, les signes cutanés peuvent être absents au début de la réaction quand une hypotension voire un état de choc survient. Ils peuvent n’apparaître qu’après la mise en route du traitement du choc. Le plus souvent, on observe une

hypotension artérielle associée à une augmentation de la fréquence cardiaque. Cependant, la tachycardie n'est pas obligatoire, et des épisodes de bradycardie, ou des troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire peuvent survenir, parfois isolés (Mertes and Laxenaire 2004b, Rebet et al. 2008). Les signes respiratoires sont des réactions de bronchoconstriction, de la gêne respiratoire au bronchospasme asphyxiant. Quand le patient n'est pas anesthésié complètement, une angoisse, un prurit ou des signes neurologiques en rapport avec une hypotension, des signes gastro-intestinaux tels qu'une diarrhée, des nausées, des vomissements ou des crampes abdominales ont été rapportés. Une CIVD (Coagulations Intra-Vasculaires Disséminées) a été rapportée dans le cadre d'une réaction étiquetée « allergique » après la pose d'un cathéter intrautérin au moment d'un accouchement. Cependant, une embolie de liquide amniotique ne pouvait pas être écartée (Matsuo et al. 2008).

III. 3. 1 Manifestations cutanéo-muqueuses

Les signes cutanéo-muqueux peuvent manquer, en particulier lors des réactions sévères, s'il existe d'emblée un état de choc avec collapsus cardio-vasculaire (Mertes et al. 2011a). Leur présence n'est pas indispensable au diagnostic.

Ce sont souvent les premiers signes d'appel. Elles intéressent initialement des régions les plus riches en mastocytes (face, cou, région antérieure du thorax) puis se généralisent rapidement. Elles peuvent être précédées par des prodromes comme une sensation de démangeaisons, de brûlures, de picotements, de piqûres d'aiguilles et être signalées par un patient non encore endormi. L'atteinte tégumentaire se complète d'éruptions variées : érythème "rouge homard", éruption maculo-papuleuse.

III. 3. 2 Signes respiratoires

Ils sont présents dans environ 40 % des cas (Laxenaire et al. 2001, Mertes et al. 2011a). L'infiltration œdémateuse de la muqueuse et la bronchoconstriction des fibres musculaires lisses peut engendrer une obstruction respiratoire à différents niveaux. Elle peut intéresser les voies aériennes supérieures, entraînant une rhinorrhée, une obstruction nasale, une toux sèche, une obstruction des voies

aériennes supérieures par un œdème lingual, du palais mou, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, de l'épiglotte, ou du larynx.

III. 3. 3 Signes cardiovasculaires

Le collapsus cardiovasculaire confère souvent un caractère dramatique au choc anaphylactique. Il coïncide fréquemment avec le premier signe clinique observé, et peut correspondre au seul signe clinique détecté (Laxenaire et al. 2001, Mertes et al. 2011a). La description classique du choc anaphylactique non traité correspond à celle d'un choc distributif se déroulant en trois phases. Un choc hyperkinétique initial associe, dans les premières minutes, une tachycardie et un effondrement des résistances vasculaires systémiques en raison de la vasodilatation habituellement limitée au secteur artériolaire pré-capillaire. A ce stade de baisse isolée de la post-charge, et en dépit de la stase capillaire splénique, les pressions de remplissages ventriculaires sont inchangées, le volume d'éjection systolique augmenté, ainsi que le débit cardiaque. Dans un second temps, la vasodilatation s'étend au secteur veineux capacitif, conduisant à un effondrement du retour veineux et à une diminution des pressions de remplissages ventriculaires droite et gauche pouvant s'accompagner d'un arrêt cardiaque. Lorsque le choc anaphylactique se prolonge au-delà de quelques minutes ou de quelques heures, le tableau hémodynamique devient celui d'un choc hypokinétique hypovolémique secondaire à l'extravasation plasmatique transcapillaire. Le profil hémodynamique associe alors des pressions de remplissage ventriculaire droite et gauche basses, un bas débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques élevées.

Certaines études expérimentales récentes démontrent cependant que la physiopathologie du choc anaphylactique est beaucoup plus complexe qu'initialement supposée. Ainsi, une diminution profonde de la perfusion des territoires « adaptatifs » musculo-squelettiques associée à une diminution rapide de la production énergétique cellulaire est observée en l'absence de traitement (Dewachter et al. 2005). Une vasoconstriction veineuse rapide dans les territoires veineux porte (Shibamoto et al. 2005, Liu et al. 2007, Karasawa et al. 2007, Cui et al. 2008) et pulmonaire (Miyahara et al. 1997, Mink et al. 1998, Zhang et al. 2011) pourrait être à l'origine d'une baisse rapide des pressions de remplissage droites et gauches responsable d'une diminution rapide du débit

cardiaque (Mitsuhata et al. 1995). Une atteinte cardiaque initiale pourrait être responsable de formes cliniques particulièrement graves (Correa et al. 1991). La richesse et les propriétés particulières des mastocytes cardiaques pourraient expliquer ces manifestations (Genovese et al. 2010). Cependant, l'existence d'une atteinte myocardique primitive demeure un sujet de controverse, ces manifestations particulièrement graves pouvant également être liées à l'existence d'une cardiopathie préexistante et/ou du traitement institué, en particulier de l'injection d'amines vasopressives.

Des troubles de l'excitabilité et de la conduction tels que : bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche, extrasystolie et fibrillation ventriculaire ont été décrits. Des manifestations évocatrices d'une ischémie myocardique à type de modifications du segment ST ou une nécrose myocardique ont également été observées. Les anomalies rythmologiques peuvent faire évoluer le choc vers une inefficacité cardio-circulatoire. L'arrêt cardiaque n'est pas exceptionnel et survient parfois d'emblée en l'absence de bronchospasme et de signes cutanés associés (Laxenaire et al. 2001, Mertes et al. 2011a). Il peut également compliquer un choc prolongé ou une anoxie sévère secondaire à un bronchospasme ou à une obstruction œdémateuse des voies aériennes supérieures.

III. 3. 4 Autres signes

Des signes digestifs sont parfois observés. Ils sont liés à la contraction des muscles intestinaux et à l'hypersécrétion. Il peut s'agir d'une hypersialorrhée, de nausées, de vomissements, de diarrhées, ou de douleurs abdominales, ne s'extériorisant parfois qu'au réveil. Des manifestations neurologiques peu spécifiques résultant souvent d'une anoxie cérébrale peuvent être observées. Il s'agit de céphalée violente, de perte de connaissance, de convulsion, d'incontinence sphinctérienne, de syndrome pyramidal bilatéral. Un retard de réveil est souvent signalé, sans rapport avec les doses de produits anesthésiques injectés. Le coma anoxique prolongé avec séquelles graves, voire décès, reste exceptionnel.

III. 3. 5 Evolution

La symptomatologie clinique est parfois paucisymptomatique. Ainsi, une réaction anaphylactique peut se résumer à un seul signe clinique (bronchospasme, tachycardie et effondrement tensionnel),

induisant une méconnaissance du diagnostic (Malinovsky et al. 2008, Mertes et al. 2010). Dans les formes peu sévères, l'évolution peut s'avérer favorable en dehors de tout traitement spécifique. Cependant, il faut garder à l'esprit que dans de telles circonstances, l'absence de diagnostics et de bilans allergologiques appropriés peut conduire à une réexposition ultérieure potentiellement létale. A l'inverse, l'apparition d'une réaction de grade 3 impose, chaque fois que cela est possible, l'arrêt de l'anesthésie et le report de l'intervention.

Sous l'influence d'un traitement adapté et rapidement institué, l'évolution est le plus souvent favorable en quelques dizaines de minutes (Mertes et al. 2010). L'érythème, le bronchospasme et l'hypotension sont les signes régressant en premier. La tachycardie et l'œdème facial peuvent persister quelques heures. Dans certains cas, notamment lors de réactions induites par des colorants utilisés dans le cadre du repérage de ganglion sentinelles, l'hypotension peut être prolongée, nécessitant parfois de poursuivre le traitement durant plusieurs heures (Mertes et al. 2008b).

III. 4 Symptomatologie clinique: La classification de Ring et Messmer

Les réactions d'hypersensibilité immédiate, peuvent être plus ou moins sévères, depuis la plaque d'urticaire isolée jusqu'au décès. Afin de déterminer la gravité d'une anaphylaxie, les signes cliniques peuvent être confrontés à la classification de Ring et Messmer (Ring and Messmer 1977), adaptée selon Sampson et coll. (Sampson et al. 2006) (Tableau 1).

	Grades de sévérité des allergies immédiates	
	Grade	**Symptômes**
	I	Signes cutanés généraux : érythème, urticaire / angioedème
Anaphylaxie	**II**	Au moins 2 organes atteints : signes cutanés, symptômes respiratoires (bronchospasme, toux, dyspnée), symptômes digestifs
	III	Hypotension artérielle : collapsus, tachycardie ou bradycardie, arythmie
	IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire, décès

Tableau 1 Classification des réactions d'hypersensibilité immédiate selon la sévérité des signes cliniques (classification de Ring et Messmer (Ring and Messmer 1977), adaptée selon Sampson et coll. (Sampson et al. 2006)).

Dans un contexte d'anesthésie générale et d'utilisation de médicaments à effet inotrope négatif, la SFAR a adapté la classification de Ring & Messmer dans ses RPC de 2002 (Tableau 2) (2001).

Classes	Peau et Muqueuses	Gastro-intestinal	Respiratoire	Cardiovasculaire
I	- Erythème généralisé - Urticaire étendue - Oedème de la face - Oedème des muqueuses	Aucun	Aucun	Aucun
II	- Idem	- Nausées importantes	- Toux - Dyspnée	- Tachycardie > 30% - Hypotension : (chute systolique < 30%)
III	- Idem	- Vomissements et/ou diarrhée	- Bronchospasme - Cyanose	- Chez l'enfant et le nourrisson : hypotension systolique (selon l'âge*) ou diminution > à 30% de la TA attendue - Chez l'adulte : TA systolique < 90 mm Hg ou diminution > à 30% de la TA habituelle
IV	- Idem	- Idem	- Arrêt respiratoire	- Arrêt circulatoire

*Hypotension systolique chez l'enfant selon l'âge (Sampson et al. 2006) :
- < 70 mm Hg entre 1 mois et 1 an
- < 70 mm Hg + (âgex2) entre 1 an et 10 ans
- < 90 mm Hg entre 11 et 14 ans.

Tableau 2 classification des réactions d'hypersensibilité immédiate selon la sévérité des signes cliniques dans un contexte d'anesthésie générale et d'utilisation de médicaments à effet inotrope négatif (adapté de la classification de Ring & Messmer) (2001).

IV. Diagnostic et prévention

Tout patient présentant une réaction anaphylactique doit bénéficier aussi d'un bilan biologique immédiat et d'un bilan secondaire destinés à faire la preuve du mécanisme immunologique éventuel de l'accident, à identifier l'agent causal, et à rechercher l'existence éventuelle d'une sensibilisation croisée dans le cas d'une anaphylaxie à un curare (2011).

IV. 1 Diagnostic biologique

IV. 1. 1 Bilan immédiat

Il comprend la mesure des taux circulants de tryptase sérique et d'histamine plasmatique destinée à confirmer la réalité du choc anaphylactique, et la recherche d'IgE spécifiques destinée à identifier l'agent causal (Laroche and Debaene 2011). Les prélèvements sanguins sont à réaliser sur un tube sec (7 ml) et un tube EDTA (7 ml) dès que la situation clinique est maîtrisée, idéalement dans l'heure qui suit le début des signes. Les tubes doivent être transmis au laboratoire dans les deux heures. En cas d'impossibilité, ils peuvent être conservés dans le réfrigérateur à +4° C pendant 12 heures au maximum. Idéalement, trois prélèvements sont nécessaires pour optimiser la performance diagnostique du bilan immédiat . Les modalités en sont détaillées dans le Tableau 3.

Dosages	Tube	Prélèvement < 30 min	Prélèvement 1 à 2h	Prélèvement > 24 h
Histamine	EDTA	X	(X)	
Tryptase	EDTA/sec	X	X	X
IgE anti-AQ	Sec	X	(X)	(X)

X : recommandé ; (X) : si non réalisé au moment de la réaction

Tableau 3 Modes et temps de prélèvements sanguins pour les dosages d'histamine, de tryptase et d'IgE anti-ammonium quaternaire

IV. 1. 1.1 Tryptase

La tryptase, libérée par les mastocytes activés, est mesurée par méthode immuno-radiométrique (UniCAP, Pharmacia, Uppsala Suède). Les valeurs normales sont habituellement inférieures à 12 $\mu g.L^{-1}$. Bien que des taux élevés puissent être observés dans différentes circonstances, un taux sérique ≥ 25 $\mu g.L^{-1}$ est un puissant argument en faveur d'une réaction de mécanisme immunologique. Toutefois, un test négatif n'élimine pas de façon formelle le diagnostic. Le pic sérique est habituellement obtenu en une à deux heures après le début de la réaction. Cependant, en raison de sa demi-vie d'élimination supérieure à celle de l'histamine, un taux élevé de tryptase peut parfois être détecté 6 heures ou plus après le début du choc anaphylactique (Laroche et al. 1992, Laroche et al. 1991). Son dosage post-mortem est également possible (Greenberger, Rotskoff and Lifschultz 2007, Pumphrey and Roberts 2000). Cependant, en cas d'évolution défavorable, le prélèvement doit être réalisé préférentiellement avant l'arrêt des manœuvres de réanimation.

IV. 1. 1.2 Histamine

L'élévation de la concentration d'histamine plasmatique confirme l'histamino-libération in vivo (Laroche et al. 1991, Laroche et al. 1992). Le dosage est réalisé à l'aide d'une technique

radioimmunologique (RIA histamine, Immunotech, Luminy France). Le seuil de positivité est de 9 nmol.L-1. Ce dosage doit être réalisé dans l'heure suivant le début de la réaction suspecte. L'association des dosages d'histamine et de tryptase augmente la sensibilité diagnostique.

Certaines situations cliniques sont associées à des faux négatifs du fait d'un métabolisme de l'histamine anormalement rapide (Laroche et al. 1991, Laroche et al. 1992), il s'agit de la grossesse, en raison de la synthèse par le placenta de diamine-oxydase en quantité 1 000 fois supérieure à la normale à partir du deuxième trimestre de gestation, et des patients qui reçoivent de l'héparine à forte dose, habituellement au cours de circulation extra-corporelle, chez qui la diamine-oxydase est augmentée proportionnellement à la dose d'héparine reçue.

La sensibilité de ce marqueur est 60%-70% et elle peut atteindre jusqu'à 80% lors de la combinaison avec la tryptase (Gueant et al. 1998).

IV. 1. 1.3 IgE spécifiques

La recherche d'anticorps IgE spécifiques dans le sérum du patient, concerne principalement les ions ammonium quaternaire (curares), le thiopental, le latex, les ß-lactamines et la chlorhexidine (2011).

En ce qui concerne les curares, l'intérêt du dosage, initialement démontré par Fischer et Baldo en 1983 (Baldo and Fisher 1983a), est bien établi. En 1986, la méthode radio-immunologique de détection des IgE spécifiques à l'alcuronium a été établi par Guéant (Gueant et al. 1986) . Les critères d'évaluation et d'interprétation de Sépharose médicament IgE-RIA aux curares sont établis dans notre laboratoire INSERM U954 (Gueant et al. 1999). La sensibilité du dosage spécifique IgE anti-succinylcholine est limitée (suxaméthonium 66 %, alcuronium 40 %). Il faut donc préférer chaque fois que possible, les techniques offrant les meilleures sensibilités : SAQ-RIA et PAPPC-RIA développées en France et qui présentent une sensibilité variant de 88 à 97 % (Gueant et al. 1991, Guilloux et al. 1992). Les performances diagnostiques immunofluorescents du test ImmunoCap

c260® (IgE spécifiques des ammoniums quaternaires) seraient proches de celles du SAQ-RIA et du PAPPC-RIA (Laroche et al. 2011).

En ce qui concerne le latex, les techniques de détection des IgE spécifiques actuellement commercialisées (Cap-RAST, Pharmacia; AlaSTAT, Diagnostic Product Corporation) présentent une spécificité de 80% et une sensibilité variant de 50 à 90% (Yman and Lundberg 1997). D'autres dosages d'IgE spécifiques ont également été développés, concernant principalement la morphine, la phénopéridine (Fisher et al. 1991b) et le propofol (Gueant et al. 1995). Leurs réalisations techniques et leurs interprétations sont relativement délicates. Ces tests n'ont donc pas été recommandés en pratique clinique en France (2011).

IV. 1. 2 Bilan secondaire

Le recueil des constatations cliniques demeure une source d'informations primordiales en matière d'investigations d'une réaction anaphylactique, en particulier pour guider la réalisation du bilan secondaire. L'ensemble des médicaments et substances administrés durant la période péri-opératoire, ainsi que le moment de leurs administrations par rapport à la réaction doivent être consignés. Les informations concernant les comorbidités et les antécédents du patient sont à préciser.

IV. 1. 2.1 Tests cutanés

Les intradermo-réactions et les pricks tests sont à réaliser idéalement 4 à 6 semaines après la réaction. En cas de nécessité, ils peuvent être pratiqués plus précocement, mais s'ils sont négatifs, ils ne pourront pas être retenus. En cas d'anaphylaxie aux curares, la reproductibilité des tests cutanés est bonne, et ils peuvent demeurer positifs durant des années (Leynadier, Calinaux and Dry 1989, Fisher and Baldo 1992, Moneret-Vautrin and Kanny 2002). Ces tests cutanés doivent être pratiqués par un professionnel expérimenté dans leur réalisation et leur interprétation en fonction des signes cliniques. Les traitements connus pour diminuer la réactivité cutanée, tels que les anti-histaminiques doivent être interrompus une semaine à l'avance. Les pricks tests et les intradermo-réactions sont réalisés avec des dilutions des préparations commerciales. La réalisation technique et les dilutions seuil

adaptées aux médicaments anesthésiques ont été standardisées, afin d'éviter les faux positifs liés aux propriétés histamino-libératrices directes de certaines substances (2011). L'interprétation des tests cutanés tient compte des contrôles négatif (sérum salé) et positif (codéine ou histamine), témoins de la normalité de la réactivité cutanée. Les produits à tester sont ceux qui ont été administrés quelques minutes avant la réaction, et le latex. A priori, toute substance administrée au cours de la période périopératoire doit être considérée comme potentiellement responsable. De plus, si un curare a été administré, tous les autres curares commercialisés doivent également être testés. Cette stratégie permettra d'établir des recommandations sur le choix des curares pour les anesthésies futures.

Si la technique par prick-tests est suffisante pour le diagnostic d'une sensibilisation à un curare, il faut utiliser la technique des intradermo réactions pour rechercher la réactivité croisée avec les autres curares. La sensibilisation au latex est détectée uniquement par prick tests. La sensibilité de ces tests est légèrement supérieure à celle du dosage des IgE spécifiques.

IV. 1. 2.2 Autres tests

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

D'autres tests ont été proposés. Le test d'histamino-libération leucocytaire possède une sensibilité de 71 % pour l'étude de la réaction d'histamino-libération induite par les curares (Mata et al. 1992). Combiné aux tests cutanés et aux dosages des IgE spécifiques, il permet la détection d'une sensibilisation dans la plupart des cas. Il s'agit cependant d'un test coûteux et de réalisation délicate, qui n'est pas recommandé en première intention. Il peut cependant présenter un intérêt dans la recherche d'une réaction induite par des médicaments lorsque le dosage d'IgE spécifiques n'est pas disponible, ou encore dans l'étude de la réactivité croisée à différents curares en vue d'une future anesthésie chez un patient sensibilisé.

L'étude de l'activation des basophiles en cytométrie en flux connait un intérêt croissant (Abuaf et al. 1999, Monneret et al. 1999, Boumiza, Debard and Monneret 2005, Ebo et al. 2006, de Weck et al. 2008, Sanz, Gamboa and Mayorga 2009, Sainte-Laudy and Touraine 2009). Il s'agit d'un test d'activation cellulaire qui repose sur les variations de l'expression du CD63 ou du CD203c membranaire lors de l'activation des basophiles en présence de l'allergène suspect(Boumiza et al. 2003, Sudheer et al. 2005). Ces tests peuvent s'avérer utile en cas de réactions sévères et de forte suspicion clinique alors que le bilan allergologique s'avère négatif. Ils peuvent également être utiles lorsque les tests cutanés sont difficilement interprétables (dermographisme, sujet très âgé ou très jeune, atopiques avec lésions cutanées étendues, médicaments histaminolibérateurs). En cas de réaction d'hypersensibilité immédiate allergique à un curare, les tests cellulaires peuvent confirmer le choix d'un curare pour lequel les tests cutanés ont été négatifs. Enfin ils ont également été proposés pour le diagnostic de l'hypersensibilité aux AINS. D'autres dosages tels que celui de la sérotonine, de la protéine cationique de l'éosinophile, ou du LTC4 ont également été proposés mais ne sont pas actuellement recommandés en pratique clinique .

IV. 1. 2.3 Tests de provocation

L'information du patient sur leurs déroulements et leurs risques est indispensable pour obtenir un consentement éclairé. La remise d'un document d'information est souhaitable. Son utilisation est essentiellement limitée à la recherche d'une sensibilisation aux anesthésiques locaux et plus rarement au latex. Ces indications relèvent d'un avis spécialisé. Sa réalisation impose la vérification au préalable de la négativité des tests cutanés.

En cas de forte suspicion clinique et de tests cutanés négatifs, un test de provocation au latex peut être réalisé par le port d'un gant riche en latex sur une main comparé au port d'un gant de vinyle sur l'autre main, durant 15 minutes. Ce test est considéré comme négatif en l'absence de symptomatologie locale 30 minutes après le port des gants (2011).

Les anesthésiques locaux peuvent être testés par l'injection sous cutanée de 0,5 à 1 ml de la solution diluée sans adrénaline. Le test est considéré comme négatif en l'absence de réaction adverse après 30 minutes. Compte tenu de la faible prévalence de la sensibilisation aux anesthésiques locaux et du rapport bénéfice risque en faveur de l'anesthésie péridurale comparée à l'anesthésie générale, la réalisation d'un test de provocation peut être envisagée au moment de l'accouchement, en l'absence de tests cutanés. Ceci n'est envisageable que si l'histoire clinique ayant conduit à suspecter une sensibilisation aux anesthésiques locaux est peu évocatrice, et si la réaction ne présentait pas de caractère de gravité. La réalisation préalable de tests cutanés reste cependant éminemment préférable (2011).

IV. 2 Prévention

IV. 2. 1 Prévention primaire d'une sensibilisation

L'éviction totale du latex dès la première intervention chirurgicale, ainsi que dans l'environnement médical des enfants atteints de spina bifida, permet d'éviter l'apparition d'une sensibilisation au latex (Cremer et al. 2002, Cremer et al. 2007). De la même manière, l'utilisation de gants non poudrés permet de réduire le taux de particules de latex en suspension dans les blocs opératoires, et pourrait de ce fait réduire l'incidence de la sensibilisation chez les professionnels de santé (Allmers et al. 1998, Rueff et al. 2004).

En revanche, il n'existe actuellement pas de prévention primaire de la sensibilisation aux curares. Toutefois, l'hypothèse d'une sensibilisation croisée secondaire à une exposition à des sirops antitussifs contenant de la pholcodine a récemment été proposée (Florvaag and Johansson 2009). Le retrait de la pholcodine du marché Norvégien se serait accompagné d'une réduction de la prévalence des IgE reconnaissant les ions ammoniums quaternaires dans la population générale, ainsi que d'une diminution du nombre de réactions allergiques aux curares (Florvaag et al. 2011b). Bien que controversée (Baldo et al. 2009), cette hypothèse, si elle était confirmée, permettrait d'envisager une politique nationale de prévention primaire de la sensibilisation aux curares.

IV. 2. 2 Prévention secondaire chez les sujets sensibilisés

La seule prévention secondaire efficace de l'anaphylaxie consiste en une identification de l'allergène responsable et en son éviction définitive afin d'empêcher les accidents allergiques ultérieurs. Pour cette raison, l'utilisation de questionnaire pré-anesthésique s'intéressant aux antécédents du patient (atopie, allergie médicamenteuse, allergie au latex ou aux fruits croisants) (Annexe 1), ou encore la remise de carte d'allergie provisoire avant la réalisation du bilan allergologique, puis définitive après celle-ci (Annexe 2 et 3), doit être encouragée (2011).

Pour les sujets sensibilisés au latex, un environnement opératoire exempt de latex permet de prévenir la survenue de réaction anaphylactique (2011). Cette éviction doit concerner les salles d'interventions, de surveillances post-interventionnelles et les secteurs d'hospitalisations. Pour faciliter la transmission des consignes de prévention entre les différents secteurs, une "check-list" de prise en charge du patient est recommandée (Annexe 4). Par ailleurs, il est conseillé à chaque service d'Anesthésie et de Réanimation d'établir, en collaboration avec la pharmacie de l'établissement, une liste de matériel médical chirurgical exempt de latex régulièrement mise à jour.

IV. 2. 3 Prémédication

Aucune prémédication n'est efficace pour prévenir une réaction d'hypersensibilité immédiate allergique. En revanche, l'utilisation d'anti-histaminiques a permis de diminuer l'incidence et l'intensité des réactions d'hypersensibilité immédiate non allergiques (Renz et al. 1999, Doenicke et al. 1997, Lorenz et al. 1994, Hosking, Lennon and Gronert 1988, Lorenz et al. 1980). L'association d'un anti-H1 à un anti-H2 n'a pas montré de supériorité à un anti-H1 seul.

Il n'existe pas de preuve de l'efficacité, en administration unique, de la prémédication par corticoïdes pour la prévention d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Chez l'asthmatique prenant ce type de traitement au long cours, les corticoïdes diminuent l'incidence de l'hyperréactivité bronchique lors d'une anesthésie (2011).

V. Etude personnelle : Réactions d'hypersensibilité peranesthésiques en France. Neuvième enquête multicentrique. (Janvier 2005 – Décembre 2007)

V. 1 Objectifs de l'étude

Les réactions d'hypersensibilité immédiate, qu'elles soient médiées par les IgE (réactions anaphylactiques ou anaphylaxies) ou non-immunomédiées (réactions anaphylactoïdes) survenant au cours de l'anesthésie demeurent un sujet de préoccupation majeure pour les anesthésistes, dans la mesure où elles surviennent souvent de manière imprévisible, peuvent menacer la vie, et réagissent parfois mal au traitement habituel.

Les substances responsables de réactions allergiques en cours d'anesthésie sont régulièrement colligées en France depuis plus de 20 ans, grâce aux études épidémiologiques réalisées à intervalles réguliers par le GERAP. Ce groupe informel, créé à la suite de plusieurs séminaires traitant de ce sujet, s'est progressivement structuré et étoffé. Il est constitué de médecins anesthésistes-réanimateurs, allergologues et biologistes, qui ont créé ensemble des consultations d'allergo-anesthésie au sein desquelles sont adressés pour bilans diagnostiques et conseils anesthésiques les patients ayant présenté une réaction peranesthésique faisant suspecter une anaphylaxie. Les méthodes diagnostiques ont été uniformisées et sont désormais fondées sur les Recommandations pour la pratique clinique (RPC) publiées en 2001 par la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) et la Société française d'allergologie et d'immunologie clinique (SFAIC) et dont la méthodologie a été validée par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) (Marini et al. 2000).

L'uniformisation des méthodes diagnostiques a permis le regroupement, sur la base d'une déclaration volontaire, des résultats des bilans pratiqués dans les consultations d'allergo-anesthésie du GERAP en vue de leur publication régulière. Depuis 1984, huit enquêtes successives ont permis de présenter plusieurs milliers d'observations cliniques (Laxenaire et al. 1990, Laxenaire 1993, Laxenaire 1996, Laxenaire 1999, Laxenaire et al. 2001, Mertes et al. 2003b, Mertes and Laxenaire 2004b, Mertes et al. 2011a), constituant ainsi, avec les séries australiennes (Fisher and Baldo 1993a, Whittington and Fisher 1998) et anglaises (Watkins 1985, Watkins 1989, Watkins 2001), une des bases de connaissances les plus importantes dans le domaine de l'allergie en anesthésie.

Cette surveillance épidémiologique régulière permet tout à la fois d'évaluer le potentiel allergisant des substances utilisées en anesthésie, parallèlement à l'évolution des pratiques, de définir les expressions cliniques, de tenter d'identifier les facteurs et les groupes à risque et de définir la démarche diagnostique à suivre en cas de réaction, ainsi que la stratégie à adopter pour les anesthésies ultérieures.

Dans cette neuvième enquête, nous avons regroupé les dossiers des investigations effectués dans les centres d'allergo-anesthésie chez les patients ayant fait une réaction d'hypersensibilité entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2007, traité les résultats, et nous les avons comparés avec ceux des enquêtes précédentes.

V. 2 Publication

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

ORIGINAL ARTICLE

Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005-2007)

S. W. DONG [1], P. M. MERTES [2], N. PETITPAIN [3], F. HASDENTEUFEL [4]
J. M. MALINOVSKY [5], MEMBERS OF THE GERAP *

[1]INSERM U 911, Groupe Choc, Hôpital Central, Nancy, France; [2]Service d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale, CHU de Nancy, INSERM U 911, Groupe Choc, Hôpital Central, Nancy, France; [3]Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine, CHU de Nancy, Hôpital Central, Nancy, France; [4]Department of Internal Medicine, Clinical Immunology and Allergology, University Hospital of Nancy, Nancy, France; [5]Service d'Anesthésie-Réanimation, Pôle URAD, Hôpital Maison-Blanche, CHU de Reims, Reims, France

ABSTRACT

Background. Hypersensitivity reactions occurring during anesthesia remain a major cause of concern for anesthesiologists. We report the results of the ninth consecutive survey of hypersensitivity reactions observed during anesthesia in France. This report will be used as an epidemiologic reference prior to this intervention.

Methods. Between January 1, 2005 to December 31, 2007, 1253 patients who experienced an immune-mediated (IgE-mediated) or non-immune-mediated (non-IgE-mediated) hypersensitivity reaction were referred to one of the 40 participating centers. Diagnosis was established on the basis of clinical history, skin tests and/or specific IgE assay.

Results. An IgE-mediated or non-IgE-mediated reaction was diagnosed in 786 cases (63%) and 467 cases (37%), respectively. The most common causes of anaphylaxis were neuromuscular blocking agents (NMBA) (N.=373, 47.4%), latex (N.=158, 20%), and antibiotics (N.=141, 18.1%). Succinylcholine (N.=226, 60.6%) was the most frequently incriminated NMBA, whereas the low frequency of reactions involving cis-atracurium was confirmed (N.=22, 5.9%) when market shares of each NMBA were taken into account. An increased number of reactions involving vital dyes was recorded (N.=34, 4.4%).

Conclusion. These changes in the epidemiology of allergic reactions confirm the need for regular epidemiologic surveys of anaphylaxis in the perioperative period. *(Minerva Anestesiol 2012;78:868-78)*

Key words: Anesthesia, general - Anaphylaxis - Pholcodine - Anti-bacterial agents.

*GERAP Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques; Angers: C. Cottineau, MD, M. Drouet, MD; Besançon: P. Girardin, MD, P. Koeberlé, MD, M. Vigan, MD; Bordeaux-Pellegrin Tripode: S. Guez, MD, P. Maurette, MD, PhD; Brest: J.C. Rakotoseheno, MD; Caen: D. Laroche, MD, M.C. Vergnaud, MD; Châlons-sur-Saône: Ph. Scherer, MD; Cherbourg: D. Herbin, MD; Clermont-Ferrand: O. Outtas, MD; Colmar: O. Theissen-Laval, MD; Dieppe: B. Deschamps, MD; Dijon: E. Collet, MD, N. Louvier MD, S. Seltzer, MD; Dreux: B. Duffin, MD; Epinal: E. Beaudoin, MD; Grasse: P. Dugué, MD; Grenoble: M. Honarmand-Pepin, MD, C. Jacquot, MD; Lille Institut Catholique: Ch. Castelain-Hacquet, MD; Le Kremlin-Bicêtre: C. Fessenmeyer, MD; Lille CHU: A. Facon, MD; Limoges: I. Orsel, MD, J. Sainte-Laudy, MD; Lorient: C. Bernard, MD; Lyon: Y. Benoît, MD, N. Diot-Junique, MD, J. Dubost, MD, R. Dubost, MD, L. Guilloux, MD, I. Topenot, MD; Marseille: J. Birnbaum, MD, D. Vervloët, MD, PhD; Montpellier: P. Demoly, MD, PhD, M.C. Bonnet-Boyer, MD; Nancy: I. Gastin, MD, J.L. Guéant, MD, PhD, M.C. Laxenaire, MD, PhD, P.M. Mertes, MD, PhD, G. Kanny, MD, PhD, D.A. Moneret-Vautrin MD, PhD, C. Mouton, MD; Nantes: S. Decagny, MD, M. Pinaud, MD, F. Wessel, MD; Narbonne: C. Gallen, MD; Nice: E. Aguinet, MD, S. Leroy, MD, G. Occelli, MD, MD; Nîmes: M. Joncourt, MD; Orléans: J.P. Delalande, MD, B. Lemaire MD, W. Mfam; Paris Bichat: S. Chollet-Martin, MD, PhD, C. Neukirch, MD, P. Nicaise-Roland, MD, C. Sauvan-Pistof, MD; Paris-Pitié: A.M. Korinek, MD; Paris-Necker: C. Karila, MD; Paris-Pasteur: M.T. Guinnepain, MD; Paris-Créteil: M. Bellanger, MD; Paris-Roosevelt: M. Dona, MD, A. Seringulian, MD; Paris-Saint-Joseph: M.L. Megret-Gabeaud, MD; Paris-Tenon: N. Abuaf, MD, H. Gaouar, MD, J.E. Antegarden, MD, F. Leynadier, MD, PhD; Poitiers: K. Breuil, MD, L. Grandon, MD; Reims: A. Gallet-Browaeys, MD, F. Lavaud, MD, J.M. Malinovsky, MD, PhD; Rennes: Y. Delaval, MD, M.M. Lucas-Polomeni, MD, C. Rochefort-Morel, MD; Rouen: Y. Meunier, MD, D. Provost, MD; Saint-Etienne:C. Dzviga, MD, M. Mangin, MD; Saint-Nazaire: J.P. Mallet, MD; Strasbourg: R. Stenger, MD, S. Le Borgne, MD, J. Valfrey, MD; Tarbes: J. Gayraud, MD; Toulouse-Larrey: A. Didier, MD, PhD, D. Giamarchi, MD; Toulouse-Rangueil: I. Migueres, MD; Tours: Ph. Carré, MD.

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

Hypersensitivity reactions occurring during anaesthesia remain a major cause of concern for anesthesiologists. Their incidence and associated morbidity and mortality remain poorly defined. Several reports indicate that the relative risk of allergic reactions may vary with time, depending on changes in clinical practice,[1, 2] but also on changes in several environmental factors.[3, 4]

A controversy still persists concerning possible differences regarding the relative risk of allergic reactions among neuromuscular blocking agents (NMBAs).[2, 5] The recent introduction of sugammadex, a chemically modified γ-cyclodextrin designed to allow for rapid reversal of rocuronium-induced neuromuscular block, may significantly change the respective market-shares of the different neuromuscular blocking agents (NMBAs) used in common clinical practice. Therefore, rocuronium has been proposed to replace succinylcholine for rapid sequence induction.[6] In the same time, it has been suggested that sugammadex might offer the possibility to alleviate the severity of hypersensitivity reaction by removing the responsible allergen in case of rocuronium induced hypersensitivity reaction.[7]

Recently, a reduction of the prevalence of sensitization to NMBAs by reducing population exposure to pholcodine, a potential cross-sensitizing agent has been advocated.[3, 8] This has raised question concerning a possible retrieval of pholcodine from the market in France and in the European community, this question being currently under investigation. As a conservative measure, waiting for further evidence supporting the link between pholcodine consumption and the prevalence of hypersensitivity reactions, sales conditions for pholcodine have been changed from over the counter sales to prescription only delivery, a measure which is expected to reduce of the proportion of the population exposed.

All these proposals or changes in clinical practice and their consequences, particularly in terms of morbidity should be evaluated. This clearly reinforces the need for a close and continuous monitoring of the epidemiology of anaesthesia-related hypersensitivity reactions.

This paper reports the results of a three-year survey of immediate IgE and non-IgE-mediated hypersensitivity reactions observed during anesthesia in France (2005-2007).

Materials and methods

This was a retrospective study involving patients having experienced an adverse immediate hypersensitivity reaction, suspected of being allergic, during anesthesia between January 1, 2005 and December 31, 2007. In all cases the mechanism of the reaction was assessed on the basis of a standardized diagnostic protocol performed in an allergo-anesthesia outpatient clinic, as described elsewhere (Figure 1).[9]

The protocol included a questionnaire concerning age at the time of reaction, sex, number of previous anesthetic procedures, history of allergy, and drugs used before the reaction. Details were obtained regarding the degree of reaction graded from I to IV depending on increasing severity (grade I=presence of cutaneous signs; grade II=presence of measurable but not life-threatening symptoms, including cutaneous effects, arterial hypotension (defined as a decrease of more than 30% in blood pressure associated with unexplained tachycardia), cough or difficulty in mechanical ventilation; grade III=presence of life-threatening reactions: cardiovascular collapse, tachycardia or bradycardia, arrhythmias, severe bronchospasm; grade IV=circulatory failure, cardiac and/or respiratory arrest).

Data concerning allergy investigations were recorded: type of skin tests performed (*i.e.*, skin prick-test and/or intradermal test), cross-reactivity between neuromuscular blocking agents (NMBAs) in cases of adverse reaction to a NMBA, results of plasma histamine and serum tryptase monitoring during the adverse reaction, and of IgE-specific assays testing responses to quaternary ammonium or latex when available. To refine the study of cross-reactivity between the different NMBAs classes, results obtained in the present survey were pooled with results from our two last consecutive surveys to conduct a larger database analysis.[10, 11]

Allergic or IgE-mediated anaphylaxis was diagnosed on the basis of skin test and/or IgE assay results consistent with the clinical history and the anesthetic protocol. Otherwise, the di-

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

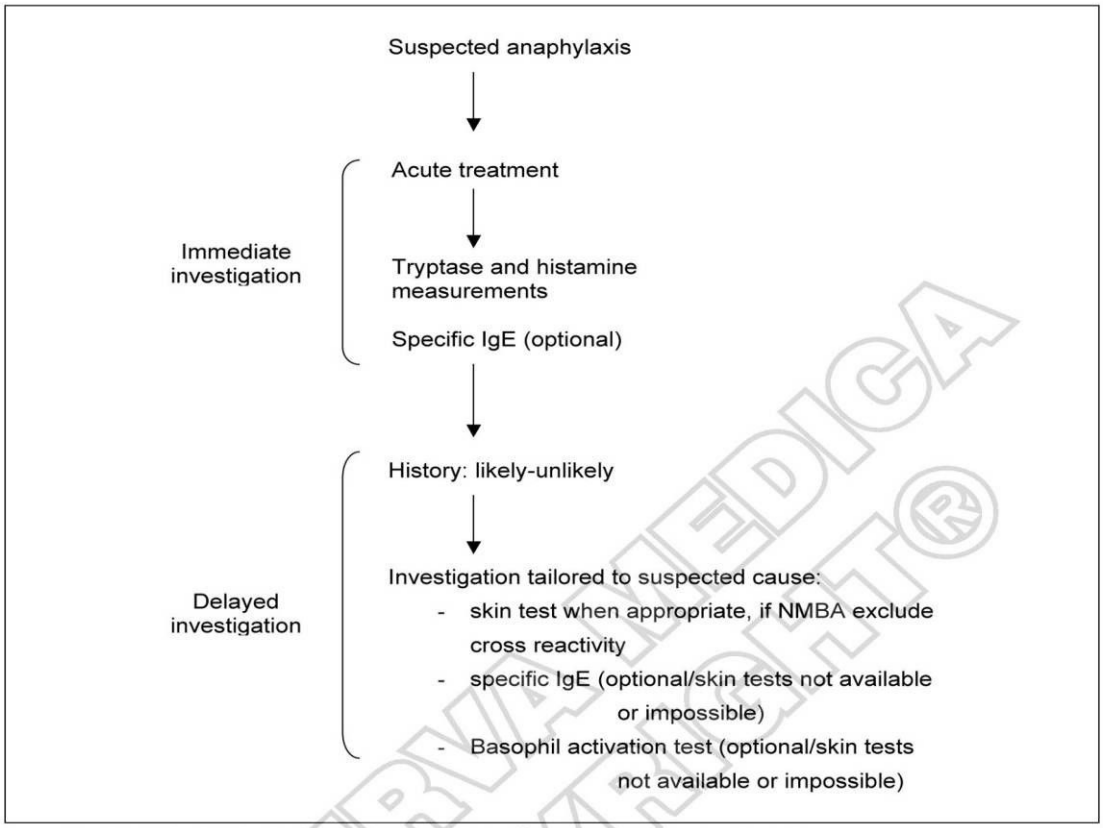


Figure 1.—Algorythm for the diagnosis of immediate hypersensitivity reaction to anesthetic drugs.

agnosis of non-IgE-mediated anaphylaxis was retained.

To compare the incidence of anaphylaxis to available neuromuscular blocking agents, the number of vials of each agent sold in France during the entire study period and the number of vials effectively used in anesthesia was then estimated on the basis of data obtained from a market survey in France.[12]

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SAS 8.02 software (SAS institute INC, Carg, NC, USA). Results are expressed as mean ± SEM. Comparisons were performed using Pearson Chi-square test. A P value ≤0.05 was considered statistically significant.

Results

Patients

One thousand two hundred fifty-three patients who experienced a clinical adverse reaction suspected to be allergic were included. At the end of the allergy work-up, a diagnosis of IgE-mediated immediate hypersensitivity reaction was established in 786 cases (63%), whereas the remaining 467 cases (37%) were considered as non-immune-mediated.

A significant female predominance was observed in both groups (IgE-mediated reactions: female, N.=551 [70.2%]; male, N.=234 [29.8%]; non-IgE-mediated reactions: female, N.=306 [65.5%]; male, N.=161 [34.5%]). This

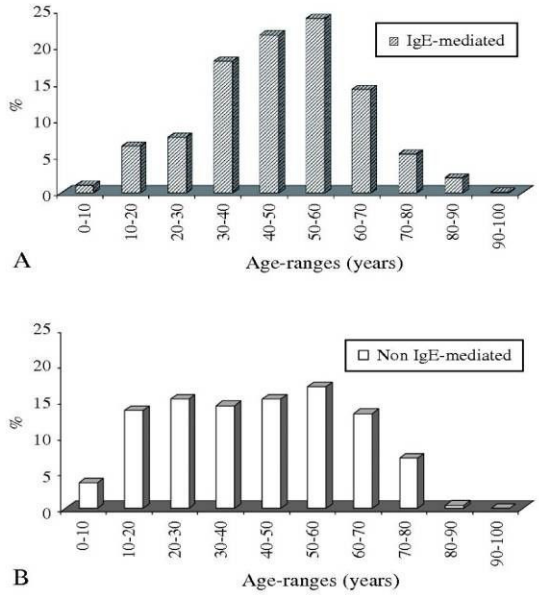


Figure 2.—Distribution of IgE-mediated and non-IgE-mediated hypersensitivity reactions according to age-ranges (10 years).

predominance was observed irrespective of the causal agent.

The distribution of IgE-mediated and non-IgE mediated reactions according to age is shown in Figure 2.

Causal agents

IgE-mediated reactions

The most common causes of allergic reactions were NMBAs (N.=373, 47.4%), followed by latex (N.=158, 20%) and antibiotics (N.=141, 18.1%) (Table I). Opioids were involved in 17 cases (2.2%), hypnotics in eight cases (1.1%), colloids in 18 cases (2.3%), and other substances in 69 cases (8.9%), with an unexpected high number of reactions involving dyes. These results can be compared with our previous data obtained during our eight previous surveys (Table II).[1, 2, 10, 11, 13-16]

In 14 cases, patients were found to be sensitized to two different agents: an NMBA and latex in five cases, latex and morphine in two cases, latex and nefopam in two cases, latex and gelatine in two cases, latex and a cephalosporin in one case, latex and a non-steroidal anti-inflammatory drug in one case, and patent blue and cephalosporin in one case.

The respective contribution of each NMBA is shown in Table III. Succinylcholine (N.=226) was the most frequently incriminated NMBA, followed by atracurium (N.=73), vecuronium (N.=17) and rocuronium (N.=16).

However, these results should be examined in light of the actual clinical use of the different NMBAs which could be estimated on the basis of the results of the NMBA market share survey in anesthesia and of their respective use in anesthesia over the same time period in France (Table III).

Cross-sensitivity between NMBAs was analysed in a series of 738 cases corresponding to the current study and to additional cases extracted from our database. Only 12 patients were found to be sensitised to all NMBAs. Single agent sensitisation was frequent in cases of allergy to succinylcholine (N.=279, single agent sensitization 56%), whereas it was less common with steroidal (N.=280, 21%) or benzylsisoquinoline (N.=179, 35%) compounds. Cross-reactivity limited to compounds from the same sub-class was observed in 31% of cases with steroidal, and 18% of cases with benzylsisoquinoline compounds.

Non-IgE-mediated reactions

A precise identification of the drug responsible for the adverse reaction is more difficult to establish in case of non IgE-mediated reactions, because the adverse reactions could result from additive side effects of different drugs injected simultaneously. However, when the anesthetic protocols used in the case of IgE-mediated *versus* non-IgE-mediated reactions were compared, some minor differences were observed. The use of succinylcholine was more frequent at anesthesia induction in case of allergic reactions than in case of non-IgE-mediated reactions (IgE-mediated reactions: N.=235 [30%], non-IgE-mediated reactions: 79 [17%]; P<0.0001). No differences were observed regarding the use of other NM-

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

TABLE I.—*Agents involved in IgE-mediated anaphylactic reactions during anesthesia (N.=786) between January 1, 2005 and December 31, 2007 in France.*

Causal agent			Number of patients
Neuromuscular blocking agent	Succinylcholine	(60.6%)	226
(N.=373, 47.4%)	Atracurium	(19.6%)	73
	Cisatracurium	(5.9%)	22
	Vecuronium	(4.6%)	17
	Rocuronium	(4.3%)	16
	Pancuronium	(2.7%)	10
	Mivacurium	(1.9%)	7
	Alloferine		2
Latex (N.=158, 20%)			88
Antibiotics	Cephalosporin		62
(N.=141, 18.1%)	Penicillin		50
	Vancomycin		22
	Others		7
Hypnotics	Propofol		3
(N.=8, 1.1%)	Midazolam		2
	Ketamine		2
	Thiopentone		1
Opioids	Morphine		13
(N.=17, 2.2%)	Sulfentanyl		3
	Remifentanil		1
Colloids	Gelatine		17
(N.=18, 2.3%)	Hetastarch		1
Local anesthetics (N.=5, 0.6%)			5
Other agents	Patent blue		33
(N.=69, 8.9%)	Methylene blue		1
	Nefopam		12
	contrast media		8
	gadolinum		1
	Protamine		5
	Povidone		3
	NSAID		1
	Steroids		2
	acetominophen		1
	n-acetylcysteine		1

TABLE II.—*Substances responsible for anaphylaxis during anesthesia in France. Results from nine consecutive surveys.*

	1984-1989 N.=821 %	1990-1991 N.=813 %	1992-1994 N.=1030 %	1994-1996 N.=734 %	1997-1998 N.=486 %	1999-2000 N.=518 %	2001-2002 N.=502 %	2003-2004 N.=406 %	2005-2007 N.=786 %
NMBAs	81.0	70.2	59.2	61.6	69.2	58.2	54	49.6	47.4
Latex	0.5	12.5	19.0	16.6	12.1	16.7	22.3	26.4	20.0
Hypnotics	11.0	5.6	8.0	5.1	3.7	3.4	0.8	1.4	1.1
Opioids	3.0	1.7	3.5	2.7	1.4	1.3	2.4	1.4	2.2
Colloids	0.5	4.6	5.0	3.1	2.7	4.0	2.8	4.6	2.3
Antibiotics	2.0	2.6	3.1	8.3	8.0	15.1	14.7	12.2	18.1
Others	2.0	2.8	2.2	2.6	2.9	1.3	3.0	4.4	8.9
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

N.=number of IgE-mediated reactions. NMBAs: neuromuscular blocking agents.

MINERVA MEDICA COPYRIGHT®

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

TABLE III.—*Market share of NMBAs and number of IgE-mediator reactions observed between January 1, 2005 and December 31, 2007 in France (N.=373).*

		Market share in anesthesia (vials %)	Anaphylactic shocks 2005-2007 Number	(%)
Succinylcholine	100 mg/10 mL	12.2	226	60.6
Atracurium	50 mg/5 mL	45.2	73	19.6
Cis-atracurium Cis-atracurium Cis-atracurium	20 mg/10 mL 5 mg/2.5 mL 10 mg/5 mL	29.6	2	5.9
Vecuronium Vecuronium	4 mg/1 mL 10 mg/1 mL	4.8	17	4.6
Rocuronium	50 mg/5 mL	1.1	16	4.3
Pancuronium	4 mg/2 mL	4.1	10	2.7
Mivacurium Mivacurium	10 mg/5 mL 20 mg/10 mL	2.7	7	1.5

BAs, hypnotics, opioids, or the administration of antibiotics.

Risk factors

No difference was observed between IgE and non-IgE-mediated reactions when the incidences of atopy (IgE: 23.6, non-IgE 25.4%, P=ns), asthma (IgE: 9.0%, non-IgE: 14%, P=ns), food intolerance (IgE: 6.6%, non-IgE: 5.1%, P=ns) or drug intolerance (IgE: 16.9%, non-IgE:15.2%, P=ns) were compared (Table IV).

In 37 out of 188 patients (24%) having experienced an anaphylactic reaction to latex, careful retrospective assessment of their medical history revealed the presence of symptoms suggestive of latex sensitization such as fruit allergy or intolerance to materials containing rubber latex prior to the reaction.

Clinical features

IgE and non-IgE-mediated reactions cannot be distinguished on the basis of clinical symptoms alone. However, when a classification based on symptom severity was applied, clinical manifestations appeared to be more severe in patients with documented IgE-mediated allergic

TABLE IV.—*Clinical symptoms, tryptase levels and history of allergies in IgE and non IgE-mediated reactions during anaesthesia in France between January 1, 2005 and December 31, 2007.*

Clinical symptoms	IgE-mediated N.=786		Non-IgE-mediated N.=467	
	(Number of patients)	%	(Number of patients)	%
Cardiovascular symptom	(599)	76.2	(174)	37.5
Arterial hypotension	(268)	34.1	(87)	18.7
Cardiovascular collapse	(309)	40	(51)	11.0
Cardiac arrest	(46)	5.8	(2)	-
Bronchospasm	(280)	40.0	(103)	22.0
Cutaneous symptoms	(551)	71.0	(438)	94.0
Median tryptase μgL^{-1}	33		5	
(median [range])	(1-1260)		(1-182)	
History of allergy				
Atopy		23.6		25.4
Asthma		8.3		14.1
Drug intolerance		16.9		15.2
Food intolerance		6.6		5.1

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

reactions than in patients presenting with non-IgE-mediated reactions (P<0.001). Most allergic reactions were Grade III (57.2%), whereas non-IgE-mediated reactions were mainly Grade I (43%).

The various clinical features observed during IgE and non-IgE-mediated reactions are summarized in Table IV. Cutaneous symptoms were more frequent in non-IgE-mediated reactions (94% *vs.* 71%, P<0.0001), whereas cardiovascular collapse (40% *vs.* 11%, P<0.0001) and bronchospasm (35.7% *vs.* 22%, P<0.0001) were more frequent in case of allergic reactions.

Diagnostic tests

Tryptase and histamine

Histamine and tryptase plasma levels were determined at the time of the adverse reaction in 48% (N.=599) cases.

Histamine levels were significantly elevated (>9 nmol l^{-1}) in 78.2% of IgE-mediated reactions (mean: 215±27, median: 65.5, range: 0.2-7160) and in 42% of non-IgE-mediated reactions (mean: 83.5±30, median: 6, range: 0.3-3970).

Similarly, tryptase levels were significantly elevated (>25 μg l^{-1}) in 60.5% of IgE-mediated reactions (mean: 56.7±4.3, median: 32.15, range: 1-1260), and in 10.6% of non-IgE-mediated reactions (mean:13.3±1.9, median: 5, range: 0.6-182).

Specific IgE assays

Specific IgE assay was performed in 303 patients having experienced NMBA anaphylaxis. Results were positive in 251 cases (82.8%). In 12 patients, IgE assay was positive with negative skin tests.

Specific latex IgE assay was performed in 114 patients having experienced an anaphylactic reaction to latex confirmed by prick test positivity. It was positive in 95 cases (83.3%).

Discussion

This study is the ninth survey concerning the epidemiology of anaphylactic reactions occurring during anesthesia conducted in France by the GERAP since 1989. Although some trends regarding the relative contribution of the various substances incriminated are confirmed, changes in the relative contribution of the various NMBAs commercially available and the increasing number of blue dye-related reactions should be noted.

NMBAs still remain the most frequently incriminated drugs, but they account now for less than half of the cases recorded (Table II). However, their absolute number remains stable. This contrasts with the apparent decrease in the number of reactions related to NMBAs recently reported in Norway following the recent withdrawal from the market of the cough suppressant pholcodine.[3] Indeed, 15% to 50% of allergic reactions to NMBAs are reported at the first known contact with a NMBA.[17] Substituted ammonium ions have long been considered as the most likely epitope for the specific binding of IgE to NMBAs.[18] Since these structures occur widely in many drugs but also in foods, cosmetics, disinfectants and industrial materials, a possible cross-reaction with IgE antibodies generated by previous contact with apparently unrelated chemicals has been hypothesized. Recently, Florvaag *et al.* suggested that the striking difference in the rate of allergic reactions to neuromuscular blocking agents which is more than six times as common in Norway as in Sweden, could be due to differences in preoperative sensitization in relation to pholcodine consumption.[19] They later demonstrated that pholcodine exposure in patients having experienced an allergic reaction to a NMBA was responsible for a significant increase in specific IgEs to NMBAs in patients having experienced an allergic reaction to one of these drugs.[20] This led to the hypothesis that pholcodine exposure could either lead to IgE-sensitization to pholcodine and other quaternary ammonium ions or increase the titre of specific IgEs to quaternary ammonium ions and thereby could increase the risk of allergic reaction to NMBAs. This hypothesis was further supported by the results of an international prevalence study, showing a statistically significant association between pholcodine consumption and prevalence of

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

IgE-sensitization to pholcodine and succinylcholine.[21]

Taken together, these results led the French authorities, as a conservative measure, to change sales conditions for pholcodine from over the counter sales to prescription only delivery, a measure which is expected to lead to a reduction of the proportion of the population exposed. The present study represent the first step of an epidemiologic survey, providing a detailed picture of immediate hypersensitivity reactions occurring during anesthesia, with special emphasize on allergic reactions to NMBAs, prior to any reduction in pholcodine consumption.

Profound changes are observed concerning the relative contribution of the various NMBAs available when compared with our last reports.[1, 2, 10] However, based on sales data, the number of patients exposed each year remains relatively stable. The number of anesthesia performed each year in France has been estimated at 8 million, general anesthesia accounting for more than 70% of the procedures, NMBAs being used in half cases.[22] As in most series, succinylcholine appears to be more frequently involved,[15, 23] and this proportion largely exceeds its market share (Table III). On the contrary, rocuronium is no longer the most frequently incriminated drug (Table III), but its market share has rapidly declined with time, representing only 1.14% in France.[12] Following the introduction of rocuronium on the market, a controversy has taken place regarding a possible increased risk of allergic reaction with this drug.[1, 2, 5, 24, 25] Although the relative contribution of rocuronium to NMBAs-related allergic reactions remains higher than its market share, the number of reactions is now too low to allow for statistical comparisons with the relative frequency of hypersensitivity reactions reported with other NMBAs. However, the market share of rocuronium can be expected to increase in the forthcoming years following the introduction of sugammadex. This has led to the proposal to replace succinylcholine, a drug at high allergy risk, by high doses of rocuronium for rapid sequence induction.[6] In addition, sugammadex might offers the possibility to alleviate the severity of hypersensitivity reaction by removing the responsible allergen in case of rocuronium induced hypersensitivity reaction.[7] Therefore, it will be of particular interest to compare the results obtained in the present survey with those that will be collected in the future to provide a definite evaluation of the relative risk of allergic reactions with rocuronium compared to other NMBAs, and to re-evaluate its benefit/risk ratio.

In the same way, our new report confirms the excellent safety profile of cis-atracurium regarding the relative allergic risk when compared with other NMBAs. Cis-atracurium represents now around one third of the NMBAs used in the operating room in France, but account for only 5.9% of the allergic reactions reported. This clearly confirms our initial hypothesis of a low-risk of allergic reactions with this drug in our previous studies performed when its market share was low.[2, 10]

Cross-reactivity studies appear to be of critical importance in cases of allergic reaction to an NMBA. Although mono-sensitisation appears to be relatively frequent in cases of reactions involving succinylcholine, multiple sensitisations is observed in the majority of patients. However, sensitisation to all NMBAs appears to be really uncommon, therefore it is almost always possible to identify a safe drug for future anesthesia.

Latex sensitization remains the second most common cause of anaphylaxis during anesthesia in the general population. It was involved in 20% of cases. Once again, in one third of our cases, careful assessment of their medical history performed after the reaction revealed the presence of symptoms suggestive of latex sensitization prior to the anaphylactic reaction. The use of specific questionnaire prior to anesthesia to identify patients at risk of sensitization to latex has long been advocated in France. However, despite increasing awareness of the reality of this risk, a recent survey conducted to investigate anesthesiologists adherence to these guidelines revealed that the number of centers where specific questionnaires were in use, was very limited.[26] The main reason provided by anesthesiologists was the increased workload and reduced time dedicated to preoperative evaluation of patients. This clearly

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

highlights the limits of a policy of prevention mainly based on patient-at risk identification during preanesthetic visits. On the contrary, it strongly supports the promotion of primary and secondary prophylaxis based on the use of a latex-safe environment in multioperated children and the generalization of the use of unpowdered latex gloves in operating rooms.[4, 27]

Allergic reactions to antibiotics continue to increase with time. At present, they account for 18.1% of the anaphylactic reactions diagnosed in our centers (Table II). As for latex, this supports the need for careful at-risk patient identification prior to anesthesia.

Allergic reactions to local anesthetics remain very uncommon despite their frequent use. Our results are in agreement with the literature, which suggests that most of adverse reactions to local anesthetics are related to inadvertent intravascular injection leading to excessive blood concentrations of the local anesthetic, or systemic absorption of epinephrine that was combined with the local anesthetic. This supports the recent proposal from the French Society of Anesthesiology and the French Society of Allergology to perform epidural labour anesthesia following a negative test dose in case of alleged allergy to local anesthetics when the clinical history is not suggestive of a severe reaction and skin tests to local anesthetics have not been performed.[28] However, the scheduling of a skin test by an allergist is a priority and remains recommended in pregnant women.[28]

Our results also highlight the large diversity of the substances that might be involved as well as the rapid increase in the number of allergic reactions involving dyes (Table I). Vital dyes are used for many years in a variety of clinical situations. With their increased use for lymphatic mapping or in the preparation of labile blood products, reports of anaphylactic reactions have become more frequent.[29, 30] Clinicians must be aware of this specific risk and of the clinical characteristics of these reactions. Indeed, the clinical diagnosis of anaphylaxis is, in fact, presumptive, based on a close temporal relation with the administration of the implicated substance. This is clearly not the case for hypersensitivity reactions elicited by dyes which are usually delayed and sustained, occurring between thirty to sixty minutes following injections,[29] because of the kinetics of resorption from the subcutaneous tissue at the site of dye injection. Recommendations concerning skin tests to vital dyes have been recently issued in France.[28]

At the end of the allergy work-up, 63% of the hypersensitivity reactions we reported were IgE-mediated. However, in a third of our cases, the precise mechanisms of reactions remain unclear. Consequently, further efforts must be made to determine the possible mechanisms.

In our series, a significant female predominance was observed. The hypothesis of a possible cross-sensitization with quaternary ammonium ion–containing compounds such as cosmetics has long been proposed to explain the increased incidence of immediate hypersensitivity reactions observed in women. However, this hypothesis remains to be confirmed. On the contrary, the role played by sex hormones in this increased risk has recently been demonstrated by our group, showing the absence of female predominance before puberty.[11]

This epidemiological survey suffers several limitations inherent to any spontaneous adverse drug reaction reporting. Indeed, the surveillance and analysis of adverse drug reactions represent a statistical challenge, because these reactions are rare, random, and mostly independent from the successive exposure of patients to a low-risk intervention. Although possible biases and under-reporting do exist, we believe that the large number of reactions investigated in our centers provide a representative picture of the situation. In addition, patients exposure to the various NMBAs available was estimated on the basis of sales data and not on anesthetic protocol.

Conclusions

In conclusion, immediate hypersensitivity reactions remain a significant adverse event during anesthesia. In a large number of cases, the precise mechanisms of reactions remain unclear, and further efforts must be made for their identification. In view of the constantly evolving anesthesiology practices, specific epidemiological

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

surveys represent an efficient tool to identify new substances at-risk and to evaluate the respective risk of different drugs.

Key messages

— Immediate hypersensitivity reactions remain a major cause of morbidity and mortality in the perioperative period.

— The diagnosis of allergic reactions during anesthesia relies on clinical symptoms. Cutaneous signs may be absent in severe reactions.

— Tryptase levels should be investigated during immediate hypersensitivity reactions to document mast cell activation.

— History, tryptase measurements at the time of the reaction and delayed skin tests are the cornerstone of the diagnosis of IgE-mediated hypersensitivity reactions.

— The epidemiology of allergic reactions is modified by changes in clinical practice.

— Neuromuscular blocking agents remain the main cause of allergic reactions during anesthesia. Cross-reactivity investigation between neuromuscular blocking agents is mandatory.

— Allergic reactions to antibiotics and dyes have rapidly increased.

References

1. Laxenaire MC, Mertes PM. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. Br J Anaesth 2001;87:549-58.
2. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. Anesthesiology 2003;99:536-45.
3. Florvaag E, Johansson SG, Irgens A, de Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. Allergy 2011;66:955-60.
4. Cremer R, Kleine-Diepenbruck U, Hering F, Holschneider AM. Reduction of latex sensitisation in spina bifida patients by a primary prophylaxis programme (five years experience). Eur J Pediatr Surg 2002;12(Suppl 1):S19-21.
5. Watkins J. Incidence of UK reactions involving rocuronium may simply reflect market use. Br J Anaesth 2001;87:522.
6. Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA, Wells GA. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD002788.
7. Kawano T, Tamura T, Hamaguchi M, Yatabe T, Yamashita K, Yokoyama M. Successful management of rocuronium-induced anaphylactic reactions with sugammadex: a case report. J Clin Anesth 2012;24:62-4..
8. Johansson SG, Oman H, Nopp A, Florvaag E. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. Allergy 2009;64:820-1.
9. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ *et al.* Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. J Investig Allergol Clin Immunol 2005;15:91-101.
10. Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002). Ann Fr Anesth Reanim 2004;23:1133-43.
11. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jougla E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. J Allergy Clin Immunol 2011;128:366-73.
12. Duvaldestin P, Cunin P, Plaud B, Maison P. French survey of neuromuscular relaxant use in anaesthetic practice in adults. Ann Fr Anesth Reanim 2008;27:483-9.
13. Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Mouton C, Gueant JL, Bonnet MC *et al.* Anesthetics responsible for anaphylactic shock. A French multicenter study. Ann Fr Anesth Reanim 1990;9:501-6.
14. Laxenaire MC. Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A French multicenter epidemiological inquiry. Ann Fr Anesth Reanim 1993;12:91-6.
15. Laxenaire MC. Substances responsible for peranesthetic anaphylactic shock. A third French multicenter study (1992-94). Ann Fr Anesth Reanim 1996;15:1211-8.
16. Laxenaire MC. Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996). Ann Fr Anesth Reanim 1999;18:796-809.
17. Mertes PM, Lambert M, Gueant-Rodriguez RM, Aimone-Gastin I, Mouton-Faivre C, Moneret-Vautrin DA, Gueant JL, Malinovsky JM, Demoly P. Perioperative anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 2009;29:429-51.
18. Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. Nature 1983;306:262-4.
19. Florvaag E, Johansson SG, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T *et al.* Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. Acta Anaesthesiol Scand 2005;49:437-44.
20. Harboe T, Johansson SG, Florvaag E, Oman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. Allergy 2007;62:1445-50.
21. Johansson SG, Florvaag E, Oman H, Poulsen LK, Mertes PM, Harper NJ *et al.* National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. Allergy 2010;498-502.
22. Clergue F, Auroy Y, Pequignot F, Jougla E, Lienhart A, Laxenaire MC. French survey of anesthesia in 1996. Anesthesiology 1999;91:1509-20.
23. Fisher MM, Doig GS. Prevention of anaphylactic reactions to anaesthetic drugs. Drug Saf 2004;27:393-410.
24. Bhananker SM, O'Donnell JT, Salemi JR, Bishop MJ. The risk of anaphylactic reactions to rocuronium in the United States is comparable to that of vecuronium: an analysis of food and drug administration reporting of adverse events. Anesth Analg 2005;101:819-22.
25. Rose M, Fisher M. Rocuronium: high risk for anaphylaxis? Br J Anaesth 2001;86:678-82.
26. Malinovsky JM, Demoly P, Lavaud F, Mertes PM. Survey of adherence to guidelines "Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia" by allergologists and anaesthesiologists. Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:207-11.

This document is protected by international copyright laws. No additional reproduction is authorized. It is permitted for personal use to download and save only one file and print only one copy of this Article. It is not permitted to make additional copies (either sporadically or systematically, either printed or electronic) of the Article for any purpose. It is not permitted to distribute the electronic copy of the article through online internet and/or intranet file sharing systems, electronic mailing or any other means which may allow access to the Article. The use of all or any part of the Article for any Commercial Use is not permitted. The creation of derivative works from the Article is not permitted. The production of reprints for personal or commercial use is not permitted. It is not permitted to remove, cover, overlay, obscure, block, or change any copyright notices or terms of use which the Publisher may post on the Article. It is not permitted to frame or use framing techniques to enclose any trademark, logo, or other proprietary information of the Publisher.

27. Palosuo T, Antoniadou I, Gottrup F, Phillips P. Latex medical gloves: time for a reappraisal. Int Arch Allergy Immunol 2011; 156: 234-46.
28. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text. Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:212-22.
29. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C, Bonnet-Boyer MC, Benhaijoub A, Lavaud F *et al.* Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. J Allergy Clin Immunol 2008;122:348-52.
30. Johansson SG, Nopp A, Oman H, Stahl-Skov P, Hunting AS, Guttormsen AB. Anaphylaxis to Patent Blue V. II. A unique IgE-mediated reaction. Allergy 2010;65:124-9.

Received on January 12, 2012. - Accepted for publication on May 14, 2012.

Corresponding author: P.M. Mertes, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Nancy, Hôpital Central, 29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy Cedex, France. E-mail: pm.mertes@chu-nancy.fr

This article is freely available at www.minervamedica.it

MINERVA MEDICA COPYRIGHT®

V. 3 Résultats et synthèse de la publication

Cette étude présente les résultats de la neuvième enquête conduite en France par le groupe GERAP dont les travaux multicentriques ont débuté en 1989, permettant de constituer progressivement l'une des plus grandes banques de données concernant l'épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes survenant au cours de la période périanesthésique. Face à l'évolution constante des pratiques en anesthésie et à la complexité des investigations allergologiques, nos résultats démontrent la nécessité d'une politique active de recherche clinique concernant l'identification des substances incriminées, la description des différentes formes cliniques et l'identification des patients à risquées.

Les curares représentent toujours plus de la moitié des produits incriminés. Leur part diminue moins d'une moitié, alors que celles des antibiotiques augmente. Toutefois, les modifications profondes concernant les contributions relatives aux différents curares sont observées et comparées aux données des dernières enquêtes (Laxenaire and Mertes 2001, Mertes et al. 2003b, Mertes and Laxenaire 2004b). En outre, notre nouveau rapport confirme le profil de la tolérance du cis-atracurium concernant le risque relatif allergique par rapport aux autres curares. En effet, le cis-atracurium représente aujourd'hui environ un tiers des curares utilisés en salle d'opérations en France, mais ne représentent que 5,9% des réactions allergiques signalées. Ceci confirme clairement notre hypothèse initiale d'un risque faible des réactions allergiques à ce médicament dans nos études précédentes effectuées (Mertes et al. 2003b, Mertes and Laxenaire 2004b).

Les réactions d'hypersensibilité immédiate au latex demeurent la seconde cause d'anaphylaxie au cours de l'anesthésie. En dépit de l'efficacité des mesures de prévention primaire et secondaire, en particulier en ce qui concerne la sensibilisation des enfants multiopérés et des enfants porteurs de spina bifida, le taux de réactions au latex demeure élevé.

Après une période de hausse continue, les réactions mettant en cause les antibiotiques apparaissent stabilisées à un niveau élevé. Ces réactions représentent la troisième cause de choc

anaphylactique périopératoire, mettant en cause les produits les plus fréquemment utilisés au cours de l'antibioprophylaxie (pénicilline et céphalosporines).

Nos résultats mettent également en évidence la grande diversité des substances qui pourraient être impliqués ainsi que l'augmentation rapide du nombre de réactions allergiques impliquant les colorants.

Dans cette série, le diagnostic d'anaphylaxie a été établi sur la base de l'histoire clinique et les tests cutanés systématiques combinée à une large utilisation des dosages d'IgE spécifiques pour les curares et le latex.

Les réactions anaphylactiques immuno-dépendant apparaissent relativement fréquentes puisque 63% des réactions ont été diagnostiqués comme l'anaphylaxie. Cependant, dans un tiers de nos cas, les mécanismes précis de réactions restent floues. Par conséquent, des efforts supplémentaires doivent être faits pour déterminer les mécanismes possibles.

La distinction entre réaction anaphylactique et anaphylactoïde ne peut être réalisée que sur les seuls éléments cliniques. Cependant, quand une classification basée sur la gravité des symptômes a été appliquée, les manifestations cliniques étaient encore plus graves chez les patients ayant subi une anaphylaxie IgE dépendante. Néanmoins, certains cas correspondant à une vrai IgE réactions anaphylactiques ont été classés comme grade I ou II. En conséquence, toute réaction d'hypersensibilité soupçonnée survenant durant l'anesthésie doit être soigneusement étudiée pour établir un diagnostic précis et des recommandations appropriées. Symptômes cutanés étaient plus fréquent chez les réactions non-IgE dépendantes (94% vs 71.%, P <0.0001). Ainsi, l'absence de tout symptôme cutané n'exclut pas le diagnostic d'anaphylaxie allergique. En outre, un nombre de réactions relativement élevé correspondait à un arrêt cardiaque inattendu qui ne pourrait pas être diagnostiquée facilement. Cet avis renforcé clairement la nécessité pour l'anesthésiste à envisager un possible diagnostic de choc allergique dans une telle situation (Malinovsky et al. 2008).

En effet, il faut garder à l'esprit que l'absence d'un bon diagnostic et une évaluation appropriée des allergies mortelles pourrait conduire à une nouvelle exposition.

Chapitre II
Aspects facteurs environnementaux impliqués dans l'induction des réactions d'hypersensibilité aux curares

I. Réaction d'hypersensibilité aux curares

I. 1 L'épitope impliqué dans la réaction d'hypersensibilité

Dans les années 1980, l'utilisation de sérums de patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate peranesthésique a permis la mise en évidence d'anticorps de classe IgE réagissant avec les curares chez les patients victimes de ces accidents (Fisher 1980b). Baldo et Fisher démontrèrent alors, grâce à une analyse des réactions de liaison antigène–anticorps et d'inhibition hapténique, le rôle des ions ammonium quaternaire et des amines tertiaires dans la liaison des IgE spécifiques aux curares (Baldo and Fisher 1983b).

Ainsi, la présence de deux ammoniums quaternaires ou d'un ammonium quaternaire et d'une amine tertiaire est directement impliquée dans les propriétés de blocage de la jonction neuromusculaire des curares (Figure. 2) (Bowman 2006, Fagerlund and Eriksson 2009), comme dans la reconnaissance IgE anticorps. Toutefois, l'étude systématique de la réactivité croisée entre les curares, notamment à l'aide de tests cutanés, a rapidement mis en évidence une hétérogénéité de la sensibilisation des patients aux différents curares (Laxenaire et al. 1995, Fisher and Bowey 1997, Moneret-Vautrin 2002, Mertes et al. 2003a). Certains patients présentait une sensibilisation envers une seule molécule, d'autres envers plusieurs molécules, voire plus rarement, envers l'ensemble des curares actuellement disponibles. Ces données suggèrent l'implication d'autres éléments structurels adjacents au groupement ammonium ou amine dans la constitution de la structure reconnue par les anticorps (Baldo et al. 2009).

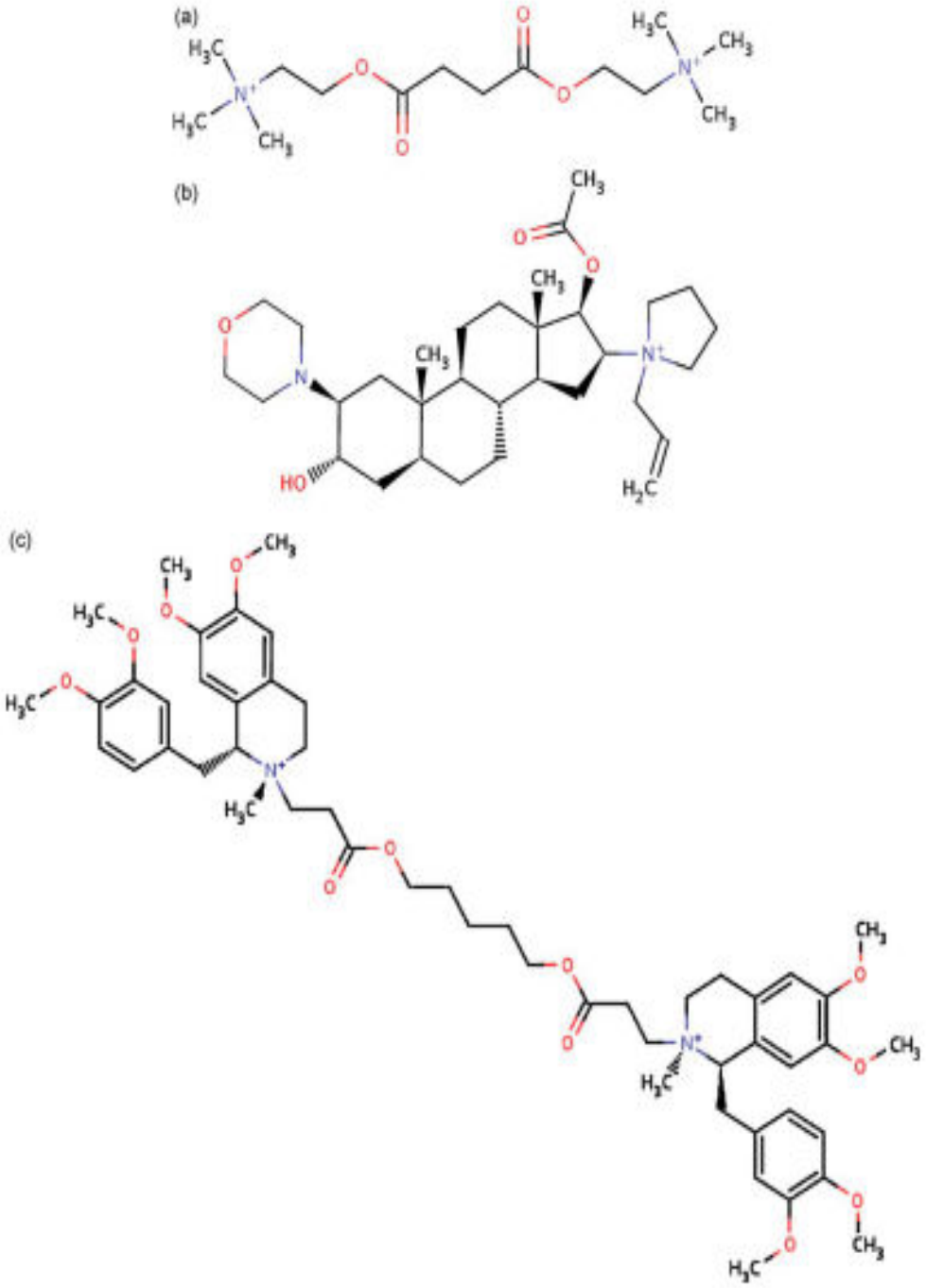


Figure 2 Formules chimiques des trois curares les plus utilisés en anesthésie : a : succinylcholine (curare dépolarisant) ; b : rocuronium (stéroïdien) ; c : cis-atracurium (benzilisoquinoline).

I. 2 L'exposition préalable à un curare

Les réactions d'allergie immédiates aux curares représentent un modèle d'hypersensibilité immédiate original, qui a conduit à bousculer différents dogmes de l'immunologie, et en particulier celui de la nécessité d'une exposition préalable à la réaction d'hypersensibilité immédiate.

En effet, dans les séries australiennes, de 50 à 60 % des sujets présentant une réaction d'hypersensibilité à un curare développent cette réaction lors de la première utilisation de ces substances (Baldo et al. 2009).

En France, 19% des réactions allergiques à un curare surviennent chez des patients n'ayant jamais bénéficié d'une anesthésie générale et n'ayant donc jamais été exposés à un curare (Mertes and Laxenaire 2004b). Ces données, alliées à la reconnaissance de l'importante liaison ammonium quaternaire ou des amines tertiaires dans la genèse des réactions d'hypersensibilité immédiates, et à la grande diffusion de ces structures dans de très nombreuses substances, sont à l'origine de l'hypothèse concernant le rôle de facteurs environnementaux de la genèse de la sensibilisation aux curares à travers le concept classique de réactions croisées (Laxenaire et al. 1982, Mertes and Laxenaire 2004a, Baldo et al. 2009).

I. 3 Facteurs environnementaux susceptibles impliqués

I. 3. 1 Age

Des réactions allergiques ont été décrites quel que soit l'âge, avec un pic de fréquence dans la quatrième décade chez les femmes, dans la cinquième décennie chez les hommes (AAAI 1993, Porri et al. 1997, Niggemann and Breiteneder 2000, Ylitalo et al. 2000, Laxenaire et al. 2001). Cependant, un risque accru de sensibilisation au latex est retrouvé chez les enfants multiopérés et en particulier les spina bifida (Beaudouin et al. 1994). En revanche, ce risque accru de sensibilisation au latex n'est pas retrouvé chez les patients adultes présentant une exposition répétée au latex (Kalpaklioglu and Aydin 1999, Mertes et al. 2001).

I. 3. 2 Sexe et professions à dominance féminine

Une prédominance féminine a pu être mise en évidence lors de la survenue des réactions anaphylactiques peranesthésiques, en particulier en ce qui concerne les réactions à un curare, pour lesquelles un sex-ratio allant de 2,7 à 8,1 a pu être retrouvé selon les études (Laxenaire et al. 2001, Mertes and Laxenaire 2002a). Cette différence n'est pas liée à une différence de sex ratio des patients anesthésiés, ni à une exposition plus importante des sujets de sexe féminin aux curares (Clergue et al. 1999).

L'existence de réactions de sensibilisation croisée avec des produits contenant des ammoniums quaternaires (cosmétiques, produits ménagers) a été évoquée, mais n'a pas été confirmée de façon formelle. Une prédominance féminine est également observée concernant la sensibilisation au latex (Laxenaire et al. 2001).

I. 3. 3 Atopie

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

L'incidence de l'atopie est plus fréquente chez les sujets sensibilisés au latex comparés à la population normale (Porri et al. 1997, Laxenaire et al. 2001).

Elle a été longtemps considérée comme un facteur de risque de sensibilisation au curare lorsque le diagnostic d'atopie reposait exclusivement sur des signes cliniques. Cependant, lorsque le diagnostic d'atopie est confirmé par des tests immunologiques, celle-ci n'apparaît pas être un facteur de risque particulier de sensibilisation aux curares (Porri et al. 1999).

L'existence d'une atopie ou d'un asthme possède une très faible valeur prédictive de la survenue d'une réaction anaphylactique peranesthésique (Fisher, Outhred and Bowey 1987). Cependant, elle est considérée comme un facteur de risque d'histamino-libération non spécifique, en particulier lors de l'administration de médicaments réputés histaminolibérateurs (Guldager et al. 1985, Akagi and Townley 1989, Laxenaire et al. 1991).

I. 3. 4 L'hypothèse de la pholcodine

Les réactions allergiques impliquant les curares apparaissent pourtant fréquentes en Norvège, alors qu'elles sont dix fois moins importantes en Suède. Cette différence a permis au groupe de Florvaag d'étudier de manière extensive les différents facteurs environnementaux potentiellement impliqués (Florvaag et al. 2005). La seule différence notable observée a été la mise en évidence d'une consommation importante de pholcodine ; un analogue de la morphine qui possède un déterminant ammonium quaternaire, mais également deux atomes d'azote (Figure 3), dans la population Norvégienne comparée à la population suédoise (Florvaag et al. 2005). Cette observation est à l'origine de l'hypothèse concernant le rôle de la pholcodine dans la genèse de la sensibilisation aux curares. En effet, cette substance était utilisée dans les préparations de sirops antitussifs en Norvège, un pays à forte prévalence de réactions d'hypersensibilité aux curares, alors que ce produit n'était pas utilisé en Suède, un pays à faible prévalence de réactions d'hypersensibilité aux curares. Ces mêmes auteurs ont montré que l'administration de pholcodine à des patients ayant présenté des réactions allergiques à un curare est capable d'induire une augmentation significative (60–105 fois) des taux d'IgE totaux, ainsi qu'une augmentation significative des IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires (30–80 fois) (Florvaag et al. 2006). Une étude rétrospective portant sur des sérums anciens collectés en Suède à une période au cours de laquelle la pholcodine était utilisée dans ce pays, a permis de mettre en évidence la présence d'IgE spécifiques reconnaissant les ammoniums quaternaires à cette époque, alors que ces anticorps ne semblent plus être présents à l'heure actuelle, l'utilisation de pholcodine étant interrompue depuis de nombreuses années (Johansson et al. 2009b). Enfin, le retrait récent de la pholcodine du marché norvégien semblerait, selon ces auteurs,

s'accompagner d'une diminution du nombre de cas d'allergie aux curares en anesthésie (Johansson et al. 2009b).

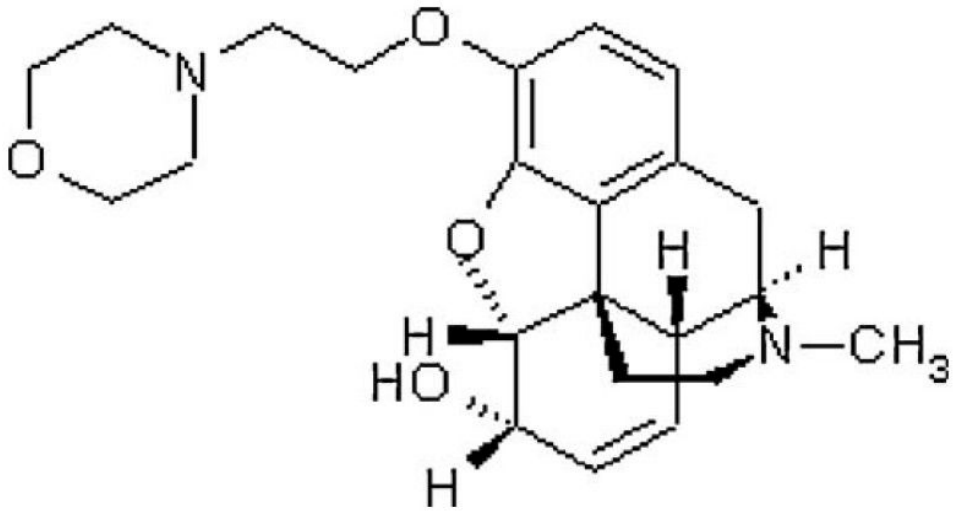


Figure 3 Formule chimique de la pholcodine.

Afin d'étayer cette hypothèse du rôle de la pholcodine dans la sensibilisation aux curares, une étude multicentrique visant à corréler la présence d'IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires dans la population des sujets atopiques et la consommation de pholcodine a récemment étés publiées (Johansson et al. 2010, Florvaag et al. 2011a). Ces études implique des pays où la prévalence des réactions allergiques aux curares est élevée, tels que l'Australie, la France, l'Angleterre, la Norvège, qui sont des pays consommant de grandes quantités de pholcodine, et des pays n'utilisant pas de pholcodine, tels que l'Allemagne, les États-Unis ou la Finlande. Cette étude montre qu'il existe effectivement une corrélation significative entre la présence des IgE reconnaissant les ammoniums quaternaires et la consommation de pholcodine. Toutefois, cette corrélation n'est pas suffisante pour expliquer à elle seule les différences observées concernant l'incidence des réactions allergiques aux curares entre les différents pays participant à l'étude. Ainsi, un taux significatif d'IgE

anti-ammonium quaternaire est retrouvé aux États-Unis, alors que ce pays n'est pas consommateur de pholcodine. Ces résultats sont donc en faveur d'un rôle de la pholcodine dans la genèse de la sensibilisation de certains patients, mais indiquent clairement que d'autres substances qui restent à identifier peuvent être en cours.

I. 3. 5 Protéines Rhésus des mammifères et transporteur d'ammonium

Les potéines Rhésus des mammifères (Rh) qui transportent antigènes du groupe Rh dans le sang montrent une certaine homologie avec les protéines canaux d'ammonium (Amt) trouvées dans les procaryotes et les eucaryotes (Marini et al. 2000).

Trois des cinq protéines Rh humaines transportent ammonium à travers la membrane plasmique tandis que les deux autres peuvent le lier sans le transporter. Organismes tels que fungi (e.g. Aspergillus sp.) et ver intestinal (e.g. Ascaris sp.) sont très allergisants et peuvent provoquer des symptômes allergiques allant de légère à anaphylactique et d'accompagnement de haut niveaux d'anticorps IgE sériques. Il a été suggéré que la classe des anticorps IgE se pose comme un moyen de défense contre ces organismes (Capron and Dessaint 1992).

L'existence de protéine Amt chez fungi et les vers (Heitman and Agre 2000) suggère la possibilité d'un anticorps IgE réponse au complexe d'ion ammonium Rh avec au moins une partie des anticorps sont complémentairement à l'ion ammonium relié aux cellules.

II. Etude ABCD (Asthme en Boulangerie et Coiffure Débutant)

Cette étude s'intègre à la suite de la précédente, et vise à poursuivre les investigations au delà de la période d'apprentissage, période d'exposition assez courte.

Elle comportait deux parties intriquées. La première consistait en étude descriptive, mono centrique, au moyen d'une cohorte longitudinale rétrospective; elle permit l'estimation de l'incidence précoce de l'asthme professionnel. Sa seconde partie s'appuyait sur une étude de type cas-témoin nichée dans la cohorte, associée à des mesures objectives, transversales, réalisées au cours d'une visite ; elle permit une exploration de certains facteurs étiologiques de l'asthme professionnel dont les facteurs génétiques et nutritionnels que nous avons développé.

Certains résultats ont déjà fait l'objet d'une thèse présentée par le Dr. Thomas Remen.

II. 1 Critères d'inclusion et de non inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Tout individu, des 2 sexes, sorti diplômé entre 2001 et 2006 dans le secteur de la Boulangerie-Pâtisserie ou de la Coiffure, ou sorti diplômé en 2001 dans les secteurs des métiers de Bouche ou de la vente3 d'un des 10 Centres de Formations des Apprentis (CFA) lorrains sélectionnés ;
- Sujets acceptant de participer à la visite médicale (phase de recrutement initial) ou acceptant de compléter le questionnaire médical téléphonique.
- L'ancienneté dans le métier devait être en moyenne supérieure dans le groupe témoin.

Sujets pour lesquels un asthme a été diagnostiqué avant l'entrée en apprentissage et les sujets du groupe 'non exposé' ont travaillé dans un secteur reconnu comme « à risque » d'AP sont les critères non inclusion.

II. 2 Constitution de la population cible

Elle s'est réalisée en deux phases. La figure ci après récapitule les différentes phases qui ont permis le recrutement des sujets ABCD.

Brièvement après une première phase de recrutement, suite à des contraintes financières notamment liées à l'insuccès d'une soumission à l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), des modifications furent ainsi apportées au protocole. Une deuxième phase alors fut initié et le nombre de visites des sujets qui était initialement prévu à 1150 est passé à 300 sujets, car une phase de repérage par téléphone avec un questionnaire médicale court à permis de repérer les sujets « probablement cas » et un tirage au sort de témoins fut réalisé. Tous les sujets « probablement cas » furent invités à bénéficier de la visite médicale soit à domicile, ou au lieu de travail.

Cet entretien téléphonique permettait de classifier ces sujets en 3 catégories distinctes :

- Sujets présentant des symptômes respiratoires rythmés par le travail (SR +/-ORL)

  Cette classification regroupe tous les individus répondant aux critères suivants :

  i) Etre diagnostiqué comme asthmatique ou déclarer au moins un symptôme respiratoire(toux, dyspnée, essoufflements, douleur ou gène thoracique) au cours des 12 derniers mois travaillés [si la personne a quitté le secteur dans lequel elle a été diplômé ou si elle est sous traitement asthmatique, les 12 derniers mois

considérés furent ceux précédant l'abandon du secteur ou la prise de médication] ;

ii) Les symptômes doivent être apparus après l'entrée en apprentissage ;

iii) Les symptômes doivent être présents au cours de la semaine de travail et s'améliorer ou disparaître pendant les week-ends ou les congés.

- Sujets présentant uniquement des symptômes ORL en relation avec le travail (ORL)

Cette classification regroupe tous les individus répondant aux critères suivants :

i) Déclarer au moins un symptôme majeur de la rhinite (obstruction nasale ou rhinorrhée) au cours des 12 derniers mois travaillés [si la personne a quitté le secteur dans lequel elle a été diplômée ou si elle est sous traitement asthmatique, les 12 derniers mois considérés furent ceux précédant l'abandon du secteur ou la prise de médication] ;

ii) Les symptômes doivent être apparus après l'entrée en apprentissage ou, pour les sujets rapportant des symptômes de la rhinite avant l'entrée en apprentissage, ces symptômes doivent s'être aggravés au travail ;

iii) Les symptômes doivent être présents au cours de la semaine de travail [l'amélioration ou la disparition des symptômes pendant les week-ends ou les congés ne furent pas considérés afin de ne pas écarter les rhinites chroniques d'origine professionnelle].

- Sujets ne présentant ni symptômes respiratoires ni symptômes ORL

Cette dernière classification regroupe les sujets considérés comme asymptomatiques (AS) vis-à-vis des manifestations précédemment recherchées.

Des informations concernant l'exposition (durée de l'apprentissage avec détail des diplômes obtenus, durée de l'exposition professionnelle) et le statut tabagique furent également collectées. Furent considérés comme fumeurs les individus qui déclaraient avoir fumé au moins une cigarette par jour au cours des 12 derniers mois précédent l'interview.

Furent considérés comme ex-fumeurs les sujets qui déclaraient avoir fumé au moins une cigarette par jour pendant au moins 12 mois mais qui ne fumaient plus au moment de l'interrogatoire téléphonique.

Pour tous les sujets présentant des symptômes respiratoires pour lesquels la rythmicité avec le travail n'était pas évidente, un rappel téléphonique fut réalisé par un médecin de l'étude afin de clarifier le contexte dans lequel ils apparaissaient.

Pour les individus refusant de compléter le questionnaire dans sa version complète, le remplissage d'un questionnaire court (annexe xx) leur fut proposé afin de collecter un minimum d'informations les concernant et apprécier un éventuel biais de sélection lié à ce refus.

Les sujets répondant à ces 2 premières catégories furent considérés comme « AP présumé ».

II. 3 Visites médicales

Les visites médicales pouvaient se dérouler, au choix, (i) au domicile du sujet ou au domicile d'un de ses proches, (ii) sur le lieu de travail du volontaire [accord de l'employeur nécessaire] ou (iii) dans les locaux du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy-Brabois.

Deux personnes, dont un médecin, participèrent à chaque visite dont la durée était approximativement d'une heure trente.

II. 3. 1 Questionnaire médical et examen clinique

L'histoire clinique fut évaluée avec le questionnaire EGEA (Epidemiological Study of the Genetic and Environmental Factors in Asthma, Bronchial Hyper-responsiveness and Atopy) (Kauffmann et al. 2001) Les informations collectées au cours de l'interview téléphonique furent ainsi vérifiées et complétées. Ce questionnaire comprenait différentes sections : (i) antécédents respiratoires et allergiques, (ii) antécédents familiaux, (iii) hyperréactivité ressentie dans différents contextes (pièce enfumée, effort physique important, présence d'allergènes, de poussières,…), (iv) tabagisme et (v) symptômes respiratoires, ORL et cutanés. Ce questionnaire ne permettant pas d'explorer la dimension professionnelle de l'asthme (rythmicité avec le travail), elle fut évaluée par des items provenant de deux autres questionnaires: 'What are the questionnaire items most useful in identifying subjects withoccupational asthma?' (Vandenplas et al. 2005) and 'Validation of an asthma questionnaire for use in healthcare workers.' (Delclos et al. 2006).

Un examen clinique complétait le questionnaire médical. Après la mesure des signes vitaux (fréquence cardiaque et pression artérielle), un examen général était réalisé, centré sur l'appareil

ORL, l'appareil respiratoire, la peau et les phanères. Des signes d'irritation conjonctivale, d'obstruction nasale et d'obstruction bronchique (en particulier la présence de sibilances inspiratoires ou expiratoires) étaient notamment recherchés.

Dans le même temps, un second enquêteur procédait à la vérification du remplissage du questionnaire alimentaire.

II. 3. 2 Mesure du CO et du NO exhalé

Pour compléter le statut tabagique, la teneur en monoxyde de carbone (CO) dans l'air expiré était mesurée par un analyseur portable (Micro CO®, Micro Medical [CareFusion], Royaume-Uni).

La fraction exhalée de l'oxyde nitrique (FeNO) était mesurée grâce à un analyseur portable (NIOX Mino®, Aerocrine, Suède) selon les recommandations de l'ATS/ERS (ATS/ERS 2005) : les participants devaient maintenir un débit constant de 50ml/s pendant 10-12 secondes sous une pression de 10cm H2O. Contrairement à la méthode classique qui nécessite au moins trois mesures valables, avec le NIOX MINO, une seule bonne mesure est nécessaire. Une bonne corrélation a été démontrée entre les valeurs obtenues avec l'appareil portable et l'appareil classique, pris comme référence (Menzies, Nair and Lipworth 2007).

II. 3. 3 Spirométrie et test de réversibilité bronchique au salbutamol

Après les mesures du CO et du FeNO, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) étaient réalisées en position debout avec un spiromètre (Spriolab II®, RDSM, Italie). La capacité vitale

forcée (CVF), le volume expiré maximal par seconde (VEMS) et les débits expiratoires maximaux à différents pourcentages de la capacité vitale (V'max) étaient obtenus au cours d'une manoeuvre d'expiration forcée à partir de la capacité pulmonaire totale. Au moins trois manoeuvres forcées satisfaisant les critères de l'ATS (ATS 1995) furent réalisées. Les plus grandes valeurs de CVF et de VEMS furent retenues pour l'analyse. Les résultats sont exprimés en pourcentage des valeurs prédites par les équations préconisées par l'European Respiratory Society (ERS 2001).

Pour tous les sujets présentant des symptômes (respiratoires ou ORL) en relation avec le travail, un test de réversibilité était réalisé 15 minutes après l'inhalation d'un bronchodilatateur (inhalation de 4 doses séparées de 100µg de Salbutamol), à condition que le sujet ne présente pas de contre-indication à la réalisation de ce test. En effet, une hypersensibilité connue à un des composants du Salbutamol, ou une contre-indication à son utilisation (pathologie cardiaque, hypertension, diabète,…) ne permettaient pas la réalisation de ce test.

II. 3. 4 Questionnaire d'exposition

Pour évaluer la durée et l'intensité de l'exposition, un questionnaire en fonction de la filière était administré lors de la visite. Trois questionnaires distincts furent donc utilisés : un pour les boulangers-pâtissiers (annexe 5), un pour les coiffeurs (annexe 6) et un pour les sujets sans exposition spécifique (annexe 7).

II. 3. 5 Prélèvements sanguins

Ils étaient réalisés en fin de visite et 4 tubes Vacutainer® furent prélevés : 2 tubes de 6 ml de EDTA, 1 tube sec de 6 ml et 1 tube de 4 ml contenant de l'héparine.

Ces analyses avaient pour objectif de déterminer :

- du statut atopique par le phadiatop,
- dosage des IgE spécifiques (latex, allergènes de boulangerie, ammonium quarternaire)
- recherche de polymorphismes génétiques associés à l'AP,
- dosages métaboliques en rapport avec le métabolisme des monocarbones (Homocystéine, folates et B12)

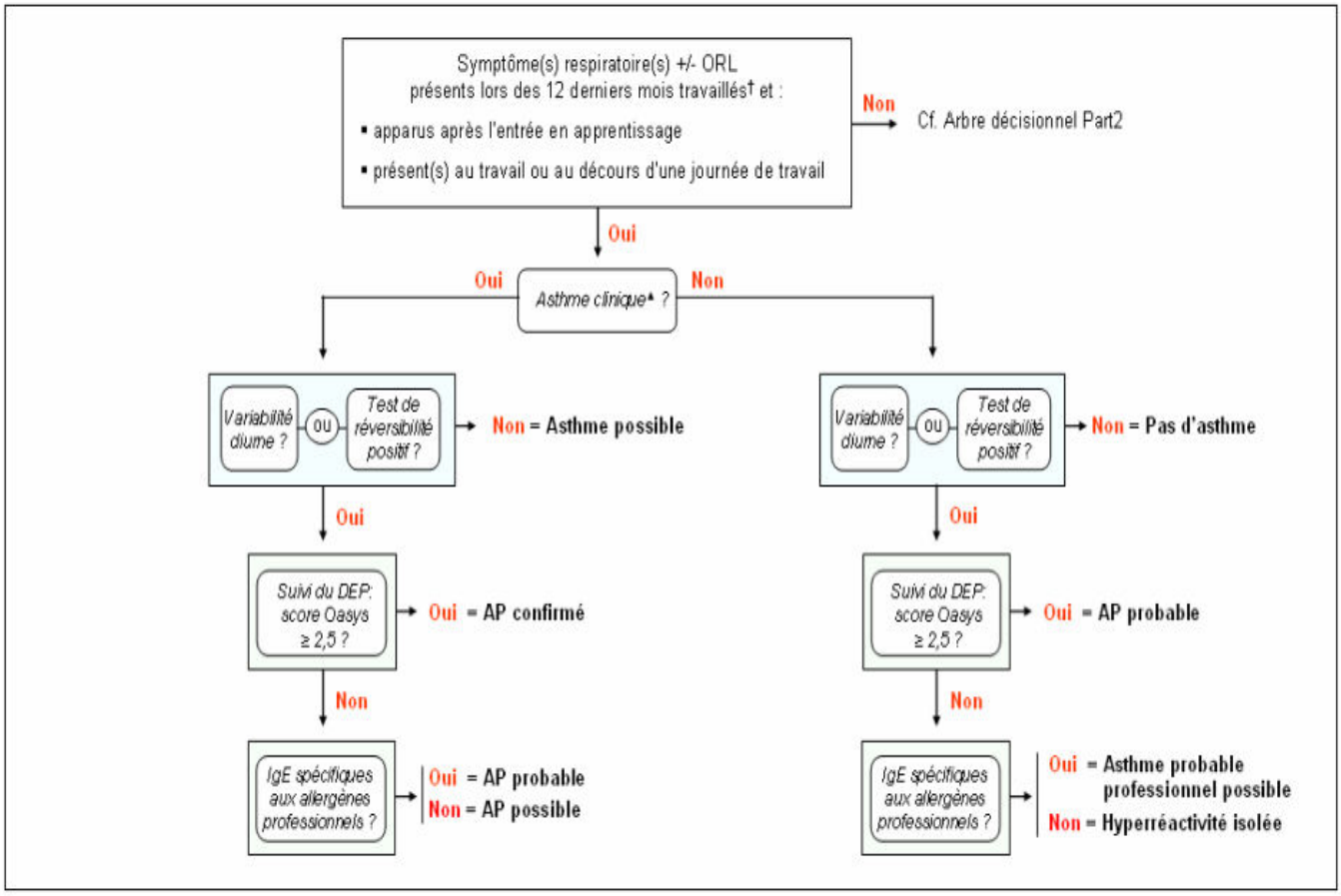
II. 3. 6 Monitorage du débit de pointe

Les sujets décrivant des symptômes respiratoires ou ORL en relation avec leur travail furent sollicités pour réaliser un suivi de leur DEP pendant 3 semaines. Un débitmètre de pointe leur fut remis (Asma-1®, Vitalograph, Irlande ou One-flow®, Mediflux, France) ainsi qu'un livret contenant la notice explicative de l'appareil et une grille de recueil. Il leur fut demandé de mesurer leur DEP 4 fois par jour : 2 sur le lieu de travail (la première 2-3 heures après la prise de poste et la seconde avant de quitter le poste) et 2 en dehors (une avant d'aller au travail, l'autre avant le coucher) ; pendant une durée de 3 semaines. Pour chaque mesure, le sujet était invité à souffler 3 fois dans le débitmètre et à reporter la meilleure valeur du DEP dans la grille de recueil prévue à cet effet.

Les données ainsi recueillis étaient analyses via le logiciel OASYS version beta, afin de mesurer la présence ou non d'une rythmicité avec le travail (score OASYS sup à 2.5) et/ou d'une variation diurne.

II. 4 Diagnostic de l'AP

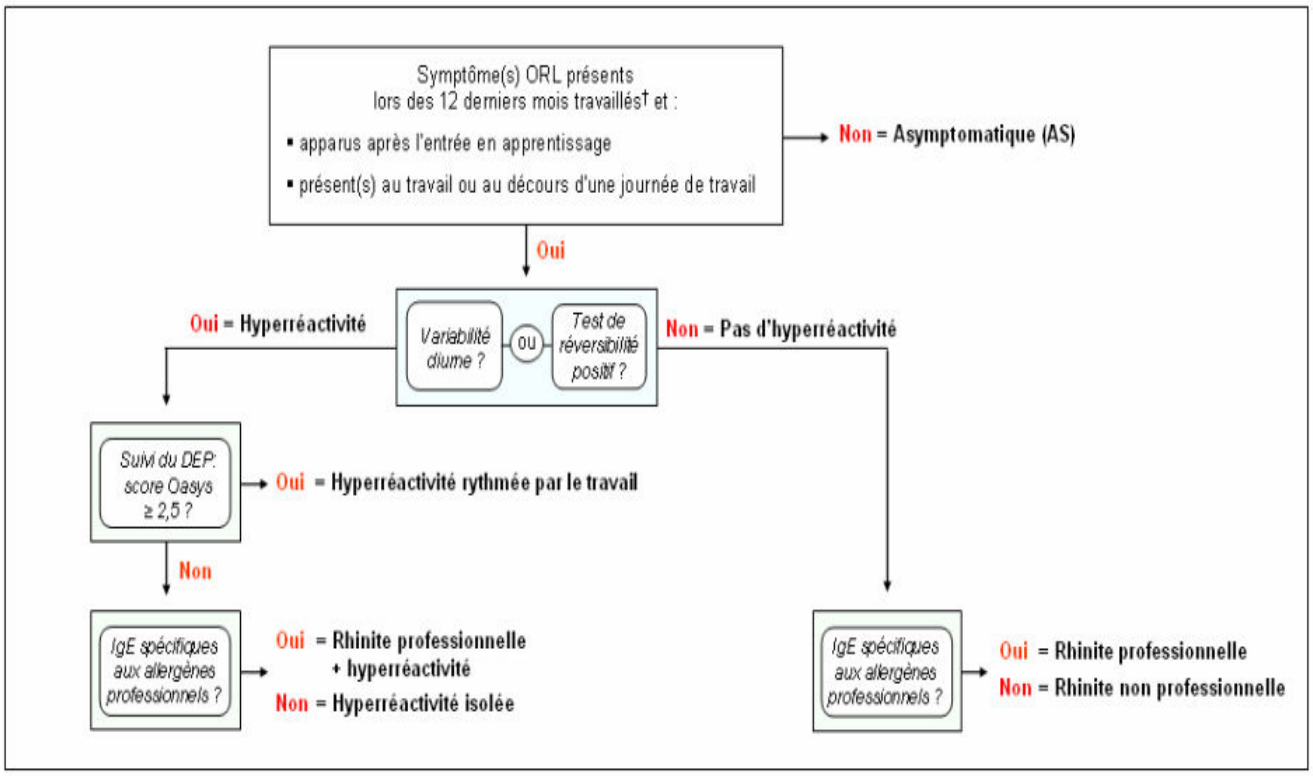
La démarche diagnostic de l'AP fut réalisé en fonction d'un arbre décisionnel fut (Figures 4 et 5).



†Si le sujet a quitté son activité ou est sous traitement asthmatique, les 12 mois précédant l'arrêt de l'activité ou le début de la médication furent considérés.

▲Symptomatologie répondant à la définition clinique de l'asthme proposée par Levy et al. (Levy et al. 2006)

Figure 4 Arbre décisionnel pour le diagnostic de l'asthme professionnel (Part 1)



†Si le sujet a quitté son activité ou est sous traitement asthmatique, les 12 mois précédant l'arrêt de l'activité ou le début de la médication furent considérés.

Figure 5 Arbre décisionnel pour le diagnostic de l'asthme professionnel (Part 2)

II. 5 Variables d'intérêt

II. 5. 1 Statut atopique

Le statut atopique fut apprécié par le Phadiatop® et ImmunoCAP Total IgE (Phadia, Suède), tests réalisable à partir d'une simple prise de sang.

Les IgE totales correspondent au dosage dans le sang des anticorps IgE et le Phadiatop® permes le dépistage d'une allergie IgE dépendante avec une sensibilité médiane de 96% [min 70% - max 100%] et une spécificité médiane de 95% [min 77% – max 100%] pour la population générale (Vidal et al. 2005).

II. 5. 2 IgE spécifique anti-curare

La détection des IgE spécifiques anti-curare est proposé à l'aide d'une technique SAQ-RIA (Gueant et al. 1991). Dans une première étape il détecte la présence d'IgE specifiques des ammonium quaternaire; celle-ci est confirmée ensuite par l'épreuve d'inhibition de fixation de ces IgE spécifique avec succinylcholine.

II. 5. 3 Questionnaire alimentaire et statut métabolique

Les données du questionnaire alimentaire furent exploitées grâce à la méthode développée par l'équipe du Pr. Hercberg (UMR 557 INSERM U1125/Inra/Cnam/Université Paris 13 (UREN). A partir des informations complétées par chaque volontaire, les correspondances vitaminiques furent extraites. Ce questionnaire permit notamment d'évaluer de manière qualitative les déficits d'apports en déterminants nutritionnels d'intérêt : acides gras poly-insaturés; 18:2 n-6 acide linoléique; 20:4 n-6 acide arachidonique; 18:3 n-3 acide alpha-linolénique; 20:5 n-3 EPA; 22:5 n-3 DPA; 22:6 n-3 DHA; Vit A – rétinol; Béta-carotène; Vit B1 – thiamine; Vit B2 – riboflavine; Vit B3 – niacine; Vit B5 - acide pantothénique; Vit B6 – pyridoxine; Vit B9 – folates; Vit B12 – cobalamine; Vit C - acide ascorbique; Vit D – calciférol ; Vit E – tocophérols ; magnésium et sodium.

En parallèle, des dosages métaboliques seront réalisés sur les échantillons biologiques: concentrations circulantes en vitamine B (folates, B12, B6, B2), polyphénols, caroténoïdes, vitamine E et vitamine C, AGPI n-3; paramètres inflammation et lipides: triglycérides, phospholipides, cholestérol total, HDL-cholestérol, protéine C réactive, orosomucoïde, TNF-a et IL-1b marqueurs métaboliques: homocystéine; marqueurs du stress oxydant: SOD1 érythrocytaire, glutathion peroxydase, glutathion réductase, glutathion réduit, 4-HNE, protéines carbonylés, MDA. Le rôle du statut métabolique n'est pas abordé dans le cadre de cette thèse.

II. 5. 4 Etude des polymorphismes

Un certain nombre de variants génétiques ont été présélectionnés, variants qui ont une traduction phénotypique et/ou une association avec les altérations fonctionnelles liées à l'asthme et une fréquence allèlique > 10 %. Les recherches in silico à partir des banques de données porteront sur les gènes influençant la biodisponibilité, les voies métaboliques et les voies de signalisations concernées. Ces déterminants seront étudiés sur la plateforme de génotypage multiplex à haut débit du pôle nancéen de compétences FABELOR : Statut inflammatoire : TNFa, IL1a, IL1b, IL1RN. Biodisponibilité et métabolisme des acides gras n-3 et polyphénols: Apo AIV Ser347 A > T, Apo B-516 C > T, Apo CIII 3'NC 3175 C > G, APO E (Cys112 T > C et Arg158 C > T), CETP 779 G > A, HL-480 C > T, I-FABP Ala54 G > A), LPL-93 G > T, MTP-493 G > T, ABC, SR-B1, ABCG8, ABCG5, ABCA1, CD36, NPC1-L1, SVCT1, SVCT2, P-glycoproteine, ABCC1, ABCC2, MCT, COMTs ; Métabolisme de l'homocystéine : MTHFR, MTR, MTRR, TCN2, GIF, RFC. Comme pour le statut métabolique, ces données ne sont pas traitées dans ce manuscrit.

III. Etude personnelle : La prévalence d'IgE spécifique anti-curare chez les coiffures et boulangers: risques professionnels et environnementaux des réactions d'hypersensibilité aux curares

III. 1 Objectifs de l'étude

Les réactions d'hypersensibilité IgE-dépendente aux curares sont la cause principale des réactions d'hypersensibilité immédiate dans l'anesthésie. Dans la plupart des cas, ils surviennent chez des patients n'ayant jamais bénéficié d'une anesthésie générale et n'ayant donc jamais été exposés à un curare. Il paraîtrait que l'incidence est plus élevée que l'on prévu avant (Mertes et al. 2011a) et jusqu'à 75% des réactions ont été rapportées lors du premier contact avec un curare (Baldo et al. 2009). Ceci suggère une exposition apparemment antérieure à des composants chimiques de l'environnement.

Presque toutes les réactions d'hypersensibilité allergiques aux curares sont IgE-dépendante (Mertes et al. 2008a). Les études des structures et l'activité ont établis que les ions ammoniums tertiaires et quaternaires sont les allergènes des sites complémentaires sur les curares qui réagissant (Baldo and Fisher 1983b).

La présence de structures de type ammonium quaternaire ou amine tertiaire dans de très nombreux produits chimiques et cosmétiques de l'environnement, ont conduit de nombreux auteurs à désigner ces produits comme des responsables potentiels de la sensibilisation des patients victimes d'une réaction allergique à un curare. Cette hypothèse était également soutenue par la mise en évidence d'une prédominance féminine nette (de deux pour une à six pour une selon les séries) en

considérant que les femmes étaient plus fréquemment exposées à des produits détergents ou cosmétiques contenant ces déterminants (Mertes and Laxenaire 2002a).

L'exposition fréquente aux produits cosmétiques contenant des groupes ammonium tertiaire ou quaternaire (Baldo and Fisher 1983b, Moneret-Vautrin and Laxenaire 1993), où l'exposition au phosphorylcholine ou au fungi (Baldo et al. 2009), ont été proposées comme des antigènes de la voie de sensibilisation possibles.

Toutefois, les réactions d'hypersensibilité immédiate aux curares à ces substances rapportées dans la littérature sont quand même rares (Baldo et al. 2009). Ceci nous a amené à étudier la prévalence d'IgE spécifiques anti-curare dans les deux populations professionnellement exposées, les coiffeurs et les boulangers pâtissiers, comparés aux sujets témoins.

III. 2 Publication

Prevalence of IgE against neuromuscular blocking agents

in hairdressers and bakers

Running head: quaternary amonium IgE in hairdressers

Siwei Dong,[1,3] MD, MSc; Dovi Stéphanie Acouetey,[1] MD, MSc; Rosa-Maria Guéant-Rodriguez[1] MD, PhD, Denis Zmirou-Navier,[1,2] MD, PhD; Paul Tossa,[1] MD, PhD; Thomas Rémen,[1] PhD; Paul Michel Mertes,[3*] MD, PhD; Jean-Louis Guéant,[1*] MD, PhD, AGAF;

[1] Nutrition, genetics and environment, INSERM-U954, Faculty of Medicine, Vandoeuvre lès Nancy, France

[2] Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, Rennes, France

[3] Service d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale, Hôpital Central, CHU de Nancy, INSERM U 961 – Groupe Choc, Nancy, France

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Pr JL Guéant, Inserm U954, 9 rue de la Forêt de Haye, 54505 Vandoeuvre-Lès-Nancy, France.

Phone: +33 3 83 15 44 84

Phax: + 33 3 83 15 32 17

E-mail: jean-louis.gueant@medecine.uhp-nancy.fr

Abstract

Allergic IgE-mediated reactions to neuromuscular blocking agents (NMBAs) are the main cause of immediate hypersensitivity reactions in anaesthesia; their predominant occurrence in females in absence of previous exposure to NMBAs suggests a risk related to environmental exposure to related chemical compounds. We investigated the prevalence of specific IgE to quaternary ammonium ion in two populations professionally exposed to related compounds, hairdressers (n=128) and baker/pastry makers (n=108), compared with "non-exposed" matched control subjects (n=379). We observed a 4.6-fold higher frequency of positive IgE against anti-quaternary ammonium in HD, compared to BP and C groups. This study has a retrospective follow-up design whereby 128 baker/pastry makers and 108 hairdresser apprentices were assessed after their 2-year training period as apprentices in the Lorraine region, North-Eastern France. The competitive inhibition in presence of succinyl-choline was significantly higher in HD group, compared with BP and control group ($P<0.001$), with inhibition percentage of 66.2±7.4, 39.7±6.0 and 43.8±9.9, respectively. The specific IgE recognized also two compounds widely used by hairdressers, polyquaternium-10 and cetrimonium, in competitive inhibition testing. In conclusion, our study suggests a link between exposure to cosmetics and cross-sensitization to NMBAs, illustrating the importance of professional occupational factors in the genesis of sensitization to NMBAs.

Key Words: allergy, anesthesia, neuromuscular blocking agents, IgE, cosmetics, Rh quaternary ammonium ion complex, hairdresser, baker/pastry make

Introduction

Allergic IgE-mediated reactions to neuromuscular blocking agents (NMBAs) are the main cause of immediate hypersensitivity reactions in anaesthesia; in most cases they occur in absence of previous exposure to the incriminated drug [1，2]. Their incidence seems to be higher than previously estimated [1]. Up to 75% of reactions have been reported at the first known contact with a NMBA [3]. This suggests a previous environmental exposure to apparently unrelated chemical compounds.

Almost all allergic reactions to NMBAs are IgE–mediated [4]. Structure-activity studies have established that quaternary and tertiary ammonium ions were the complementary allergenic sites on the reactive drugs [5]. Therefore, any attempt to prevent these reactions must address the question of the antigenic source that stimulates the production of IgE antibodies against NMBAs [6]. Neighbouring groups of different structures on the different NMBAs might, in addition to the substituted ammonium groups, form part of the allergenic determinant structure recognised by IgE antibodies [2].

The prevention of anaphylaxis to anaesthetic drugs requires determining the groups of patients who are at high risk of adverse reaction, in function of their exposure to sensitizing agents in their pre-operative history [6]. Exposure to pholcodine, a quaternary ammonium ions compound used for cough treatment, could lead to IgE-sensitization to quaternary ammonium ions and thereby increase the risk of allergic reaction to NMBAs, at least in Norway [7]. However, epidemiologic surveys also indicated that other type of exposure could be involved. Frequent exposure to chemicals substances and cosmetics containing tertiary or quaternary ammonium groups [5, 8], or exposure to phosphorylcholine or Rh-ammonium ion complex present in house dust mites or fungi [3] have been

proposed as possible sensitizing antigens. This led us to investigate the prevalence of specific IgE to quaternary ammonium ion in two professionally exposed populations, hairdressers and baker/pastry makers, compared with control subjects [9].

The aim of this study was to compare the prevalence of specific IgE antibodies to quaternary ammonium ions in these two populations highly exposed professionally to two different categories of potential cross-sensitizing compounds.

Methods

Subjects and study design

This study has a retrospective follow-up design whereby 128 baker/pastry makers and 108 hairdresser apprentices were assessed after their 2-year training period as apprentices in the Lorraine region, North-Eastern France. Its study design has been described elsewhere [10]. The exposed population was composed of young bakers and pastry makers (BP group) and hairdressers (HD group) who graduated very recently from nine vocational schools, while the "non-exposed" control group (C group) comprised all subjects who graduated in the sale or the food sectors (butcher, pork butcher, caterer, cook job,...) from the same vocational schools. Subjects were included provided they had no previous history of allergic manifestation, had neither pholcodine intake during the 2-years training period nor physician-diagnosed asthma. All those complying with these criteria are contacted by phone, with a short screening questionnaire to ascertain inclusion. They were subsequently subjected to a medical examination. The research program was authorized by the

Nancy University Hospital ethics committee and written consents are obtained from the young workers themselves.

Serum samples stored at −20°C were used for this study. The serum level of total IgE were measured by fluoroenzyme immunosorbent assay (UniCAP™; Phadia Diagnostics, Uppsala, Sweden). Specific IgE against prevalent allergens were assayed by Phadiatop® (Phadia Diagnostics, Uppsala, Sweden). Concentrations of specific IgE against quaternary ammonium compounds and muscle relaxant drugs were measured in the subjects and controls, with the quaternary ammonium sepharose-radioimmunoassay (QAS) test. This assay uses a choline analog and radio-labeled anti-IgE. Results were expressed as percentage binding of the anti-IgE tracer to the solid phase, with a 2.3% positivity cutoff. The specificity of IgE binding was assessed by inhibition test, in which serum was mixed in equal volumes with succinyl-choline solution in buffer, as described previously [11, 12]. After gentle shaking for 2h at room temperature, QAS-IgE was assayed as described in the initial step. The inhibition percentage was calculated as (response of serum with buffer minus response of serum with inhibitor/ response of serum with buffer) × 100%. Percentage inhibition exceeding 20% was considered positive, as previously reported [11, 12].

Statistical analysis

The statistical analysis was designed to test the hypothesis of an association between the professional exposure and the risk of sensitization to quaternary amoniums. The minimal size of our sample was estimated at 100 subjects per group, with a study power 1- $\beta = 0.8$ and $\alpha = 0.05$, assuming a 2.0-fold difference in the frequency of positive IgE against quaternary ammoniums among groups.

Continuous variables were reported as means ± SD, median, and compared by the Mann-Whitney U-test. Univariate correlation was tested by Rho-Sperman analysis and multivariate correlation by multiple regression analysis. The frequencies of categorical parameters were expressed as percentages and 95% exact confidence intervals. A chi-square test was used to assess percentage differences. Evaluation of the predictors of sensitization to quaternary amoniums was performed by multivariate logistic regression analysis, using a model that included age, gender and the categorical variables significantly associated with the risk of sensitization to quaternary amonium in univariate analysis, with P-value lower that 0.10. We considered a final P-value lower than 0.05 as indicating residual statistical significance. Data were collected and analyzed using the Stata 12.0 software (College Station, Texas 77845 USA).

Results

The apprentices and controls were recruited during the same period and in the same area, in the North-East of France. We reported no significant difference of age between the three study groups. Controls were apparently healthy subjects with a same sex distribution than the general population of this class of age (20-30 years old). The main characteristics of the 3 groups are presented in Table 1. The HD group was composed with females, excepted two males, and conversely, the BP group was largely composed with males, in agreement with the sex distribution in these two professions, at least in France. When considering the HD and BP groups together, the exposed apprentices had the same

sex distribution with controls (*P*=0.633). The serum concentration of total IgE was similar in the three groups (Table 1). As expected, the concentration IgE against prevalent allergens (Phadiatop) was significantly higher in the highly exposed BP group, compared to HD and C groups (Table 1). Conversely, we observed a 4.6-fold higher frequency of positive IgE against anti-quaternary ammonium in HD, compared to BP and C groups (Table 1). The level of specific IgE was also significantly higher in HD cases, compared to BP and control cases, when considering only the cases from the three groups with positive RIA of IgE against quaternary ammonium, in agreement with the hypothesis of a higher exposure to environmental allergens. The competitive inhibition in presence of succinyl-choline was also significantly higher in HD group, compared with BP and control group (*P*<0.001), with inhibition percentage of 66.2±7.4, 39.7±6.0 and 43.8±9.9, respectively. The dramatic increase of the frequency of positive IgE against quaternary ammoniums in HD group was not related to the large predominance of females in this group. Indeed, the frequency remained significantly higher when comparing the females of the HD group to those of the control group 7.6% (n=8) vs. 2.0% (n=4), *P*=0.018. In addition, there was no significant difference in the frequency of positive IgE against quaternary ammonium according to sex in the control group (*P*=0.468).

A significant correlation was found between serum levels of IgE against quaternary ammonium compounds and serum total IgE, in the whole study population and in the control, BP and HD groups (Fig. 1). No significant association was reported between the levels of IgE against quaternary ammonium and serum IgE against prevalent allergens, in control and HD groups, while a weak association was observed in BP group (*P*=0.025).

We considered further the risk to have positive IgE against quaternary ammonium compounds in the whole study population, in a model that included age, sex, professional exposure, increased concentration of total IgE (IgE > 100 kU/L) and IgE against prevalent allergens (> 0.35 kU/L). In this model, professional exposure of hairdresser and total IgE > 100 kU/L were the two significant predictors in univariate analysis (P=0.004 and P=0.001, respectively) and in multivariate analysis (P=0.019 and P=0.001, respectively) (Table 2).

Discussion

The main finding of this study was the dramatic increase of the frequency of positive IgE against quaternary ammoniums in hairdresser apprentices, in the context of a 2-years high rate of professional exposure to cosmetics and absence of reported exposure to Pholcodine. In contrast, professional exposure to inhalant allergens in bakers and pastries apprentices was not a risk factor for the presence of IgE against quaternary ammonium compounds. Our data provide the first evidence in favour of a cross-sensitisation to NMBAs by repeated exposure to hairdresser professional chemical products. The increased risk of IgE-mediated sensitization against quaternary ammonium ions in hairdresser apprentices is consistent with the exposure of this population to quaternary and tertiary ammonium ion compounds widely used in cosmetics [7]. Hairdressers are also considered at high risk of contact dermatitis, rhinitis or asthma induced by repeated exposure to ammonium containing chemicals [13-17].

Although the levels of IgE against quaternary ammonium ions were significantly correlated with the levels of total IgE, in the 3 groups, no significant association was observed between IgE against quaternary ammonium ions and IgE against prevalent allergens, at least in the HD and control groups. These results are in agreement with previous reports on the epidemiology of allergic reactions to NMBAs [1]. We observed a weak association between levels of IgE against quaternary ammonium ions and IgE against prevalent allergens, in BP apprentices, which could support the hypothesis that quaternary and tertiary ammonium compounds contained in wheat might have some influence on the production of IgE against quaternary/tertiary ammonium ions [3]. Several possible sources of antigens reacting with quaternary/tertiary amonium have been suggested. Allergenic substances containing the tertiary ammonium compound phosphorylcholine isolated from house dust mites, helminths, nematodes and fungi [18] are possible sources of stimulating antigens in subjects allergic to NMBAs [3]. Similarly, the possibility of an IgE antibody response to an Rh-ammonium ion complex present in highly allergenic fungi such as *Aspergillus sp.* has also been proposed [3]. However, the exposure with inhalant occupational allergens seemed to have little influence on the sensitization against quaternary ammoniums, at least in our BP exposed group, where the frequency of detectable IgE against quaternary ammoniums was similar to that reported in the C group.

It has been hypothesized that the striking difference in the rate of allergic reactions to neuromuscular blocking agents, which is more than six times as common in Norway as in Sweden, could be due to differences in preoperative exposure to the cough suppressant pholcodine [7]. Consistently, a higher prevalence of IgE antibodies to quaternary and/or tertiary ammonium ion among blood donors was reported in Norway, compared to Sweden. This study pointed out that

amongst the common quaternary ammonium ion-containing household chemicals and drugs present in the environment of both populations, the only difference was the presence of pholcodine in cough mixtures in Norway but not in Sweden. This led to the hypothesis that pholcodine exposure increases the prevalence of sensitization to other quaternary ammonium ions, including NMBAs. This hypothesis was further supported by the results of an international prevalence study showing a significant association between pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization to pholcodine and succinylcholine in several countries from Europe and in the USA. Withdrawal of pholcodine from the Norvegian market resulted in the decrease of IgE against quaternary ammonium ions in the population and in the number of reports of allergic reactions to NMBAs. However, epidemiologic surveys also indicated that other substances may be involved in IgE-sensitization towards NMBAs and remained to be identified. Our results are in agreement with these observations and confirm that cosmetics should be another environmental factors involved in the cross-sensitization to quaternary ammonium ions and NMBAs. Finally, our study highlights the need to evaluate the professional exposure against quaternary ammonium ions as a risk factor of allergic reactions against NMBAs.

Our report suffered a limitation inherent to studies of the relation between environmental factors and sensitisation against NMBAs. Indeed, the presence of serum IgE against quaternary/tertiary ammonium ions does not imply that a clinical hypersensitivity reaction will occur when administering an NMBA [19]. In addition, we could not evaluate the rate of sensitization specifically produced by the professional activity since we could not determine serum IgE against quaternary ammoniums at the beginning of the training period.

In conclusion our study represents the first demonstration for a link between exposure to cosmetics and cross-sensitization to NMBAs. A part to the on-going debate on the pholcodine hypothesis, it illustrates the importance of professional occupational factors in the genesis of sensitization to NMBAs.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the directors and teachers of the six apprenticeship schools of Lorraine. The authors are indebted to Feresteh Amoghly and Catherine Masson for their excellent technical contribution in the genotyping.

FUNDING SOURCES: Grants from AFSSET (contract RD-2003-04), French Ministry of Labour (2002 Health and Occupation call for proposal), the regional Social Security office (CRAM Nord-Est), the Lorraine Region, ANR (the French national research agency; grant 05 9 75 / ANR 05 SEST 021-01), PHRC (Hospital clinical research programme, 2004) and from INRS (National institute for labor security). The Soufflet group and L'Oréal also provided financial support.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

SWD: performed biological analyses, statistical analyses and wrote paper; SAD: analyzed data, revised paper; RMGR and DZN: designed research, analyzed data, revised paper; PT: performed subject testing; TR: provided essential materials; *PMM: designed research, conducted research, analyzed data, wrote paper and supervised the whole project; *JLG: designed research, conducted research, supervised genotyping analyses, analyzed data, wrote paper, supervised the whole project and had primary responsibility for final content

*These authors have equal contribution to this manuscript

Number of figures (1) and tables (2)

CONFLICT OF INTEREST

No financial or other potential conflict of interest exists for any of the authors

References

1. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jougla E. Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 366-73.

2. Gueant JL, Masson C, Laxenaire MC. Biological tests for diagnosing the IgE-mediated allergy to anesthetic drugs. Monogr Allergy 1992; 30:94-107.

3. Baldo BA, Fisher MM, Pham NH. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. Clin Exp Allergy 2009; 39: 325-44.

4. Mertes PM, Aimone-Gastin I, Gueant-Rodriguez RM et al. Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents. Curr Pharm Des 2008; 14: 2809-25.

5. Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. Nature 1983; 306: 262-4.

6. Fisher MM, Doig GS. Prevention of anaphylactic reactions to anaesthetic drugs. Drug Saf 2004; 27: 393-410.

7. Florvaag E, Johansson SG, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49: 437-44.

8. Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. The risk of allergy related to general anaesthesia. Clin Exp Allergy 1993; 23: 629-33.

9. Cirla AM. Occupational allergic diseases as a clinical model to approach specific environmental reactivity. Acta Biomed 2005; 76: 45-9.

10. Rémen T, Coevoet V, Acouetey DS, Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Paris C, Zmirou-Navier D. Early incidence of occupational asthma among young bakers, pastry-makers and hairdressers: design of a retrospective cohort study.BMC Public Health 2010; 10:206.

11. Gueant JL, Mata E, Monin B, Moneret-Vautrin DA, Kamel L, Nicolas JP, Laxenaire MC. Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs.Allergy 1991; 46: 452-8.

12. Guéant JL, Mata E, Masson C, Gérard P, Moneret-Vautrin DA, Mouton-Faivre C, Laxenaire MC. Non-specific cross-reactivity of hydrophobic serum IgE to hydrophobic drugs. Mol Immunol 1995; 32: 259-66.

13. Wang MZ, Farmer SA, Richardson DM, Davis MD. Patch-testing with hairdressing chemicals. Dermatitis 2011; 22: 16-26.

14. Jowsey IR, Kligman AM, White IR, Goossens A, Basketter DA. Evidence that two alkyl ester quaternary ammonium compounds lack substantial human skin-sensitizing potential. Dermatitis 2007; 18: 32-9.

15. Davari P, Maibach HI. Contact urticaria to cosmetic and industrial dyes. Clin Exp Dermatol 2011; 36: 1-5.

16. Poltronieri A, Patrini L, Pigatto P, Riboldi L, Marsili C, Previdi M, et al. Occupational allergic "march". Rapid evolution of contact dermatitis to ammonium persulfate into airborne contact dermatitis with rhinitis and asthma in a hairdresser. Med Lav 2010; 101: 403-8.

17. Khumalo NP, Jessop S, Ehrlich R. Prevalence of cutaneous adverse effects of hairdressing: a systematic review. Archives of dermatology 2006; 142: 377-83.

18. Harnett W, Harnett MM. Phosphorylcholine: friend or foe of the immune system? Immunol Today 1999; 20: 125-9.

19. Porri F, Lemiere C, Birnbaum J, Guilloux L, Lanteaume A, Didelot R, et al. Prevalence of muscle relaxant sensitivity in a general population: implications for a preoperative screening. Clin Exp Allergy 1999; 29: 72-5.

Table 1. Characteristics of the study population. Data are given as mean ± SD, number with frequency and 95% confidence interval (C.I.) in parenthesis or median with range in parenthesis.

	HD Group (n=108)	BP Group (n=128)	C Group (n=379)	*P*
Age (yr)	25.49±2.63	24.71±2.07	24.98±3.52	0.476* 0.338†
Female sex	105 (97.2, 94.1-100.3)	13 (10.2, 4.9-15.4)	197 (52.0, 46.9-57.0)	0.000* 0.000†
Presence of specific IgE by QAS-RIA	8 (7.4, 2.4-12.4)	2 (1.6, 0.6-3.7)	6 (1.6, 0.3-2.8)	0.001* 0.987†
Total IgE (kU/L)	43 (2-1436)	52 (2-5000)	42 (2-5000)	0.709* 0.117†
Phadiatop (kU/L)	0.19 (0.10-100.00)	0.25 (0.10-100.00)	0.15 (0.10-100.00)	0.450* 0.048†

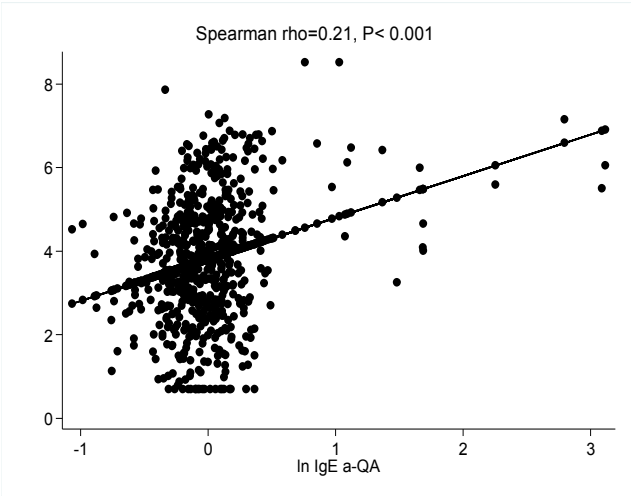
*Analysis between HD and C Group, †Analysis between BP and C Group, anti-IgE binding to solid phase of QAS-RIA (quaternary ammonium Sepharose radioimmunoassay) ≥ 2.3% was considered positive.

Table 2. Univariate and multivariate logistic regression of the determinants of the presence of anti-quaternary ammonium specific IgE detected by QAS-RIA (quaternary ammonium Sepharose radioimmunoassay).*

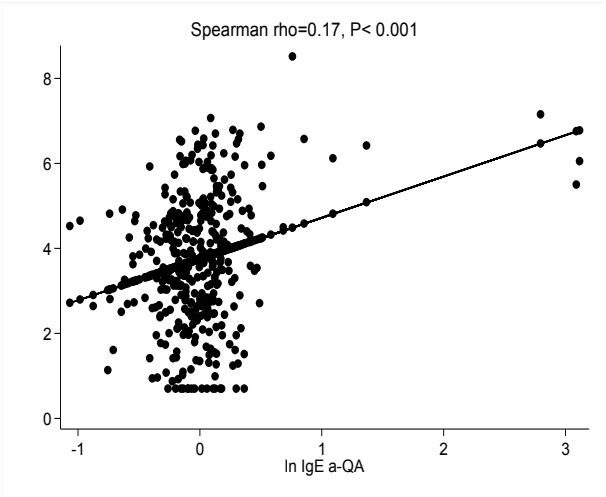
	Univariate analyses		Multivariate analysis†	
	O.R. (95% C.I.)	P-value	O.R.' (95% C.I.)	P-value
Age	1.13 (0.95-1.33)	0.157	N/A	N/A
Sex	2.93 (0.93-9.19)	0.065	2.37 (0.44-12.70)	0.314
Increased Total IgE	7.10 (2.26-22.30)	0.001	7.47 (2.24-24.85)	0.001
Phadiatop positive	1.67 (0.61-4.53)	0.318	N/A	N/A
Hair dresser	4.97 (1.69-14.66)	0.004	4.32 (1.27-14.64)	0.019
Bakery and Pastry	0.99 (0.20-4.95)	0.987	N/A	N/A

*anti-IgE binding to solid phase of QAS-RIA (quaternary ammonium Sepharose radioimmunoassay) $\geq$ 2.3% was considered positive, † multivariate logistic regression analysis was performed using a model that included the variables with P-value lower that 0.10 in univariate analysis.

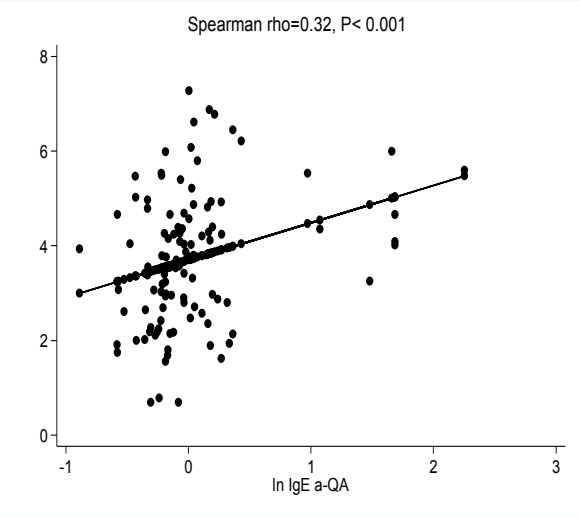
Whole study population



C Group



HD Group



BP Group

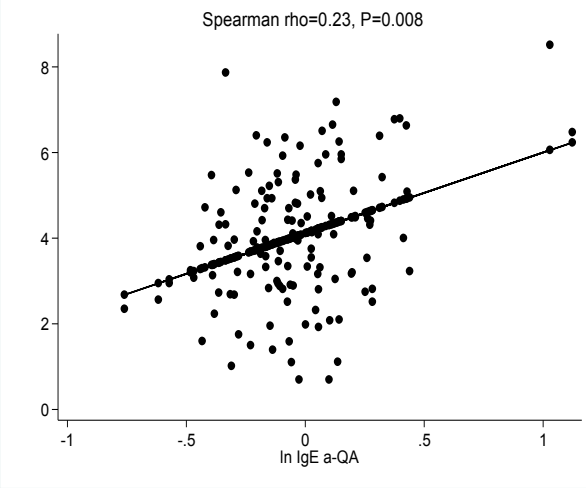


Fig 1. Correlation between serum levels of IgE against quaternary ammonium (IgE a-QA) and serum total IgE in the whole study population and in the C, HD and BP groups by using log-scaled data.

III. 3 Résultats et synthèse de la publication

III. 3.1 Description de la population

La population " exposée " se composait des boulangers et pâtissiers (groupe BP) et les coiffeurs (groupe CF) ayant obtenu leur diplôme très récemment dans neuf écoles de formation professionnelle. Ainsi, 108 coiffeurs et 128 boulangers pâtissiers apprentis ont été évalués après 2 ans de leur période de formation comme apprentis dans la région de Lorraine. La conception de l'étude a été décrite ailleurs (Remen et al. 2010).

La population " non exposés ", furent considérés comme groupe témoin (groupe T), comprend tous les sujets ayant obtenu leur diplôme dans la vente ou les secteurs de l'alimentation (boucherie, charcuterie, traiteur, cuisinier emploi, ...) provenant des mêmes écoles de formation professionnelle. Ainsi, 379 sujets furent retenus pour constituer notre groupe de témoin.

Les caractéristiques des 615 individus retenus pour l'étude sont présentées dans le tableau 4.

Il n'y a pas de différences significatives d'âge entre les trois groupes d'études qui sont dans la même tranche d'âge. Le groupe CF était composé avec des sujets féminins, sauf deux masculins; à l'inverse, le groupe BP a été composée en grande partie des masculins, en accord avec la distribution du sexe dans ces deux professions, au moins en France.

La prévalence du IgE spécifique anti-curare est significativement plus élevée chez les coiffeurs que chez les témoins (7,4% vs 1,6%, p=0.001). Le statut atopique (IgE totale et Phadiatop) ne montre pas clairement de différences significatives dans les trois groupes.

	Group CF (n=108)	Groupe BP (n=128)	Groupe T (n=379)	*P*
Age (années)	25.49±2.63	24.71±2.07	24.98±3.52	0.476* 0.338†
Femmes (f, IC 95%)	105 (97.2, 94.1-100.3)	13 (10.2, 4.9-15.4)	197 (52.0, 46.9-57.0)	0.000* 0.000†
IgE spécifique anti-curare (f, IC 95%)	8 (7.4, 2.4-12.4)	2 (1.6, 0.6-3.7)	6 (1.6, 0.3-2.8)	0.001* 0.987†
IgE totale (kU/L)	43 (2-1436)	52 (2-5000)	42 (2-5000)	0.709* 0.117†
Phadiatop (kU/L)	0.19 (0.10-100.00)	0.25 (0.10-100.00)	0.15 (0.10-100.00)	0.450* 0.048†

Tableau 4 Caractéristiques de la population de l'étude

III. 3.2 IgE spécifique anti-curare et IgE totale

Une forte association apparaît entre IgE spécifique anti-curare et IgE totale sur l'ensemble de la population étudiée et les trois groupesétudiées, respectivement. Les résultats sont présentés sur la Figure 6.

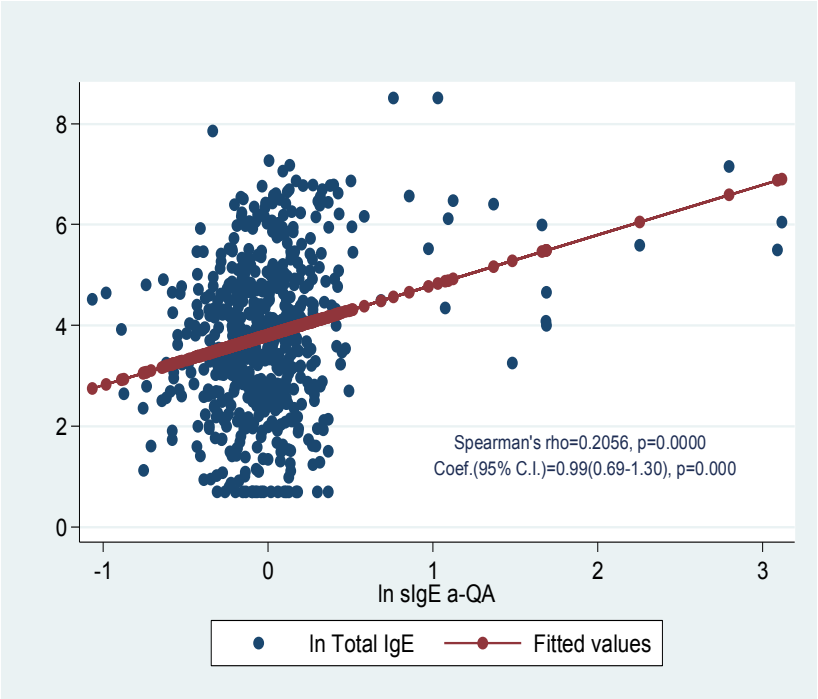


Figure 6a Corrélation entre IgE spécifique anti-curare et IgE totale chez tous les subjects

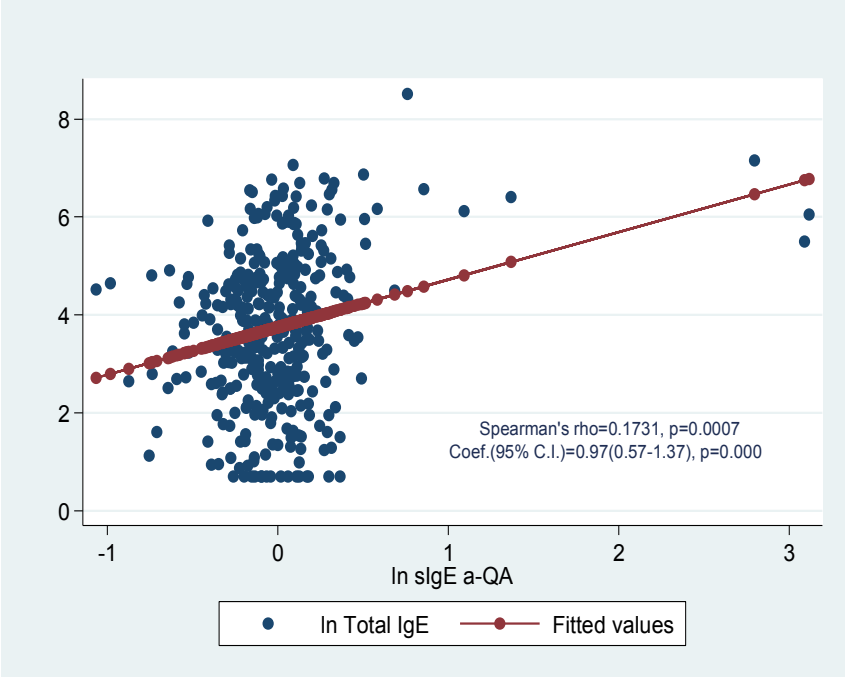


Figure 6b Corrélation entre IgE spécifique anti-curare et IgE totale chez groupe T

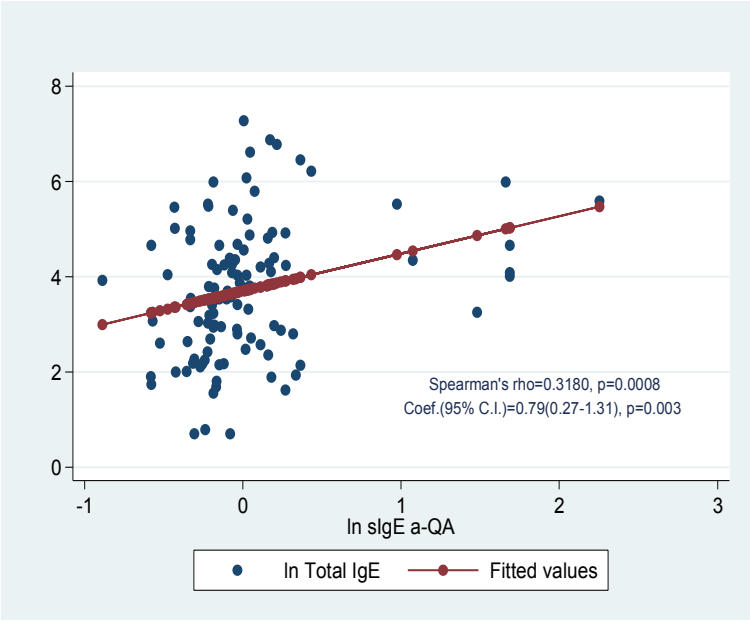


Figure 6c Corrélation entre IgE spécifique anti-curare et IgE totale chez groupe CF

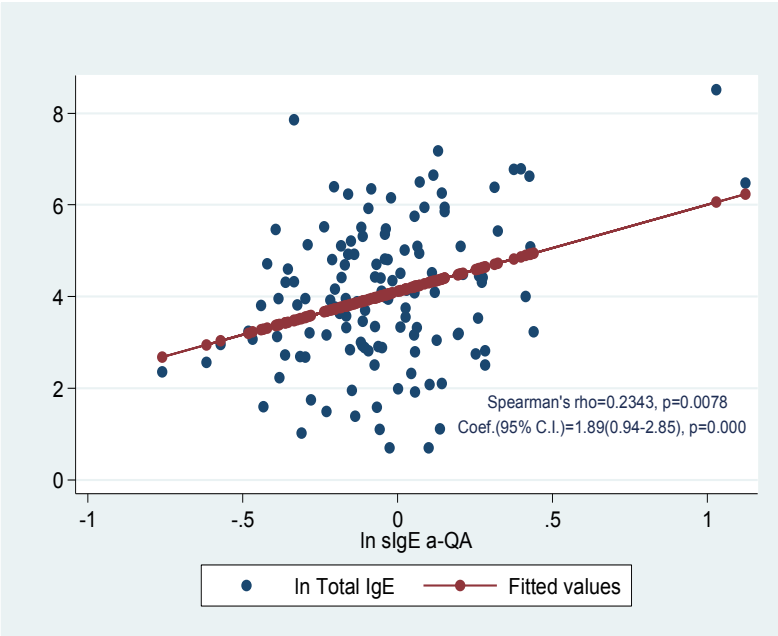


Figure 6d Corrélation entre IgE spécifique anti-curare et IgE totale chez groupe BP

Figure 6 Corrélation entre IgE spécifique anti-curare et IgE totale chez tous les subjects et les trois groupes

III. 3.3 Recherche des déterminants de la sensibilisation d'IgE spécifique anti-curare par régression logistique : Analyses univariée et multivariée

Les résultats du modèle de régression logistique concernant l'étude des déterminants de la sensibilisation d'IgE spécifique anti-curare sont présentées dans le tableau 5 .

	Analyses univariée		Analyses multivariée	
	O.R. (95% C.I.)	*P*	O.R.' (95% C.I.)	*P*
Age	1.13 (0.95-1.33)	0.157	N/A	N/A
Sexe	2.93 (0.93-9.19)	0.065	2.37 (0.44-12.70)	0.314
IgE totale élevé	7.10 (2.26-22.30)	0.001	7.47 (2.24-24.85)	0.001
Phadiatop positif	1.67 (0.61-4.53)	0.318	N/A	N/A
Coiffeur	4.97 (1.69-14.66)	0.004	4.32 (1.27-14.64)	0.019
Boulanger pâtissier	0.99 (0.20-4.95)	0.987	N/A	N/A

Tableau 5 Facteurs associés à la survenue de la sensibilisation d'IgE spécifique anti-curare

Dans un premier temps, l'études des données consista en une analyse uivariée entre la sensibilisation d'IgE spécifique anti-curare et les différentes variables d'intérêt : âge, sexe, l'exposition professionnelle, IgE totale élevé (IgE > 100 kU/L) et phadiatop positif (> 0.35 kU/L).

Le seuil d'entrée des variables d'intérêt dans le modèle d'analyses multivariée fut fixé à 0,10. Les variables suivantes furent ainsi intégrées dans le modèle : sexe, IgE totale élevé et l'exposition professionnelle.

Dans ces deux modèle, l'intensité de l'exposition chez les coiffeurs est associée à un risque accru IgE spécifique anti-curare positif. Un IgE totle élevé constituerait un facteur de risque de la sensibilisation d'IgE spécifique anti-curare dans toute la population étudiée.

III. 3.4 Discussion et synthèse de la publication

La constatation principale de notre étude est l'augmentation considérable de la fréquence des IgE spécifiques anti-curare positif chez les coiffeurs apprentis, dans le cadre d'un taux élevé d'exposition professionnelle de 2 ans aux produits cosmétiques et de l'absence d'exposition signalés à pholcodine. En revanche, l'exposition professionnelle aux allergènes inhalés chez les boulangers pâtissiers apprentis n'était pas un facteur de risque de la présence d'IgE spécifique anti-curare. Nos données constituent la première preuve en faveur d'une sensibilisation croisée aux curares par une exposition répétée à des produits chimiques utilisés en coiffures. Le risque accru de la sensibilisation IgE spécifique anti-curare chez les coiffeurs apprentis est conforme à l'exposition aux composants ammonium quaternaires et tertiaires utilisés dans les produits cosmétiques dans cette population (Florvaag et al. 2005). A la fois, les coiffeurs sont également considérés comme à risque élevé pour la dermatite de contact, la rhinite ou l'asthme induit par l'exposition répétée à des substances chimiques contenant de l'ammonium (Wang et al. 2011, Davari and Maibach 2011).

Bien que les taux d'IgE spécifique anti-curare étaient significativement corrélés avec les taux d'IgE totales dans toute la population étudiée et les 3 groupes, aucune association significative n'a pu être observée entre les IgE spécifique anti-curare et les IgE contre des allergènes fréquents (Phadiatop), du moins dans le groupe C et le groupe témoin. Ces résultats sont en accord avec les précédents rapports sur l'épidémiologie des réactions allergiques aux curares (Mertes et al. 2011a). Nous avons observé une faible association entre les taux d'IgE spécifique anti-curare et les IgE contre des allergènes répandues chez les BP apprentis, ce qui pourrait soutenir l'hypothèse que les composants de l'ion ammonium quaternaire et tertiaire dans le blé pourrait avoir une certaine influence sur la production d'IgE contre ammonium tertiaire / quaternaire (Baldo et al. 2009). Plusieurs sources d'antigènes possibles réagissant avec d'ammonium quaternaire / tertiaire ont été proposées. Les substances allergènes contenant la phosphorylcholine, ammonium tertiaire isolé sur l'acariens trouvé dans la poussière, les helminthes, les nématodes et les fungi (Harnett and Harnett 1999) sont des sources d'antigènes stimulants possibles chez les sujets allergiques aux curares (Baldo et al. 2009). De même, la possibilité d'une réponse IgE à la présence d'un Rh-ammonium complexe

dans les fungi hautement allergisants tels que *Aspergillus sp.* a également été proposé (Baldo et al. 2009). Toutefois, l'exposition à des allergènes inhalés dans le milieu professionnel semble avoir peu d'influence sur la sensibilisation anti-curare, au moins dans notre groupe BP, où la fréquence des IgE anti-curare était similaire à celle observée dans le groupe T.

Nos résultats sont en accord avec les observations et on peut confirmer que les produits cosmétiques devrait être un facteur environnemental impliqué dans la sensibilisation croisée aux ammonium quaternaires et curares.

Enfin, notre étude met en évidence la nécessité d'évaluer l'exposition professionnelle contre des ions ammonium quaternaires comme un facteur de risque aux réactions allergiques au curares.

CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES

I. Synthèse et conclusion générale

I. 1 Synthèse générale

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de la problématique générale développée depuis plusieurs années par notre équipe de recherche concernant les complications et les facteurs de risques anaphylactiques et anaphylactoïdes au cours de la période péri-opératoire.

Grâce aux études épidémiologiques réalisées par le Groupe d'études des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques (GERAP), constitué de consultations d'allergo-anesthésie au sein desquelles sont adressés pour les bilans diagnostiques et les conseils anesthésiques pour les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate peranesthésique, les réactions d'hypersensibilité immédiate , sont régulièrement colligées en France depuis plus de 20 ans. Nous présentons ici dans ce document une analyse préliminaire des résultats des bilans effectués dans les centres d'allergo-anesthésie chez les patients ayant fait une réaction d'hypersensibilité immédiate entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2007, constituant une des bases de connaissances les plus importantes dans le domaine de l'allergie en anesthésie. Nos résultats montrent que les plus fréquemment incriminés sont les curares et confirment l'existence d'une prédominance féminine, quelque soit le mécanisme de la réaction (homme 29,8 %, femme 70,2 %) (Mertes et al. 2003b). Cette différence persiste même après la prise en compte du sex-ratio concernant le nombre d'hommes et de femmes bénéficiant d'une anesthésie générale en France (Clergue et al. 1999). L'existence d'un terrain atopique ou d'une intolérance médicamenteuse ou alimentaire a été systématiquement recherchée lors de la réalisation des investigations allergologiques secondaires à la réaction. Aucune différence n'a été observée entre ces antécédents allergiques des patients et la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate.

L'hypothèse de réactions de sensibilisation croisée avec des produits contenant des ammoniums quaternaires (cosmétiques, produits ménagers) (Laxenaire et al. 2001) et l'hypothèse que les composants de l'ion ammonium quaternaire ou tertiaire dans le blé pourrait avoir une certaine influence sur la production d'IgE anti- ammonium tertiaire / quaternaire (Baldo et al. 2009) ont été évoquée, mais n'a pas été confirmée de façon formelle. Ceci nous a fait penser vers une autre étude réalisé dans notre unité INSERM U954 concernant l'histoire précoce de l'asthme professionnel dans des métiers reconnus comme « à risque » qui s'appelle ABCD. Selon un protocole de type longitudinal rétrospectif comportant une dimension cas-témoins : l'étude ABCD s'intéresse au risque d'asthme professionnel lors des premières années d'exposition de jeunes travailleurs de la boulangerie, la pâtisserie et de la coiffure. En prenant 108 coiffeurs et 128 boulangers -pâtissiers en phase d'apprentissage comme la population " exposée ", et 379 sujets ayant obtenu leur diplôme dans le vente ou les secteurs de l'alimentation (boucherie, charcuterie, traiteur, cuisinier emploi, ...) comme la population " non exposés ", nous avons donc pu étudier la prévalence du IgE spécifiques anti-curares dans les deux populations professionnellement exposées, comparés aux sujets témoins.

Les résultats principaux de notre étude ayant été présentés, il convient maintenant de d'exposer les forces et faiblesses de notre étude.

I. 2 Forces et limites de l'étude

Notre étude épidémiologique s'agit d'une étude rétrospective incluant les patients adressés en consultation d'allergo-anesthésie dans l'un des 40 centres de consultation spécialisés, membres du GERAP. Les méthodes diagnostiques étaient en conformité avec les Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) publiées en 2001 par la Société française d'anesthésie-réanimation (Sfar) et la Société Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (SFAIC) et dont la méthodologie a été validée par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) (SFAR 2001). L'uniformisation des méthodes diagnostiques a permis le regroupement, sur la base d'une déclaration volontaire, des résultats des bilans pratiqués dans les consultations d'allergo-anesthésie du GERAP en vue de leur publication régulière. Depuis 1984, huit enquêtes successives ont permis

de présenter plusieurs milliers d'observations cliniques, constituant ainsi, avec les séries australiennes (Fisher and Baldo 1993b, Whittington and Fisher 1998), et anglaises (Watkins 1985, Watkins 1989, Watkins 1994), une des bases de connaissances les plus importantes dans le domaine de l'allergie en anesthésie.

Ainsi, notre étude épidémiologique, une des surveillances épidémiologiques régulières, permet tout à la fois d'évaluer le potentiel allergisant des substances utilisées en anesthésie, parallèlement à l'évolution des pratiques, de définir les expressions cliniques, de tenter d'identifier les facteurs et les groupes à risques et de définir la démarche diagnostique à suivre en cas de réaction, ainsi que la stratégie à adopter pour les anesthésies ultérieures.

Notre étude de la détermination des risques professionnels et environnementaux des réactions d'hypersensibilité aux curares est basée sur la population cible, étant les jeunes travailleurs diplômés entre 2001 et 2006 dans les secteurs de la boulangerie-pâtisserie et de la coiffure, ou diplômés en 2001 dans les secteurs de la vente ou des métiers de bouche, dans un des 9 Centres de Formation des Apprentis retenus pour l'étude. Cette étude originale inclut des cohortes successives qui n'avaient pas d'antécédent de la manifestation allergique, et n'avaient ni la consommation de la pholcodine pendant la période de 2 ans de formation, ni d'asthme diagnostiqué par le médecin. Ces critères permettent ainsi d'étudier la prévalence d'IgE spécifiques anti-curare chez les coiffeurs et les boulangers apparemment viennent de la population générale et permettent également de s'affranchir par le biais d'influence des autres hypothèses.

Cette étude cas-témoins intégrée dans une cohorte présente l'avantage principal que les cas et les témoins sont issus de la même population source. Afin de disposer des critères diagnostiques de qualité, nous avons constitué notre groupe de témoins sur la base des seuls sujets qui réalisèrent la visite médicale. Mais comme dans toute étude cas-témoin qui ne porte pas sur des cas strictement incidents, une source de biais provient du recueil des données, effectué après la déclaration de la maladie. Bien que nichée dans une cohorte, notre population est issue de sujets déclarant une

symptomatologie plus ou moins ancienne, en raison du caractère rétrospectif de la cohorte. Ainsi, nous ne pouvons pas évaluer le taux de sensibilisation spécifiquement produit par l'activité professionnelle puisque nous n'avons pas pu déterminer les IgE spécifiques anti-curare au début de la période de formation.

Notre étude a subi une autre limitation inhérente à l'étude de la relation entre les facteurs environnementaux et la sensibilisation. En effet, la présence d'IgE spécifiques anti-curare ne signifie pas toujours qu'une réaction d'hypersensibilité clinique aura lieu lors de l'administration d'un curare pendant l'anesthésie (Porri et al. 1999).

I. 3 Conclusion générale

Les réactions d'hypersensibilité immédiate restent un événement significatif défavorable pendant l'anesthésie. Les curares représentent toujours presque de la moitié des produits incriminés. Les réactions d'hypersensibilité immédiate au latex demeurent la seconde cause d'anaphylaxie au cours de l'anesthésie. Les réactions provoquées par des antibiotiques représentent la troisième cause de choc anaphylactique péri-opératoire, les produits les plus fréquemment utilisés au cours de l'antibioprophylaxie (pénicilline et céphalosporines) sont mis en cause. La part des substances comme colorants vitaux, qui pourraient être impliqués dans bon nombre de réactions allergiques, augmentent rapidement.

Dans la plupart des cas de réactions d'hypersensibilité immédiate impliquant les curares, ils surviennent chez des patients n'ayant jamais bénéficié d'une anesthésie générale et n'ayant donc jamais été exposés à un curare. Ceci suggère l'hypothèse d'une exposition apparemment antérieure à des composants chimiques de l'environnement.

Bien que les déterminants ammoniums quaternaires ou amines tertiaires ne constituent pas à eux seuls l'épitope reconnu par les IgE responsables de la réaction allergique, le rôle des substances possédant de tels déterminants a été rapidement évoqué. La présence de structures de type

ammonium quaternaire ou amine tertiaire dans de très nombreux produits chimiques présent dans l'environnement, ont conduit de nombreux auteurs à désigner ces produits comme des responsables potentiels de la sensibilisation des patients victimes d'une réaction allergique croisée avec un curare. Si cette hypothèse demeure controversée et difficile à établir, notre étude indiquent clairement un rôle possible de telles substances.

Nos données constituent la première preuve en faveur d'une sensibilisation croisée aux curares par une exposition répétée à des produits chimiques de coiffure. Le risque accru de la sensibilisation IgE spécifiques anti-curare chez les coiffeurs apprentis est conforme à l'exposition aux composants ammoniums tertiaires et quaternaires utilisés dans les produits cosmétiques dans cette population. Les produits cosmétiques devraient être un facteur environnemental impliqué dans la sensibilisation croisée aux ammoniums quaternaires et curares.

II. Perspectives

II. 1 Perspectives en recherche

Notre étude épidémiologique montre que les curares représentent toujours de la moitié des produits incriminés au niveau de la part des différentes familles de produits responsables des réactions d'hypersensibilités immédiates. Mais leur part diminue dans la dernière enquête, tandis que les réactions d'hypersensibilité immédiate au latex demeurent la seconde cause d'anaphylaxie au cours de l'anesthésie. En dépit de l'efficacité des mesures de prévention primaire et secondaire, en particulier en ce qui concerne la sensibilisation des enfants multiopérés et des enfants porteurs de spina bifida, le taux de réactions au latex demeure élevé. Il serait donc intéressant de préciser la prévalence d'hypersensibilité immédiate au latex chez le spina bifida ou fente palatine à travers d'autres études.

Notre étude de la détermination des risques professionnels et environnementaux des réactions d'hypersensibilité aux curares a permis premièrement de mettre en évidence la nécessité d'évaluer l'exposition professionnelle aux produits cosmétiques comme un facteur de risque des réactions allergiques aux curares. Mais le rôle des facteurs génétiques ou nutritionnels pour lesquels certaines pistes sont avancées plus haut, peut faire l'objet d'un travail ultérieur grâce aux analyses de sang prélevé lors des visites médicales. Ils seront pris en compte, à côté des déterminants génétiques directement liés à l'inflammation (TNFα, IL4R, IL13, STAT6), les déterminants nutritionnels et nutrigénétiques en considérant les effets modulateurs des facteurs alimentaires pouvant influencer l'inflammation (acides gras n-3 et polyphénols: Apo AIV, APO E, CETP, HL-480, I- et L-FABP, LPL, MTP, PLTP, ABC, SR-B1, ABCA1 et 3, CD36) et l'hyper-homocystéinémie (MTHFR, MTR, MTRR, TCN2, GIF, RFC, COMTs). L'interaction entre les expositions professionnelles et les apports nutritionnels modulés par certains polymorphismes génétiques impliqués dans la production de facteurs pro-inflammatoires ou dans le métabolisme des vitamines du groupe B et

l'homocystéine, pourrait éclairer l'incidence différentielle de l'allergie aux curares chez les jeunes travailleurs dans ces métiers à risque.

II. 2 Perspectives en cliniques

La survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate demeure un sujet de préoccupation en anesthésie et l'incidence de ces réactions est probablement sous-estimée. Dans un grand nombre de cas, les mécanismes précis de réactions restent flous, et des efforts supplémentaires doivent être faits pour leur identification. Cependant, comme pour tout événement rare, la réalisation d'une surveillance épidémiologique de telles réactions est nécessaire. En l'absence de prémédication efficace, il est de la responsabilité de l'anesthésiste qui observe une réaction d'hypersensibilité immédiate de mettre tout en œuvre la réalisation d'une enquête approfondie avec l'aide combinée d'un bilan immédiat et à distance, d'en recueillir les résultats et de prodiguer des conseils, en collaboration étroite avec un allergologue, en vue d'une anesthésie ultérieure.

En outre, les enquêtes systématiques visant à identifier les patients appartenant à un groupe à risque doit être effectuée avant toute anesthésie. Compte tenu de l'évolution constante des pratiques d'anesthésiologie et de la relative complexité de l'enquête de l'allergie, la constitution d'allergo-anesthésie spécialisés des centres doit être encouragée, ainsi que d'une enquête régulière sur l'épidémiologie de ces réactions.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AAAI (1993) Task Force on Allergic Reactions to Latex. American Academy of Allergy and Immunology. Committee report. *J Allergy Clin Immunol,* 92**,** 16-8.

Abuaf, N., B. Rajoely, E. Ghazouani, D. A. Levy, C. Pecquet, H. Chabane & F. Leynadier (1999) Validation of a flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of muscle relaxant allergy. *J Allergy Clin Immunol,* 104**,** 411-8.

Adam, A., N. Montpas, D. Keire, A. Desormeaux, N. J. Brown, F. Marceau & B. Westenberger (2010) Bradykinin forming capacity of oversulfated chondroitin sulfate contaminated heparin in vitro. *Biomaterials,* 31**,** 5741-8.

AFAR (2011) Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation,* 30**,** 212-22.

Akagi, K. & R. G. Townley (1989) Spontaneous histamine release and histamine content in normal subjects and subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol,* 83**,** 742-9.

Allmers, H., R. Brehler, Z. Chen, M. Raulf-Heimsoth, H. Fels & X. Baur (1998) Reduction of latex aeroallergens and latex-specific IgE antibodies in sensitized workers after removal of powdered natural rubber latex gloves in a hospital. *J Allergy Clin Immunol,* 102**,** 841-6.

ATS (1995) Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med,* 152**,** 1107-36.

ATS/ERS (2005) ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med,* 171**,** 912-30.

Aubert, N., P. M. Mertes, M. Janaszak, D. A. Moneret-Vautrin, M. C. Laxenaire, G. Kanny, F. Lavaud & J. Bernard (2004) Dendritic cells present neuromuscular blocking agent-related epitopes to T cells from allergic patients. *Allergy,* 59**,** 1022-3.

Axon, A. D. & J. M. Hunter (2004) Editorial III: Anaphylaxis and anaesthesia--all clear now? *Br J Anaesth,* 93**,** 501-4.

Baldo, B. A. & M. M. Fisher (1983a) Anaphylaxis to muscle relaxant drugs: cross-reactivity and molecular basis of binding of IgE antibodies detected by radioimmunoassay. *Mol Immunol,* 20**,** 1393-400.

Baldo, B. A. & M. M. Fisher (1983b) Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature,* 306**,** 262-4.

Baldo, B. A., M. M. Fisher & D. G. Harle (1991) Allergy to thiopentone. *Clin Rev Allergy,* 9**,** 295-308.

Baldo, B. A., M. M. Fisher & N. H. Pham (2009) On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. *Clin Exp Allergy,* 39**,** 325-44.

Baldo, B. A. & D. G. Harle (1990) Drug allergenic determinants. In: Baldo BA, ed. Molecular approaches to the study of allergens. Monographics in Allergy. *Basel: Karger.*

Banchereau, J. & R. M. Steinman (1998) Dendritic cells and the control of immunity. *Nature,* 392**,** 245-52.

Barre, A., R. Culerrier, C. Granier, L. Selman, W. J. Peumans, E. J. Van Damme, F. Bienvenu, J. Bienvenu & P. Rouge (2009) Mapping of IgE-binding epitopes on the major latex allergen Hev b 2 and the cross-reacting 1,3beta-glucanase fruit allergens as a molecular basis for the latex-fruit syndrome. *Mol Immunol,* 46**,** 1595-604.

Beaudouin, E., F. Prestat, M. Schmitt, G. Kanny, M. C. Laxenaire & D. A. Moneret-Vautrin (1994) High risk of sensitization to latex in children with spina bifida. *Eur J Pediatr Surg,* 4**,** 90-3.

Beaulieu, P. L., S. D. Gandhi, Z. Iqbal, E. G. Butler, G. H. Almassi, P. S. Pagel & J. H. Levy (2007) Case 4-2007. Aprotinin-induced cardiovascular collapse after a negative test dose in a patient scheduled for repeat mitral valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth,* 21**,** 597-601.

Bernardini, R., N. Pucci, C. Azzari, E. Novembre, M. De Martino & M. Milani (2008) Sensitivity and specificity of different skin prick tests with latex extracts in pediatric patients with suspected natural rubber latex allergy--a cohort study. *Pediatr Allergy Immunol,* 19**,** 315-8.

Best, N., B. Teisner, J. G. Grudzinskas & M. M. Fisher (1983) Classical pathway activation during an adverse response to protamine sulphate. *Br J Anaesth,* 55**,** 1149-53.

Bhananker, S. M., J. T. O'Donnell, J. R. Salemi & M. J. Bishop (2005) The risk of anaphylactic reactions to rocuronium in the United States is comparable to that of vecuronium: an analysis of food and drug administration reporting of adverse events. *Anesth Analg,* 101**,** 819-22, table of contents.

Bhatt, H. G., Y. K. Agrawal, H. G. Raval, K. Manna & P. R. Desai (2010) Histamine H4 receptor: a novel therapeutic target for immune and allergic responses. *Mini Rev Med Chem,* 10**,** 1293-308.

Birnbaum, J., F. Porri, M. Pradal, D. Charpin & D. Vervloet (1994) Allergy during anaesthesia. *Clin Exp Allergy,* 24**,** 915-21.

Blossom, D. B., A. J. Kallen, P. R. Patel, A. Elward, L. Robinson, G. Gao, R. Langer, K. M. Perkins, J. L. Jaeger, K. M. Kurkjian, M. Jones, S. F. Schillie, N. Shehab, D. Ketterer, G. Venkataraman, T. K. Kishimoto, Z. Shriver, A. W. McMahon, K. F. Austen, S. Kozlowski, A. Srinivasan, G. Turabelidze, C. V. Gould, M. J. Arduino & R. Sasisekharan (2008) Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin. *N Engl J Med,* 359**,** 2674-84.

Bohle, B., B. Wagner, U. Vollmann, D. Buck, B. Niggemann, Z. Szepfalusi, G. Fischer, O. Scheiner, H. Breiteneder & C. Ebner (2000) Characterization of T cell responses to Hev b 3, an allergen associated with latex allergy in spina bifida patients. *J Immunol,* 164**,** 4393-8.

Boumiza, R., A. L. Debard & G. Monneret (2005) The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives. *Clin Mol Allergy,* 3**,** 9.

Boumiza, R., G. Monneret, M. F. Forissier, J. Savoye, M. C. Gutowski, W. S. Powell & J. Bienvenu (2003) Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203c instead of CD63. *Clin Exp Allergy,* 33**,** 259-65.

Bowman, W. C. (2006) Neuromuscular block. *Br J Pharmacol,* 147 Suppl 1**,** S277-86.

Capron, A. & J. P. Dessaint (1992) Immunologic aspects of schistosomiasis. *Annu Rev Med,* 43**,** 209-18.

Chen, H. D., C. L. Chen, S. W. Huang, H. F. Kung & H. C. Chen (1998) Characterization of latex allergenic components by capillary zone electrophoresis and N-terminal sequence analysis. *J Biomed Sci,* 5**,** 421-7.

Chen, Z., R. Cremer, A. Posch, M. Raulf-Heimsoth, H. P. Rihs & X. Baur (1997) On the allergenicity of Hev b 1 among health care workers and patients with spina bifida allergic to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol,* 100**,** 684-93.

Clergue, F., Y. Auroy, F. Pequignot, E. Jougla, A. Lienhart & M. C. Laxenaire (1999) French survey of anesthesia in 1996. *Anesthesiology,* 91**,** 1509-20.

Coombs, R. & P. Gell (1963) The classification of allergic reaction underlying disease.**,** 317-37.

Correa, E., S. Mink, H. Unruh & W. Kepron (1991) Left ventricular contractility is depressed in IgE-mediated anaphylactic shock in dogs. *Am J Physiol,* 260**,** H744-51.

Cremer, R., U. Kleine-Diepenbruck, F. Hering & A. M. Holschneider (2002) Reduction of latex sensitisation in spina bifida patients by a primary prophylaxis programme (five years experience). *Eur J Pediatr Surg,* 12 Suppl 1**,** S19-21.

Cremer, R., M. Lorbacher, F. Hering & R. Engelskirchen (2007) Natural rubber latex sensitisation and allergy in patients with spina bifida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with a normal paediatric population. *Eur J Pediatr Surg,* 17**,** 194-8.

Cui, S., T. Shibamoto, W. Zhang, H. Takano & Y. Kurata (2008) Venous resistance increases during rat anaphylactic shock. *Shock,* 29**,** 733-9.

Currie, M., R. K. Webb, J. A. Williamson, W. J. Russell & P. Mackay (1993) The Australian Incident Monitoring Study. Clinical anaphylaxis: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth Intensive Care,* 21**,** 621-5.

Davari, P. & H. I. Maibach (2011) Contact urticaria to cosmetic and industrial dyes. *Clin Exp Dermatol,* 36**,** 1-5.

David, B. (1996) [From synthesis of immunoglobulins E to allergic syndromes]. *Rev Prat,* 46**,** 935-41.

de Weck, A. L. (1993) Immunochemical particularities of anaphylactic reactions to compounds used in anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim,* 12**,** 126-30.

de Weck, A. L., M. L. Sanz, P. M. Gamboa, W. Aberer, J. Bienvenu, M. Blanca, P. Demoly, D. G. Ebo, L. Mayorga, G. Monneret & J. Sainte-Laudy (2008) Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. *Int Arch Allergy Immunol,* 146**,** 177-89.

Delclos, G. L., A. A. Arif, L. Aday, A. Carson, D. Lai, C. Lusk, T. Stock, E. Symanski, L. W. Whitehead, F. G. Benavides & J. M. Anto (2006) Validation of an asthma questionnaire for use in healthcare workers. *Occup Environ Med,* 63**,** 173-9.

Dewachter, P., V. Jouan-Hureaux, P. Franck, P. Menu, N. de Talance, F. Zannad, M. C. Laxenaire, D. Longrois & P. M. Mertes (2005) Anaphylactic shock: a form of distributive shock without inhibition of oxygen consumption. *Anesthesiology,* 103**,** 40-9.

Dietrich, W., A. Ebell, R. Busley & A. L. Boulesteix (2007) Aprotinin and anaphylaxis: analysis of 12,403 exposures to aprotinin in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg,* 84**,** 1144-50.

Doenicke, A., J. Moss, A. Toledano, R. Hoernecke, W. Lorenz & P. Ostwald (1997) Administration of H1 and H2 antagonists for chemoprophylaxis: a double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol,* 37**,** 140-6.

Ebo, D. G., J. Sainte-Laudy, C. H. Bridts, C. H. Mertens, M. M. Hagendorens, A. J. Schuerwegh, L. S. De Clerck & W. J. Stevens (2006) Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy,* 61**,** 1028-39.

ERS (2001) Recommandations Européennes pour les explorations Fonctionnelles Respiratoire. *Rev Mal Respir,* 18**,** 119.

Escolano, F., A. Valero, J. Huguet, P. Baxarias, M. de Molina, A. Castro, C. Granel, J. Sanosa & B. Bartolome (2002) [Prospective epidemiologic study of perioperative anaphylactoid reactions occurring in Catalonia (1996-7)]. *Rev Esp Anestesiol Reanim,* 49**,** 286-93.

Fagerlund, M. J. & L. I. Eriksson (2009) Current concepts in neuromuscular transmission. *Br J Anaesth,* 103**,** 108-14.

Findlay, S. R., A. M. Dvorak, A. Kagey-Sobotka & L. M. Lichtenstein (1981) Hyperosmolar triggering of histamine release from human basophils. *J Clin Invest,* 67**,** 1604-13.

Fisher, M. (2004) Anaphylaxis to anaesthetic drugs. *Novartis Found Symp,* 257**,** 193-202; discussion 202-10, 276-85.

Fisher, M. M. (1980a) Anaphylaxis to muscle relaxants: cross sensitivity between relaxants. *Anaesth Intensive Care,* 8**,** 211-3.

Fisher, M. M. (1980b) Reaginic antibodies to drugs used in anesthesia. *Anesthesiology,* 52**,** 318-20.

Fisher, M. M. (1981) The diagnosis of acute anaphylactoid reactions to anaesthetic drugs. *Anaesth Intensive Care,* 9**,** 235-41.

Fisher, M. M. & B. A. Baldo (1992) Persistence of allergy to anaesthetic drugs. *Anaesth Intensive Care,* 20**,** 143-6.

Fisher, M. M. & B. A. Baldo (1993a) The diagnosis of fatal anaphylactic reactions during anaesthesia: employment of immunoassays for mast cell tryptase and drug-reactive IgE antibodies. *Anaesth Intensive Care,* 21**,** 353-7.

Fisher, M. M. & B. A. Baldo (1993b) The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim,* 12**,** 97-104.

Fisher, M. M., B. A. Baldo & B. S. Silbert (1991a) Anaphylaxis during anesthesia: use of radioimmunoassays to determine etiology and drugs responsible in fatal cases. *Anesthesiology,* 75**,** 1112-5.

Fisher, M. M. & C. J. Bowey (1997) Intradermal compared with prick testing in the diagnosis of anaesthetic allergy. *Br J Anaesth,* 79**,** 59-63.

Fisher, M. M., D. G. Harle & B. A. Baldo (1991b) Anaphylactoid reactions to narcotic analgesics. *Clin Rev Allergy,* 9**,** 309-18.

Fisher, M. M., A. Outhred & C. J. Bowey (1987) Can clinical anaphylaxis to anaesthetic drugs be predicted from allergic history? *Br J Anaesth,* 59**,** 690-2.

Florvaag, E. & S. G. Johansson (2009) The pholcodine story. *Immunol Allergy Clin North Am,* 29**,** 419-27.

Florvaag, E., S. G. Johansson, A. Irgens & G. H. de Pater (2011a) IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy,* 66**,** 955-60.

Florvaag, E., S. G. Johansson, A. Irgens & G. H. de Pater (2011b) IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy*.

Florvaag, E., S. G. Johansson, H. Oman, T. Harboe & A. Nopp (2006) Pholcodine stimulates a dramatic increase of IgE in IgE-sensitized individuals. A pilot study. *Allergy,* 61**,** 49-55.

Florvaag, E., S. G. Johansson, H. Oman, L. Venemalm, F. Degerbeck, T. Dybendal & M. Lundberg (2005) Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand,* 49**,** 437-44.

Futo, J., J. P. Kupferberg & J. Moss (1990) Inhibition of histamine N-methyltransferase (HNMT) in vitro by neuromuscular relaxants. *Biochem Pharmacol,* 39**,** 415-20.

Galletly, D. C. & B. C. Treuren (1985) Anaphylactoid reactions during anaesthesia. Seven years' experience of intradermal testing. *Anaesthesia,* 40**,** 329-33.

Galli, S. J. (1990) New insights into "the riddle of the mast cells": microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab Invest,* 62**,** 5-33.

Galli, S. J. & M. Tsai (2012) IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med,* 18**,** 693-704.

Ganglberger, E., C. Radauer, S. Wagner, G. Riordain, D. H. Beezhold, R. Brehler, B. Niggemann, O. Scheiner, E. Jensen-Jarolim & H. Breiteneder (2001) Hev b 8, the Hevea brasiliensis Latex Profilin, Is a Cross-Reactive Allergen of Latex, Plant Foods and Pollen. *Int Arch Allergy Immunol,* 125**,** 216-27.

Garvey, L. H., M. Kroigaard, L. K. Poulsen, P. S. Skov, H. Mosbech, L. Venemalm, F. Degerbeck & B. Husum (2007) IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol,* 120**,** 409-15.

Gauchat, J. F., S. Henchoz, G. Mazzei, J. P. Aubry, T. Brunner, H. Blasey, P. Life, D. Talabot, L. Flores-Romo, J. Thompson & et al. (1993) Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature,* 365**,** 340-3.

Geha, R. S., H. H. Jabara & S. R. Brodeur (2003) The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nat Rev Immunol,* 3**,** 721-32.

Genovese, A., F. W. Rossi, G. Spadaro, M. R. Galdiero & G. Marone (2010) Human cardiac mast cells in anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy,* 95**,** 98-109.

Genovese, A., C. Stellato, C. V. Marsella, M. Adt & G. Marone (1996) Role of mast cells, basophils and their mediators in adverse reactions to general anesthetics and radiocontrast media. *Int Arch Allergy Immunol,* 110**,** 13-22.

Greenberger, P. A., B. D. Rotskoff & B. Lifschultz (2007) Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol,* 98**,** 252-7.

Gueant, J. L., I. Aimone-Gastin, F. Namour, D. Laroche, A. Bellou & M. C. Laxenaire (1998) Diagnosis and pathogenesis of the anaphylactic and anaphylactoid reactions to anaesthetics. *Clin Exp Allergy,* 28 Suppl 4**,** 65-70.

Gueant, J. L., L. Kamel, D. A. Moneret-Vautrin, S. Widmer, M. C. Laxenaire & J. P. Nicolas (1986) [Radioimmunoassay method for the detection of IgE antibodies specific to alcuronium]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 5**,** 570-3.

Gueant, J. L., C. Masson & M. C. Laxenaire (1992) Biological tests for diagnosing the IgE-mediate allergy to anesthetic drugs. In: Assem K, ed. Monographs in Allergy. *Basel: Karger***,** 14.

Gueant, J. L., E. Mata, C. Masson, P. Gerard, D. A. Moneret-Vautrin, C. Mouton-Faivre & M. C. Laxenaire (1995) Non-specific cross-reactivity of hydrophobic serum IgE to hydrophobic drugs. *Mol Immunol,* 32**,** 259-66.

Gueant, J. L., E. Mata, B. Monin, D. A. Moneret-Vautrin, L. Kamel, J. P. Nicolas & M. C. Laxenaire (1991) Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs. *Allergy,* 46**,** 452-8.

Gueant, J. L., E. Mata, F. Namour, A. Romano, I. Aimone-Gastin, G. Kanny, D. A. Moneret-Vautrin & M. C. Laxenaire (1999) Criteria of evaluation and of interpretation of Sepharose drug IgE-RIA to anaesthetic drugs. *Allergy,* 54 Suppl 58**,** 17-22.

Guenounou, M. (1998) [Cytokines and allergic response]. *Ann Biol Clin (Paris),* 56**,** 297-304.
Guilloux, L., S. Ricard-Blum, G. Ville & J. Motin (1992) A new radioimmunoassay using a commercially available solid support for the detection of IgE antibodies against muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol,* 90**,** 153-9.
Guldager, H., I. Sondergaard, F. M. Jensen & G. Cold (1985) Basophil histamine release in asthma patients after in vitro provocation with Althesin and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand,* 29**,** 352-3.
Harboe, T., A. B. Guttormsen, A. Irgens, T. Dybendal & E. Florvaag (2005) Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology,* 102**,** 897-903.
Harboe, T., S. G. Johansson, E. Florvaag & H. Oman (2007) Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy,* 62**,** 1445-50.
Harle, D. G., B. A. Baldo & M. M. Fisher (1985) Inhibition of histamine-N-methyltransferase activity by neuromuscular blocking drugs. *Agents Actions,* 17**,** 27-31.
Harnett, W. & M. M. Harnett (1999) Phosphorylcholine: friend or foe of the immune system? *Immunol Today,* 20**,** 125-9.
Hatton, F., L. Tiret, L. Maujol, P. N'Doye, G. Vourc'h, J. M. Desmonts, J. C. Otteni & P. Scherpereel (1983) [INSERM. Epidemiological survey of anesthesia. Initial results]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 2**,** 331-86.
Heitman, J. & P. Agre (2000) A new face of the Rhesus antigen. *Nat Genet,* 26**,** 258-9.
Holdcroft, A. (2007) UK drug analysis prints and anaesthetic adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf,* 16**,** 316-28.
Hosking, M. P., R. L. Lennon & G. A. Gronert (1988) Combined H1 and H2 receptor blockade attenuates the cardiovascular effects of high-dose atracurium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesth Analg,* 67**,** 1089-92.
Ishizaka, K., T. Ishizaka & M. M. Hornbrook (1966) Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity wth gamma-E-globulin antibody. *J Immunol,* 97**,** 840-53.
Johansson, S. G. & H. Bennich (1967) Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology,* 13**,** 381-94.
Johansson, S. G., E. Florvaag, H. Oman, L. K. Poulsen, P. M. Mertes, N. J. Harper, L. H. Garvey, R. Gerth van Wijk, T. Metso, A. Irgens, T. Dybendal, J. Halsey, S. L. Seneviratne & A. B. Guttormsen (2009a) National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. *Allergy.*
Johansson, S. G., E. Florvaag, H. Oman, L. K. Poulsen, P. M. Mertes, N. J. Harper, L. H. Garvey, R. Gerth van Wijk, T. Metso, A. Irgens, T. Dybendal, J. Halsey, S. L. Seneviratne & A. B. Guttormsen (2010) National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. *Allergy,* 65**,** 498-502.
Johansson, S. G., H. Oman, A. Nopp & E. Florvaag (2009b) Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. *Allergy,* 64**,** 820-1.
Johansson, S. G. O., T. Bieber, R. Dahl, P. S. Friedmann, B. Q. Lanier, R. F. Lockey, C. Motala, J. A. Ortega Martell, T. A. E. Platts-Mills, J. Ring, F. Thien, P. Van Cauwenberge & H. C. Williams (2004) Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the

Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *The Journal of allergy and clinical immunology,* 113**,** 832-836.

Johansson, S. G. O., J. O. B. Hourihane, J. Bousquet, C. Bruijnzeel-Koomen, S. Dreborg, T. Haahtela, M. L. Kowalski, N. Mygind, J. Ring, P. Van Cauwenberge, M. Van Hage-Hamsten & B. Wüthrich (2001) A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy,* 56**,** 813-824.

Johnson, B. D., V. P. Kurup, G. L. Sussman, S. A. Arif, K. J. Kelly, D. H. Beezhold & J. N. Fink (1999) Purified and recombinant latex proteins stimulate peripheral blood lymphocytes of latex allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol,* 120**,** 270-9.

Jonsson, F., D. A. Mancardi, Y. Kita, H. Karasuyama, B. Iannascoli, N. Van Rooijen, T. Shimizu, M. Daeron & P. Bruhns (2011) Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J Clin Invest,* 121**,** 1484-96.

Jonsson, F., D. A. Mancardi, W. Zhao, Y. Kita, B. Iannascoli, H. Khun, N. van Rooijen, T. Shimizu, L. B. Schwartz, M. Daeron & P. Bruhns (2012) Human FcgammaRIIA induces anaphylactic and allergic reactions. *Blood,* 119**,** 2533-44.

Jooste, E., Y. Zhang & C. W. Emala (2005) Rapacuronium preferentially antagonizes the function of M2 versus M3 muscarinic receptors in guinea pig airway smooth muscle. *Anesthesiology,* 102**,** 117-24.

Jutel, M., M. Akdis & C. A. Akdis (2009) Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin Exp Allergy,* 39**,** 1786-800.

Kalpaklioglu, A. F. & G. Aydin (1999) Prevalence of latex sensitivity among patients with chronic renal failure: a new risk group? *Artif Organs,* 23**,** 139-42.

Karasawa, N., T. Shibamoto, S. Cui, H. Takano, Y. Kurata & H. Tsuchida (2007) Hepatic pre-sinusoidal vessels contract in anaphylactic hypotension in rabbits. *Acta Physiol (Oxf),* 189**,** 15-22.

Kauffmann, F., M. H. Dizier, I. Annesi-Maesano, J. Bousquet, D. Charpin, F. Demenais, D. Ecochard, J. Feingold, F. Gormand, A. Grimfeld, M. Lathrop, R. Matran, F. Neukirch, E. Paty, C. Pison, P. Scheinmann, D. Vervloet & A. Lockhart (2001) [Epidemiological study of genetic and environmental factors in asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. Protocol and potential selection bias]. *Rev Epidemiol Sante Publique,* 49**,** 343-56.

Kinet, J. P. (1989) The high-affinity receptor for IgE. *Curr Opin Immunol,* 2**,** 499-505.

Kitamura, Y. (1989) Heterogeneity of mast cells and phenotypic change between subpopulations. *Annu Rev Immunol,* 7**,** 59-76.

Lapisatepun, W., S. Charuluxananan, C. Kusumaphanyo, W. Ittichaikulthol, S. Suksompong & P. Ratanachai (2008) The Thai anesthesia incident monitoring study of perioperative allergic reactions: an analysis of 1996 incidents reports. *J Med Assoc Thai,* 91**,** 1524-30.

Laroche, D., H. Bricard & M. C. Laxenaire (1998) [Allergo-anesthesia consultation: not enough patients are tested after an anaphylactoid anesthetic incident]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 17**,** 89-90.

Laroche, D., S. Chollet-Martin, P. Leturgie, L. Malzac, M. C. Vergnaud, C. Neukirch, L. Venemalm, J. L. Gueant & P. N. Roland (2011) Evaluation of a new routine diagnostic test for immunoglobulin e sensitization to neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology,* 114**,** 91-7.

Laroche, D. & B. Debaene (2011) [How to relate the observed event to anaphylaxis? Practice of diagnostic investigations]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation,* 30**,** 280-93.

Laroche, D., C. Lefrancois, J. L. Gerard, F. Dubois, M. C. Vergnaud, J. L. Gueant & H. Bricard (1992) Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth,* 69**,** 611-4.

Laroche, D., M. C. Vergnaud, B. Sillard, H. Soufarapis & H. Bricard (1991) Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology,* 75**,** 945-9.

Lasser, E. C., J. H. Lang, S. G. Lyon & A. E. Hamblin (1980) Changes in complement and coagulation factors in a patient suffering a severe anaphylactoid reaction to injected contrast material: some considerations of pathogenesis. *Invest Radiol,* 15**,** S6-12.

Lavaud, F., A. Prevost, C. Cossart, L. Guerin, J. Bernard & S. Kochman (1995) Allergy to latex, avocado pear, and banana: evidence for a 30 kd antigen in immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol,* 95**,** 557-64.

Laxenaire, M., E. Mata, J. Guéant, D. Moneret-Vautrin & J. Haberer (1991) Basophil histamine release in atopic patients after in vitro provocation with thiopental, diprivan and chlormethiazole. *Acta Anaesthesiol Scand,* 35**,** 706-710.

Laxenaire, M., P. M. Mertes & GERAP. (2001) Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a 2 year survey in France. *Br J Anaesth,* 21**,** 549-58.

Laxenaire, M. C. (1993) Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A French multicenter epidemiological inquiry. *Ann Fr Anesth Reanim,* 12**,** 91-6.

Laxenaire, M. C. (1996) [Substances responsible for peranesthetic anaphylactic shock. A third French multicenter study (1992-94)]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 15**,** 1211-8.

Laxenaire, M. C. (1999) [Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996)]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 18**,** 796-809.

Laxenaire, M. C. (2002a) Prévention du risque allergique en anesthésie : recommandations pour la pratique clinique. Epidémiologie. *Ann Fr Anesth Reanim,* 21**,** 38-54.

Laxenaire, M. C. (2002b) [What is the real risk of drug hypersensitivity in anesthesia? Incidence. Clinical aspects. Morbidity-mortality. Substances responsible]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 21 Suppl 1**,** 38s-54s.

Laxenaire, M. C., Y. Auroy, F. Clergue, F. Pequignot, E. Jougla & A. Lienhart (1998) [Organization and techniques of anesthesia]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 17**,** 1317-23.

Laxenaire, M. C., I. Gastin, D. A. Moneret-Vautrin, S. Widmer & J. L. Gueant (1995) Cross-reactivity of rocuronium with other neuromuscular blocking agents. *Eur J Anaesthesiol Suppl,* 11**,** 55-64.

Laxenaire, M. C., E. Mata-Bermejo, D. A. Moneret-Vautrin & J. L. Gueant (1992) Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan). *Anesthesiology,* 77**,** 275-80.

Laxenaire, M. C. & P. M. Mertes (2001) Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth,* 87**,** 549-58.

Laxenaire, M. C. & D. A. Moneret-Vautrin (1992) Allergy and anaesthesia. *Current Opinion in anaesthesiology,* 5**,** 436-441.

Laxenaire, M. C., D. A. Moneret-Vautrin, S. Boileau & R. Moeller (1982) Adverse reactions to intravenous agents in anaesthesia in France. *Klin Wochenschr,* 60**,** 1006-9.

Laxenaire, M. C., D. A. Moneret-Vautrin, S. Widmer, C. Mouton, J. L. Gueant, M. C. Bonnet, H. Bricard, A. Facon, F. Lesage, J. Valfrey & et al. (1990) [Anesthetics responsible for anaphylactic shock. A French multicenter study]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 9**,** 501-6.

Levy, J. H. & N. F. Adkinson, Jr. (2008) Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for clinicians. *Anesth Analg,* 106**,** 392-403.

Levy, M. L., M. Fletcher, D. B. Price, T. Hausen, R. J. Halbert & B. P. Yawn (2006) International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J,* 15**,** 20-34.

Leynadier, F., C. Calinaux & J. Dry (1989) Predictive value of intradermal tests using muscle-relaxing drugs. *Ann Fr Anesth Reanim,* 8**,** 98-101.

Leynadier, F. & J. Dry (1991) Anaphylaxis to muscle-relaxant drugs: study of cross-reactivity by skin tests. *Int Arch Allergy Appl Immunol,* 94**,** 349-53.

Light, K. P., A. T. Lovell, H. Butt, N. J. Fauvel & A. Holdcroft (2006) Adverse effects of neuromuscular blocking agents based on yellow card reporting in the U.K.: are there differences between males and females? *Pharmacoepidemiol Drug Saf,* 15**,** 151-60.

Liu, W., H. Takano, T. Shibamoto, S. Cui, Z. S. Zhao, W. Zhang & Y. Kurata (2007) Involvement of splanchnic vascular bed in anaphylactic hypotension in anesthetized BALB/c mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,* 293**,** R1947-53.

Lorenz, W. & A. Doenicke (1985) Anaphylactoid reactions and histamine release by barbiturate induction agents: clinical relevance and patho-mechanisms. *Anesthesiology,* 63**,** 351-2.

Lorenz, W., A. Doenicke, G. Feifel, K. Messmer, R. Meier, L. Bennesch, H. Barth, J. Kusche, M. Hutzel & E. Werle (1970) Histamine release in man by propanidid (Epontol), gelatin (Haemaccel), histalog, pentagastrin and insulin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,* 266**,** 396-7.

Lorenz, W., A. Doenicke, B. Schoning, J. Mamorski, D. Weber, E. Hinterlang, B. Schwarz & E. Neugebauer (1980) H1 + H2-receptor antagonists for premedication in anaesthesia and surgery: a critical view based on randomized clinical trials with Haemaccel and various antiallergic drugs. *Agents Actions,* 10**,** 114-24.

Lorenz, W., D. Duda, W. Dick, H. Sitter, A. Doenicke, A. Black, D. Weber, H. Menke, B. Stinner, T. Junginger & et al. (1994) Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomised study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. Trial Group Mainz/Marburg. *Lancet,* 343**,** 933-40.

Magnan, A., A. Pipet, F. Berard, J. M. Malinovsky & P. M. Mertes (2011) [Mechanisms of allergic reactions occurring during anaesthesia.]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 30**,** 240-245.

Malinovsky, J. M., S. Decagny, F. Wessel, L. Guilloux & P. M. Mertes (2008) Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients. *Acta Anaesthesiol Scand,* 52**,** 175-81.

Mancardi, D. A., B. Iannascoli, S. Hoos, P. England, M. Daeron & P. Bruhns (2008) FcgammaRIV is a mouse IgE receptor that resembles macrophage FcepsilonRI in humans and promotes IgE-induced lung inflammation. *J Clin Invest,* 118**,** 3738-50.

Marini, A. M., G. Matassi, V. Raynal, B. Andre, J. P. Cartron & B. Cherif-Zahar (2000) The human Rhesus-associated RhAG protein and a kidney homologue promote ammonium transport in yeast. *Nat Genet,* 26**,** 341-4.

Marone, G., V. Patella, G. de Crescenzo, A. Genovese & M. Adt (1995) Human heart mast cells in anaphylaxis and cardiovascular disease. *Int Arch Allergy Immunol,* 107**,** 72-5.

Marone, G., G. Spadaro, V. De Marino, M. Aliperta & M. Triggiani (1998) Immunopharmacology of human mast cells and basophils. *Int J Clin Lab Res,* 28**,** 12-22.

Marone, G., C. Stellato, P. Mastronardi & B. Mazzarella (1993) Mechanisms of activation of human mast cells and basophils by general anesthetic drugs. *Ann Fr Anesth Reanim,* 12**,** 116-25.

Mata, E., J. L. Gueant, D. A. Moneret-Vautrin, N. Bermejo, P. Gerard, J. P. Nicolas & M. C. Laxenaire (1992) Clinical evaluation of in vitro leukocyte histamine release in allergy to muscle relaxant drugs. *Allergy,* 47**,** 471-6.

Matsuo, K., M. A. Lynch, J. N. Kopelman & R. O. Atlas (2008) Anaphylactoid syndrome of pregnancy immediately after intrauterine pressure catheter placement. *Am J Obstet Gynecol,* 198**,** e8-9.

McHale, S. P. & K. Konieczko (1992) Anaphylactoid reaction to propofol. *Anaesthesia,* 47**,** 864-5.

Menzies, D., A. Nair & B. J. Lipworth (2007) Portable exhaled nitric oxide measurement: Comparison with the "gold standard" technique. *Chest,* 131**,** 410-4.

Meropol, S. B., K. A. Chan, Z. Chen, J. A. Finkelstein, S. Hennessy, E. Lautenbach, R. Platt, S. D. Schech, D. Shatin & J. P. Metlay (2008) Adverse events associated with prolonged antibiotic use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf,* 17**,** 523-32.

Mertes, P. M., I. Aimone-Gastin, R. M. Gueant-Rodriguez, C. Mouton-Faivre, G. Audibert, J. O'Brien, D. Frendt, M. Brezeanu, H. Bouaziz & J. L. Gueant (2008a) Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Pharm Des,* 14**,** 2809-25.

Mertes, P. M., F. Alla & M. C. Laxenaire (2003a) Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology***,** in press.

Mertes, P. M., F. Alla & M. C. Laxenaire (2003b) Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology,* 99**,** 536-545.

Mertes, P. M., F. Alla, P. Trechot, Y. Auroy & E. Jougla (2011a) Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*.

Mertes, P. M., C. Karila, P. Demoly, Y. Auroy, C. Ponvert, M. M. Lucas & J. M. Malinovsky (2011b) [What is reality of anaphylactoid reactions during anaesthesia? Classification, prevalence, clinical features, drugs involved and morbidity and mortality.]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 30**,** 223-239.

Mertes, P. M. & M. Laxenaire (2000) Anaphylaxis during general anaesthesia. Prevention and management. *CNS Drugs,* 14**,** 115-133.

Mertes, P. M. & M. C. Laxenaire (2002a) Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol,* 19**,** 240-262.

Mertes, P. M. & M. C. Laxenaire (2002b) Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol,* 19**,** 240-62.

Mertes, P. M. & M. C. Laxenaire (2004a) Adverse reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Allergy Asthma Rep,* 4**,** 7-16.

Mertes, P. M. & M. C. Laxenaire (2004b) [Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002)]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 23**,** 1133-43.

Mertes, P. M., J. M. Malinovsky, C. Mouton-Faivre, M. C. Bonnet-Boyer, A. Benhaijoub, F. Lavaud, J. Valfrey, J. O'Brien, P. Pirat, L. Lalourcey & P. Demoly (2008b) Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol,* 122**,** 348-52.

Mertes, P. M., C. Mouton, S. Fremont, B. Brugerolle, D. A. Moneret-Vautrin, F. Lavaud & M. C. Laxenaire (2001) Latex hypersensitivity in spinal cord injured adult patients. *Anaesth Intensive Care,* 29**,** 393-9.

Mertes, P. M. & M. Pinaud (2002) [What are the physiopathological mechanisms? How can severe anaphylactoid reactions be explained]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 21 Suppl 1**,** 55s-72s.

Mertes, P. M., K. Tajima, M. A. Regnier-Kimmoun, M. Lambert, G. Iohom, R. M. Gueant-Rodriguez & J. M. Malinovsky (2010) Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am,* 94**,** 761-89, xi.

Mink, S. N., A. Becker, H. Unruh & W. Kepron (1998) Effects of anaphylaxis mediators on partitioned pulmonary vascular resistance during ragweed shock in dogs. *J Appl Physiol,* 84**,** 782-90.

Mitsuhata, H., N. Hasome, J. Saitoh, H. Takeuchi, Y. Horiguchi & R. Shimizu (1995) Evaluation of left ventricular diastolic function in IgE-mediated anaphylaxis in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand,* 39**,** 791-6.

Mitsuhata, H., S. Matsumoto & J. Hasegawa (1992) The epidemiology and clinical features of anaphylactic and anaphylactoid reactions in the perioperative period in Japan. *Masui,* 41**,** 1664-9.

Miyahara, T., T. Shibamoto, H. G. Wang & S. Koyama (1997) Role of circulating blood components and thromboxane in anaphylactic vasoconstriction in isolated canine lungs. *J Appl Physiol,* 83**,** 1508-16.

Moneret-Vautrin, D. A. (2002) [Cross reactions to curare agents and prediction of their safe use]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 21 Suppl 1**,** 108s-112s.

Moneret-Vautrin, D. A. & G. Kanny (2002) Anaphylaxis to muscle relaxants: rational for skin tests. *Allerg Immunol (Paris),* 34**,** 233-40.

Moneret-Vautrin, D. A. & M. C. Laxenaire (1993) The risk of allergy related to general anaesthesia. *Clin Exp Allergy,* 23**,** 629-33.

Monneret, G., V. Dumenil, Y. Benoit, A. Laffont, M. C. Gutowski, H. Bernon, J. F. Nicolas, Y. Pacheco & J. Bienvenu (1999) [Biological diagnosis of immediate drug allergy. Comparative study of histamine liberation tests and CD63 expression by flow cytometry (preliminary results)]. *Allerg Immunol (Paris),* 31**,** 307-10.

Moscicki, R. A., S. M. Sockin, B. F. Corsello, M. G. Ostro & K. J. Bloch (1990) Anaphylaxis during induction of general anesthesia: subsequent evaluation and management. *J Allergy Clin Immunol,* 86**,** 325-32.

Moss, J. & C. E. Rosow (1983) Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. *Anesthesiology,* 59**,** 330-9.

Naguib, M. & M. M. Magboul (1998) Adverse effects of neuromuscular blockers and their antagonists. *Drug Saf,* 18**,** 99-116.

Niggemann, B. & H. Breiteneder (2000) Latex Allergy in Children. *Int Arch Allergy Immunol,* 121**,** 98-107.

Palosuo, T. (1997) Latex allergens. *Rev Fr Allergol,* 37**,** 1184-1187.

Paton, W. D. (1957) Histamine release by compounds of simple chemical structure. *Pharmacol Rev,* 9**,** 269-328.

Pequignot, F., E. Jougla, F. Laurent, F. Clergue, M. C. Laxenaire, Y. Auroy & A. Lienhart (1998) [Methodology of the survey]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 17**,** 1302-10.

Porri, F., C. Lemiere, J. Birnbaum, L. Guilloux, A. Lanteaume, R. Didelot, D. Charpin & D. Vervloet (1999) Prevalence of muscle relaxant sensitivity in a general population: implications for a preoperative screening. *Clin Exp Allergy,* 29**,** 72-5.

Porri, F., M. Pradal, C. Lemiere, J. Birnbaum, J. L. Mege, A. Lanteaume, D. Charpin, D. Vervloet & J. Camboulives (1997) Association between latex sensitization and repeated latex exposure in children. *Anesthesiology,* 86**,** 599-602.

Price, L. C., S. J. Wort, F. Perros, P. Dorfmuller, A. Huertas, D. Montani, S. Cohen-Kaminsky & M. Humbert (2012) Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest,* 141**,** 210-21.

Prieto Garcia, A., A. Villanueva, S. Lain & M. L. Baeza (2008) Fatal intraoperative anaphylaxis after aprotinin administration. *J Investig Allergol Clin Immunol,* 18**,** 136.

Pumphrey, R. S. & I. S. Roberts (2000) Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol,* 53**,** 273-6.

Rebet, O., C. Leclerc, B. Sillard, S. Barthelemy, D. Laroche & M. C. Vergnaud (2008) [Complete heart block and myocardial ischaemia during a severe anaphylactic reaction]. *Ann Fr Anesth Reanim,* 27**,** 1026-9.

Remen, T., V. Coevoet, D. S. Acouetey, J. L. Gueant, R. M. Gueant-Rodriguez, C. Paris & D. Zmirou-Navier (2010) Early incidence of occupational asthma among young bakers, pastry-makers and hairdressers: design of a retrospective cohort study. *BMC Public Health,* 10**,** 206.

Renz, C., J. Lynch, J. Thurn & J. Moss (1998) Histamine release during rapid vancomycin administration. *Inflamm Res,* 47 Suppl 1**,** S69-70.

Renz, C. L., J. D. Thurn, H. A. Finn, J. P. Lynch & J. Moss (1999) Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med,* 27**,** 1732-7.

Ring, J. & K. Messmer (1977) Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet,* 1**,** 466-9.

Roitt, I., J. Brostoff & D. Male (1994) Immunologie. *edn 3ème édition, traduction "Immunology" 3rd edition, 1993 par JP Revillard et WH Fridman. Be Boeck Université.*

Rolland, J. M. & R. E. O'Hehir (2008) Latex allergy: a model for therapy. *Clin Exp Allergy,* 38**,** 898-912.

Rose, M. & M. Fisher (2001) Rocuronium: high risk for anaphylaxis? *Br J Anaesth,* 86**,** 678-82.

Rueff, F., P. Schopf, K. Putz & B. Przybilla (2004) Effect of reduced exposure on natural rubber latex sensitization in health care workers. *Ann Allergy Asthma Immunol,* 92**,** 530-7.

Ruzicka, T., M. Gerstmeier, B. Przybilla & J. Ring (1987) Allergy to local anesthetics: comparison of patch test with prick and intradermal test results. *J Am Acad Dermatol,* 16**,** 1202-8.

Ryzhov, S., A. E. Goldstein, A. Matafonov, D. Zeng, I. Biaggioni & I. Feoktistov (2004) Adenosine-activated mast cells induce IgE synthesis by B lymphocytes: an A2B-mediated process involving Th2 cytokines IL-4 and IL-13 with implications for asthma. *J Immunol,* 172**,** 7726-33.

Sainte-Laudy, J. & F. Touraine (2009) Use of basophil sensitivity not reactivity as a good marker for allergy diagnosis. *Inflamm Res,* 58 Suppl 1**,** 28-9.

Sampson, H. A., A. Munoz-Furlong, R. L. Campbell, N. F. Adkinson, Jr., S. A. Bock, A. Branum, S. G. Brown, C. A. Camargo, Jr., R. Cydulka, S. J. Galli, J. Gidudu, R. S. Gruchalla, A. D. Harlor, Jr., D. L. Hepner, L. M. Lewis, P. L. Lieberman, D. D. Metcalfe, R. O'Connor, A. Muraro, A. Rudman, C. Schmitt, D. Scherrer, F. E. Simons, S. Thomas, J. P. Wood & W. W. Decker (2006) Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol,* 117**,** 391-7.

Sanchez-Monge, R., C. Blanco, A. Diaz-Perales, C. Collada, T. Carrillo, C. Aragoncillo & G. Salcedo (1999) Isolation and characterization of major banana allergens: identification as fruit class I chitinases. *Clin Exp Allergy,* 29**,** 673-80.

Santos, A. & R. Van Ree (2011) Profilins: Mimickers of Allergy or Relevant Allergens? *Int Arch Allergy Immunol,* 155**,** 191-204.

Sanz, M. L., P. M. Gamboa & C. Mayorga (2009) Basophil activation tests in the evaluation of immediate drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol,* 9**,** 298-304.

Schwartz, H. J. & T. H. Sher (1985) Bisulfite sensitivity manifesting as allergy to local dental anesthesia. *J Allergy Clin Immunol,* 75**,** 525-7.

Scott, R. P., J. J. Savarese, S. J. Basta, N. Sunder, H. H. Ali, M. Gargarian, M. Gionfriddo & A. G. Batson (1985) Atracurium: clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the haemodynamic response. *Br J Anaesth,* 57**,** 550-3.

Seppala, U., T. Palosuo, N. Kalkkinen, L. Ylitalo, T. Reunala & K. Turjanmaa (2000) IgE reactivity to patatin-like latex allergen, Hev b 7, and to patatin of potato tuber, Sol t 1, in adults and children allergic to natural rubber latex. *Allergy,* 55**,** 266-73.

SFAR. 2001. Prévention du risque allergique peranesthésique. Recommandations pour la pratique clinique. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation.

Shamji, M. H. & S. R. Durham (2011) Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. *Clin Exp Allergy,* 41**,** 1235-46.

Shibamoto, T., S. Cui, Z. Ruan, W. Liu, H. Takano & Y. Kurata (2005) Hepatic venoconstriction is involved in anaphylactic hypotension in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol,* 289**,** H1436-41.

Shreffler, W. G. (2011) Microarrayed recombinant allergens for diagnostic testing. *J Allergy Clin Immunol,* 127**,** 843-9.

Sudheer, P. S., J. E. Hall, G. F. Read, A. W. Rowbottom & P. E. Williams (2005) Flow cytometric investigation of peri-anaesthetic anaphylaxis using CD63 and CD203c. *Anaesthesia,* 60**,** 251-6.

Thienthong, S., T. Hintong & A. Pulnitiporn (2005) The Thai Anesthesia Incidents Study (THAI Study) of perioperative allergic reactions. *J Med Assoc Thai,* 88 Suppl 7**,** S128-33.

Thong, C. L., M. Lambros, M. G. Stewart & P. C. Kam (2005) An unexpected cause of an acute hypersensitivity reaction during recovery from anaesthesia. *Anaesth Intensive Care,* 33**,** 521-4.

Vadas, P., M. Gold, B. Perelman, G. M. Liss, G. Lack, T. Blyth, F. E. Simons, K. J. Simons, D. Cass & J. Yeung (2008) Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med,* 358**,** 28-35.

Vandenplas, O., H. Ghezzo, X. Munoz, G. Moscato, L. Perfetti, C. Lemiere, M. Labrecque, J. L'Archeveque & J. L. Malo (2005) What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J,* 26**,** 1056-63.

Vidal, C., F. Gude, O. Boquete, M. C. Fernandez-Merino, L. M. Meijide, J. Rey, S. Lojo & A. Gonzalez-Quintela (2005) Evaluation of the phadiatop test in the diagnosis of allergic sensitization in a general adult population. *J Investig Allergol Clin Immunol,* 15**,** 124-30.

Wagner, B., M. Krebitz, D. Buck, B. Niggemann, H. Y. Yeang, K. H. Han, O. Scheiner & H. Breiteneder (1999) Cloning, expression, and characterization of recombinant Hev b 3, a Hevea brasiliensis protein associated with latex allergy in patients with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol,* 104**,** 1084-92.

Wagner, S., S. Sowka, C. Mayer, R. Crameri, M. Focke, V. P. Kurup, O. Scheiner & H. Breiteneder (2001) Identification of a Hevea brasiliensis latex manganese superoxide dismutase (Hev b 10) as a cross-reactive allergen. *Int Arch Allergy Immunol,* 125**,** 120-7.

Wang, M. Z., S. A. Farmer, D. M. Richardson & M. D. Davis (2011) Patch-testing with hairdressing chemicals. *Dermatitis,* 22**,** 16-26.

Warkentin, T. E. & A. Greinacher (2009) Heparin-induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: two distinct but overlapping syndromes. *Expert Opin Drug Saf,* 8**,** 129-44.

Watkins, J. (1985) Adverse anaesthetic reactions. An update from a proposed national reporting and advisory service. *Anaesthesia,* 40**,** 797-800.

Watkins, J. (1989) Second report from an anaesthetic reactions advisory service. *Anaesthesia,* 44**,** 157-9.

Watkins, J. (1994) Adverse reaction to neuromuscular blockers: frequency, investigation, and epidemiology. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl,* 102**,** 6-10.

Watkins, J. (2001) Incidence of UK reactions involving rocuronium may simply reflect market use. *Br J Anaesth,* 87**,** 522.

Whittington, T. & M. M. Fisher (1998) Anaphylactic and anaphylactoid reactions. Clinical Anaesthesiology. *B Clin Anaesthesiol,* 12**,** 301-23.

Yeang, H. Y. (2000) Prevalence of latex allergy may be vastly overestimated when determined by in vitro assays. *Ann Allergy Asthma Immunol,* 84**,** 628-32.

Yeang, H. Y. (2004) Natural rubber latex allergens: new developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol,* 4**,** 99-104.

Ylitalo, L., H. Alenius, K. Turjanmaa, T. Palosuo & T. Reunala (2000) Natural rubber latex allergy in children: a follow-up study. *Clin Exp Allergy,* 30**,** 1611-7.

Yman, L. & M. Lundberg (1997) Serologic aspects of latex allergy. Some recent developments. *Rev Fr Allergol***,** 1195-1200.

Youngman, P. R., K. M. Taylor & J. D. Wilson (1983) Anaphylactoid reactions to neuromuscular blocking agents: a commonly undiagnosed condition? *Lancet,* 2**,** 597-9.

Zhang, W., T. Shibamoto, Y. Kuda, C. Ohmukai & Y. Kurata (2011) Pulmonary vasoconstrictive and bronchoconstrictive responses to anaphylaxis are weakened via beta2-adrenoceptor activation by endogenous epinephrine in anesthetized rats. *Anesthesiology,* 114**,** 614-23.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire pré-anesthésique à remplir par le patient

NB : Ce questionnaire a pour objectif d'aider l'anesthésiste-réanimateur à mettre en évidence des antécédents allergiques susceptibles de faire adresser le patient en consultation d'allergo-anesthésie avant la chirurgie prévue.

Nom : Prénom :

Date de naissance :

Profession :

1. Antécédents personnels d'allergie

- **<u>Avez-vous déjà présenté une allergie à un médicament ?</u>**

-Nom du médicament si vous le connaissez :

- Comment s'est manifestée cette allergie ? *Entourez la réponse :* éruption, œdème, malaise, désordres intestinaux ?

Avez-vous appelé un médecin ? oui/non. Avez-vous été hospitalisé (e) pour traiter cette réaction allergique ? oui/non

- **Avez-vous déjà présenté une allergie alimentaire ?**

Avec quel aliment ?

- comment s'est manifestée cette allergie ?

Entourez la réponse : éruption, œdème, malaise, désordres intestinaux ?

- **Avez-vous déjà eu une réaction allergique lors de l'utilisation de produits contenant du latex (caoutchouc) ?**

Exemples de produits contenant du latex : gants, ballons de baudruche, préservatif, lors de soins dentaires, lors d'un examen gynécologique : oui /non.

Cette réaction était-elle de survenue immédiate ? oui/non. Précisez :

- **Précisez, si vous avez déclaré ci-dessus une allergie (médicament, aliment, latex), si un bilan allergologique a été réalisé, et le résultat (allergie confirmée ou non)**

- **<u>Etes-vous suivi pour un asthme ?</u>**

  - Quel traitement prenez-vous pour cet asthme ?_____

  - Ressentez-vous votre asthme malgré le traitement ? au repos ?

  à l'effort ? la nuit ? le

  jour ?

  de quand date votre dernier contrôle chez un pneumologue ?

- **<u>Souffrez vous de rhinite</u>** ?

  - nez bouché, éternuements, perte d'odorat ?

- **<u>Souffrez-vous d'eczéma au contact de certains produits ?</u>** oui/non. Précisez :

  Betadine : oui / non, chlorhexidine : oui/non, autre = ……

2. Vos antécédents anesthésiques :

- Avez-vous déjà bénéficié d'anesthésie (s) générale(s) ? oui / non

Si oui, précisez ci-dessous la date et la nature de l'intervention :

Date	Intervention chirurgicale

L'anesthésiste vous a-t-il signalé un incident lors de ces anesthésies ? oui / non

Si oui, pour quelle

intervention ? ……

……

Quelle fut la nature de la réaction ?

L'intervention a-t-elle eu lieu ?

Dans quel hôpital ou clinique a eu lieu cette réaction ?

Possédez-vous un compte-rendu de cette anesthésie ?

- Avez-vous déjà bénéficié d'une anesthésie loco-régionale (péridurale, rachianesthésie, anesthésie d'un membre ou d'un œil) ? oui / non

Si oui, y-t-il eu un incident ? Oui/ Non De quelle nature ?.....

- Avez-vous déjà eu une anesthésie locale pour des soins dentaires ? oui /non

Si oui, y-a-t-il eu un incident ? oui / non De quelle nature ?.....

Annexe 2 : Carte d'allergie provisoire

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Adresse :

Tél. :

PHOTO

REACTION D'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE PER-ANESTHESIQUE

- Date :
- Hôpital-Clinique :
- Médecin anesthésiste-réanimateur :
  Dr
- Grades de la réaction :

- **Protocole utilisé** (médicaments anesthésiques, antibiotiques, solutés de remplissage vasculaire, colorants, désinfectants, médicaments hémostatiques, colles biologiques … utilisés) :

  .....

  .....

  .....

  .....

  .....

  .....

- **Substance supposée responsable de la réaction** :

DOSAGES BIOLOGIQUES REALISES AU DECOURS DE LA REACTION

- **Histamine** OUI ☐ NON ☐
  Résultats :
- **Tryptase :** OUI ☐ NON ☐
  Résultats :
- **IgE spécifiques** (curares, latex) : OUI ☐ NON ☐
  Résultats :

RENDEZ-VOUS EN ALLERGOLOGIE POUR LA REALISATION DE TESTS CONFIRMANT L'ALLERGIE

Médecin allergologue : Dr

Adresse :

Rendez-vous le :

CARTE D'ALLERGIE PROVISOIRE

(établie après réaction d'hypersensibilité immédiate per-anesthésique)

Carte établie le :
Par le Dr : ……,
médecin anesthésiste-réanimateur

Si une anesthésie est prévue, merci de prendre connaissance de cette carte.

Annexe 3 : Carte d'allergie définitive

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Adresse :

Tél. :

PHOTO

REACTION D'HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE PER-ANESTHESIQUE

- Date :
- Hôpital-Clinique :
- Médecin anesthésiste-réanimateur :
  Dr
- Grade de la réaction :

- **Protocole utilisé** (médicaments anesthésiques, antibiotiques, solutés de remplissage vasculaire, colorants, désinfectants, médicaments hémostatiques, colles biologiques … utilisés) :

……

……

……

……

……

……

SUBSTANCE RESPONSABLE DE LA REACTION :

……

(à indiquer en lettres capitales, avec la dénomination DCI et commerciale)

CE PRODUIT EST CONTRE-INDIQUE SI UNE ANESTHESIE DOIT ETRE REALISEE AU PATIENT PORTEUR DE CETTE CARTE

Test cutané confirmant l'allergie :

- **date de réalisation :**
- **type de test (prick, IDR)**
- **dilution réalisée :**

ALTERNATIVES POSSIBLES
(produits testés et ne donnant pas de réactions, notamment pour les curares)

……

……

……

……

……

……

CARTE D'ALLERGIE DEFINITIVE
(établie après bilan d'une réaction d'hypersensibilité immédiate per-anesthésique)

Carte établie le :
Par le Dr : ……,
médecin allergologue / anesthésiste-réanimateur

Si une anesthésie est prévue, merci de prendre connaissance de cette carte.

Annexe 4 : liste des mesures à prendre en cas d'allergie au latex

1. Consultation d'anesthésie

- Circonstances ayant permis de révéler l'allergie : urticaire ou angioedème dans les minutes qui suivent le contact avec le latex (ex : après avoir gonflé un ballon, enfilé un gant de caoutchouc, un bonnet de bain…)

Un eczéma de contact aux gants de caoutchouc ne correspond pas à une allergie au latex.

Une allergie aux aliments croisant avec le latex est un facteur de risque : fruits exotiques, châtaigne dont la consommation provoque la survenue d'un œdème labial ou buccal, ou d'une urticaire voire une réaction anaphylactique.

- Diagnostic de l'allergie fondé sur un bilan allergologique (IgE anti-latex, prick test) : oui / non date :

  Si non, demander un bilan allergologique : date :

- Notification de l'allergie au latex dans le dossier anesthésique

- Information du cadre au bloc opératoire

2. Visite pré-anesthésique

Afficher une pancarte « allergie latex » dans la chambre du patient

Planifier l'intervention en premier temps

Vérifier l'inscription « allergie latex » au tableau du bloc opératoire

S'assurer que les soignants du secteur d'hospitalisation (IDE, AS..) et du bloc opératoire (chirurgien, anesthésiste, IADE, infirmier de bloc) sont avertis de l'allergie au latex

3. Au bloc opératoire

Afficher une pancarte « allergie latex » sur la porte de la salle d'opération

Disposer d'une liste de matériel sans latex

Vérifier l'absence de matériel contenant du latex avant l'entrée du patient en salle :

- Matériel anesthésique (gants, circuit ventilation, garrot..) exempt de latex

- Matériel chirurgical exempt de latex

- Matériel au contact du patient exempt de latex

Pas de confusion possible des gants sans/avec latex

Vérifier la disponibilité d'un protocole « conduite à tenir en cas de choc anaphylactique »

Attention en cas de transplantation : s'assurer en cas d'allergie du receveur que la prise en charge du greffon suit un circuit exempt de latex jusqu'à la transplantation

4. En période post-opératoire

Préciser « allergie latex » sur la prescription post-opératoire

Informer le personnel de la SSPI

Pancarte « allergie latex » sur le lit du malade

Annexe 5 : Questionnaire d'exposition – Secteur Boulangerie-Pâtisserie

Faculté de Médecine
B.P. 184 - 9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandœuvre-Lès-Nancy Cedex – France
Tel. +33 (0)3.83.68.39.10- Fax +33 (0)3.83.68.39.19
Email : u420@nancy.inserm.fr

Inserm
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Questionnaire d'exposition " Boulangerie - Pâtisserie - Viennoiserie "

A) Identification :

Identifiant : ☐☐☐☐ Date : ☐☐ / ☐☐ / 20☐☐

1.	Votre sexe : (*cocher la bonne réponse*) Masculin ☐ Féminin ☐		
2.	Etes-vous : (*plusieurs réponses possibles*)	Oui	Non
2.1.	- Boulanger	☐	☐
2.2.	- Pâtissier	☐	☐
2.3.	- Chocolatier	☐	☐

B) Historique :

3.	Date de fin d'apprentissage (*mois / année*) ☐☐ / 200☐		
4.	Avez-vous pratiqué la profession à laquelle vous avez été formé(e) depuis votre sortie d'apprentissage ?	Oui ☐	Non ☐
5.	Avez-vous exercé une autre profession ?	☐	☐
5.1.	Si **OUI** ou **si vous avez interrompu votre profession**, précisez-en la nature : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐		
5.2.	et la période : du ☐☐ / ☐☐☐☐ au ☐☐ / ☐☐☐☐ (*mois* / *année* / *mois* / *année*)		
6.	Date de la 1ère embauche après la sortie du CFA (*mois / année*) ☐☐ / 200☐		

CODBAR PAGE01 EXPOBP

C) Temps de travail :

7.	Combien de jours travaillez-vous par semaine ?	☐
8.	Indiquez en moyenne, la durée par jour (*en heure*) de votre présence au travail ***Si vous restez à l'intérieur de la boulangerie ou de la pâtisserie pendants vos pauses, inclure le temps des pauses***	☐☐
9.	Avez-vous de temps à autre une alternance des tâches de boulangerie et pâtisserie ? *(une seule réponse possible)* *0 =* ☐ Jamais *1 =* ☐ Occasionnellement (moins de 50% du temps) *2 =* ☐ La plupart du temps (plus de 50% du temps)	

Les questions suivantes concernent le temps que vous passez PERSONNELLEMENT aux différents postes de travail

Pour chaque type d'activité décrite ci-dessous, veuillez répondre aux questions

en faisant référence à votre dernière journée travaillée

Si la dernière journée vous semble non habituelle (période de fêtes…), référez-vous à la journée la plus récente possible que vous considérez comme étant le reflet typique de votre activité.

- *Indiquez le nombre de fois où cette tâche a été réalisée dans la journée.*
- *Si la tâche n'a pas été effectuée mettre " 0 ".*
- *Ne pas indiquer d'intervalle mais un nombre précis*

10.	Tâches relatives à la **fabrication du pain** :	Nb de fois par jour
10.1.	Pesage manuel de la farine ou transfert de farine **par pelle** (*à partir des sacs, de la trémie ou des bacs intermédiaires vers le pétrin ou le batteur*)	☐☐☐
10.2.	Pétrissées via un chargement du pétrin **par sacs de farine** (*englobe frasage et pétrissage*)	☐☐☐
10.3.	Pétrissées via un chargement du pétrin **par une trémie peseuse** (*englobe frasage et pétrissage*)	☐☐☐
10.4.	Pétrissées via un chargement du pétrin **par un bac intermédiaire** (*englobe frasage et pétrissage*)	☐☐☐
10.5.	Division (*préparation des pâtons*) : *temps en **minute** passé à cette tâche*	☐☐☐
10.6.	Façonnage : *temps en **minute** passé à cette tâche*	☐☐☐
10.7.	Enfournage - Défournage (*compter une fois pour un enfournage et un défournage*)	☐☐☐
10.8.	Nettoyage du four en fin de cuisson (*" balayage " des résidus lors de la cuisson*)	☐☐☐

CODBAR PAGE02 EXPOBP

11.	Tâches relatives à la **fabrication de pâtisserie** :	Nb de fois par jour
11.1.	Pesage de la farine (*tout type de pâtisserie*)	☐☐☐
11.2.	Toute préparation **à base de poudre** (*préparation de crème à base de poudre d'amande, crème pâtissière à froid sous forme de poudre…*)	☐☐☐
11.3.	Activité de pâtisserie (*tout type de pâtisserie, génoise, décoration à base de sucre…*) : *temps en **minute** passé à cette tâche*	☐☐☐
12.	Activités communes aux tâches de **boulangerie** et de **pâtisserie** :	Nb de fois par jour
12.1.	Pause et pause repas à l'intérieur du laboratoire	☐☐☐
12.2.	Nettoyage plan de travail	☐☐☐
12.3.	Nettoyage des locaux	☐☐☐
12.4.	Nettoyage des moteurs avec une soufflette	☐☐☐
12.5.	Tournées de pain à l'extérieur : *temps en **minute** passé à cette tâche*	☐☐☐

D) Equipement de protection respiratoire :

13.	Utilisez-vous des protections respiratoires ? *(une seule réponse possible)* *0 =* ☐ Jamais *1 =* ☐ De temps à autre *2 =* ☐ Toujours		
	*Si **NON**, passez à la question **16**.* *Si **OUI**, continuez normalement le questionnaire.*		
14.	Précisez la durée moyenne de port d'un masque, par jour (*en minute*)	☐☐☐	
15.	Vos vêtements de travail sont-ils nettoyés à la soufflette ?	Oui ☐	Non ☐

CODBAR PAGE03 EXPOBP

E) Caractéristiques de l'établissement où vous travaillez

16. De quel type est votre lieu de travail ? (une seule réponse possible parmi les 11 proposées)

- *1 =* ☐ Boulangerie (et/ou viennoiserie) artisanale
- *2 =* ☐ Boulangerie - pâtisserie artisanale
- *3 =* ☐ Boulangerie (et/ou viennoiserie) de grande surface
- *4 =* ☐ Boulangerie - pâtisserie de grande surface
- *5 =* ☐ Boulangerie (et/ou viennoiserie) industrielle
- *6 =* ☐ Boulangerie - pâtisserie industrielle
- *7 =* ☐ Pâtisserie artisanale (regroupe également chocolatier, glacier)
- *8 =* ☐ Pâtisserie industrielle
- *9 =* ☐ Pâtisserie de grande surface
- *10 =* ☐ Terminal de cuisson
- *11 =* ☐ Autre

F) Description de votre lieu de travail et organisation de l'espace

F-1) Espaces de travail

Dans ce questionnaire, ***le laboratoire de travail concerne à la fois le laboratoire de boulangerie ou de pâtisserie (préparation et cuisson).***

17. Dans le cas d'une **boulangerie-pâtisserie** (artisanale, industrielle ou de grande surface), **les deux laboratoires sont-ils** : *(une seule réponse possible)*

- *1 =* ☐ Complètement séparés
- *2 =* ☐ Partiellement séparés
- *3 =* ☐ Locaux communs
- *0 =* ☐ Pas concerné

18. Au cours d'une journée typique, travaillez-vous dans la (les) pièce(s) suivantes : *(plusieurs réponses possibles)*	Oui	Non
18.1. - Local de stockage de la farine	☐	☐
18.2. - Laboratoire de boulangerie (*fournil*) si séparé	☐	☐
18.3. - Laboratoire de pâtisserie si séparé	☐	☐
18.4. - Laboratoire de boulangerie-pâtisserie	☐	☐

CODBAR PAGE04 EXPOBP

19.	*Si on considère uniquement la pièce / l'espace* ***où vous passez le plus de temps dans la journée*** : Combien de personnes travaillent en même temps que vous ? ***Prendre en compte l'employeur s'il travaille et les apprentis***	☐☐

F-2) Pièce où vous passez le plus de temps :

Taille de la pièce où vous passez le plus de temps :

20.	Hauteur du plafond de la pièce **où vous passez le plus de temps dans la journée** de travail (*en mètre*)	☐☐☐
21.	Superficie de la pièce **où vous passez le plus de temps dans la journée** de travail (*en m²*) ☐☐ m (*Longueur*) x ☐☐ m (*Largeur*)	☐☐☐

Les questions suivantes concernent ***les ouvertures vers l'extérieur*** *de la pièce où vous passez le plus de temps :*

	Les portes manuelles ou automatiques *Les questions 22 à 25 concernent* ***les portes manuelles ou automatiques s'ouvrant sur l'extérieur***		
22.	Les portes de la pièce où vous passez le plus de temps s'ouvrent sur : *1 =* ☐ Un lieu ouvert (ex : rue, place, …) *2 =* ☐ Un lieu fermé (ex : galerie marchande, centre commercial, …) *3 =* ☐ Les 2 : un lieu ouvert et un lieu fermé *0 =* ☐ Aucune ouverture vers l'extérieur		
23.	Indiquez le nombre de porte(s) s'ouvrant sur l'extérieur **Mettre « 0 », si absence de porte manuelle ou automatique**	☐☐	
24.	**En été**, ouvrez-vous ces portes à certains moments de la journée ? (*en dehors de l'ouverture au passage des personnes*)	Oui ☐	Non ☐
24.1.	Si **OUI**, combien de temps, en moyenne, ces portes restent-elles ouvertes par jour ? (*en minute*)	☐☐☐	
25.	**En hiver**, ouvrez-vous ces portes à certains moments de la journée ? (*en dehors de l'ouverture au passage des personnes*)	Oui ☐	Non ☐
25.1.	Si **OUI**, combien de temps, en moyenne, ces portes restent-elles ouvertes par jour ? (*en minute*)	☐☐☐	

CODBAR PAGE05 EXPOBP

Les fenêtres *Les questions 26 à 29 concernent **les fenêtres** s'ouvrant sur l'extérieur*		
26.	Les fenêtres de la pièce où vous passez le plus de temps s'ouvrent sur : *1 =* ☐ Un lieu ouvert (ex : rue, place, …) *2 =* ☐ Un lieu fermé (ex : galerie marchande, centre commercial, …) *3 =* ☐ Les 2 : un lieu ouvert et un lieu fermé *0 =* ☐ Aucune ouverture vers l'extérieur	
27.	Indiquez le nombre de fenêtres s'ouvrant sur l'extérieur. **Mettre « 0 », si absence de fenêtre**	☐☐
28.	**En été**, ouvrez-vous ces fenêtres à certains moments de la journée ?	Oui ☐ / Non ☐
28.1.	Si **OUI**, combien de temps, en moyenne, ces fenêtres restent-elles ouvertes par jour ? (*en minute*)	☐☐☐
29.	**En hiver**, ouvrez-vous ces fenêtres à certains moments de la journée ?	Oui ☐ / Non ☐
29.1.	Si **OUI**, combien de temps, en moyenne, ces fenêtres restent-elles ouvertes par jour ? (*en minute*)	☐☐☐

F-3) Ventilation :

30.	Le laboratoire de boulangerie (ou pâtisserie) possède-t-il un **système de ventilation** (*indépendamment du dispositif d'extraction des buées du four*) ? *0 =* ☐ Non *1 =* ☐ Oui *2 =* ☐ Ne sait pas		
	Si **OUI**, précisez le(s) type(s) de ventilation *(plusieurs réponses possibles)*	Oui	Non
30.1.	- Simple prise d'air	☐	☐
30.2.	- Ventilation mécanique simple (ventilateur traditionnel)	☐	☐
30.3.	- Ventilation mécanique contrôlée avec aspiration de l'air (*VMC*)	☐	☐
30.4.	- Système centralisé de ventilation ou de climatisation (*air conditionné*)	☐	☐

CODBAR PAGE06 EXPOBP

F-4) Captage / aspiration des poussières :

31.	Existe-t-il un **captage** / **aspiration des poussières**, fixé sur certains équipements (*pétrin, diviseuse…*)	☐	☐
	Si **OUI**, précisez le(s) type(s) de captage *(plusieurs réponses possibles)*	Oui	Non
31.1.	Système d'extraction et de filtration des poussières au poste de travail	☐	☐
31.2.	Dispositif d'aspiration des poussières sur le(s) pétrin(s) ou sur le(s) batteur(s)-mélangeur(s)	☐	☐
31.3.	Dispositif d'aspiration des poussières sur la(les) diviseuse(s)	☐	☐

G) Stockage de la farine :

32.	A quelle fréquence effectuez-vous personnellement **le nettoyage du lieu de stockage de la farine** (stockage dans le fournil, ou dans un silo ou dans un autre lieu) ? (*nombre de fois / mois*) ***Mettre « 0 », si vous n'effectuez pas le nettoyage***	☐☐	
	Si vous effectuez personnellement le nettoyage du lieu où est stockée la farine, vous effectuez cette tâche de la (des) manière(s) suivante(s) :	Oui	Non
32.1.	- Balayage manuel à sec	☐	☐
32.2.	- Avec un aspirateur	☐	☐

-Activités de travail-

Remplissez toujours le questionnaire pour la dernière journée travaillée.

H) Chargement du pétrin :

33.	En cas de manipulation de sacs de farine, précisez si vous effectuez personnellement certains gestes notés ci-dessous *(plusieurs réponses possibles)*	Oui	Non
33.1.	- Versement des sacs dans le pétrin (*ou batteur*) **de manière rapide**, et / ou **fortement secoués** ou " **tapés** "	☐	☐
33.2.	- Découpe précautionneuse du sac avec un outil coupant approprié	☐	☐
33.3.	- Manipulation des sacs vides (*sacs pliés ou roulés*)	☐	☐

CODBAR PAGE07 EXPOBP

I) Frasage / Pétrissage :

34. Lors de l'opération du frasage, de quelle manière est recouvert le pétrin ? (une seule réponse possible)

- *1 =* ☐ D'une grille
- *2 =* ☐ D'un couvercle de protection hermétique (*ou capot plein*)
- *3 =* ☐ D'un couvercle de protection hermétique (*capot plein et système d'aspiration*)

J) Méthode de pétrissage :

35. Travaillez-vous à proximité **(entre 1 m et 1,50 m)** du pétrin ? (une seule réponse possible)

- *0 =* ☐ Non
- *1 =* ☐ Uniquement pendant le frasage
- *2 =* ☐ Seulement pendant une partie de la durée de la pétrissée
- *3 =* ☐ Pendant toute la durée de la pétrissée
- *4 =* ☐ Pendant toute la durée du frasage et de la pétrissée

K) Division :

		Oui	Non
36.	Y a-t-il une diviseuse pour la réalisation des pâtons ?	☐	☐
	*Si **NON**, passez à la question **39**.* *Si **OUI**, continuez normalement le questionnaire.*		
37.	De quel type est votre diviseuse ? *(une seule réponse possible)* *1 =* ☐ Diviseuse hydraulique ordinaire (*sans système « d'anti-projection de farine »*) *2 =* ☐ Diviseuse hydraulique munie d'un système " anti-projection de farine " *3 =* ☐ Peseuse volumétrique		
38.	Utilisez-vous personnellement la diviseuse pour la réalisation des pâtons ?	☐	☐
39.	Réalisez-vous personnellement les pâtons à la main ? (une seule réponse possible) *0 =* ☐ Jamais *1 =* ☐ Toujours pour tous types de pains *2 =* ☐ Uniquement pour les pains spéciaux *3 =* ☐ Pour un complément d'une commande de pains au cours de la journée		
40.	Pratiquez-vous *personnellement* le fleurage avant de déposer la pâte sur le plateau de la diviseuse (*division automatique*) ou sur le plan de travail (*division manuelle*) ?	☐	☐

CODBAR PAGE08 EXPOBP

		Oui	Non
41.	En cas de division manuelle, effectuez-vous personnellement la pesée des pâtons à la main?	☐	☐
41.1.	Si **OUI**, effectuez-vous personnellement un fleurage pendant cette pesée ?	☐	☐

L) Du partage en boules vers le parisien ou la chambre de pousse :

42.	La boulangerie est-elle équipée d'une peseuse volumétrique faisant passer la pâte du pétrin à la balancelle ?	☐	☐
	*Si **NON**, passez à la question **44**.* *Si **OUI**, continuez normalement le questionnaire.*		
43.	Utilisez-vous personnellement la peseuse volumétrique ?	☐	☐
43.1.	Si **OUI**, existe-t-il un farineur automatique ?	☐	☐
44.	Effectuez-vous personnellement un stockage des boules en bassine, sur planche ou sur balancelle ?	☐	☐
44.1.	Si **OUI**, effectuez-vous personnellement un fleurage à la main ?	☐	☐
45.	Déposez-vous personnellement les pâtons dans une chambre de repos à balancelle ?	☐	☐
45.1.	Si **OUI**, existe-t-il un farineur automatique (*détectant le pâton*) ?	☐	☐
46.	En l'absence d'un farineur automatique, effectuez-vous personnellement un fleurage à la main ?	☐	☐

M) Façonnage des pâtons :

47.	Existe-t-il une façonneuse (*oblique ou horizontale*) ?	☐	☐
	*Si **NON**, passez à la question **49**.* *Si **OUI**, continuez normalement le questionnaire.*		
48.	Utilisez-vous personnellement cette façonneuse (*oblique ou horizontale*) ?	☐	☐
48.1.	Si **OUI**, effectuez-vous personnellement un fleurage manuel ?	☐	☐
49.	Effectuez-vous personnellement la tourne (*le façonnage des pâtons*) à la main ? *0 =* ☐ Jamais *1 =* ☐ Parfois *2 =* ☐ Toujours		
49.1.	Effectuez-vous personnellement un fleurage à la main au moment de la tourne (*façonnage des pâtons*) ?	☐	☐

CODBAR PAGE09 EXPOBP

N) Fleurage :

50. De quelle manière réalisez-vous personnellement le fleurage (division, façonnage manuel des pâtons) ? *(une seule réponse possible)*

- *1 =* ☐ A la volée
- *2 =* ☐ Etalement à la main
- *3 =* ☐ Farine déposée " par pincées " et étalée à la main sans geste brusque
- *4 =* ☐ Utilisation d'un tamis

-Viennoiserie-

O) Laminage :

51. Au poste laminage, de quelle manière effectuez-vous personnellement le farinage ? *(une seule réponse possible)*

- *1 =* ☐ A la main
- *2 =* ☐ Par un farineur automatique intégré au laminoir
- *3 =* ☐ Avec un tamis

P) Nettoyage du plan de travail :

52. De quelle manière effectuez-vous personnellement et habituellement le nettoyage quotidien de votre plan de travail ? *(plusieurs réponses possibles)*	Oui	Non
52.1. - Avec la même raclette (*coupe-pâte*) que celle qui permet de couper la pâte	☐	☐
52.2. - Avec une balayette ou une brosse	☐	☐
52.3. - A l'humide	☐	☐

Q) Nettoyage du four :

53. Si vous effectuez personnellement et habituellement le nettoyage du four en fin de cuisson, comment est-il réalisé ? *(plusieurs réponses possibles)*	Oui	Non
53.1. - Avec un balai	☐	☐
53.2. - Avec un compresseur (*soufflage de la farine à l'air comprimé*)	☐	☐
53.3. - Avec un aspirateur industriel	☐	☐

CODBAR PAGE10 EXPOBP

R) Nettoyage du sol :

		Fréquence par semaine
54.	Indiquez de quelle manière vous effectuez personnellement le nettoyage du sol : *(plusieurs réponses possibles)*	
54.1.	- avec un balai (*nettoyage à sec*)	☐☐
54.2.	- avec un jet-raclette (*nettoyage à l'humide*)	☐☐
54.3.	- avec un aspirateur	☐☐

S) Concernant votre travail :

		Oui	Non
55.	Etes-vous professionnellement en contact avec des produits végétaux, comme :		
55.1.	- le pollen	☐	☐
55.2.	- la farine	☐	☐
55.3.	- le latex	☐	☐
55.4.	- d'autres poussières végétales (bois, coton, lin, chanvre…) Précisez : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	☐	☐
56.	Etes-vous professionnellement en contact avec des produits animaux comme :	Oui	Non
56.1.	- des volailles	☐	☐
56.2.	- des bovins, moutons, porcs	☐	☐
57.	Etes-vous professionnellement exposé(e) à des conditions particulières de température ou d'humidité, comme :	Oui	Non
57.1.	- des sources de chaleur intense	☐	☐
57.2.	- le froid d'une chambre froide	☐	☐
57.3.	- une atmosphère très humide	☐	☐
57.4.	- le froid, quand il fait froid dehors	☐	☐
57.5.	- de brusques variations de températures	☐	☐
57.6.	- des courants d'air fréquents	☐	☐

CODBAR PAGE11 EXPOBP

58.	Etes-vous en contact dans votre métier (directement ou dans votre environnement de travail proche) avec des fumées, gaz ou vapeurs chimiques, par exemple, en manipulant des solvants ou des acides ? *0 =* ☐ jamais *1 =* ☐ occasionnellement *2 =* ☐ souvent *3 =* ☐ tous les jours
59.	Travaillez-vous ou travailliez-vous dans une atmosphère enfumée par le tabac? *0 =* ☐ jamais *1 =* ☐ occasionnellement *2 =* ☐ souvent *3 =* ☐ tous les jours

T) Concernant votre apprentissage

60.	Nombre d'années de formation en apprentissage	☐	
	Détail des apprentissages réalisés	Oui	Non
60.1.	- **CAP** pendant ☐ ans *(à cumuler si plusieurs CAP réalisés)*	☐	☐
60.2.	- Brevet Professionnel **(BP)** pendant ☐ ans *(idem)*	☐	☐
60.3.	- Mention Complémentaire **(MC)** pendant ☐ ans *(idem)*	☐	☐
60.4.	- Brevet Technique des Métiers **(BTM)** pendant ☐ ans *(idem)*	☐	☐
60.5.	- Autres diplômes en apprentissage pendant ☐ ans Précisez : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	☐	☐
61.	Durée totale d'interruption depuis cette date (inactivité, maladie, incapacité…) **en mois** :	☐☐	

Merci d'avoir bien voulu répondre à ce questionnaire

CODBAR PAGE12 EXPOBP

Annexe 6 : Questionnaire d'exposition – Secteur Coiffure

Faculté de Médecine
B.P. 184 - 9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandœuvre-Lès-Nancy Cedex – France
Tel. +33 (0)3.83.68.39.10- Fax +33 (0)3.83.68.39.19
Email : u420@nancy.inserm.fr

Inserm
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Questionnaire « Environnement de travail - coiffure »

A) Identification :

Identifiant : ☐☐☐☐ Date : ☐☐ / ☐☐ / 20☐☐

1.	Votre sexe : (*cocher la bonne réponse*)	Masculin ☐	Féminin ☐

B) Historique :

2.	Date de fin d'apprentissage (*mois / année*) ☐☐ / 200☐		
3.	Avez-vous pratiqué la profession à laquelle vous avez été formé(e) depuis votre sortie d'apprentissage ?	Oui ☐	Non ☐
4.	Avez-vous exercé une autre profession ?	☐	☐
4.1.	Si **OUI** ou **si vous avez interrompu votre profession**, précisez-en la nature : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐		
4.2.	et la période : du ☐☐ (*mois*) / ☐☐☐☐ (*année*) au ☐☐ (*mois*) / ☐☐☐☐ (*année*)		
5.	Date de la 1ère embauche après la sortie du CFA (*mois / année*) ☐☐ / 200☐		

C) Temps de travail :

6.	Combien de jours travaillez-vous par semaine ?	☐
7.	Indiquez en moyenne, la durée par jour (*en heure*) de votre présence au travail ***Si vous restez à l'intérieur de la boulangerie ou de la pâtisserie pendants vos pauses, inclure le temps des pauses***	☐☐

CODBAR PAGE01 EXPOCF

Les questions suivantes concernent le temps que vous passez PERSONNELLEMENT aux différents postes de travail

Pour chaque type d'activité décrite ci-dessous, veuillez répondre aux questions

en faisant référence à votre dernière journée travaillée

Si la dernière journée vous semble non habituelle (période de fêtes…), référez-vous à la journée la plus récente possible que vous considérez comme étant le reflet typique de votre activité.

- *Indiquez le nombre de fois où cette tâche a été réalisée dans la journée.*
- *Si la tâche n'a pas été effectuée mettre " 0 ".*
- *Ne pas indiquer d'intervalle mais un nombre précis*

8.	Tâches	Nb de fois par jour
8.1.	Application des produits de permanente	☐☐☐
8.2.	Rinçage des produits de permanente	☐☐☐
8.3.	Application du produit de neutralisation pour permanente	☐☐☐
8.4.	Préparation des colorants	☐☐☐
8.5.	Application des colorants	☐☐☐
8.6.	Rinçage des colorants	☐☐☐
8.7.	Préparation des décolorants	☐☐☐
8.8.	Application des décolorants	☐☐☐
8.9.	Rinçage des décolorants	☐☐☐

D) Equipement de protection respiratoire et cutané :

9. Utilisez-vous des protections respiratoires ? (une seule réponse possible)

0 = ☐ Jamais

1 = ☐ Pour des tâches précises

2 = ☐ Toujours

*Si **NON**, passez à la question **12**.*
*Si **OUI**, continuez normalement le questionnaire.*

10. Précisez la durée moyenne de port d'un masque, par jour (*en minute*) ☐☐☐

CODBAR PAGE02 EXPOCF

		Oui	Non
11.	Dans le cas d'une utilisation personnelle d'un masque de protection, l'utilisez-vous pour les tâches ci-dessous :		
11.1.	- Décoloration	☐	☐
11.2.	- Coloration	☐	☐
11.3.	- Permanente	☐	☐
11.4.	- Coiffage	☐	☐

12. Utilisez-vous des gants de protection ? (une seule réponse possible)

0 = ☐ Jamais

1 = ☐ Pour des tâches précises

2 = ☐ Toujours

*Si **NON**, passez à la question **15**.*
*Si **OUI**, continuez normalement le questionnaire.*

13. Précisez la durée moyenne de port de gants de protection, par jour (*en minute*) ☐☐☐

		Oui	Non
14.	Dans le cas d'une utilisation personnelle de gants de protection, les utilisez-vous pour les tâches ci-dessous :		
14.1.	- Décoloration	☐	☐
14.2.	- Coloration	☐	☐
14.3.	- Permanente	☐	☐
14.4.	- Coiffage	☐	☐

E) Caractéristiques du salon de coiffure

15. De quel type est votre salon de coiffure ? (une seule réponse possible)

1 = ☐ Salon masculin

2 = ☐ Salon féminin

3 = ☐ Salon mixte

4 = ☐ Salon enfant

16. Précisez où se situe le salon de coiffure : (une seule réponse possible)

1 = ☐ au sein d'une galerie marchande

2 = ☐ dans une rue

17.	Existe-t-il une pièce spécifique servant de local technique à la préparation des produits ?	☐	☐
17.1.	Si **OUI**, le local est-il également utilisé pour le vestiaire, pour les pauses repas ou pour les pauses obligatoires de repos ?	☐	☐

CODBAR PAGE03 EXPOCF

F) Description du salon et organisation de l'espace :

F-1) Espaces de travail

18.	Comment est aménagé le **salon clientèle**? (une seule réponse possible) *1 =* ☐ Salon composé **d'une pièce unique sans espace spécifique** qui serait réservée à la coloration, à la permanente ou au coiffage hormis l'espace lavabo *2 =* ☐ Salon composé **d'une pièce unique avec espaces répartis par poste de travail** *(espace bac de lavage, espace coloration, espace permanente, espace coiffage….)* *3 =* ☐ Salon composé **de pièces séparées par type d'activité** *(pièce lavage, pièce pour coloration, pièce pour permanente, pièce pour coiffage…)*
19.	*Si on considère uniquement la pièce / l'espace* ***où vous passez le plus de temps dans la journée*** : Combien de personnes travaillent en même temps que vous ? ***Prendre en compte l'employeur s'il travaille et les apprentis*** ☐☐

F-2) Le salon – espace clientèle

Taille du salon *:*

20.	Hauteur du plafond du salon **(espace clientèle)** (*en mètre*) ☐☐☐
21.	Superficie de la pièce **où vous passez le plus de temps** dans la journée de travail (*en m²*) ☐☐ m (*Longueur*) x ☐☐ m (*Largeur*) ☐☐☐

Les questions suivantes concernent ***: les ouvertures du salon*** *(espace clientèle)* ***vers l'extérieur.***

Les portes du salon (espace clientèle) *Les questions 22 à 25 concernent* ***les portes manuelles ou automatiques s'ouvrant sur l'extérieur***		
22.	Les portes du salon s'ouvrent sur : *1 =* ☐ Un lieu ouvert (ex : rue, place, …) *2 =* ☐ Un lieu fermé (ex : galerie marchande, centre commercial, …) *3 =* ☐ Les 2 : un lieu ouvert et un lieu fermé *0 =* ☐ Aucune ouverture vers l'extérieur	
23.	Indiquez le nombre de porte(s) manuelle(s) » ou automatique(s) s'ouvrant sur l'extérieur **Mettre « 0 », si absence de porte manuelle ou automatique**	☐
24.	**En été**, ouvrez-vous ces portes à certains moments de la journée ? (*en dehors de l'ouverture au passage des personnes*)	Oui ☐ Non ☐
24.1.	Si **OUI**, combien de temps, en moyenne, ces portes restent-elles ouvertes par jour ? (*en minute*)	☐☐☐

CODBAR PAGE04 EXPOCF

25.	**En hiver**, ouvrez-vous ces portes à certains moments de la journée ? (*en dehors de l'ouverture au passage des personnes*)	Oui ☐	Non ☐
25.1.	Si **OUI**, combien de temps, en moyenne, ces portes restent-elles ouvertes par jour ? (*en minute*)	☐☐☐	
	Les fenêtres du salon (espace clientèle) *Les questions 26 à 29 concernent **les fenêtres** s'ouvrant sur l'extérieur*		
26.	Les fenêtres du salon s'ouvrent sur : *1 =* ☐ Un lieu ouvert (ex : rue, place, …) *2 =* ☐ Un lieu fermé (ex : galerie marchande, centre commercial, …) *3 =* ☐ Les 2 : un lieu ouvert et un lieu fermé *0 =* ☐ Aucune ouverture vers l'extérieur		
27.	Indiquez le nombre de fenêtres s'ouvrant sur l'extérieur. **Mettre « 0 », si absence de fenêtre ou vasistas**	☐☐	
28.	**En été**, ouvrez-vous ces fenêtres à certains moments de la journée ?	Oui ☐	Non ☐
28.1.	Si **OUI**, combien de temps, en moyenne, ces fenêtres restent-elles ouvertes par jour ? (*en minute*)	☐☐☐	
29.	**En hiver**, ouvrez-vous ces fenêtres à certains moments de la journée ?	Oui ☐	Non ☐
29.1.	Si **OUI**, combien de temps, en moyenne, ces fenêtres restent-elles ouvertes par jour ? (*en minute*)	☐☐☐	

F-3) Le local de préparation technique

Taille du local de préparation technique :

30.	Hauteur du plafond du **local de préparation technique** (*en mètre*)	☐☐☐
31.	Superficie du **local de préparation technique** (en m^2) ☐☐ m (*Longueur*) x ☐☐ m (*Largeur*)	☐☐☐

Si le salon **ne possède pas de local de préparation technique** des produits, passez **directement à la question 40** puis continuez le questionnaire normalement

CODBAR PAGE05 EXPOCF

Les portes du local de préparation technique *Les questions 32 à 35 concernent les portes manuelles ou automatiques s'ouvrant sur l'extérieur*		
32.	Les portes du local de préparation technique s'ouvrent sur : *1 =* ☐ Un lieu ouvert (ex : rue, place, …) *2 =* ☐ Un lieu fermé (ex : galerie marchande, centre commercial, …) *3 =* ☐ Les 2 : un lieu ouvert et un lieu fermé *0 =* ☐ Aucune ouverture vers l'extérieur	
33.	Indiquez le nombre de porte(s) manuelle(s) ou automatique(s) s'ouvrant sur l'extérieur **Mettre « 0 », si absence de porte manuelle ou automatique**	☐
34.	**En été**, ouvrez-vous ces portes à certains moments de la journée ? (*en dehors de l'ouverture au passage des personnes*)	Oui ☐ / Non ☐
34.1.	Si **OUI**, combien de temps, en moyenne, ces portes restent-elles ouvertes par jour ? (*en minute*)	☐☐☐
35.	**En hiver**, ouvrez-vous ces portes à certains moments de la journée ? (*en dehors de l'ouverture au passage des personnes*)	Oui ☐ / Non ☐
35.1.	Si **OUI**, combien de temps, en moyenne, ces portes restent-elles ouvertes par jour ? (*en minute*)	☐☐☐
Les fenêtres du local de préparation technique *Les questions 36 à 39 concernent les fenêtres s'ouvrant sur l'extérieur*		
36.	Les fenêtres du local de préparation technique s'ouvrent sur : *1 =* ☐ Un lieu ouvert (ex : rue, place, …) *2 =* ☐ Un lieu fermé (ex : galerie marchande, centre commercial, …) *3 =* ☐ Les 2 : un lieu ouvert et un lieu fermé *0 =* ☐ Aucune ouverture vers l'extérieur	
37.	Indiquez le nombre de fenêtres s'ouvrant sur l'extérieur. ***Mettre « 0 », si absence de fenêtre ou vasistas.***	☐
38.	**En été**, ouvrez-vous ces fenêtres à certains moments de la journée ?	Oui ☐ / Non ☐
38.1.	Si **OUI**, combien de temps, en moyenne, ces fenêtres restent-elles ouvertes par jour ? (*en minute*)	☐☐☐
39.	**En hiver**, ouvrez-vous ces fenêtres à certains moments de la journée ?	Oui ☐ / Non ☐
39.1.	Si **OUI**, combien de temps, en moyenne, ces fenêtres restent-elles ouvertes par jour ? (*en minute*)	☐☐☐

CODBAR PAGE06 EXPOCF

F-4) Ventilation :

40. Le **salon (espace clientèle)** possède-t-il un système de ventilation ?	☐	☐
Si **OUI**, précisez le(s) type(s) de ventilation *(plusieurs réponses possibles)*	Oui	Non
40.1. Simple prise d'air	☐	☐
40.2. Ventilation mécanique simple (ventilateur traditionnel)	☐	☐
40.3. Ventilation mécanique contrôlée avec aspiration de l'air (*VMC*)	☐	☐
40.4. Système centralisé de ventilation ou de climatisation (*air conditionné*)	☐	☐
41. S'il existe un **local technique** de préparation des produits, y a-t-il une ventilation spécifique de cette pièce ?	☐	☐
Si **OUI**, précisez le(s) type(s) de ventilation *(plusieurs réponses possibles)*	Oui	Non
41.1. Simple prise d'air	☐	☐
41.2. Ventilation mécanique simple (ventilateur traditionnel)	☐	☐
41.3. Ventilation mécanique contrôlée avec aspiration de l'air (*VMC*)	☐	☐
41.4. Système centralisé de ventilation ou de climatisation (*air conditionné*)	☐	☐

Nous vous rappelons que vous remplissez le questionnaire pour la dernière journée travaillée.

Pour les questions 42 à 46 suivantes, vous aurez à compléter :

- Le nombre de fois dans la journée où vous avez accompli personnellement cette tâche.
- METTRE « 0 » si vous n'avez pas accompli cette tâche.

G) Postes de travail et modes opératoires :

G-1) Décoloration capillaire

42.	Décoloration(s) capillaire(s) réalisée(s) à partir de :	Nombre de fois/jour
42.1.	Poudre *(persulfates)* **sous forme de dose unitaire** (sachet individuel) mélangée à un oxydant *(solution liquide, gel ou crème)*	☐☐
42.2.	Poudre *(persulfates)* **sous forme de pot permettant des utilisations répétées**, mélangée à un oxydant *(solution liquide, gel ou crème)*	☐☐
42.3.	Poudre mélangée à de l'eau *(décapant, démaquillant)*	☐☐
42.4.	Pâtes, gels, granulés mélangés à un oxydant *(solution liquide, gel ou crème)*	☐☐
42.5.	Solution de décoloration *(huiles décolorantes)* prête à l'emploi	☐☐

CODBAR PAGE07 EXPOCF

G-2) Teinture capillaire

43.	Réalisation de colorations sans oxydant à partir de :	Nombre de fois/jour
43.1.	Poudre de coloration mélangée à de l'eau	☐☐
43.2.	Solution de coloration **temporaire** *(gel, crème, liquide, mousse)* ou **semi-permanente** *(gel, crème, liquide)* prêtes à l'emploi	☐☐
44.	**Réalisation de colorations avec oxydant à partir de :**	**Nombre de fois/jour**
44.1.	Solution *(crème, gel ou liquide)* pour coloration « **ton sur ton** » mélangée à un révélateur *(solution liquide, gel ou crème oxydante)*	☐☐
44.2.	Solution *(crème, gel ou liquide)* pour coloration **permanente** mélangée à un oxydant *(solution liquide, gel ou crème)*	☐☐
45.	**Type de matériel utilisé pour les colorations avec mélange d'oxydant**	**Nombre de fois/jour**
45.1.	Préparation effectuée dans un bol	☐☐
45.2.	Préparation effectuée avec un agitateur	☐☐

G-3) Permanente

46.	Type de solution utilisée pour les permanentes	Nombre de fois/jour
46.1.	Solution pour permanente **froide alcaline** / solution de neutralisation	☐☐
46.2.	Solution pour permanente **froide acide** / solution de neutralisation	☐☐

H) Concernant votre travail :

47.	Etes-vous professionnellement en contact avec des produits végétaux, comme :	Oui	Non
47.1.	- le pollen	☐	☐
47.2.	- la farine	☐	☐
47.3.	- le latex	☐	☐
47.4.	- d'autres poussières végétales (bois, coton, lin, chanvre…) Précisez : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	☐	☐

CODBAR PAGE08 EXPOCF

48.	Etes-vous professionnellement en contact avec des produits animaux comme :	Oui	Non
48.1.	- des volailles	☐	☐
48.2.	- des bovins, moutons, porcs	☐	☐
49.	Etes-vous professionnellement exposé(e) à des conditions particulières de température ou d'humidité, comme :	Oui	Non
49.1.	- des sources de chaleur intense	☐	☐
49.2.	- le froid d'une chambre froide	☐	☐
49.3.	- une atmosphère très humide	☐	☐
49.4.	- le froid, quand il fait froid dehors	☐	☐
49.5.	- de brusques variations de températures	☐	☐
49.6.	- des courants d'air fréquents	☐	☐

50. Etes-vous en contact dans votre métier (directement ou dans votre environnement de travail proche) avec des fumées, gaz ou vapeurs chimiques, par exemple, en manipulant des solvants ou des acides ?

0 = ☐ jamais

1 = ☐ occasionnellement

2 = ☐ souvent

3 = ☐ tous les jours

51. Travaillez-vous ou travailliez-vous dans une atmosphère enfumée par le tabac?

0 = ☐ jamais

1 = ☐ occasionnellement

2 = ☐ souvent

3 = ☐ tous les jours

I) Concernant votre apprentissage :

52.	Nombre d'années de formation en apprentissage	☐	
	Détail des apprentissages réalisés	Oui	Non
52.1.	- **CAP** pendant ☐ ans *(à cumuler si plusieurs CAP réalisés)*	☐	☐

CODBAR PAGE09 EXPOCF

52.2.	- Brevet Professionnel **(BP)** pendant ☐ ans *(idem)*	☐	☐
52.3.	- Mention Complémentaire **(MC)** pendant ☐ ans *(idem)*	☐	☐
52.4.	- Brevet Technique des Métiers **(BTM)** pendant ☐ ans *(idem)*	☐	☐
52.5.	- Autres diplômes en apprentissage pendant ☐ ans Précisez : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	☐	☐
53.	Durée totale d'interruption depuis cette date (inactivité, maladie, incapacité…) **en mois** :	☐☐	

Merci d'avoir bien voulu répondre à ce questionnaire

CODBAR PAGE10 EXPOCF

Annexe 7 : Questionnaire d'exposition – Secteur Métiers de Bouche et Vente

Faculté de Médecine
B.P. 184 - 9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandœuvre-Lès-Nancy Cedex – France
Tel. +33 (0)3.83.68.39.10- Fax +33 (0)3.83.68.39.19
Email : u420@nancy.inserm.fr

Inserm
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Questionnaire " Environnement de travail - Métiers de Bouche - Vente "

A) Identification :

Identifiant : ☐☐☐☐ Date : ☐☐ / ☐☐ / 20☐☐

1.	Votre sexe : (*cocher la bonne réponse*)	Masculin ☐	Féminin ☐
2.	Vous profession : *1 =* ☐ Commercial *2 =* ☐ Cuisinier *3 =* ☐ Employé ou patron de restaurant (hors cuisine) *4 =* ☐ Boucher, charcutier, traiteur et/ou préparateur en produits carnés *5 =* ☐ Poissonnier *6 =* ☐ Autre : (précisez) ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐		

B) Historique :

3.	Date de fin d'apprentissage (*mois / année*) ☐☐ / 200☐		
4.	Avez-vous pratiqué la profession à laquelle vous avez été formé€ depuis votre sortie d'apprentissage ?	Oui ☐	Non ☐
5.	Avez-vous exercé une autre profession ? Si oui, précisez-en la nature : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ et la période : du ☐☐ / ☐☐☐☐ au ☐☐ / ☐☐☐☐ *mois* *année* *mois* *année*	Oui ☐	Non ☐
6.	Date de début de votre emploi actuel (*mois / année*) ☐☐ / 200☐		

CODBAR PAGE01 EXPONE

C) Temps de travail :

7.	Combien de jours travaillez-vous par semaine ?	☐
8.	Indiquez en moyenne, la durée par jour (*en heure*) de votre présence au travail	☐☐

D) Concernant votre travail :

9.	Etes-vous professionnellement en contact avec des produits végétaux, comme :	Oui	Non
9.1.	- le pollen	☐	☐
9.2.	- la farine	☐	☐
9.3.	- le latex	☐	☐
9.4.	- d'autres poussières végétales (bois, coton, lin, chanvre…) Précisez : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	☐	☐
10.	Etes-vous professionnellement en contact avec des produits animaux comme :	Oui	Non
10.1.	- des volailles	☐	☐
10.2.	- des bovins, moutons, porcs	☐	☐
11.	Etes-vous professionnellement exposé(e) à des conditions particulières de température ou d'humidité, comme	Oui	Non
11.1.	- des sources de chaleur intense	☐	☐
11.2.	- le froid d'une chambre froide	☐	☐
11.3.	- une atmosphère très humide	☐	☐
11.4.	- le froid, quand il fait froid dehors	☐	☐
11.5.	- de brusques variations de températures	☐	☐
11.6.	- des courants d'air fréquents	☐	☐

CODBAR PAGE02 EXPONE

12.	Etes-vous en contact dans votre métier (directement ou dans votre environnement de travail proche) avec des fumées, gaz ou vapeurs chimiques, par exemple, en manipulant des solvants ou des acides ? 0 = ☐ jamais 1 = ☐ occasionnellement 2 = ☐ souvent 3 = ☐ tous les jours
13.	Travaillez-vous ou travailliez-vous dans une atmosphère enfumée par le tabac? 0 = ☐ jamais 1 = ☐ occasionnellement 2 = ☐ souvent 3 = ☐ tous les jours

E) Concernant votre apprentissage :

14.	Nombre d'années de formation en apprentissage	☐	
	Détail des apprentissages réalisés	Oui	Non
14.1.	- **CAP** pendant ☐ ans *(à cumuler si plusieurs CAP réalisés)*	☐	☐
14.2.	- Brevet Professionnel **(BP)** pendant ☐ ans *(idem)*	☐	☐
14.3.	- Mention Complémentaire **(MC)** pendant ☐ ans *(idem)*	☐	☐
14.4.	- Brevet Technique des Métiers **(BTM)** pendant ☐ ans *(idem)*	☐	☐
14.5.	- Autres diplômes en apprentissage pendant ☐ ans Précisez : ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	☐	☐
15.	Durée totale d'interruption depuis cette date (inactivité, maladie, incapacité…) **en mois** :	☐☐	
16.	Exercice d'une profession avec exposition à des agents biologiques ou chimiques ?	Oui ☐	Non ☐

Merci d'avoir bien voulu répondre à ce questionnaire

CODBAR PAGE03 EXPONE

LISTE DES PUBLICATION

Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, Hasdenteufel F, Malinovsky JM; GERAP.

Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005-2007).

Minerva Anestesiol. 2012 Aug;78(8):868-78.

Mertes PM, De Blay F, **Dong S**.

Allergic risk in anaesthesia.

Presse Med. 2012 Jul 6.

Siwei Dong, Dovi Stéphanie Acouetey, Rosa-Maria Guéant-Rodriguez, Denis Zmirou-Navier, Paul Tossa, Thomas Rémen, Paul Michel Mertes, Jean-Louis Guéant.

Prevalence of IgE against neuromuscular blocking agents in hairdressers and bakers.

Clin Exp Allergy. (Soumis)

Résumé

Les réactions d'hypersensibilité immédiate survenant au cours de l'anesthésie demeurent un sujet de préoccupation majeure pour les anesthésistes. Le médicament le plus fréquemment responsable d'une anaphylaxie sont les curares. Le but de ce travail est de préciser l'épidémiologie actuelle et d'identifier certains facteurs environnementaux susceptibles d'expliquer la fréquence élevée des réactions allergiques aux curares qui peuvent survenir en l'absence de toute exposition préalable. Dans la première partie de la thèse, une enquête nationale décrivant l'épidémiologie des réactions anaphylactiques peranesthésiques entre 2005 et 2007 en France. Elle a confirmé l'intérêt du dosage d'IgE spécifique anti-curare. La survenue de réactions d'hypersensibilité immédiate allergique à l'induction anesthésique lors d'une première exposition aux curares a conduit à évoquer l'existence d'une sensibilisation croisée avec des substances présentes dans l'environnement et possédant un ammonium quaternaire. Différentes hypothèses ont été proposées, notamment une exposition aux produits cosmétiques et/ou désinfectants, une exposition à des antigènes de type phosphorylcholine rencontrés dans les levures, ou certains parasites. Dans la deuxième partie de la thèse, deux populations professionnelles, des apprentis coiffeurs exposés à des agents chimiques contenant des ions ammoniums, et des boulanger-pâtissiers exposés à des allergènes de levures et de parasites, ont été comparées avec la population générale à la recherche de différences concernant la prévalence des anticorps IgE spécifique anti-curare. Au terme de ce travail, l'exposition à des produits cosmétiques chez les coiffeurs apparaît comme un facteur de risque de développer des anticorps IgE spécifique anti-curare, démontrant pour la première fois l'hypothèse du lien entre l'exposition répétée aux produits cosmétiques contenant l'ammonium quaternaire et la sensibilisation croisée aux curares.
Mots clés : réaction d'hypersensibilité immédiate, anesthésie, épidémiologie, risques environnementaux, curare, coiffeur, boulanger-pâtissier

Abstract

Immediate hypersensitivity reactions occurring during anesthesia remains a major concern for anesthesiologists. The drugs most frequently responsible for anaphylaxis are neuromuscular blocking agents (NMBAs). The purpose of this study is to determine the current epidemiology and to identify environmental factors that may explain the high frequency of allergic reactions to neuromuscular blocking agents that can occur without any prior exposure. In the first part of the thesis, a national survey describing the epidemiology of anaphylaxis during anesthesia between 2005 and 2007 in France was carried out. The value of testing specific IgE against NMBA was confirmed.The occurrence of immediate allergic hypersensitivity reaction when first exposure to an NMBA during induction led to evoke the existence of cross-sensitization with substances present in environment and having a quaternary ammonium compound. Different hypotheses have been proposed including exposure to cosmetics and / or disinfectants, exposure to antigens encountered in phosphorylcholine yeasts, or parasites, or exposure to a derivative opiate, pholcodine. In the second part of the thesis, two occupational populations, hairdressers apprentice exposed to chemical agents containing ammonium ions, baker and pastry maker exposed to allergens yeast and parasites were compared with the general population to search for differences regarding the prevalence of specific IgE antibody against NMBA. At the end of this work, hairdressers exposed to cosmetics agents appears to be a risk factor for developing specific IgE antibodies against NMBA and we demonstrated for the first time the hypothesis of the ross-sensitization between repeated exposures to cosmetics products containing quaternary ammonium and NMBAs.
Key words : immediate hypersensitivity reaction, anesthesia, epidemiology, enviromental risks, neuromuscular blocking agent, hairdresser, baker and pastry maker