

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1999

THESE N° 104 / 1

**REACTIONS AUX ANESTHESIQUES LOCAUX**

**PLACE DE L'ALLERGIE**



THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 26 janvier 1999.

PAR

**Stéphane REIGUE**

Né le 24 octobre 1969 à Limoges

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

MR. le Professeur MELLONI Boris

- Président

Par ordre alphabétique :

M. le Professeur DARDE Marie-Laure

- Juge

M. le Professeur NATHAN - DENIZOT Nathalie

- Juge

MR. le Docteur TOURAINÉ François

- Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE MEDECINE**

**LISTE DU CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE**

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude  
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

\* C.S = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAÏD Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION

BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS - TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE

HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE, CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN - DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATOLOGIE GASTROLOGIE ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE



RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATOLOGIE GASTROLOGIE ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI - TEMPS

BUCHON Daniel	3 <sup>ème</sup> CYCLE DE MEDECINE GENERALE
---------------	--

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

**MONSIEUR LE PROFESSEUR BORIS MELLONI**

Pneumologie

Nous lui sommes reconnaissant de l'intérêt qu'il a apporté à notre travail et à l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre jury.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer le témoignage de notre profonde gratitude.

A NOS JUGES

**M. LE PROFESSEUR MARIE-LAURE DARDE**

Parasitologie  
Praticien hospitalier  
Chef de service

**M. LE PROFESSEUR NATHALIE NATHAN-DENIZOT**

Anesthésie réanimation chirurgicale  
Médecin des hôpitaux

Nous apprécions l'honneur qu'ils nous font en siégeant dans ce jury.

Que ce travail les en remercie.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THESE

**MONSIEUR LE DOCTEUR FRANCOIS TOURAINÉ**

Pneumologue, allergologue,  
médecin des hôpitaux.

Nous le remercions de l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être le directeur de cette thèse.

Que ce travail soit le témoignage de mon profond respect.

**A MES PARENTS,**

qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance pour les sacrifices qu'ils se sont imposés pour moi.

**A MA FAMILLE,**

**A VIRGINIE,** avec toute mon affection.

**A MES AMIS.**

**PLAN**

# REACTIONS AUX ANESTHESIQUES LOCAUX, PLACE DE L'ALLERGIE.

## I INTRODUCTION.

## II LES ANESTHESIQUES LOCAUX.

### A) STRUCTURE DES ANESTHESIQUES LOCAUX.

- 1) ANESTHESIQUES LOCAUX A FONCTION ESTER.
- 2) ANESTHESIQUES LOCAUX A FONCTION AMIDE.

### B) PRODUITS ADJUVANTS.

- 1) ASSOCIATION AVEC DES VASOCONSTRICTEURS.
- 2) LES CONSERVATEURS.

### C) MECANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE DES ANESTHESIQUES LOCAUX.

- 1) MECANISME D'ACTION.
- 2) TRANSPORT ET CATABOLISME DES ANESTHESIQUES  
LOCAUX A FONCTION AMIDE.
- 3) CATABOLISME DES ANESTHESIQUES LOCAUX A FONCTION  
ESTER.
- 4) CONCLUSION: MODULATION DE L'ACTIVITE ANESTHESIQUE  
LOCALE.

D) DIFFERENTS MODES D'ADMINISTRATION DES ANESTHESIQUES LOCAUX.

- 1) *ANESTHESIE DE SURFACE.*
- 2) *ANESTHESIE LOCALE PAR INFILTRATION.*
- 3) *ANESTHESIE LOCO - REGIONALE*
  - a) *PAR BLOC NERVEUX.*
  - b) *PAR RACHI - ANESTHESIE.*

III LES REACTIONS TOXIQUES AUX ANESTHESIQUES LOCAUX ET LES REACTIONS SANS RAPPORT AVEC LES PRODUITS UTILISES.

A) LES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INDUIRE DES REACTIONS TOXIQUES SONT CEUX QUI SONT SUSCEPTIBLES DE FAIRE AUGMENTER LA CONCENTRATION DU PRODUIT.

B) REACTIONS SYSTEMIQUES AUX VASOCONSTRICTEURS.

C) REACTIONS TOXIQUES A L'ANESTHESIQUE UTILISE.

- 1) *REACTIONS NEUROLOGIQUES AUX ANESTHESIQUES LOCAUX.*
  - a) *AUX DOSES THERAPEUTIQUES.*
  - b) *AUX DOSES TOXIQUES.*
- 2) *REACTIONS TOXIQUES CARDIO - VASCULAIRES DES ANESTHESIQUES LOCAUX.*

D) REACTIONS SANS RAPPORT AVEC LES PRODUITS UTILISES.

E) CONCLUSION SUR LES REACTIONS TOXIQUES.



IV LES REACTIONS ALLERGIQUE.

A) GENERALITES

1) *HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE DE TYPE I A MEDIATION HUMORALE.*

a) LA REPONSE PRIMAIRE.

b) LA REPONSE SECONDAIRE.

i) LES CELLULES EFFECTRICES ET LES  
MEDIATEURS CHIMIQUES

2) *HYPERSENSIBILITE DE TYPE II.*

3) *HYPERSENSIBILITE DE TYPE III.*

4) *HYPERSENSIBILITE DE TYPE IV.*

5) *SYNTHESE CONCERNANT LES DIFFERENTS TYPES D'ALLERGIE.*

6) *MANIFESTATIONS CLINIQUES LES PLUS FREQUENTES.*

a) LE CHOC ANAPHYLACTIQUE.

b) L'OEDEME DE QUINCKE ET L'OEDEME DE LA  
GLOTTE.

c) LE BRONCHOSPASME;

d) L'URTICAIRE.

e) L'ECZEMA.

B) LES ELEMENTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES EN FAVEUR D'UNE  
ORIGINE ALLERGIQUE.

1) *LES ANTECEDENTS.*

2) *LA CLINIQUE.*

3) *LES TESTS CUTANES.*

4) *LES TESTS IN VITRO.*

V LES REACTIONS AUX ANESTHESIQUES LOCAUX QUI EVOQUENT UNE ORIGINE ALLERGIQUE, REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE.

A) LES CAS EN FAVEUR D'UNE ORIGINE ALLERGIQUE

B) LES CAS DOUTEUX

C) ETUDE DE GALL (22).

D) CRITIQUES GENERALES DES CAS.

VI CAS DES TESTS AUX ANESTHESIQUES LOCAUX REALISES DANS LE SERVICE DE PATHOLOGIE RESPIRATOIRE DU CHU DE LIMOGES

VII CONDUITE DIAGNOSTIQUE PRATIQUE DEVANT UNE SUSPICION D'ALLERGIE AUX ANESTHESIQUES LOCAUX.

A) L'INTERROGATOIRE EST PRIMORDIALE.

B) LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

VIII CONDUITE PRATIQUE ULTERIEURE EN CAS D'ALLERGIE.

IX CONCLUSION.

***I- INTRODUCTION.***

Depuis 1860, date de la découverte de l'effet anesthésique local d'un alcaloïde : la cocaïne extraite des feuilles de coca, l'utilisation de l'anesthésie locale n'a cessé de croître essentiellement depuis les années 1950 avec l'avènement de la lidocaïne (XYLOCAÏNE<sup>R</sup>) découverte par LÖFGREN (15).

A titre indicatif d'après le laboratoire ASTRA la forme la plus utilisée est la XYLOCAÏNE<sup>R</sup> 1% et représente au niveau national un volume de 3 millions de flacons par an.

Utilisation de plus en plus fréquente car l'anesthésie locale s'avère dans l'immense majorité des cas parfaitement tolérée et efficace.

Elle est largement utilisée notamment en stomatologie, en petite traumatologie, pour des raisons de confort du patient.

Mais cette utilisation très large des anesthésiques locaux n'en fait pas pour autant des produits anodins et dénués d'effets secondaires.

Malgré leur rareté les accidents généraux des anesthésiques locaux (1/1000 anesthésie environ) peuvent survenir au décours d'une utilisation même en apparence anodine (usage local, pulvérisation, infiltration sous-cutanée) (17).

Les risques liés à l'anesthésie locale peuvent être divisés en trois groupes : (17, 24, 35)

- 1 - Risques inhérents à la toxicité intrinsèque des produits.
- 2 - Risques liés au terrain.
- 3 - Risques allergiques à l'anesthésique utilisé que nous analyserons plus précisément avec ses aspects physiopathologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et préventifs.

Il faut souligner que les deux premiers risques sont les plus fréquents, le risque allergique est lui très rare.

Nous analyserons dans ce travail la place de l'allergie aux anesthésiques et les moyens diagnostiques.

**II LES ANESTHESIQUES LOCAUX.**

On appelle anesthésique local toute substance qui placée au contact d'une fibre nerveuse en suspend le fonctionnement de façon spécifique et transitoire.

### A) STRUCTURE CHIMIQUE DES ANESTHESIQUES LOCAUX.

Globalement les anesthésiques locaux comportent trois parties distinctes : (28, 39)

- Une extrémité hydrophobe lipophile aromatique qui autorise le passage de la gaine lipidique des filets nerveux.
- Une extrémité hydrophile correspondant à une amine tertiaire, en général dérivée de l'acide acétique ou de l'alcool éthylique.
- Une chaîne intermédiaire aliphatique de un à cinq atomes de carbone. La liaison entre cette dernière et le pôle aromatique différencie les anesthésiques locaux de type ester et amide.

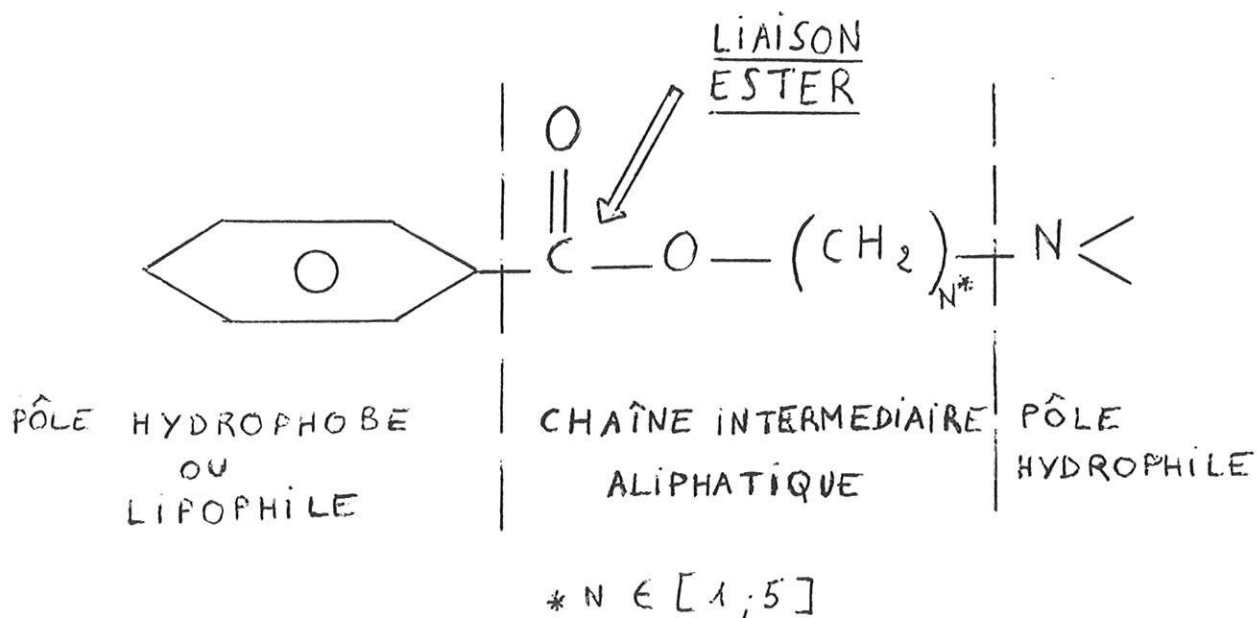


FIGURE 1 : SCHEMA GENERAL D'UN ANESTHESIQUE LOCAL A FONCTION ESTER (15).

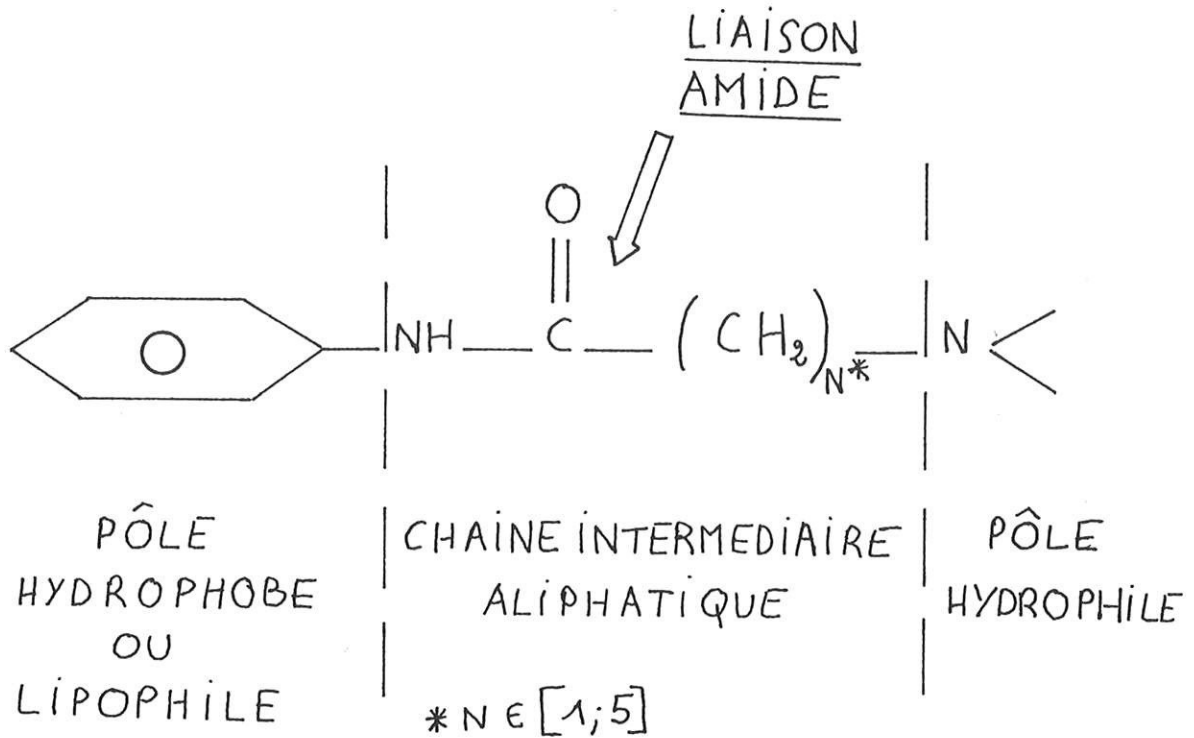


FIGURE 2 : SCHEMA GENERAL D'UN ANESTHESIQUE LOCAL A FONCTION AMIDE (les plus utilisées) (15).

1) Anesthésiques locaux à fonction ester.

Le principal représentant est la procaine ou novocaïne présentée sous forme de chlorhydrate.

ANTISEPTIQUE CALMANTE<sup>R</sup>, (pommade ophtalmique)

PROCAÏNE AGUETTAN<sup>R</sup>

PROCAÏNE BIOSTABLEX<sup>R</sup>

PROCAÏNE LAVOISIER<sup>R</sup>

OTYLOL<sup>R</sup>

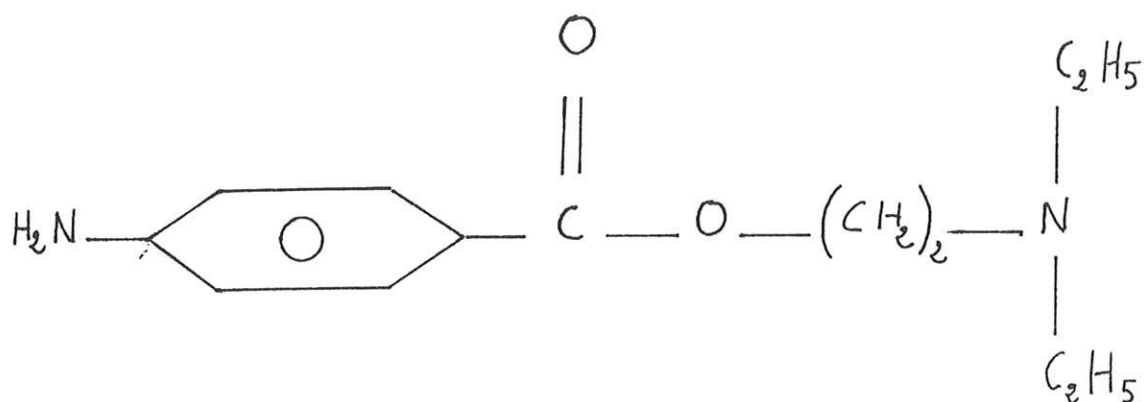


FIGURE 3 : STRUCTURE DE LA PROCAÏNE (22).

Découverte en 1905 par EINHORN, c'est le premier anesthésique local ayant succédé à la cocaïne, il fut également le plus utilisé pendant plus de cinquante ans (15).

Existent également:

- La tétracaïne présente dans de nombreuses spécialités couramment employées en médecine générale notamment (ELUDRIL<sup>R</sup>, SOLUTRICINE TETRACAÏNE<sup>R</sup>, OROMEDINE<sup>R</sup>).
- La benzocaïne retrouvée dans la SPASMAVERINE<sup>R</sup>.
- La butacaïne présente dans le RHINAMIDE<sup>R</sup>.
- L'oxybuprocaïne constituant de la CEBESINE<sup>R</sup> et de la NOVESINE<sup>R</sup>.
- La paréthoxycaine composant de la MAXICAÏNE<sup>R</sup>.



2) *Anesthésiques locaux à fonction amide, les plus utilisés de nos jours.*

Le représentant principal est la lidocaïne ou lignocaïne dont la structure est décrite ci-dessous.

La XYLOCAÏNE<sup>R</sup> 1% injectable est d'après la pharmacie de l'hôpital de Limoges l'anesthésique local le plus utilisé avec une consommation de 16525 unités par an.

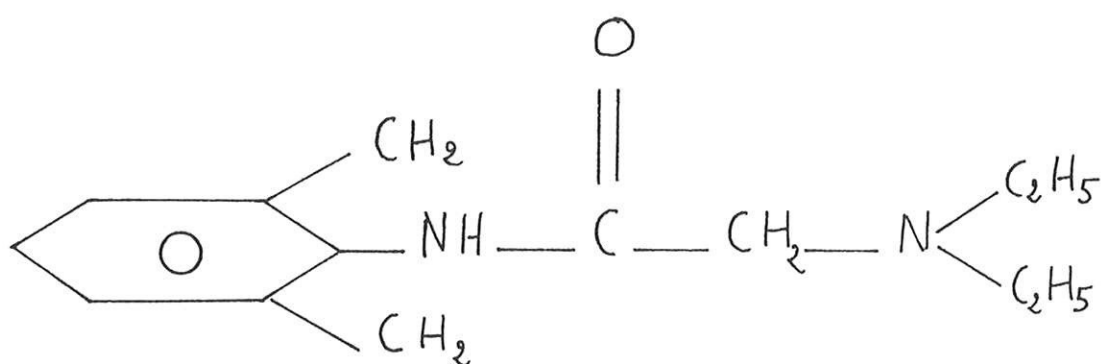


FIGURE 4 : STRUCTURE DE LA LIDOCAÏNE (39).

Lidocaïne présente dans de nombreuses spécialités dont voici une liste non exhaustive:

CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE BRUNEAU<sup>R</sup>

DERMOCALM<sup>R</sup>

EMLA<sup>R</sup>

MESOCAÏNE<sup>R</sup>

ONCTOSE<sup>R</sup>

OSMOGEL<sup>R</sup>

OTIPAX<sup>R</sup>

OTOMIDER<sup>R</sup>

OTORALGYL<sup>R</sup>  
PANOTILE<sup>R</sup>  
PRADICAÏNE<sup>R</sup>  
PRESSICAÏNE<sup>R</sup>  
SPARTOCAÏNE<sup>R</sup>  
TITANOREÏNE POMMADE<sup>R</sup>  
TRAUMALGYL<sup>R</sup>  
ZIACAÏNE<sup>R</sup>  
XYLESTESINE<sup>R</sup>  
XYLOCARD<sup>R</sup>  
XYLOCAÏNE<sup>R</sup>  
XYLOCAÏNE ADRENALINEE<sup>R</sup>  
XYLOCAÏNE NEBULISATEUR<sup>R</sup>  
XYLOCAÏNE POUR RACHIANASTHESIE<sup>R</sup>  
XYLOCAÏNE VISQUEUSE<sup>R</sup>  
XYLONOR<sup>R</sup>

A coté de la lidocaïne existent :

- La cinchocaïne que l'on retrouve dans l'ULTRAPROCT<sup>R</sup>, le DELIPROCT<sup>R</sup> et dans la pommade ANTI HEMORROIDAIRE CASSENNE<sup>R</sup>.
- L'étidocaïne présente dans le DURANEST<sup>R</sup>.
- La bupivacaïne élément de la MARCAÏNE<sup>R</sup>.
- La prilocaïne avec le CITANEST<sup>R</sup>.
- La mépivacaïne avec la SCANDICAÏNE<sup>R</sup>, la CARBOCAÏNE<sup>R</sup>.

- La percaïne avec la PERCAÏNE<sup>R</sup> et la NUPERCAÏNE<sup>R</sup>.
- L'articaine avec l'ALPHACAÏNE<sup>R</sup>.

## B) PRODUITS ADJUVANTS (10).

Associés à la substance "anesthésique" proprement dite il existe des adjuvants.

Ces derniers pouvant être responsables de réactions adverses lors de l'utilisation de ces produits.

On note notamment :

- 1) *L'association avec un vasoconstricteur dont l'intérêt est de limiter le saignement mais encore de maintenir l'anesthésique local au site d'injection (diminution du passage systémique).*
- 2) *Les conservateurs parmi lesquels :*
  - Les bisulfites, conservateurs des solutions ester et conservateurs des vasoconstricteurs.
  - Le paraben, sous forme de parahydroxybenzoate de méthyl, fréquemment utilisé comme conservateur de la XYLOCAÏNE<sup>R</sup> et de ses dérivés.

## C) MECANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE DES ANESTHESIQUES LOCAUX.

### *1) Mécanisme d'action.*

Tous les anesthésiques locaux se comportent comme des bases faibles (28, 35).

Il existe en permanence un équilibre entre :

- Formes libres et formes liées aux protéines
- Formes ionisées et non ionisées

que l'on peut schématiquement représenter :

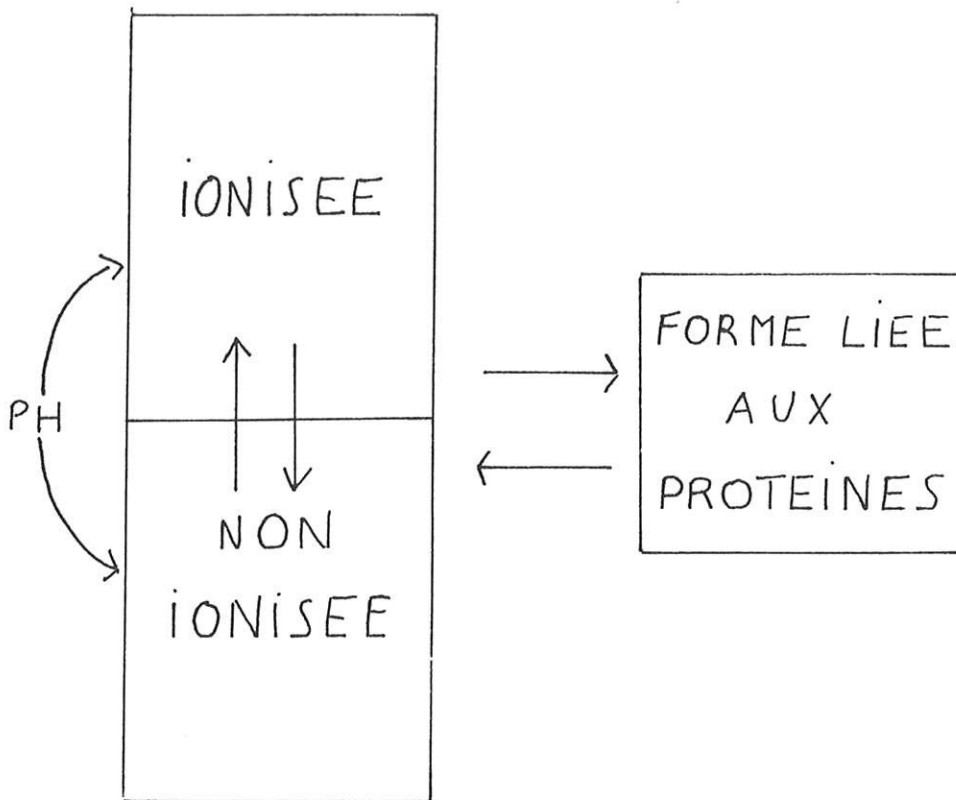


FIGURE 5 : EQUILIBRE EN SOLUTION DES DIFFERENTES FORMES DE L'ANESTHESIQUE LOCAL.

Il faut savoir que l'équilibre entre formes ionisées et non ionisées est fonction du Pka du produit et du PH de la solution (28).

Globalement on peut représenter le pourcentage d'ionisation du produit de la façon suivante pour toutes les bases faibles.

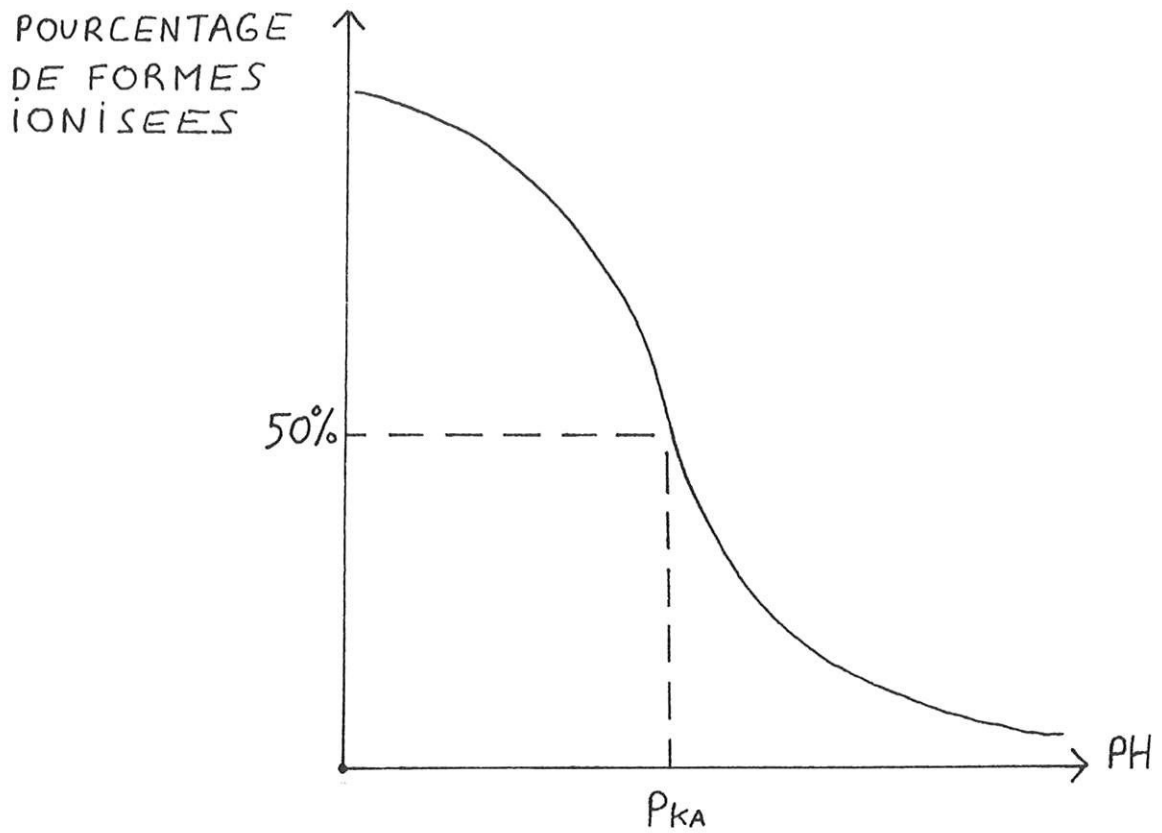


FIGURE 6 : DISSOCIATION D'UN ANESTHESIQUE LOCAL EN SOLUTION EN FONCTION DU PH DE CETTE DERNIERE.

Concernant les anesthésiques locaux il faut savoir :

- Que seule la forme non ionisée est capable de diffuser à travers les membranes cellulaires
- Que la forme ionisée est la forme active de la molécule.

Ainsi au niveau plasmatique la fraction non ionisée va pouvoir diffuser dans la cellule qui a un PH plus acide que le plasma (=6,9) favorisant ainsi l'ionisation de la molécule (rappelons que la forme ionisée est la forme active) (28, 35).

Une fois dans la fibre nerveuse l'anesthésique local va prévenir la dépolarisation de la membrane cellulaire. Les anesthésiques locaux employés viennent se fixer sur les canaux sodiques où ils bloquent le flux de sodium entrant, bloquant du même coup la dépolarisation membranaire.

Remarque : Dans les tissus inflammatoires, le PH s'abaisse, réduisant ainsi le nombre de molécules non ionisées capables de franchir les membranes cellulaires, expliquant ainsi la relative inefficacité des anesthésiques locaux dans ce cas (28, 35).

*2) Transport et catabolisme des anesthésiques locaux à fonction amide  
(35, 39).*

Les amides sont transportés dans le plasma grâce à une liaison avec les protéines du plasma notamment l'alpha 1 glycoprotéine acide ou orosomucoïde et à un degré moindre l'albumine. Il existe un équilibre entre la fraction liée aux protéines et la fraction dite libre. La fraction liée aux protéines varie de 65 à 95%. Ceci a un intérêt car la fraction libre est la seule forme susceptible de franchir les barrières cellulaires.

Ainsi, lors de phénomènes inflammatoires l'orosomucoïde augmente et de ce fait la quantité d'anesthésique local libre diminue ; ces personnes sont considérées comme relativement protégées de la toxicité des anesthésiques locaux.

A l'inverse, les sujets qui ont une faible concentration en orosomucoïde (nourrissons, syndrome néphrotique, cirrhose hépatique) ont une fraction libre de l'anesthésique local plus importante et sont ainsi considérés comme plus sensible à l'effet toxique.

Le catabolisme des anesthésiques locaux à fonction amide est essentiellement hépatique au niveau des microsomes. Les métabolites obtenus sont seuls excrétés par le rein. Il faut noter que certains de ces métabolites peuvent eux même avoir une activité anesthésique et toxique.

On comprend ainsi que certaines situations puissent diminuer ce catabolisme hépatique (par exemple chez le nouveau né où certaines fonctions des microsomes sont immatures ou chez le cirrhotique).

Cependant, d'après le VIDAL, ces situations ne sont pas des contre-indications à l'utilisation des anesthésiques locaux à fonction amide. Il convient néanmoins d'être très prudent et d'administrer les doses les plus faibles possibles.

### *3) Catabolisme des anesthésiques locaux à fonction ester (30, 36).*

Le catabolisme des esters a lieu dans le plasma. Ils sont hydrolysés par la voie des pseudo-cholinestérases libérant de l'acide para amino-benzoïque et du diéthylaminoéthanol (33). Leur clearance est extrêmement rapide ce qui a conduit à dire que ces agents étaient très sûrs. Cependant tout déficit acquis (MESTINON<sup>R</sup>) ou génétique en cholinestérases entraîne une augmentation considérable de la demi-vie du produit, pouvant conduire à des accidents en raison de leur toxicité intrinsèque importante. D'ailleurs, d'après le VIDAL, l'utilisation de prostigmine est une contre-indication à l'utilisation de la procaïne.

### *4) Conclusion : Modulation de l'activité anesthésique locale (15, 28).*

De toutes ces notions on peut retenir trois caractéristiques :

\* Le délais d'action semble dépendre de la quantité de formes non ionisées au contact de la fibre nerveuse puisqu'il s'agit de la forme qui diffuse à travers les membranes. Pour un PH fixe cette dissociation dépend donc du Pka spécifique de chaque produit utilisé.

\* La puissance du blocage de la dépolarisation de la fibre nerveuse semble elle dépendre de la liposolubilité du produit et de la quantité de formes ionisées disponible au niveau du canal sodique.

\* La durée d'action semble dépendre:

- De la quantité de réserve représentée par la forme liée aux protéines.
- De la vitesse du catabolisme.

### C) DIFFERENTS MODES D'ADMINISTRATION DES ANESTHESIQUES LOCAUX (28, 39).

#### 1) *Anesthésie de surface.*

Par application topique de l'anesthésique local par badigeonnage, par pulvérisation, utilisé notamment en petite chirurgie cutanée, lors d'endoscopies, lors de biopsies.

#### 2) *Anesthésie locale par infiltration.*

Notamment infiltrations intra dermiques, gingivales, péri articulaires, intra articulaires.

#### 3) *Anesthésie loco-régionale:*

- a) Par bloc nerveux: Le but étant d'introduire l'anesthésique local le plus près possible d'un tronc nerveux principal.
- b) Par rachianesthésie. On différencie:
  - L'analgésie rachidienne = anesthésie sous arachnoïdienne = anesthésie intrathécale où le produit est introduit dans le liquide céphalo rachidien.
  - L'analgésie périurale = extradurale = épidurale où l'injection du produit se fait dans l'espace compris entre la dure-mère et les parois du canal rachidien. Anesthésie utilisée dans les interventions abdominales basses sous-mésocoliques,



pelviennes, périnéales, des membres inférieurs ou lors d'accouchements.

**RECAPITULATIF DES ANESTHESIQUES LOCAUX D'APRES LE VIDAL.**

ANESTHESIQUES LOCAUX A FONCTION ESTER

Médicaments contenant :

- de la procaïne :
- ANTISEPTIQUE CALMANTE<sup>R</sup>
  - OTYLOL<sup>R</sup>
  - PROCAÏNE BIOSTABLEX<sup>R</sup> (contient des sulfites)
  - PROCAÏNE LAVOISIER<sup>R</sup> 1% (contient des sulfites)
  - PROCAÏNE LAVOISIER<sup>R</sup> 2% (contient des sulfites)

- de la tetracaïne :
- AMYGDALOSPRAY<sup>R</sup> (contient un paraben)
  - CANTALENE<sup>R</sup>
  - BRONCORINOL<sup>R</sup> maux de gorge
  - DRILL<sup>R</sup>
  - ELUDRIL<sup>R</sup>
  - HEXOMEDINE COLLUTOIRE<sup>R</sup>
  - LYSOFON<sup>R</sup> comprimés
  - OROMEDINE<sup>R</sup>
  - OROSEPTOL<sup>R</sup>
  - OTYLOL<sup>R</sup>
  - PHARYNGINE<sup>R</sup>
  - SOLUTRICINE TETRACAÏNE<sup>R</sup>
  - TYRCINE<sup>R</sup> (contient un paraben)
  - VOCADYS<sup>R</sup>

de la benzocaïne : - ANTI - HEMORROÏDAIRE CASSENE<sup>R</sup> suppositoires  
- SEDORROÏDE<sup>R</sup>  
- SPASMAVERINE<sup>R</sup>

de la butacaïne : - BAL<sup>R</sup> (contient un paraben)  
- RELAXODDI<sup>R</sup>  
- RHINAMIDE<sup>R</sup> (contient un paraben)

de l'oxybuprocaïne :  
- CEBESINE<sup>R</sup>  
- NOVESINE<sup>R</sup>

de la parétoxycaïne :  
- MAXICAÏNE<sup>R</sup>

ANESTHESIQUES LOCAUX A FONCTION AMIDE

Médicaments contenant :

- de la lidocaïne :
- CHLORHYDRATE DE LIDOCAÏNE BRUNEAU<sup>R</sup>
  - APACEF<sup>R</sup> IM
  - CEFACIDAL<sup>R</sup> IM
  - CEFALOBJECT<sup>R</sup> IM
  - CEPHAZOLINE<sup>R</sup> PANPHARMA IM
  - CEFIZOX<sup>R</sup> 1g IM
  - CIRKAN<sup>R</sup> à la prednacinolone
  - CLAFORAN<sup>R</sup> 1g IM
  - CODOTUSSYL<sup>R</sup> maux de gorge
  - COLLUDOL<sup>R</sup>
  - DERMACHROME<sup>R</sup>
  - DERMOCALM<sup>R</sup> (contient un paraben)
  - EMLA<sup>R</sup>
  - GARGYL<sup>R</sup>
  - HUMEX FOURNIER<sup>R</sup> collutoire
  - KEFZOL<sup>R</sup> IM
  - MEFOXIN<sup>R</sup> IM
  - MESOCAÏNE<sup>R</sup>
  - NAMBACINE<sup>R</sup> collutoire
  - ONCTOSE<sup>R</sup>
  - OSMOGEL<sup>R</sup> (contient un paraben)

- OTIPAX<sup>R</sup> (contient des sulfites)
- OTORALGYL<sup>R</sup>
- PANOTILE<sup>R</sup>
- PANSPORINE<sup>R</sup> 1g IM
- PHENYLBUTASONE LIGNOCAÏNE MONOT<sup>R</sup>
- PRESSICAÏNE<sup>R</sup> A
- PRESSICAÏNE<sup>R</sup> adrénalinée (contient des sulfites)
- PYOCEFAL<sup>R</sup> 1g IM
- ROCEPHINE IM
- STREPSILSPRAY<sup>R</sup> lidocaïne
- TERRAMYCINE<sup>R</sup> (contient des sulfites)
- TIENAM<sup>R</sup> IM
- TITANOREÏNE<sup>R</sup> pommade (contient un paraben)
- TRAUMALGYL<sup>R</sup>
- VOCADYS<sup>R</sup>
- XYLOCAÏNE<sup>R</sup> adrénaline (contient des sulfites)
- XYLOCAÏNE<sup>R</sup> naphthazoline (contient un paraben)
- XYLOCAÏNE<sup>R</sup> 5% nébuliseur (contient un paraben)
- XYLOCAÏNE<sup>R</sup> pour rachianesthésie
- XYLOCAÏNE<sup>R</sup> visqueuse (contient un paraben)
- XYLOCAÏNE GEL<sup>R</sup>
- XYLOCAÏNE<sup>R</sup> solution 0,5%
- XYLOCAÏNE<sup>R</sup> solution 1%
- XYLOCAÏNE<sup>R</sup> solution 2%
- XYLOCAÏNE<sup>R</sup> 5% (contient un paraben)
- XYLOCARD<sup>R</sup>

de la prilocaïne : - EMLA<sup>R</sup> crème ou patch

de la cinchocaïne : - ANTI HEMORROÏDAIRE CASSENNE<sup>R</sup> pommade  
- DELIPROCT<sup>R</sup>  
- ULTRAPROCT<sup>R</sup>

de l'étidocaïne : - DURANEST<sup>R</sup>  
- DURANEST<sup>R</sup> adrénaline (contient des sulfites)

de la bupivacaïne : - MARCAÏNE<sup>R</sup>  
- MARCAÏNE<sup>R</sup> rachianesthésie  
- MARCAÏNE<sup>R</sup> adrénaline (contient des sulfites)

de l'articaïne : - ALPHACAÏNE-N<sup>R</sup> (contient des sulfites)  
- ALPHACAÏNE SP<sup>R</sup> (contient des sulfites)

**III LES REACTIONS TOXIQUES AUX**  
**ANESTHESIQUES LOCAUX ET LES REACTIONS**  
**SANS RAPPORT AVEC LES PRODUITS UTILISES.**



A) LES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INDUIRE DES REACTIONS TOXIQUES (35).

En réalité ce sont ceux qui sont susceptibles de faire augmenter la concentration plasmatique du produit. On peut ainsi noter:

- L'utilisation d'une mauvaise dose ou d'un produit trop concentré.
- Une répétition trop rapide des injections.
- Un passage systémique rapide par effraction vasculaire (d'autant plus facile que le tissu est inflammatoire et bénéficie donc d'une certaine vasodilatation).
- Un catabolisme réduit par atteinte hépatique pour les anesthésiques locaux à fonction amide, ou par atteinte des cholinestérases pour les anesthésiques locaux à fonction ester.
- Les interactions médicamenteuses. Il est par exemple bien établi que la cimétidine (STOMEDINE<sup>R</sup>, TAGAMET<sup>R</sup>), les bêta - bloqueurs en particulier le propanolol (AVLOCARDYL<sup>R</sup>), le métoprolol (SELOKEN<sup>R</sup>, LOPRESSOR<sup>R</sup>), le nadolol (CORGARD<sup>R</sup>) augmentent le taux plasmatique de lidocaïne par diminution du métabolisme hépatique (35).
- L'utilisation d'un vasoconstricteur associé permet de diminuer le passage systémique du produit.

B) REACTIONS SYSTEMIQUES AUX VASOCONSTRICTEURS (29, 39).

Elles sont souvent en rapport avec une mauvaise technique d'utilisation. Elles sont dues à un passage systémique rapide dû à une effraction vasculaire lors de l'inoculation du produit.

A cela s'ajoute chez certaines personnes une hyper-susceptibilité adrénérgique pouvant majorer la symptomatologie.

L'effet sympathico mimétique conduit à : (29)

- \* Une sensation de malaise.
- \* Des palpitations.
- \* Une tachycardie.
- \* Une hypersudation.
- \* Des céphalées.
- \* Une élévation des chiffres tensionnels.
- \* Des tremblements.

Ces réactions sont transitoires et on ne retrouve pas dans la littérature de décès en rapport avec l'utilisation de vasoconstricteurs dans des solutions d'anesthésiques locaux.

Remarque : A côté de cette réaction systémique "adrénaline like", il ne faut pas omettre la possibilité d'infarctus tissulaire en cas d'utilisation d'une solution adrénalinée au niveau des extrémités ayant une vascularisation de type terminale. Dans ce cadre là, d'après le VIDAL rien n'est précisé concernant les patients porteurs de syndrome de RAYNAUD ou prenant des dérivés de l'ergot de seigle.

Concernant les effets indésirables des solutions adrénalinées, on voit ici toute l'importance de la prévention et la nécessité de respecter les contre-indications des produits ayant une activité sympathomimétique :

- Voie intra-vasculaire.
- Insuffisance coronaire.
- Antécédents de troubles du rythme ventriculaire.
- Hypertension artérielle sévère.
- Cardiomyopathie obstructive.
- Hyperthyroïdie.
- Anesthésie par infiltration au niveau des extrémités.

### C) REACTIONS TOXIQUES A L'ANESTHESIQUE UTILISE (11, 17, 35, 39).

Les réactions toxiques sont directement en relation avec une augmentation du taux plasmatique de l'anesthésique local. De plus, il semble que la notion de toxicité soit également en rapport avec la puissance de l'anesthésique utilisé (17).

Longtemps on a pensé que les réactions neurosensorielles précédaient les réactions cardiovasculaires et étaient proportionnelles au taux plasmatique des anesthésiques locaux. Cette notion a été remise en cause en 1979 par ALBRIGHT puis réactualisée en 1993 avec dans la bibliographie la survenue de plusieurs décès d'origine cardiotoxique par collapsus, troubles de la conduction ou troubles du rythme suite à l'injection de bupivacaïne et d'étidocaïne (11, 17). Cette cardiotoxicité s'accompagnait et même précédait les troubles neurologiques qui ne jouaient plus ainsi leur rôle de sonnette d'alarme (17).

De cette remarque on peut déduire qu'il est probable que certaines manifestations cardiovasculaires soient le reflet d'une action des anesthésiques locaux sur les centres régulateurs du tronc cérébral et de la moelle épinière.

Nous allons maintenant étudier de façon successive les réactions toxiques neurologiques et cardiovasculaires.

*1) Les réactions neurologiques aux anesthésiques locaux (17, 35, 39).*

Tout d'abord il convient d'insister sur la notion de toxicité qui est toujours en relation avec une concentration plasmatique excessive du produit. Globalement, les anesthésiques locaux du fait de la faible taille de leurs molécules franchissent aisément la barrière hémato - méningée. Les différentes études semblent converger vers un effet triphasique, dose dépendant, de la toxicité des anesthésiques locaux. D'abord action anticonvulsivante puis stimulante et enfin dépressive.

- a) Aux doses thérapeutiques les anesthésiques locaux semblent avoir une action anticonvulsivante.
- b) Aux doses toxiques surviennent les signes neurologiques d'intoxication. La toxicité centrale est directement corrélée à la puissance de l'anesthésique local, plus celle-ci est grande moins élevés seront les taux nécessaires pour générer un accident.

On peut noter par puissance décroissante la bupivacaïne, l'étidocaïne et enfin la lidocaïne.

On peut illustrer cette remarque grâce au tableau de SCOTT (17).

Dénomination commune internationale	Nom de spécialité	Puissance anesthésique relative	Dose convulsivante chez l'homme en mg/kg
procaïne	NOVOCAÏNE <sup>R</sup>	1	19,2
lidocaïne	XYLOCAÏNE <sup>R</sup>	2	4 à 6,9
mépivacaïne	CARBOCAÏNE <sup>R</sup>	2	9,8
prilocaine	CITANEST <sup>R</sup>	2	>6
étidocaïne	DURANEST <sup>R</sup>	6	3,4
bupivacaïne	MARCAÏNE <sup>R</sup>	8	1,6
tétracaïne	PONTOCAÏNE <sup>R</sup>	8	2,5

FIGURE 7 : PUISSANCE ET TOXICITE COMPARATIVE DES ANESTHESIQUES LOCAUX D'APRES SCOTT (17).

On voit ici une parfaite relation entre puissance du produit et dose convulsivante, la convulsion étant un des signes d'intoxication.

Cliniquement les premiers signes d'intoxication sont des manifestations neurosensorielles, paresthésies péribuccales, bourdonnements d'oreille, vertiges, troubles de l'accommodation, diplopie, logorrhée, désorientation, goût métallique, confusion. Puis à des taux sanguins plus élevés surviennent dysarthrie, tremblements, trémulations de la face et des extrémités. Puis peut apparaître une crise convulsive tonico-clonique généralisée. Cette phase peut être suivie d'une phase d'inhibition caractérisée par un tracé électroencéphalographique plat et un ralentissement de la fréquence respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt.

Il faut noter ici le cas d'un arrêt respiratoire quelques minutes après l'injection rétrobulbaire de bupivacaïne avant une intervention ophtalmologique, sans signes neurologiques prémonitoires, sans oedème, sans bronchospasme. Ce cas pouvant être en relation avec une injection intravasculaire et remettant en cause la chronologie des événements toxiques. Malheureusement nous n'avons pas ici les dosages biologiques de l'anesthésique local utilisé (36).

Toutefois dans les recommandations du VIDAL, pour de nombreux anesthésiques locaux, on retrouve la notion de troubles neurologiques dose-dépendants.

Ainsi en pratique il convient de proscrire les injections intravasculaires, tous les surdosages, de surveiller le patient pour dépister le moindre signe d'intoxication.

En cas de survenue de signes neurologiques, il convient de stopper de façon immédiate l'injection d'anesthésique, de réaliser un traitement symptomatique allant de l'anticomitial à l'intubation et à la ventilation assistée sous oxygène.

## *2) Manifestations toxiques cardio-vasculaires des anesthésiques locaux (11, 17, 35).*

Toujours selon le même schéma les réactions cardio-vasculaires sont dues à un surdosage absolu ou relatif de l'anesthésique local.

Nous avons déjà vu que contrairement à certaines idées reçues les réactions neurologiques ne précèdent pas forcément les réactions cardio-vasculaires, en particulier pour les molécules les plus "cardiotoxiques" par exemple la bupivacaïne.

Il semble que la cardiotoxicité des produits soit en relation avec l'importance et la durée du blocage des canaux sodiques mais également avec la liposolubilité des produits (17).

La cardiotoxicité des produits anesthésiques locaux s'exprime par :

\* Des altérations électriques à l'origine de troubles de la conduction et de dysrythmies ventriculaires.

\* Un effet inotrope et dromotrope négatifs responsables de collapsus cardio-vasculaires.

La thérapeutique de ces réactions fait appel à la réanimation cardiaque en particulier à l'adrénaline IV et au massage cardiaque externe.

En cas de trouble du rythme ventriculaire mal toléré le choc électrique est indiqué, par contre après avoir interrogé des cardiologues l'utilisation de XYLOCAÏNE<sup>R</sup> à la seringue électrique ne semble pas indiquée et d'après la bibliographie son utilisation ne semble absolument pas validée lors de troubles du rythme induits par une dose toxique de lidocaïne (11).

#### D) REACTIONS SANS RAPPORT AVEC LES PRODUITS UTILISES.

On peut provoquer une compression nerveuse par hématome notamment pour les péridurales.

Comme pour toute injection on peut se trouver confronté à un problème infectieux.

A noter le malaise vagal pouvant être en relation avec une mauvaise mise en condition du patient. Ce type de malaise est très fréquent et survient sur un terrain émotif. Après des prodromes comportant pâleur, transpiration, sensations d'étourdissement, flou visuel, sensations de chaud et froid, bâillements, survient une brève perte de connaissance avec hypotension artérielle, pupilles dilatées, bradycardie. Toute cette symptomatologie disparaît lorsque le patient s'allonge, jambes surélevées.

Il convient de rajouter ici la crise de spasmophilie ou syndrome d'hyperventilation où le tableau associe malaise, crampes, fourmillements des extrémités, sensation de boule dans la gorge, d'oppression thoracique sans modification ECG, sans bradypnée inspiratoire, sans oedème laryngé, sans bronchospasme, un signe de Chvostek positif.

Il faut noter que la plupart du temps on retrouve un terrain anxieux et des épisodes identiques dans d'autres circonstances.

Pour terminer, il existe des dermites d'irritation et de contact liées aux patchs et non au principe actif (49).

#### E) CONCLUSION SUR LES RISQUES TOXIQUES.

Les réactions les plus graves sont les troubles du rythme cardiaque.

Les produits les plus dangereux sont ceux ayant la plus forte puissance (tétracaïne, bupivacaïne) (17).

Les accidents les plus fréquents restant cependant les malaises vaso-vagaux.



***IV LES REACTIONS ALLERGIQUES.***

A) GENERALITES (6, 7, 10, 38, 42).

Tout être vivant est conçu de façon à reconnaître le "soi" et le "non soi" ( appelé antigène ).

Face au "soi" l'organisme se doit de le tolérer. A noter que les maladies auto-immunes entrent dans le cadre d'une réponse immunologique anormale face au "soi".

Face à l'antigène la réponse immunologique s'applique à éliminer cet antigène et peut être de deux types:

- Réponse immunologique de type humorale.
- Réponse immunologique de type cellulaire.

Toute réaction immunologique exagérée peut entrer dans le cadre de l'allergie.

Le terme d'allergie désignait à l'origine toute modification de la réponse immunologique.

Aujourd'hui ce terme est utilisé seulement comme synonyme d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie et s'applique à la réponse immunologique humorale précoce, exagérée, liée à la présence d'immunoglobulines de type E.

L'atopie est la prédisposition génétique à développer des réactions allergiques.

Les réactions immunologiques exagérées entrent donc dans le cadre des réactions allergiques aux anesthésiques locaux.

Depuis GELL et COOMBS en 1968, on considère qu'il existe quatre types de réactions allergiques que l'on peut schématiser de la façon suivante :

Réaction immunitaire de type I ou réaction anaphylactique	Réaction de type II ou cytotoxicité	Réaction de type III ou réaction semi retardée	Réaction de type IV ou hypersensibilité retardée
réaction à médiation humorale	réaction à médiation humorale	réaction à médiation humorale	réaction à médiation cellulaire
élément essentiel : Ig E	éléments essentiels : Ig G et complément	éléments essentiels : Ig G et complément	élément essentiel : lymphocyte
exemple : asthme	anémie hémolytique	maladie sérique	eczéma de contact

FIGURE 8 : CLASSIFICATION DE GELL ET COOMBS.

1) *Hypersensibilité immédiate de type I à médiation humorale (6, 7, 10, 38, 42).*

L'allergie de type I est la plus fréquente et est celle qui nous intéresse dans le cadre de cet exposé.

L'anaphylaxie a été décrite par RICHET et PORTIER en 1902 comme une réaction paradoxale déclenchée par la ré-exposition d'un organisme immunisé à un antigène précédemment bien toléré cliniquement.

Ce type de réaction d'hypersensibilité est caractérisé par la survenue rapide de troubles déclenchés par la décharge de médiateurs chimiotactiques et vaso-actifs.

C'est l'hypersensibilité immédiate à médiation humorale, c'est à dire avec anticorps circulants longtemps appelés réagines.

Ces réagines sont transmissibles par le sérum comme l'ont montré PRAUSNITZ et KUSTNER en 1931.

Mais ce n'est qu'en 1967 qu'ISHIZAKA aux Etats-Unis et JOHANSSON et BENNICH en Suède découvrent que ces anticorps en rapport avec l'allergie sont des immunoglobulines qu'ils appellent Ig E.

Nous allons essayer de voir plus en détail les différentes étapes de l'hypersensibilité de type I.

On peut considérer qu'il existe une réponse primaire lors du premier contact avec l'allergène et une phase secondaire aboutissant à la réaction allergique proprement dite.

#### a) La réponse primaire.

On pourrait également appeler cette phase la phase sensibilisante.

Il semble que dans un premier temps, après introduction de l'allergène, celui-ci soit présenté à la surface de certaines cellules appelées " cellules présentatrices de l'antigène ".

Ce rôle jusqu'à présent semblait dévolu aux seuls macrophages, mais de nombreuses autres cellules jouent ce rôle notamment les cellules dendritiques que l'on trouve en particulier au niveau des poumons, de la peau et des muqueuses.

Puis il existerait une interaction entre cellules présentatrices de l'antigène, lymphocytes T et l'antigène.

Cette interaction ferait intervenir une molécule de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, un fragment de l'allergène et le récepteur la cellule T qui se trouve en général sur une cellule T auxiliaire ( CD 4 ).

On aurait ainsi schématiquement :

CPA = cellule présentatrice de l'antigène.

LT<sub>CD4</sub> = lymphocyte T auxiliaire CD4.

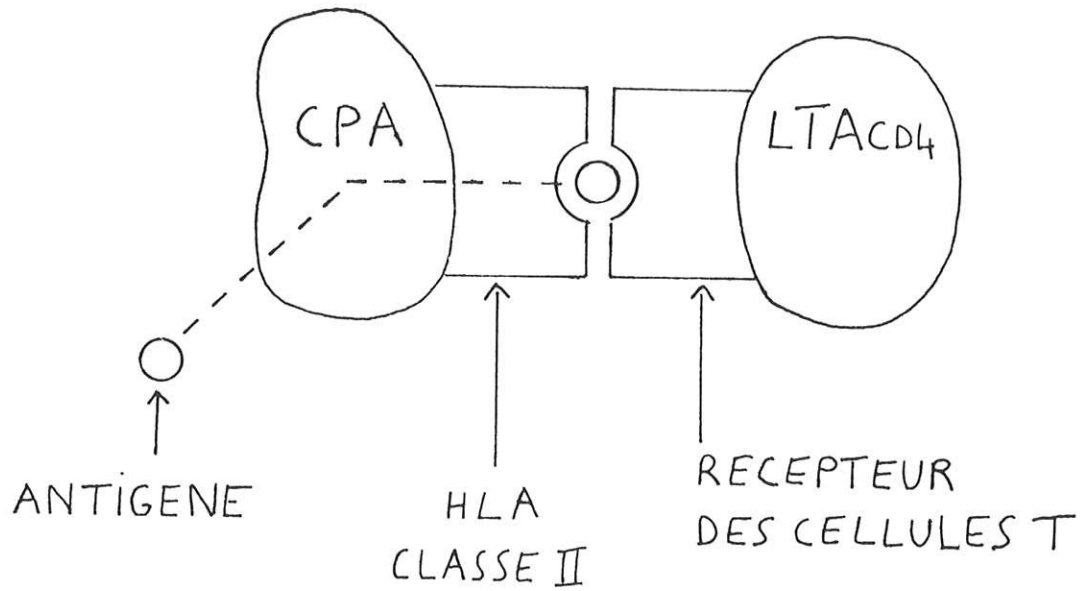


FIGURE 9 : ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T (38).

Une fois ces lymphocytes T activés il se produit une commutation conduisant à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'Ig E spécifiques de l'antigène considéré.

Mais il existe bien un phénomène de régulation de la synthèse d'Ig E .

Il apparaît désormais bien établi que les cytokines et en particulier l'interleukine 4 (IL 4) et l'interféron gamma (IFN gamma) joueraient ce rôle.

L'IL 4 jouerait un rôle stimulant et l'IFN gamma un rôle inhibiteur.

L'action de l'IL 4 serait renforcée par d'autres interleukines : IL 3, IL 5, IL 13.

Schématiquement pour cette phase sensibilisante on pourrait avoir :

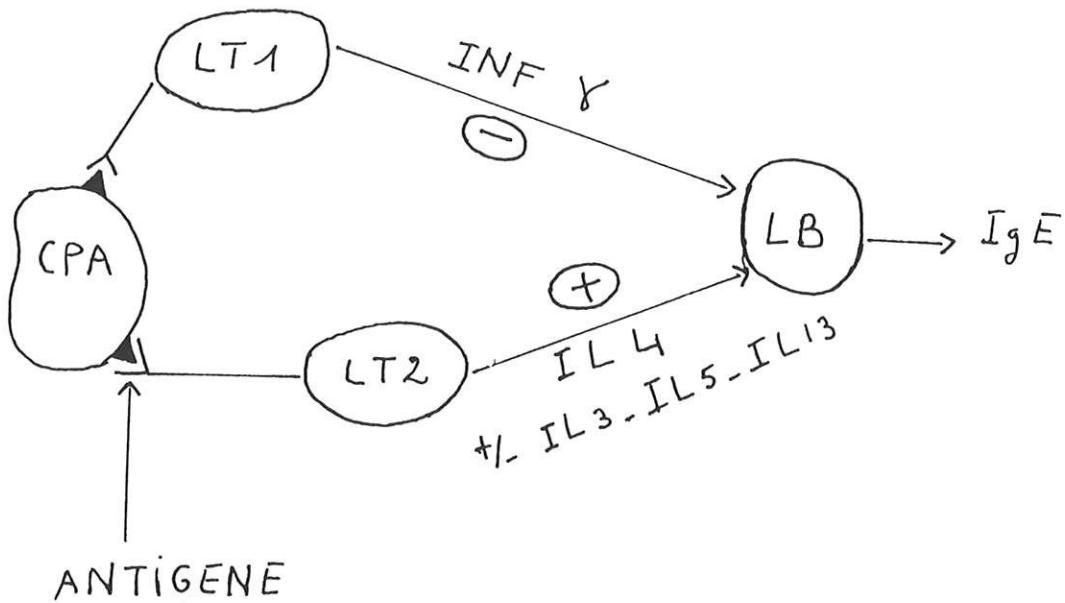


FIGURE 10 : MODULATION DE LA SECRETION D'Ig E (7, 38).

Chez l'allergique il semblerait qu'il existe un déséquilibre entre ces facteurs de régulation.

b) La réponse secondaire.

Cette phase a lieu lors de la réintroduction de l'allergène spécifique de l'Ig E ayant été sécrétée par le plasmocyte. Ces Ig E ayant été préalablement intégrées dans la membrane cellulaire d'un grand nombre de cellules dites "effectrices" de la réaction allergique.

i) Les cellules effectrices et les médiateurs chimiques de la réaction allergique (7, 13, 38, 42).

Parmi les cellules on trouve essentiellement:

- Les mastocytes
- Les basophiles
- Les eosinophiles
- Les plaquettes

> Les mastocytes et les basophiles (les mastocytes étant les équivalents des basophiles au niveau des tissus). Ces cellules expriment à leur surface l'Ig E issue de la phase de sensibilisation. Ainsi si vis à vis d'un allergène un sujet synthétise des Ig E, celles-ci vont sensibiliser des cellules cibles mastocytes ou basophiles en se fixant sur leur membrane. Si l'allergène est administré à nouveau il peut s'unir aux anticorps fixés sur la membrane des mastocytes ou basophiles créant un pont d'union entre eux. L'antigène devra au moins être divalent, c'est à dire capable d'unir deux Ig E pour déclencher une dégranulation. Les haptènes monovalents sont incapables de déclencher seuls une telle réaction.

On pourrait schématiser cette relation de la façon suivante :

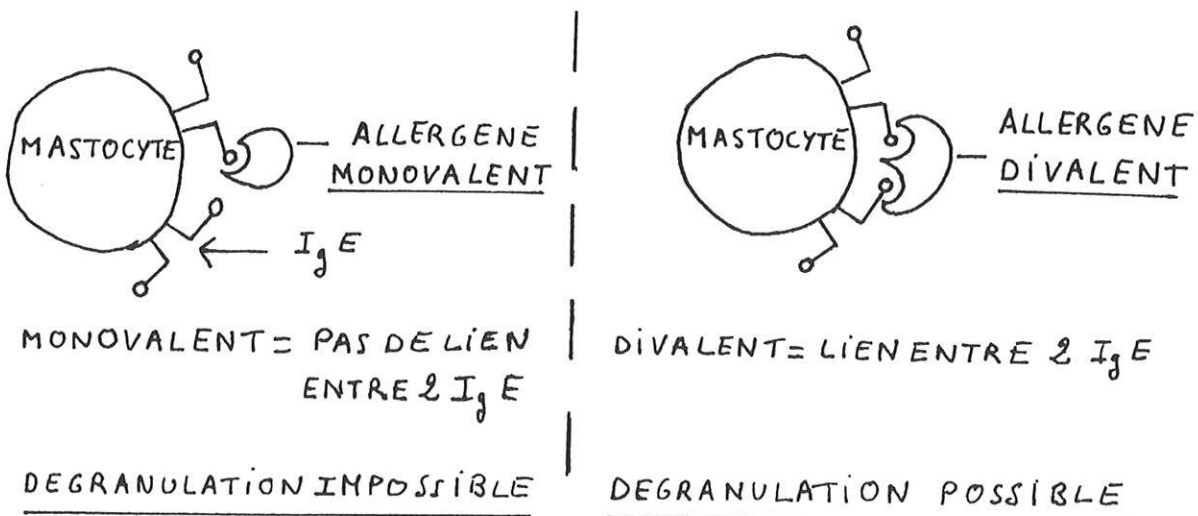


FIGURE 11 : ACTIVATION MASTOCYTAIRE.

Cette réaction correspond à une dégranulation des mastocytes et basophiles.

Dans les cellules existent en effet des granulations métachromatiques contenant des médiateurs chimiques préformés et néoformés de l'allergie.

Les médiateurs préformés :

° L'histamine: C'est le médiateur chimique le plus ancien et le plus connu. Il est synthétisé à partir de l'histidine. L'histamine est responsable de la réaction allergique immédiate. Elle est dosable dans le sang mais aussi les tissus, les sécrétions nasales lacrymales et même dans le liquide de lavage alvéolaire bien qu'il n'y ait aucun intérêt (7,10). Elle entraîne une contraction des muscles lisses et en particulier des bronches, une vasodilatation des artères de faible calibre, des artéioles, des capillaires, une hypersécrétion de mucus, un œdème, une augmentation de la perméabilité capillaire.

Son introduction au niveau de la peau par PRICK test réalise la triade de LEWIS avec au point d'injection apparition d'une papule, d'un érythème plus ou moins étendu, d'un prurit ; ceci servant de témoin positif.

° Les enzymes protéolytiques dont les plus connues sont la tryptase, la bêta glycuronidase, la superoxyde dismutase, l'aryl sulfatase, concourant à la réaction inflammatoire. La tryptase est intéressante car elle est spécifiquement mastocytaire. Son taux sanguin chez le sujet normal est inférieur à 1 ng/ml. Ce taux chez un sujet ayant fait une réaction anaphylactique est supérieur à 5 ng/ml. Il est maximum une heure après l'accident et décroît plus lentement que l'histamine (30).



° Les protéoglycanes sont liés à l'histamine et aux amines protéolytiques. Ils sont responsables de la structure cristalline des granules.

Les médiateurs néoformés :

° Ce sont essentiellement des dérivés lipidiques : prostaglandines, leucotriènes, paf aceter. Leur origine est l'acide arachidonique de la membrane cellulaire qui est métabolisé suivant deux voies différentes :

- 1) L'acide arachidonique métabolisé par la voie des cyclo-oxygénases aboutit à la formation et à la libération de thromboxane A2 et de prostaglandines, en particulier les prostaglandines D2, substance broncho-constrictrice et pro-inflammatoire sécrétée uniquement par les mastocytes.
- 2) L'acide arachidonique métabolisé par la voie des lipo-oxygénases aboutit à la formation de leucotriènes. Leucotriènes C4 qui se dissocient en leucotriènes D4 et E4.

L'ensemble de ces leucotriènes C4 D4 et E4 constituant l'ancienne SRSA (slow reactive substance of anaphylaxis) broncho-constrictrice, constrictrice des muscles intestinaux, altérant la perméabilité vasculaire et beaucoup plus puissante que l'histamine.

° Les cytokines : On a noté que les mastocytes et à un moindre degré les basophiles libèrent de l'interleukine 4 (Il 4) qui joue un rôle stimulant sur la sécrétion des Ig E par les plasmocytes et un rôle sur la prolifération des mastocytes.

> Les éosinophiles : (7,10) Les éosinophiles circulant représentent moins de 1% des éosinophiles de l'organisme, on les trouvent donc essentiellement dans les tissus. Chez le sujet sain les éosinophiles circulant sont de 50 à 300/mm<sup>3</sup>. On sait depuis longtemps le rôle qu'ils jouent dans la lutte contre les parasites. Depuis une dizaine d'années on connaît mieux leur rôle dans la réaction allergique, notamment dans l'asthme et les rhinites, grâce à une meilleure connaissance des médiateurs contenus dans leurs granules, des substances pro-inflammatoires libérées au cours de la réaction allergique, et de la synthèse de cytokines intervenant dans l'amplification des phénomènes inflammatoires. Les différents médiateurs proviennent soit de granules préformés, soit ce sont des médiateurs néoformés.

° Les granules des éosinophiles sont riches en protéines basiques qui ont une action cytolytique puissante. La plus importante est la MBP (major basic protein) qui représente environ 30% des protéines granulaires. Elles ont une action particulièrement toxique pour l'épithélium trachéal, intestinal et pour l'épiderme. Les autres protéines sont l'EPO (eosinophyl peroxydase), l'ECP (eosinophyl cationic protein), l'EDN (eosinophyl derived neurotoxin). L'EPO a un certain tropisme pour les cellules broncho-pulmonaires. L'ECP a une activité sur les cellules cardiaques. Son dosage est possible. L'EDN est neurotoxique.

° Les médiateurs néoformés sont également représentés comme pour les mastocytes par les prostaglandines et les leucotriènes. Ce qui est connu depuis quelques années seulement, c'est la libération par les éosinophiles de cytokines dont les interleukines 1, 6 et 8 mais surtout 3 et 5 qui agissent ici de façon autocrine, c'est à dire que ces interleukines agissent sur les éosinophiles eux même en les "auto-activant".

> Les plaquettes : ce sont des cellules discoïdes dépourvues de noyau, issues des mégacariocytes de la moelle osseuse. On en dénombre de 150 à 400 000/mm<sup>3</sup> de sang. Leur rôle est bien connu dans l'hémostase mais on a décelé il y a quelques années un rôle dans la réaction allergique avec la présence sur la membrane cellulaire de récepteurs de faible affinité pour les Ig E.

Leur activation entraînant la libération de médiateurs chimiques.

° Les médiateurs préformés contenus dans les granules. Ce sont surtout des amines vaso-actives telles que la 5 hydroxytryptamine (5 HT) et la sérotonine dont le rôle est connu dans l'augmentation de la perméabilité capillaire et dans la réponse inflammatoire. On trouve également de l'adénosine qui est un facteur de bronchoconstriction. Le PF 4 est un facteur qui stimule les basophiles à libérer l'histamine, qui est chimiotactique pour les éosinophiles. Ce PF 4 accroît également l'expression des récepteurs pour les Ig E et est responsable d'hyper-réactivité des voies aériennes.

° Les médiateurs néoformés sont une nouvelle fois dérivés de l'acide arachidonique aboutissant aux leucotriènes et prostaglandines.

## *2 ) Hypersensibilité de type II (7, 13, 38, 42).*

C'est une réaction à médiation humorale faisant donc intervenir des anticorps circulants.

Comparativement à l'hypersensibilité de type I, les anticorps sont cette fois-ci de type Ig G ou Ig M.

Cette réaction fait également intervenir le complément, qui est mis en jeu dans le déterminisme des lésions cellulaires, aboutissant à la lyse cellulaire également appelé cytotoxicité.

Le mécanisme est le suivant :

Soit les anticorps se fixent sur leur allergène spécifique préalablement fixé à la surface d'une cellule, soit le complexe antigène-anticorps se forme dans la circulation puis se fixe secondairement à la surface de la cellule cible.

Cette fixation sera alors suivie d'une action lytique s'exerçant sur la paroi cellulaire soit par les anticorps eux même soit suite à la fixation du complément et à son activation.

Les manifestations cliniques observées au cours des allergies de type cytotoxique sont des anémies hémolytiques, des thrombopénies, des leucopénies.

Il faut noter que l'on ne retrouve pas dans la littérature de phénomènes cytotoxiques avec les anesthésiques locaux.

### *3) Réaction allergique de type III (7, 10, 38, 42).*

Dans ce type d'hypersensibilité à médiation humorale, les anticorps de type Ig G vont réagir avec leur antigène spécifique, formant des complexes immuns qui se fixent dans les parois vasculaires et dans les glomérules rénaux.

Ces complexes activent le complément qui attire les polynucléaires neutrophiles.

Ces derniers vont libérer in situ des facteurs lysosomiaux : protéases, substances inflammatoires, facteurs pyrogènes. Des dépôts fibrinoïdes et des thromboses se forment dans les vaisseaux.

C'est le cas de la maladie sérique, de la maladie du poumon de fermier.

Ce type d'allergie n'est pas retrouvée vis-à-vis des anesthésiques locaux.

### *4) Réaction allergique de type IV (7, 10, 38, 42).*

Cette allergie est une réaction immunologique à médiation cellulaire.

Elle ne fait pas intervenir d'anticorps circulants mais fait essentiellement intervenir les lymphocytes. Cette médiation cellulaire à été démontrée en 1942 par CHASE et LANDSTEINER en montrant que l'hypersensibilité retardée de type tuberculinique n'est pas transmise par le sérum car elle ne

dépend pas des anticorps circulants, mais est transférée par les leucocytes du sujet sensibilisé, en particulier par les lymphocytes T.

Le macrophage présente au lymphocyte T l'antigène préalablement modifié par un traitement enzymatique.

On assiste alors au développement de clones de lymphocytes T capables de reconnaître l'antigène. Lorsque ces clones le rencontreront une nouvelle fois ils seront capables de développer une réponse immunologique qui débutera en 6 à 8 heures dont le maximum sera atteint en 24 à 48 heures.

Ces lymphocytes stimulés produisent des lymphokines, glycoprotéines agissant sur l'activation des lymphocytes T et B, sur l'hématopoïèse et sur la réaction inflammatoire.

Cliniquement les réactions classiques sont les réactions tuberculiques positives et les eczémas de contact.

#### *5) Synthèse concernant les différents types d'allergie.*

Il faut savoir que dans le cadre de l'allergie aux anesthésiques locaux c'est l'hypersensibilité de type I qui nous intéresse de façon quasi exclusive et à un bien moindre degré l'allergie de type IV.

Mais cette classification des allergies n'est qu'une base de réflexion sur le plan physiopathologique et malheureusement bien souvent, en pratique, il semble exister une intrication entre réactions de type I et IV (33).

#### *6) Les manifestations cliniques les plus fréquentes.*

##### a) Le choc anaphylactique.

C'est une urgence médicale.

Le grand choc anaphylactique se caractérise par trois critères comme l'a souligné HALPERN :

- La soudaineté de son déclenchement.
- La précipitation des symptômes qui reflète un état grave menaçant la vie du patient.
- La réversibilité remarquable de la situation, sauf exception, sous l'effet d'une thérapeutique adéquate à base d'adrénaline, soit même de façon spontanée.

Cliniquement, le début est extrêmement brutal et a lieu dans les secondes ou les quelques minutes qui suivent l'inoculation de l'allergène.

On trouve parfois des signes prémonitoires tels qu'un prurit généralisé débutant à la paume des mains et à la plante des pieds.

Ce sont les signes circulatoires qui dominent le tableau et le pronostic.

Le patient est pâle, tachycarde, avec un pouls filant, la pression artérielle est effondrée, parfois impossible à prendre, le décès pouvant survenir en quelques minutes.

Le collapsus cardio-vasculaire est en rapport avec une vasodilatation diffuse histaminique, responsable d'une hypovolémie relative avec augmentation de la perméabilité capillaire.

A côté de cette symptomatologie cardio-vasculaire peuvent exister des signes digestifs comme des nausées ou des vomissements.

Le traitement d'urgence du collapsus anaphylactique repose sur le rétablissement d'une volémie relative correcte par l'intermédiaire de macromolécules, d'adrénaline sous-cutanée à la dose de 0,5 à 1 mg, ceci améliorant le patient en quelques minutes.

Dans les cas graves ne répondant pas à l'adrénaline sous-cutanée on peut avoir recours à l'adrénaline à la dose de 0,25 mg diluée dans 10 cc de sérum physiologique injecté en IV lente.

A côté du traitement symptomatique il faut prendre en compte l'origine allergique en utilisant dans le cadre du choc anaphylactique des corticoïdes et des antihistaminiques IV qui sont tout de même secondaires par rapport au remplissage vasculaire et à l'adrénaline.

b) L'œdème de QUINCKE et l'œdème de la glotte.

A côté du banal œdème de QUINCKE, correspondant à un œdème du visage habituellement bénin et réversible spontanément, il peut exister un œdème de la glotte entraînant une dysphonie, un accès de suffocation pouvant aller jusqu'à l'asphyxie et entraîner la mort du patient.

Le traitement d'urgence est l'injection sous-cutanée d'adrénaline de 0,5 à 1 mg.

L'adrénaline peut être administrée localement en pulvérisation.

Bien entendu on associera là aussi des corticoïdes et des antihistaminiques.

c) Le bronchospasme.

Dans le cadre d'un accident allergique aigu le bronchospasme est rarement isolé et s'accompagne souvent de manifestations cutanées de type urticaire ou d'œdème de QUINCKE.

Le traitement fait appel aux bêta 2 mimétiques et aux corticoïdes inhalés ou IV, voir à l'utilisation d'adrénaline et à l'intubation et à la ventilation assistée suivant la gravité de la symptomatologie.

d) L'urticaire.

Manifestation cutanée très différente de l'eczéma, d'apparition précoce, très fugace et sans séquelle.

C'est une affection cutanéomuqueuse papuleuse.

Elle est toujours précédée d'un prurit intense, d'une sensation de cuisson, de tension au niveau de la peau.

L'éruption de la papule se fait en quelques minutes, rose claire ou blanche, pouvant devenir érythémateuse sous l'effet du grattage.

Il faut noter que l'urticaire peut aller de quelques millimètres à l'urticaire en plaque géographique ou urticaire généralisée.

L'évolution montre un affaissement des plaques débutant par le centre.

Devant une urticaire aiguë allergique, le traitement fait essentiellement appel aux antihistaminiques.

#### e) L'eczéma.

En général l'eczéma s'annonce par un prurit puis se produit un placard érythémateux puis apparaissent des vésicules qui laissent sourdre une goutte de sérosité.

L'eczéma siège le plus souvent dans la région en contact avec l'allergène mais peut néanmoins apparaître à distance.

L'eczéma allergique fait en général intervenir un processus d'allergie retardée.

Le traitement est uniquement local avec l'utilisation de corticoïdes locaux.

### B) LES ELEMENTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES EN FAVEUR D'UNE ORIGINE ALLERGIQUE.

#### *1) Les antécédents.*

Un terrain allergique familial.

Un terrain atopique.

Un antécédent personnel d'hypersensibilité.

#### *2) La clinique.*

La chronologie des événements est très importante dans l'orientation diagnostique en sachant qu'une urticaire, qu'un bronchospasme, qu'un choc anaphylactique surviennent en général en quelques minutes.

L'eczéma, faisant en général intervenir un mécanisme d'hypersensibilité retardé, survient en plusieurs heures jusqu'à 48 ou 72 heures.



3) *Les tests cutanés sont fréquemment utilisés avec les anesthésiques locaux (15, 37, 53).*

> Les PRICK tests explorent l'allergie immédiate.

Ils consistent à déposer une goutte d'allergène sur la peau préalablement dégraissée à l'éther.

Puis on pratique une fine piqûre superficielle du derme, sans effraction cutanée, à travers la goutte d'allergène avec une bague multipointe.

De la même manière on utilise un témoin constitué d'histamine ou de phosphate de codéine avec laquelle toute personne doit réagir.

Si une personne ne réagit pas au témoin il est inutile de poursuivre plus loin les investigations.

Les PRICK tests sont réalisables en consultation.

La lecture s'effectue en quinze minutes environ.

La positivité est évaluée sur le prurit, l'apparition d'une papule, d'un érythème.

> L'IDR explore également l'allergie de type I.

Elle est utilisée si les PRICK tests sont négatifs.

Elle donne des renseignements un peu plus précis que les PRICK tests car on utilise ici des dilutions de l'allergène, on a ainsi des notions quantitatives.

Pour les PRICK comme pour les IDR une papule supérieure à 5 mm ou supérieure à la moitié du témoin est considérée comme positives.

> Les PATCH tests ou tests épicutanés explorent essentiellement l'allergie de type IV (22, 26).

Ils sont susceptibles de reproduire un eczéma expérimental sur la partie du tégument sur laquelle on aura appliqué préalablement l'allergène ou le produit suspect.

Les tests sont classiquement placés au niveau du dos.

Ils sont décollés à la 48<sup>ème</sup> heure et la lecture s'effectue 30 minutes plus tard de façon à minimiser les réactions d'irritation dues au patch. Il est courant de réaliser une seconde lecture à la 72<sup>ème</sup> heure.

L'ICDRG (international contact dermatitis research group) a retenu quatre critères pour la lecture des tests : (37)

érythème

oedème

vésicules

bulles

Un test est considéré comme négatif si la peau garde un aspect inchangé ou présente une réaction d'irritation. Un test est considéré comme positif lorsqu'il reproduit l'image à minima d'une lésion d'eczéma.

> Les tests de provocation.

C'est un moyen diagnostique visant à reproduire des symptômes de la maladie allergique par le truchement de l'introduction de l'allergène dans l'organisme par voie :

sous-cutanée (anesthésiques locaux)

respiratoire (pneumallergènes)

nasale (pneumallergènes, aspirine)

orale (aliments, médicaments).

Ils sont nécessaires lorsque la preuve de la responsabilité complète de l'allergène en cause n'a pu être faite par les données de la clinique et de l'enquête allergologique.

Ils sont utilisés soit pour prouver le rôle de la substance si la symptomatologie est minime ou bien pour prouver que la substance n'est pas en cause.

Ces tests peuvent être dangereux et doivent être réalisés sous surveillance médicale avec du matériel de réanimation à proximité.

Ils sont non recommandés lorsque la symptomatologie a été grave ou sur un terrain débilisé (personnes âgées, cardiaques).

*Les différents tests in vivo doivent être réalisés à distance d'une phase aiguë.*

*Certains médicaments peuvent négativer ces tests et donc être stoppés si cela est possible. C'est le cas pour :*

- les antihistaminiques
- les corticoïdes
- certains antibiotiques tels que les macrolides
- les neuroleptiques
- les antipaludéens

*Ils peuvent être pratiqués à tout âge sachant qu'ils sont moins fiables chez le nourrisson et le vieillard.*

#### 4) Les tests in vitro.

Il faut avant tout noter que la plupart des examens biologiques n'apportent rien de plus que l'interrogatoire et les tests cutanés.

\* L'hitaminémie et la méthyl histamine urinaire : en général, elle sont élevées chez le sujet allergique à la phase aiguë du phénomène allergique, mais elles sont fugaces et il existe de nombreuses variations ce qui lui hôte tout intérêt diagnostique (30).

\* Dosage de la tryptase : a un intérêt à la phase aiguë d'un accident allergique car c'est un médiateur spécifique des mastocytes. De plus il est moins fugace que l'histamine (30). Malheureusement nous n'avons rien trouvé dans le cadre des anesthésiques locaux.

\*Dosage de l'interleukine 6 : c'est une protéine qui stimule la différenciation des lymphocytes B pour induire la synthèse d'Ig E. Lors de réactions anaphylactoïdes son taux reste très élevé jusqu'à 48 heures de l'accident. Le dosage se fait par chémiluminescence et peut atteindre un rapport d'élévation de 1000 fois la normale. Son dosage pourrait être intéressant lors d'accidents anaphylactoïdes en complément de l'histamine et de la tryptase (47).

\* Dosage des Ig E spécifiques : (4, 15)

Ce test mesure les Ig E sériques spécifiques d'un antigène donné.

Il utilise les propriétés immunologiques des immunoglobulines.

Le principe est le suivant : l'antigène est fixé sur un support. On ajoute le sérum du patient à tester permettant aux Ig E sériques spécifiques de se fixer sur l'antigène donné. Puis on ajoute un sérum anti Ig E marqué. Le résultat est obtenu soit par des méthodes radio-immunologiques soit par des méthodes immuno-enzymatiques permettant des mesures de radioactivité, de coloration ou de luminescence.

Malheureusement dans la bibliographie nous n'avons pas retrouvé de cas où la recherche d'Ig E spécifiques se serait révélée positive, ce qui aurait du même coup permis de faire la preuve d'un mécanisme Ig E dépendant permettant de conclure à une réaction allergique de type I.

Enfin, ces dosages d'Ig E spécifiques ne semblent intéressants en allergie médicamenteuse que dans le cas des bêta-lactamines et des myorelaxants (53).

\* TDBH ou test de dégranulation des basophiles humains :

Ce test utilise les Ig E fixés sur les basophiles humains. Il consiste à mettre en présence le sang du patient, contenant les basophiles, et l'antigène à des concentrations croissantes en étudiant la dégranulation des basophiles par rapport à un témoin. En cas de dégranulation les basophiles ne prennent plus la coloration métachromatique et peuvent être identifiés puis quantifiés.

Le TDBH a été considérablement prôné dans les années 70, 80 pour le diagnostic des allergies médicamenteuses. En effet, le TDBH était considéré comme le seul test in vitro permettant le diagnostic des allergies médicamenteuses. Cet intérêt a été fortement remis en cause depuis les années 90 et ce test fut en grande partie abandonné (53) notamment en raison de difficultés techniques et de sa faible sensibilité (40).

\* Test d'histamino-libération : il s'avère peu sensible, de réalisation délicate, et à peu d'intérêt en allergie médicamenteuse (4, 40, 53).

\* Test de libération des sulfileucotriènes : ce test étudie la libération des leucotriènes par les leucocytes sanguins en présence de l'allergène en utilisant des méthodes radio-immunologiques (CAST : cellular allergen stimulation test). Les résultats semblent intéressants en allergie médicamenteuse mais ces tests n'ont pas été utilisés pour des anesthésiques locaux (53).

\* L'étude de l'activation des basophiles en cytométrie de flux, prometteuse en allergie médicamenteuse, n'a pas encore fait la preuve de sa fiabilité (35, 53). Cependant cette technique semble présenter des avantages par rapport aux autres méthodes d'analyse de l'activation des basophiles telles que l'histaminolibération et la libération des leucotriènes car c'est une méthode rapide, utilisable pour des échantillons ayant jusqu'à 24 heures de conservation et peu onéreuse.

Tous ces tests de dégranulation, de libération d'histamine ou de leucotriènes, d'activation de basophiles doivent être effectués au moins 6 à 8 semaines après l'accident aigu.

En conclusion, la biologie est très décevante pour les allergies aux anesthésiques locaux; où dans la plupart des cas le bilan est prédictif. Il faut toutefois noter que l'avenir en allergologie médicamenteuse se tourne vers les tests de libération des leucotriènes et l'activation des basophiles en cytométrie de flux.

**V LES REACTIONS AUX ANESTHESIQUES**  
**LOCAUX QUI EVOQUENT UNE ORIGINE**  
**ALLERGIQUE, REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE.**

Dans la bibliographie, sur une période d'environ dix ans on retrouve six cas de réactions à un anesthésique local susceptibles de faire intervenir un mécanisme allergique, principalement en odontologie.

Il faut donc avant tout souligner la rareté des réactions allergiques probables aux anesthésiques locaux.

Voici un petit récapitulatif des cas :

AUTEUR	CLINIQUE	PRODUITS EN CAUSE	EXAMENS COMPLEMENTAIRES	DIAGNOSTIC
Andreas J. Bircher (5)	oedème eczéma	lidocaïne	prick, IDR, patch, tests de provocation	allergie
Lemay Hélène (32)	oedème urticaire hypotension	articaïne prilocaïne	IDR	allergie
Garcia-Robaina JC.(21)	érythème	lidocaïne	prick, IDR, tests de provocation	allergie
Hardwick N. (25)	prurit érythème	lidocaïne	IDR, patch tests	allergie
Le Coz CJ. (31)	eczéma	prilocaïne lidocaïne	patch tests	allergie
Le Coz CJ. (31)	démangeaison	prilocaïne lidocaïne	patch tests	dermite irritative
Le Coz CJ. (31)	eczéma	prilocaïne lidocaïne	patch tests	dermite irritative
Steven M. Levy (34)	hypotension	lidocaïne mépivacaïne	tests cutanés test de provocation	idiosyncrasie

Douglas Jackson (13)	flush	lidocaïne	test de provocation sous cutané avec du sérum physiologique	idiopathique
Ruiz K. (43)	oedème pâleur	prilocaine	Ig E pas d'autre bilan	?
Ruiz K. (43)	douleur	prilocaine	Ig E pas d'autre examen	?
Tauberg James A. H. (48)	urticaire	lidocaïne	test de provocation	?
Ronald S. Brown (8)	urticaire	mépivacaïne	prick, IDR, test de provocation	?
Jonathan M. Hopper (26)	hypotension tachycardie bronchospasme	bupivacaïne	pas de bilan	allergie ?
Allman K. G.(1)	hypotension nausées oedème erythème	bupivacaïne	IDR	?

FIGURE 12 . RECAPITULATIF DES CAS.

A) LES CAS EN FAVEUR D'UNE ORIGINE ALLERGIQUE.

En fait dans la bibliographie nous avons retrouvé cinq cas de réaction allergique quasi certaine avec des tests cutanés positifs (5, 21, 25, 31, 32).



⇒ Le premier cas est celui décrit par les docteurs Lemay et Dorval (32).

Il s'agit d'un patient de 60 ans sans antécédent particulier.

Il a bénéficié au cours de soins dentaires d'une injection de 1,8 ml d'articaine adrénalinée et de 3 ml de prilocaïne sans vasoconstricteur. Environ 10 minutes après les soins on retrouve la notion de picotements généralisés, avec dans les minutes suivantes un oedème et un urticaire de la face. Puis, sont survenues des difficultés respiratoires, une sensation de malaise avec sur le plan hémodynamique un pouls à 40 par minute et une tension artérielle à 6/4. Vingt minutes plus tard bradycardie et tension artérielle étaient corrigés par 0,5 cc d'adrénaline à 1/1000 par voie sous-cutanée.

Le bilan allergologique effectué à distance (cinq mois) de l'événement démontrera une IDR franchement positive avec l'articaine et la prilocaïne. Cependant, le degré de dilution lors de la réaction n'est pas communiqué. De plus il n'a pas été effectué de tests avec des métabisulfites, conservateurs contenu dans l'ULTRACAÏNE<sup>R</sup>.

D'autres anesthésiques locaux ont été testés mais on ne sait pas s'ils étaient à fonction ester ou à fonction amide de manière à rechercher une allergie croisée. Cependant, ces tests se sont révélés négatifs. Ceci pouvant être utile pour une utilisation future.

Dans cette observation la chronologie des événements est bien en faveur d'une origine allergique avec une atteinte de plusieurs systèmes :

- le système respiratoire avec l'apparition d'une dyspnée,
- le système cutané - muqueux avec un érythème et un oedème de la face,
- le système cardio-vasculaire avec une bradycardie et une hypotension, bien qu'une bradycardie soit surprenante dans le cas d'un choc d'origine allergique.

Le cas aurait été beaucoup plus complexe si le patient avait présenté uniquement des manifestations cardio-vasculaires immédiatement après l'anesthésie. Il aurait alors fallu

penser à une réaction toxique sans manifestations neurologiques ainsi qu'au choc vasovagual.

Mais, en effectuant des calculs de dose :

- 1,8 ml d'ULTRACAÏNE<sup>R</sup> à 4% contient 72 mg d'articaine alors que le seuil toxique est de 7 mg/kg. On se trouve donc ici en dessous du seuil toxique.

Il faut noter que la solution contient 0,9 mg de métabisulfites utilisés comme conservateurs.

- 3 ml de CITANEST<sup>R</sup> contient 21 mg de prilocaïne alors que le seuil toxique est supérieur à 6 mg/kg. De la même manière nous sommes ici en dessous de la dose toxique.

Il faut rappeler que bien qu'étant en deçà des doses toxiques on ne peut être à l'abri d'une injection intravasculaire, cependant la clinique ne paraît pas en faveur d'un mécanisme toxique.

Rappelons que les deux IDR à l'articaine et à la prilocaïne furent franchement positives. Dans ce cas, la clinique, sa chronologie, le bilan allergologique sont tout de même largement en faveur d'un mécanisme allergique avec deux anesthésiques locaux à fonction amide.

Dans cette observation persistent trois questions :

- Existe-t-il une intolérance aux métabisulfites ?
- Les autres anesthésiques testés étaient ils à fonction amide ou ester ?
- Pourquoi y a-t-il une bradycardie ?

⇒ **Le second cas est décrit par le docteur Garcia - Robaina (21).**

Il s'agit d'un homme de 27 ans avec un asthme possible dans l'enfance ayant présenté à deux reprises une réaction érythémateuse au niveau génital et au niveau des pieds six heures après l'utilisation d'un anesthésique local de nature indéterminée pour des soins dentaires.

A distance des accidents les tests suivants furent pratiqués :

- PRICK tests avec de la lidocaïne, de la mépivacaïne et de la bupivacaïne.
- IDR avec de la lidocaïne, de la mépivacaïne et de la bupivacaïne.
- Injection sous-cutanée de lidocaïne, de mépivacaïne et de bupivacaïne.
- Injection sous-cutanée de 20 mg de lidocaïne.

Tous les tests furent négatifs sauf l'injection sous cutanée de lidocaïne qui a reproduit les mêmes lésions au bout de 4 à 6 heures..

Nous avons ici une éruption cutanée qui semble induite par la lidocaïne sans réaction croisée avec d'autres anesthésiques locaux à fonction amide. Compte tenu du délai d'apparition des symptômes n'y aurait-il pas eu intérêt à pratiquer des patch tests même si le tableau n'est pas celui d'un eczéma de contact ?

⇒ **Le troisième cas utilise des PATCH tests avec de la lidocaïne. Il est décrit par le docteur Hardwick (25).**

C'est un homme de 71 ans ayant présenté après l'utilisation de XYLOPROCT<sup>R</sup> (lidocaïne) un prurit avec un érythème de la région péri-anale.

Des PATCH tests ont été réalisés et on retrouve les réactions positives suivantes :

»XYLOPROCT<sup>R</sup> : +++

»lidocaïne 0,5% : +

»lidocaïne 1% : +++

»lidocaïne 2% : ++

Puis des IDR ont été effectuées avec différents anesthésiques locaux et avec des conservateurs. Les réactions furent positives avec la lidocaïne et la bupivacaïne. Apparemment aucun test de provocation n'a été effectué.

Ce cas montre une réaction allergique à la lidocaïne avec peut être une allergie croisée pour la bupivacaïne.

Ainsi a-t-on, peut être, le cas d'une allergie croisée pour deux anesthésiques locaux à fonction amide, ce qui serait compatible avec l'hypothèse de Leynadier selon laquelle l'allergie croisée entre lidocaïne et bupivacaïne existerait et serait le fait d'une structure aromatique méthylée commune (35). Cependant, pour d'autres auteurs les allergies croisées au sein du groupe amide n'existeraient pas (41).

⇒ **Le quatrième cas est celui décrit par Le Coz (31)**

Le patient âgé de 39 ans avait bénéficié d'une anesthésie locale par EMLA<sup>R</sup> crème lors de cathétérismes pour des séances d'hémodialyse. Il a alors développé des réactions eczématiformes au niveau de son bras.

Un patch test réalisé avec de l'EMLA<sup>R</sup> fut positif. Puis, une autre série a utilisé des patch de lidocaïne et de prilocaïne montrant un patch test positif pour la prilocaïne.

Commentaires :

- Il semble qu'il aurait été intéressant de connaître le délai d'apparition de la symptomatologie.

- L'EMLA<sup>R</sup> est bien constituée de prilocaïne et de lidocaïne.
- Ainsi cette observation est tout de même assez en faveur d'une allergie retardée de type eczéma de contact à la prilocaïne, produit constituant de l'EMLA<sup>R</sup>.

⇒ **Le dernier cas décrit une allergie retardée à la lidocaïne (5).**

Nous avons une patiente de 43 ans. Elle a bénéficié chez son dentiste d'une anesthésie locale à base de lidocaïne et a présenté 24 heures après une réaction locale oedémateuse et eczématiforme.

Les examens complémentaires les plus intéressants furent les suivants :

	<i>IDR lue à 48 heures</i>	<i>PATCH tests</i>	<i>test de provocation lu à 48 heures</i>
<i>articaïne</i>	-	-	-
<i>bupivacaïne</i>	-	+++	+
<i>lidocaïne</i>	++	+++	non réalisé
<i>mépivacaïne</i>	++	+++	non réalisé
<i>prilocaïne</i>	++	+++	non réalisé

Commentaires :

- Nous avons vu que les IDR exploraient l'allergie de type I et que les PATCH tests exploraient l'allergie de type IV. Aux vues des résultats ci-dessus, des IDR lues tardivement exploreraient-elles l'allergie de type IV ou bien dans le cas cité existe-t-il une intrication entre allergie de type I et de type IV ?
- Quoi qu'il en soit, en voyant les résultats des PATCH tests, il semble que nous soyons en présence d'une hypersensibilité retardée à la lidocaïne avec réaction croisée pour les autres anesthésiques locaux à fonction amide et avec une tolérance pour l'articaïne.

Nous venons de voir ici les très rares cas de réactions allergiques probables appuyées par des tests cutanés positifs.

## B) LES CAS DOUTEUX.

Ce qui est constant dans ces cas douteux, c'est l'absence ou la négativité des examens complémentaires.

### Sur le plan clinique :

- Dans la littérature nous avons retrouvé un cas associant un oedème et une urticaire de la face avec des tests cutanés et un test de provocation négatifs rendant ainsi le diagnostic d'allergie difficile, voir improbable (8). Il aurait peut-être été intéressant de tester les conservateurs et le latex.
- On trouve également une urticaire mais cette fois-ci généralisée (48) avec des tests de provocation sous-cutanés négatifs pour les produits utilisés et pour les conservateurs rendant ainsi le diagnostic d'allergie aux anesthésiques locaux très aléatoire. Le diagnostic retenu fut celui d'urticaire due à l'anxiété devant la survenue d'une symptomatologie identique lors de situations anxiogènes.
- Il y a également un cas dermatologique intéressant dont l'anamnèse fait évoquer un accident allergique (13). L'article met en évidence la petite place occupée par l'allergie dans les réactions aux anesthésiques locaux. Il s'agit d'une patiente de 57 ans, sans antécédents allergiques connus et sans traitement particulier, qui a présenté une réaction à la lidocaïne lors de soins dentaires.

Cette personne avait bénéficié une première fois d'une anesthésie locale une semaine auparavant, cette injection n'ayant pas donné lieu à un quelconque effet secondaire. Malheureusement nous ne connaissons pas la nature du produit utilisé. Elle a donc bénéficié une semaine plus tard de nouveaux soins dentaires avec l'utilisation de 1,8 cc de lidocaïne à 2% avec 1/100000 d'épinéphrine. L'aspiration a bien été effectuée pour éviter une injection intravasculaire.

La patiente a présenté dans les minutes suivantes une réaction érythémateuse de la tête et du cou alors qu'elle ne ressentait rien, elle a alors reçu 100 mg de diphenhydramine en quatre bolus de 25 mg permettant la régression de l'érythème en 20 minutes.

Le diagnostic de réaction allergique fut proposé sans examens complémentaires pour l'instant.

Quatre jours plus tard cette personne fut convoquée pour de nouveaux soins dentaires avec le même protocole d'anesthésie locale, trente secondes après l'administration de la solution anesthésique la même éruption est apparue avec la même intensité et fut spontanément résolutive en 15 minutes. Un prélèvement sanguin fut réalisé.

Les prélèvements furent testés par ELISA avec:

»le même lot de lidocaïne 2% avec épinéphrine 1/100000 que celui utilisé pour l'anesthésie,

»de la lidocaïne sans conservateur,

»une ampoule contenant la poudre des gants de l'opérateur.

Tous ces tests furent négatifs. Par la suite, un test fut réalisé avec le patient en lui injectant à son insu du sérum physiologique à la place de la lidocaïne, de plus l'opérateur n'était pas muni de gants pour éliminer une réaction allergique au latex.

Le patient développa la même réaction qui fut elle aussi résolutive en 20 minutes, permettant ainsi d'éliminer un problème allergique à l'anesthésique local.

Nous voyons ainsi qu'il ne faut pas tout rapporter à un phénomène allergique même si l'anamnèse nous fait évoquer le diagnostic.

- Nous pouvons également citer deux cas de douleur, d'oedème et de pâleur locale immédiatement après l'utilisation de prilocaïne (43). Ils soulignent l'absence d'injection intravasculaire. Les seuls examens à notre disposition sont un dosage des Ig E totales, ce qui n'apporte rien au diagnostic. Il aurait été intéressant de savoir si de l'adrénaline avait été utilisée, nous aurions alors pu penser à une réaction aux vasoconstricteurs. Enfin, l'absence de test allergologique laisse planer le doute sur un mécanisme d'hypersensibilité.

- Deux cas de démangeaison et d'eczéma ont été décrits pour de l'EMLA<sup>R</sup> avec des patch tests négatifs vis à vis de la prilocaïne et de la lidocaïne qui sont les deux constituants de la crème. Le diagnostic retenu est celui de dermite d'irritation aux antiseptiques (31).

Mais ne pourrions-nous pas avoir de dermite d'irritation à d'autres produits notamment à l'EMLA<sup>R</sup> ? Enfin des patch tests négatifs permettent-ils d'éliminer totalement le diagnostic d'hypersensibilité retardée ?

- A côté de ces réactions dermatologiques, un épisode systémique avec un tableau de choc anaphylactique a été décrit par Jonathan M Hopper (26) sans pour autant faire la preuve d'une origine allergique à l'anesthésique local utilisé compte tenu de l'absence d'examens complémentaires. Il s'agit d'un patient de 58 ans, sans antécédents particuliers, ayant bénéficié d'une injection intra-articulaire de bupivacaïne et de méthylprednisolone avec dans les dix minutes suivantes l'apparition d'un bronchospasme, d'une tachycardie et d'une hypotension à 90/50 rapidement résolutive avec de la chlorphéniramine et un corticoïde IV. La symptomatologie semble ici en faveur d'une origine allergique, cependant il paraît bien difficile de conclure à une allergie à la bupivacaïne compte tenu de l'absence d'examens complémentaires. De plus, il peut s'agir d'une réaction aux corticoïdes qui, bien que rares, existent.



- Un autre cas intéressant concerne une patiente de 34 ans qui avait développé des nausées et un urticaire 25 minutes après une anesthésie péridurale avec de la bupivacaïne. Un bilan a été réalisé avant une nouvelle anesthésie. Apparemment seules des IDR à la bupivacaïne et à la lidocaïne ont été réalisées et furent négatives. La nouvelle anesthésie péridurale avec de la bupivacaïne a cette fois provoqué des nausées, un prurit puis un état de choc anaphylactoïde (1).

Devant cette observation quelques questions se posent :

- \* Une IDR négative permet-elle d'éliminer un diagnostic d'allergie ? La réponse semble négative en raison de faux négatifs (34).
  - \* Pourquoi ne pas avoir fait de test de provocation ?
  - \* Pourquoi ne pas avoir testé d'autres allergènes comme le latex, les conservateurs ?
- 
- Un dernier cas montre la place intéressante que peuvent avoir les vasoconstricteurs (34). Une patiente de 62 ans a présenté des réactions anaphylactoïdes après l'utilisation de lidocaïne non adrénalinée alors que l'utilisation de lidocaïne adrénalinée n'a provoqué aucune réaction. Les tests cutanés pour la procaïne, lidocaïne mepivacaïne, prilocaïne, bupivacaïne et les conservateurs furent négatifs.

Nous voyons ici le bénéfice que peut apporter un vasoconstricteur en limitant le passage systémique des produits.

Une question se pose tout de même : quel est le diagnostic ? Réaction toxique limitée par le vasoconstricteur, idiosyncrasie ?

### C) ETUDE DE GALL (22).

Globalement une étude fut réalisée, étudiant 197 cas de réactions aux anesthésiques locaux (22).

»L'étude a retrouvé 186 cas de réactions aux anesthésiques locaux à fonction amide et 11 cas de réactions aux anesthésiques locaux à fonction ester.

On retrouve moins de réactions aux anesthésiques locaux à fonction ester du fait de leur moindre utilisation.

»La distribution des réactions étant la suivante :

<b>ANESTHESIQUE LOCAL</b>	<b>TYPE</b>	<b>NOMBRE DE REACTIONS</b>
Articaïne	amide	82
mépivacaïne		43
lidocaïne		45
prilocaine		6
bupivacaïne		8
butanilicaïne		2
procaïne	ester	11
<b>TOTAL</b>	<b>amide et ester</b>	<b>197</b>

FIGURE 13 : DISTRIBUTION DES REACTIONS DANS L'ETUDE DE GALL (22).

»Dans l'étude, ont été réalisés pour le bilan étiologique:

\*des recherches d'Ig E spécifiques

\*des PRICK tests

\*des IDR

\*des tests de provocation.

Les résultats des tests allergologiques furent les suivants.

- Toutes les recherches d'Ig E spécifiques furent négatives
- - Tous les PRICK tests avec les anesthésiques locaux furent négatifs.  
- Tous les PRICK tests avec le latex furent négatifs.  
- Les PRICK tests avec les agents conservateurs furent positifs dans 3 cas sur 120 avec les métabisulfites et dans 2 cas sur 164 avec les paraben.
- - Les IDR furent toutes négatives avec les anesthésiques locaux.
- - Les tests de provocation aux anesthésiques locaux furent positifs dans 10 cas sur 143 dont seulement 3 avec des critères objectifs (urticaire, oedème).

Parmi ces 3 tests positifs, un le fut après 24 heures ce qui amena à pratiquer des PATCH tests qui furent positifs avec la lidocaïne et la mépivacaïne.

Il faut noter que ces résultats aux PATCH tests sont compatibles avec ce que dit Leynadier (23) qui évoque la possibilité d'une allergie croisée entre lidocaïne et mépivacaïne du fait d'un noyau aromatique méthylé commun dans leur structure chimique.

Ainsi d'après cette étude nous avons entre 3 et 10 cas de réactions probablement allergiques, soit 2 à 5 % des réactions globales aux anesthésiques locaux..

Il faut rajouter ici que dans le cadre d'une étude réalisée par le Professeur Moneret-Vautrin (41) l'allergie aux esters et aux amides représenterait 27% des réactions aux anesthésiques locaux. Malheureusement nous n'avons pas les résultats des examens complémentaires pratiqués et la

distribution exacte entre esters et amides. Par contre, il est cité qu'aucune réaction allergique à la lidocaïne n'a été retrouvée. Ce résultat de 27% semble contraster avec les autres données de la bibliographie. Ainsi il est possible que cette étude ait fait intervenir de nombreux anesthésiques à fonction ester réputés beaucoup plus allergisants que les amides, ce qui permettrait d'expliquer ce taux très élevé de 27%.

#### D) CRITIQUE GENERALE DES CAS.

- Dans la revue de bibliographie, sur une période de 12 ans, nous n'avons pas trouvé de cas sur les anesthésiques locaux à fonction ester, probablement du fait de leur très faible utilisation de nos jours .
- La biologie n'a jamais été contributive, notamment la recherche d'Ig E spécifiques, ce qui aurait permis de mettre en évidence un mécanisme immunologique Ig E dépendant.
- Dans la littérature on ne retrouve pas de PRICK tests positifs avec les anesthésiques locaux, se pose ici la question de leur intérêt.
- Helmuth Gall dans son étude de 197 cas (22) ne retrouve aucune IDR positive avec les anesthésiques locaux, mais d'autres études sur plusieurs cas comme celles de Escolano et Aliaga (14), de Fischer et Graham (19), ou celle de Incaudo et Schatz (27) ont retrouvé des IDR positives. De plus, on retrouve dans la bibliographie, au sujet d'un cas, une IDR positive à la prilocaïne et à l'articaïne (32).  
Ainsi les IDR semblent utiles au diagnostic allergologique, cependant, des faux positifs et négatifs semblent exister (34).
- Puis pour les tests de provocation, sur l'étude de 197 patients de Helmuth Gall, il a observé 3 tests positifs de façon objective (oedème, urticaire, nausées) pour l'anesthésique local incriminé. En outre, dans la revue de bibliographie effectuée, on retrouve au moins 1 cas (21) où le test de provocation est positif avec la lidocaïne

Ces tests de provocation effectués avec prudence sont très utiles au diagnostic et permettent finalement de s'assurer de l'innocuité d'un produit.

- Enfin les PATCH tests ont démontré une certaine utilité dans les diagnostics d'hypersensibilité retardée et en particulier d'eczéma de contact surtout depuis l'utilisation croissante d'EMLA<sup>®</sup>.

**Ainsi dans la littérature, les cas d'allergie aux anesthésiques locaux sont très rares.**

**Ce sont des allergies de type I ou IV.**

**Ces allergies ont été documentées grâce à l'histoire clinique, aux IDR, aux PATCH tests et aux tests de provocation ;**

**les autres tests étant restés constamment négatifs pour les anesthésiques locaux**

**On ne retrouve finalement aucun « cas d'école » où tous les tests pratiqués seraient positifs.**

**VI TESTS AUX ANESTHESIQUES LOCAUX**  
**REALISES DANS LE SERVICE DE PATHOLOGIE**  
**RESPIRATOIRE DU CHU DE LIMOGES.**

Dans le service le bilan est le suivant :

**TEST A ANESTHESIQUE LOCAL  
(LIDOCAÏNE)**

Etiquette

Date :

Antécédents

Traitement associé :

MOTIF DU TEST :

Histoire clinique :

Spécialité en cause :

TEST A L'ANESTHESIQUE (sans vasoconstricteur)

IDR 10<sup>-3</sup>

Autres tests (rarement)

IDR 10<sup>-2</sup>

(métabisulfites, paraben)

IDR 10<sup>-1</sup>

IDR pure

>Si IDR positive pas de test de provocation à l'anesthésique (tester un autre produit).

TEST DE PROVOCATION (sous-cutané)

TEST PROVOCATION PLACEBO

0,1 ml

(sérum physiologique)

0,5 ml

0,5 ml (à 30 minutes d'intervalle)

SURVEILLANCE

pouls

tension artérielle

peau

(sortie 3 heures après le test de provocation)

OBSERVATION, conclusion.

Nous n'avons qu'un échantillon de 21 cas de 1994 à 1998 en raison de la difficulté du codage des dossiers compte tenu de l'absence de diagnostic précis.

Les patients sont âgés de 9 à 75 ans.

Ils sont adressés par :

- »le service d'anesthésie dans 12% des cas
- »le service de stomatologie ou par un chirurgien dentiste dans 76% des cas
- »le service d'hépatologie dans 5% des cas
- »leur médecin traitant dans 7% des cas.

Les produits en cause :

<u>PRODUIT</u>	<u>NOMBRE DE CAS</u>
procaïne (ester)	1
bupivacaïne (amide)	1
articaïne (amide)	3
lidocaïne (amide)	10
non identifié (amide)	5

De plus dans un cas le bilan fut prédictif chez un patient ayant de nombreux antécédents d'allergies médicamenteuses.

Il faut rappeler que tous ces patients ont une histoire ou une symptomatologie ayant fait évoquer le diagnostic d'allergie aux anesthésiques locaux.

La symptomatologie retrouvée est subjective dans 71% des cas, objective dans 17% des cas et est mal définie dans 12% des cas.



La symptomatologie avait la distribution suivante:

SYMPTOMATOLOGIE	NOMBRE DE CAS
»malaise	8
»dyspnée	2
»palpitations	2
»nausées	2
»crampes	1
»bouffées de chaleur	1
»céphalées	1
»prurit	1
»dysphagie	1
»état de choc	1
»urticaire	2
»oedème des lèvres	1
»symptomatologie mal définie	3

Examens complémentaires pratiqués:

\*Le dosage des Ig E totales fut réalisé à 7 reprises et fut pathologique à 2 reprises.  
Dans les deux cas nous étions dans un contexte atopique.

Egalement, dans ces deux cas les examens explorant l'allergie aux anesthésiques locaux furent négatifs.

Aucun autre test in vitro n'a été réalisé.

Ont été réalisés des tests cutanés. Il faut noter que dans de nombreux cas les tests furent uniquement réalisés avec de la lidocaïne permettant ainsi, en cas de résultats négatifs, une utilisation future sans danger.

\*1 PRICK test avec de l'articaine fut négatif.

\*3 PRICK tests avec de la lidocaïne furent négatifs.

\*1 PRICK test avec de la benzocaïne fut positif.

\*2 PRICK tests au latex dont un fut positif.

\*1 IDR avec de la bupivacaïne s'est révélée négative.

\*2 épreuves par IDR avec de l'articaine furent négatives.

\*A 18 reprises des tests par IDR avec de la lidocaïne furent réalisés, négatifs à 16 reprises et douteux une fois.

Dans ce dernier cas de nouveaux tests par IDR furent effectués et négatifs.

\*2 tests de provocation furent réalisés et négatifs avec de l'articaine.

\*19 tests de provocation par voie sous-cutanée ont été réalisés avec de la lidocaïne et ont été négatifs à 18 reprises. Une fois celui-ci a provoqué des nausées.

Dans le cas du PRICK test positif à la benzocaïne

Il s'agit d'une patiente de 33 ans avec des antécédents d'intolérance à l'aspirine, à de nombreux produits de toilette, au melon, avec une rhinite printanière.

Elle avait déjà présenté des réactions cutanées après chaque injection d'articaine adrénalinée chez son dentiste.

Nous ne disposons pas de plus de renseignements.

Une série de PRICK tests réalisés en cabinet de ville retrouve des réactions positives : au latex, au pollens, et à la benzocaïne en PRICK

Le bilan hospitalier fût constitué d'un test à la lidocaïne qui s'est révélé être négatif et en particulier le test de provocation par voie sous-cutanée.

Ainsi nous nous trouvons avec l'utilisation d'articaine qui est un anesthésique à fonction amide.

Par contre un PRICK test a été trouvé positif avec de la benzocaïne qui est un anesthésique local à fonction ester.

Commentaires :

1) Pourquoi un PRICK test a été réalisé avec de la benzocaïne ?

2) S'agit-il d'un faux positif ou bien la personne est-elle sensibilisée à la benzocaïne ?

Il semble qu'il aurait fallu pour répondre à cette question réaliser des IDR à la benzocaïne.

Si une IDR avait été positive une question se serait posée :

S'agit-il d'une réaction croisée entre anesthésiques locaux à fonction ester et anesthésiques locaux à fonction amide ou bien cette patiente avait-elle déjà utilisé de la benzocaïne se sensibilisant du même coup ?

Rappelons que l'on trouve de la benzocaïne dans les suppositoires anti-hémorroïdaires CASSENNE<sup>R</sup>, le SEDORRHOÏDE<sup>R</sup>, la SPASMAVERINE<sup>R</sup>.

Compte tenu de l'absence d'allergie croisée entre les deux groupes d'anesthésiques locaux dans la bibliographie, celle-ci semble peu probable mais cette hypothèse ne peut être complètement exclue.

3) Tout ce que l'on peut dire c'est que la patiente peut utiliser la lidocaïne compte tenu de la négativité du test de provocation.

#### Dans le cas de l'IDR douteuse avec la lidocaïne.

Il s'agit d'une patiente de 54 ans avec pour antécédents des malaises chez son dentiste dans les suites immédiates de l'utilisation de lidocaïne.

Dans un premier temps une série de tests par IDR avec de la XYLOCAÏNE<sup>R</sup> 2% fut douteuse, raison pour laquelle fut réalisée une nouvelle série de tests.

Dans un second temps une nouvelle série de tests fut réalisée par IDR avec de la XYLOCAÏNE<sup>R</sup> 1%. Les résultats furent négatifs.

Enfin un test de provocation fut alors réalisé avec 1 ml de XYLOCAÏNE<sup>R</sup> 2% en sous-cutanée provoquant un léger prurit local avec un petit érythème et sensation de malaise sans modification du pouls ou de la tension artérielle.

Dans cette observation persiste le doute d'une réaction allergique à la lidocaïne. Elle nous montre également les limites que peuvent avoir les tests cutanés et les tests de provocation.

Dans le cas du test de provocation ayant provoqué des nausées.

Il s'agit d'un patient de 43 ans ayant présenté en 1995 des douleurs dans les jambes à type de crampes 30 minutes après l'utilisation d'ALPHACAÏNE<sup>R</sup> (articaïne) pour des soins dentaires.

Ces douleurs cédèrent spontanément en quelques heures.

Le bilan hospitalier a retrouvé un examen clinique normal.

Les IDR avec la XYLOCAÏNE<sup>R</sup> furent toutes négatives quelque soit la dilution.

Par contre 2 ou 3 minutes après l'injection sous-cutanée de 0,1 ml de

XYLOCAÏNE<sup>R</sup> 1% sans conservateur sont apparues des nausées qui ont régressé après 20 mg de SOLUMEDROL<sup>R</sup>. Par la suite sont apparues quelques crampes au niveau des jambes.

Ici il est peu probable que l'on soit devant une manifestation de spasmophilie car le tableau est loin d'être complet, on ne retrouve pas d'antécédents identiques dans d'autres circonstances, et l'injection d'un placebo n'a pas reproduit la symptomatologie.

Il est également peu probable que l'on soit devant une manifestation toxique car les doses sont infimes et on ne retrouve pas de manifestations neurosensorielles, de logorrhée, de confusion comme nous l'avons décrit en cas de toxicité neurologique.

S'agit-il d'une manifestation allergique ou plutôt d'une réaction d'idiosyncrasie ?

Ce patient avait présenté des manifestations identiques lors de l'utilisation d'ALPHACAÏNE<sup>R</sup>. C'est un anesthésique à fonction amide constitué d'articaïne et d'un métabisulfite comme conservateur.

Le bilan allergologique n'a pas porté sur l'ALPHACAÏNE<sup>R</sup> mais sur de la lidocaïne 1% sans conservateur qui est également un anesthésique à fonction amide.

Ainsi le patient est-il allergique à l'articaine (ALPHACAÏNE<sup>R</sup>)?

Est-il réellement allergique à la lidocaïne (XYLOCAÏNE<sup>R</sup>)?

Est-ce-qu'il existe une allergie croisée entre lidocaïne et articaine ce qui irait contre l'hypothèse du Dr LEYNADIER (35).

Il semble plus prudent dans les utilisations ultérieures d'utiliser un anesthésique local à fonction ester et ne serait-il pas utile de réaliser un test prédictif avec ce dernier ?

**VII CONDUITE DIAGNOSTIQUE PRATIQUE**  
**DEVANT UNE SUSPICION D'ALLERGIE A UN**  
**ANESTHESIQUE LOCAL.**

Il est important devant un accident à un anesthésique local d'avoir une attitude cohérente.

A) L'INTERROGATOIRE EST ESSENTIEL.

- 1) Noter les antécédents du patient, en particulier les antécédents atopiques, les accidents allergiques.

Il faut également noter si le patient avait déjà bénéficié d'une anesthésie locale et savoir si possible avec quel produit.

Il faut noter l'existence d'un terrain anxieux, d'antécédent de paresthésies peri-buccales et des extrémités, de boule dans la gorge, de crampes musculaires faisant alors évoquer une spasmophilie.

- 2) A côté des antécédents du patient, il est utile de noter le traitement pris par le patient, non seulement son traitement habituel mais également tout traitement pris de façon inopinée.

En effet de nombreux médicaments peuvent être responsables d'effets secondaires et en particulier de manifestations allergiques.

D'autres molécules peuvent diminuer la réponse allergique et/ou de diminuer la réactivité des tests cutanés (par exemple les corticoïdes comme nous l'avons déjà vu).

De plus certains médicaments comme le Dolosal ou la Segontine contre-indiquent les tests de provocation à la XYLOCAÏNE<sup>R</sup> (39).

- 3) Puis il convient de bien rapporter l'anamnèse des événements.

Les faits peuvent être rapportés par le patient lui-même mais également par son entourage ou par le praticien.



Il faut noter les circonstances d'administration du produit :

- »une éventuelle désinfection antérieure,
- »l'utilisation de gants en latex,
- »la vérification par aspiration de l'absence d'injection intra vasculaire.

Il convient de noter la nature des différents produits utilisés, leur concentration et le volume administré.

Par la suite les délais d'apparition des symptômes et la description de ceux-ci sont importants pour orienter le praticien vers une étiologie.

Il ne faut pas omettre l'examen du patient et éventuellement rechercher une pathologie pré existante

Mais il faut savoir que dans la plupart des cas l'examen clinique ne se révèle que peu contributif pour l'orientation étiologique.

#### B) LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

Aucun test biologique ne semble être contributif au diagnostic d'allergie aux anesthésiques locaux, d'autant plus que la physiopathologie ne semble pas entièrement élucidée.

Il faut noter que le dosage de la tryptase sera peut être utile à la phase aiguë mais il n'existe aucune donnée dans la bibliographie concernant les anesthésiques locaux.

Dans un but diagnostique l'avenir des tests biologiques sur les allergies médicamenteuses semble se tourner vers les tests de libération des leucotriènes et vers les tests d'activation des basophiles en cytométrie de flux. Malheureusement il n'existe pas d'étude sur ces tests dans le cadre des anesthésiques locaux.

Actuellement seuls les tests cutanés peuvent apporter quelque chose au niveau du diagnostic des accidents allergiques aux anesthésiques locaux.

Les tests cutanés étudiant l'allergie de type I :

»il semble qu'il faille commencer par un PRICK test avec la plus faible concentration commercialisée (par exemple XYLOCAÏNE<sup>R</sup> 1% sans adrénaline), ces PRICK tests pouvant être réalisés en consultation.

Cependant, dans la bibliographie ces PRICK tests se sont révélés être négatifs de façon constante, alors que dans le service un PRICK test fut positif avec de la benzocaïne. S'agit-il d'un faux positif ?

Se pose ici la question de leur intérêt et de leur fiabilité lors d'une suspicion d'allergie aux anesthésiques locaux.

»Puis si les PRICK tests sont négatifs, on peut réaliser une série de dilutions au 1/1000, 1/100, 1/10 utilisées par IDR.

»Puis, si les résultats sont négatifs, on peut réaliser un test de provocation par voie sous cutanée (précédé par une injection de placebo), mais ce test doit être réalisé sous surveillance médicale stricte, patient perfusé et scopé.

Les tests cutanés étudiant l'allergie de type IV :

»il s'agit des PATCH tests, de nombreux eczémas de contact ont été décrits avec les anesthésiques locaux de type ester (35). Dans la bibliographie nous avons également retrouvé des cas de PATCH tests positifs à la prilocaïne et à la lidocaïne (5, 25, 31, 35). De plus des réactions locales à type de prurit et d'eczéma auraient été décrites avec l'EMLA<sup>R</sup> sans confirmation d'une origine allergique par des PATCH tests (2, 9).

A coté du produit suspect il ne faut pas oublier :

»le latex des gants chirurgicaux,

»les conservateurs (métabisulfites et paraben) contenus dans les solutions d'anesthésique local.

Pour terminer il est utile de pratiquer un test de provocation pour l'anesthésique local incriminé si le reste des examens est négatif puis dans un but prédictif avec de la XYLOCAÏNE<sup>R</sup>.

EN RESUME :

- Le diagnostic d'allergie aux anesthésiques locaux est difficile car tous les mécanismes physiopathologiques ne sont pas élucidés.
- Devant une suspicion d'allergie aux anesthésiques locaux, des tests cutanés doivent être effectués ainsi qu'un test de provocation.
- Il faut savoir qu'aucun examen complémentaire négatif ne permet d'éliminer totalement le diagnostic et qu'un test positif est une forte présomption d'imputabilité et non une preuve.

**VIII CONDUITE PRATIQUE ULTERIEURE EN CAS**  
**D'ALLERGIE.**

L'intérêt du bilan allergologique est double :

\*diagnostique

\*prédictif pour l'utilisation future d'un anesthésique local.

D'après les dernières données il semble que les "allergies" aux agents conservateurs notamment aux métabisulfites, au paraben, soient bien établies (15, 39).

De plus les réactions allergiques aux esters sont plus fréquentes que les réactions allergiques aux anesthésiques locaux à fonction amide (24) du fait de la production de métabolites dérivés de l'acide para-amino-benzoïque réputés allergisants (15).

Il faut noter que les réactions croisées entre anesthésiques locaux à fonction ester semblent assez fréquentes (15).

Pour les anesthésiques locaux à fonction amide, les réactions allergiques semblent très rares.

Pour certains auteurs les allergies croisées au sein du groupe amide seraient exceptionnelles (15), pour d'autres elles n'existeraient même pas (41). Cependant dans notre revue de bibliographie, deux cas seraient compatibles avec une allergie croisée (5,25). Qu'en est-il ?

D'après le docteur LEYNADIER les réactions croisées dans le groupe amide existeraient en particulier entre lidocaïne, mépivacaïne, bupivacaïne et prilocaïne où la structure commune responsable serait le noyau aromatique méthylé, structure qui est elle absente dans l'articaïne où cette partie est remplacée par un noyau thiophène substitué (35).

Schématiquement:

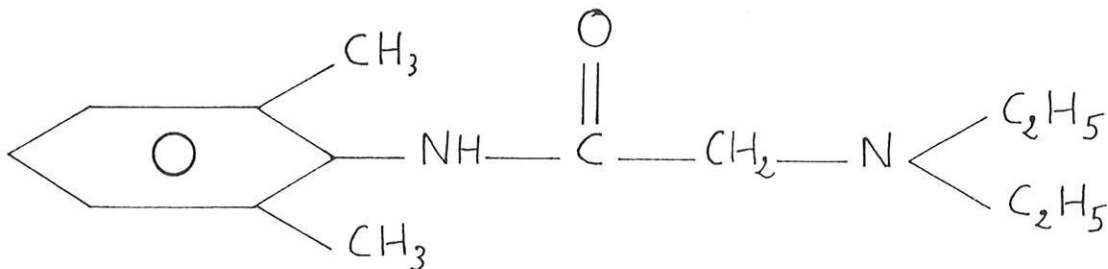


FIGURE 14 : LIDOCAÏNE.

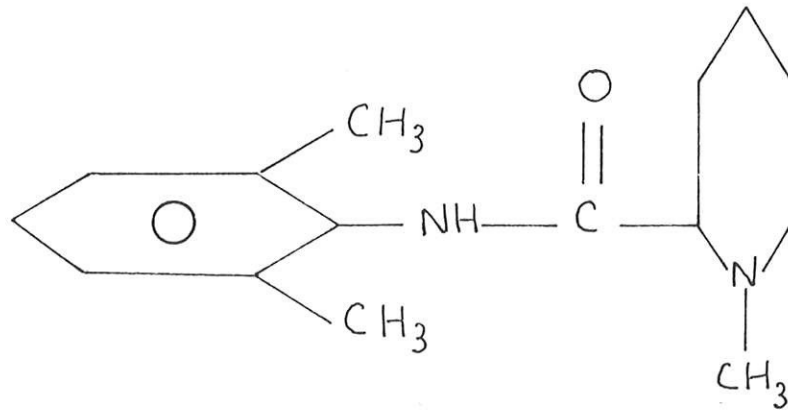


FIGURE 15 : MEPIVACAÏNE.

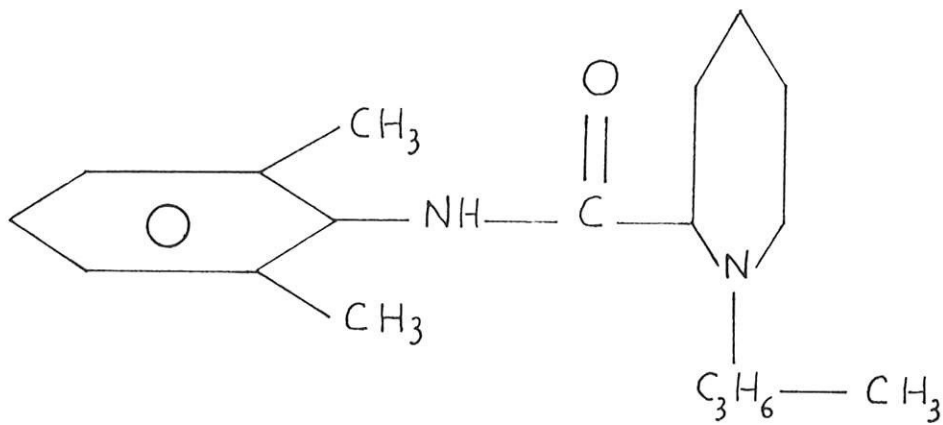


FIGURE 16 : BUPIVACAÏNE.

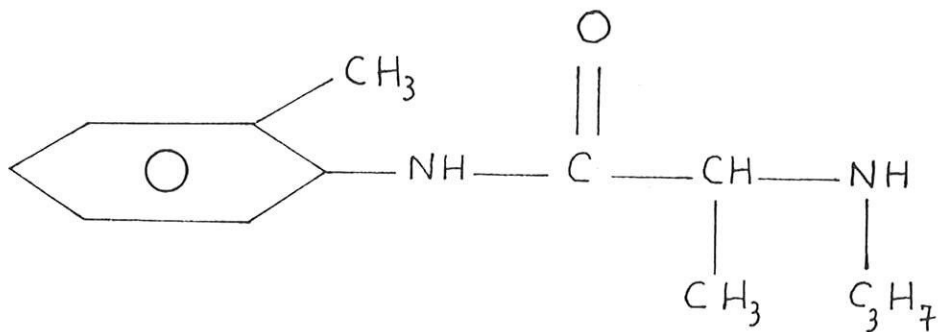


FIGURE 17 : PRILOCAÏNE.

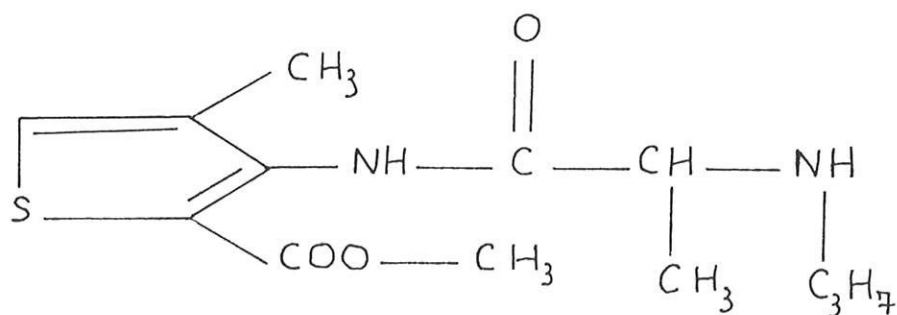


FIGURE 18 : ARTICAÏNE.

Enfin il n'a pas été retrouvé d'allergie croisée entre esters et amides dans la bibliographie mais on ne peut exclure leur existence.

Ainsi en cas d'allergie à un anesthésique local à fonction amide il semble déconseillé d'utiliser un nouvel anesthésique à fonction amide et en particulier ceux ayant une fonction méthyle sur leur cycle aromatique.

Il semble préférable d'utiliser un anesthésique local à fonction ester.

En cas d'allergie à un anesthésique local à fonction ester il est contre-indiqué d'utiliser un nouvel anesthésique local à fonction ester.

Il faut impérativement utiliser un anesthésique à fonction amide.

En cas d'allergie au conservateur on peut toujours utiliser un anesthésique local à fonction amide sans conservateur.

Quelque soit l'allergie retrouvée, il faut penser à remettre au patient une carte d'éviction et d'allergique.

En cas d'absence de preuve d'un mécanisme allergique à l'anesthésique local il faut penser à d'autres produits utilisés dans les minutes auparavant et jusqu'à 72 heures avant, ou bien remettre en cause le diagnostic d'allergie.



***IX CONCLUSION.***

L'utilisation des anesthésiques locaux est de plus en plus fréquente. Ceux-ci remplacent les anesthésiques généraux chaque fois que cela est possible.

Ils sont la plupart du temps parfaitement tolérés, mais il existe des effets secondaires qui bien que rares peuvent être graves, potentiellement mortels (11).

Suivant les articles la fréquence de ces accidents systémiques varient dans un rapport de 1 à 5 allant de 1/1000 à 1/5000 (17, 39).

Les "réactions allergiques" représenteraient moins de 1% des réactions adverses aux anesthésiques locaux (8, 15, 17, 52).

La symptomatologie de ces réactions allergiques est rarement caractéristique, elle est fréquemment subjective.

Le bilan s'attachera à vérifier la normalité de l'examen somatique, en particulier de l'appareil cardio-vasculaire, à rechercher une spasmophilie, à étudier l'équilibre neurovégétatif et à distinguer une éventuelle réaction toxique par des calculs de dose.

En cas de suspicion d'allergie, il semble essentiel de prouver par un test de provocation sous-cutané négatif la possibilité d'utiliser de la lidocaïne.

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.**

- 1 : Allman K. J. Anaphylactoid reaction following spinal anaesthesia for caesarean section. *Anaesthesia*, 1993, 49, 545.
- 2 : Anonyme. EMLA® 5% cream. *Prescrire*, 1995, 134, 574-577.
- 3 : Barbaud A. Place des excipients dans l'allergie médicamenteuse. *JPA*, 1995, 178-186.
- 4 : Bernardy A., Taytard A., J. M. Tunon de Lara. Ig E et histamino-libération. *Rev. fr. Allergol.*, 1996, 36, 8, 884-888.
- 5 : Bircher A. J., Langauer Messmer S., Surber C., Ruffli T. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous lidocaïne with tolerance to articaïne. *Contact dermatitis*, 1996, 34, 387-389.
- 6 : Blamoutier Jean. *Les maladies allergiques*. Paris, Maloine, 1982, 628 pages.
- 7 : Bousquet Jean, Godard Philippe, Michel François Bernard. *Allergologie*, Paris, Ellipse, 1993, 510 pages.
- 8 : Brown Ronald S., Redden Ronald J., Chan Jarvis T. The evaluation of a reported allergic reaction to an amide local anesthetic : a case report. *Texas dental journal*, 1995, march, 37-40.
- 9 : Buckley M., Benfield P. Eutectic lidocaïne/prilocaine cream : a review of a topical anaesthetic/analgesic efficacy of a eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA®). *Drugs*, 1993, 46, 1, 126-151.
- 10 : Charpin Jacques, Vervolet Daniel. *Allergologie*, 3<sup>ème</sup> édition, Paris, médecine-science, Flammarion, 1993, 1152 pages.
- 11 : De La Coussaye J. E., Eledjam J. J., Brugada J., Sassine A. Cardiotoxicité des anesthésiques locaux. *Cahiers d'anesthésiologie*, 1993, tome 41, n° 6, 589-598.

12 : Craft D. Delayed hypersensitivity reaction of a knee after injection of arthroscopy portals with bupivacaine. *Arthroscopy*, 1994, 10, 305-308.

13 : Douglas Jackson, Andrew H. Chen, C. R. Bennett. Identifying true lidocaine allergy. *Jada*, 1994, vol. 125, october, 1362-1366.

14 : Escolano F., Aliaga L., Alvarez J., Alcon A., Olive A. Reacciones alergicas a los anestésicos locales. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*, 1990, 37, 172-175.

15 : Eggleston Steven T., Lori w. Lush. Understanding allergic reaction to local anesthetics. *Ann pharmacotherapy*, 1996, 30, 851-857.

16 : Faure G., Kolopp-Sarda M. N., Kohler C., Barbaud A., Béné M. C. Tests immunologiques in vitro dans les toxidermies médicamenteuses : intérêt, perspectives. *Progrès en dermatologie allergologie*, cours du GERDA 1998, octobre, 87-92.

17 : Favarel-Garrigues J. F., Favarel-Garrigues J. C. Toxicité générale des anesthésiques locaux. *Le concours médical*, 1994, 02, 349-354.

18 : Fisher David A. Local anesthesia in dermatologic surgery. *Journal of the american academy of dermatology*, 1990, volume 22, 139-141.

19 : Fisher M., Graham R. Adverse responses to local anesthetics. *Anaesth. Intensive Care*, 1984, 12, 325-327.

20 : Garcia JC. Fixed drug eruption induced by lidocaine and patch testing. *Journal of investigational allergology and clinical immunology*, 1997, 7, 127-128.

- 21 : Garcia-Robaina JC., Torre-Morin F., Sanchez Triviño M., Martin Conde JA., Canto Diez G. Fixed drug eruption induced by lidocaine. EAACI. in allergy, 1996, 31. 51, 103.
- 22 : Gall Helmut, Kaufmann Roland, Kalveram Christa Maria. Adverse reactions to local anesthetics : Analysis of 197 cases. J. allergy clin. Immunol., 1996, 87, april, 933-937.
- 23 : Gay G. Allergies et anesthésie : revue de la littérature. Allergie et immunologie, 1998, volume XXX, n° 6, 183-184.
- 24 : G. D'Honneur, F. Bonnet. Anesthésie locale, locorégionale, générale, évaluation des risques. Rev. Prat. (Paris), 1991, 41, 19, 1831-1836.
- 25 : Hardwick N., King M. Contact allergy to lignocaine with cross-reaction to bupivacaine. Contact dermatitis, 1994, 30, 245-246.
- 26 : Hopper Jonathan M., Carter Simon R. Anaphylaxis after intra-articular injection of bupivacaine and methylprednisolone. The journal of bone and joint surgery, 1993, vol. 75-B, may, 505-506.
- 27 : Incaudo G., Schatz M., Patterson R., Rosenberg M., Yamamoto F., Hamburger R. Administration of local anesthetics to patients with a history of prior adverse reaction. J. Allergy Clin. Immunol., 1978, 61, 339-345.
- 28 : Kamran Samii. Anesthésie réanimation chirurgicale. Paris, 1990, 1188 pages.
- 29 : Laskin Daniel M. Diagnosis and treatment of complications associated with local anaesthesia. International dental journal, 1984, 34, 232-237.

- 30 : Lawrence B. Schwartz. Laboratory assessment of immediate hypersensitivity and anaphylaxis, use of tryptase as a marker of mast cell dependant event. Immunology and allergy clinic of north america, 1994, vol. 14, may, 338-349.
- 31 : Le Coz C. J., Cribier Bernard J., Heid Ernest. Patch testing in suspected allergic contact dermatitis due to EMLA® cream in haemodialysed patients. Contact dermatitis, 1996, 35, 316-318.
- 32 : Lemay Hélène, Dorval Guérin, Dam Nguyen. L' allergie n'a pas d'âge. Journal dentaire du Québec, 1991, juillet/août, 317-320.
- 33 : Le Sellin J. Intérêt des tests épicutanés dans l'allergie médicamenteuse. Allergie et Immunologie, 1994, vol. 26, n° 9, 315-317.
- 34 : Levy Steven M., Baker Karen A. Consideration in differential diagnosis of adverse reactions to local anesthetic : report a case. Jada, 1986, Vol. 113, august, 271-273.
- 35 : Leynadier F. Anesthésiques locaux et allergie, conduite pratique. Hopital Rothschild, médecine interne. Rencontres de pneumologie, 1997, Vichy, 10 pages.
- 36 : Mayer Annyce S., O'Connor Robert. Respiratory arrest after local anesthesia for outpatient cataract surgery : a dramatic but transient complication. Annals of emergency medicine, 1993, august, 149-151.
- 37 : Mathelier-Fusade P. Les patch-tests et leur lecture. Rev. fr. allergol., 1996, 36, 8, 967-969.
- 38 : Molinat Claude. L'allergie à l'aube du troisième millénaire. Montrouge, John Libbey Eurotext, 1995, 204 pages.

39 : Moneret-Vautrin D. A. Les réactions adverses aux anesthésiques locaux. Conceptions actuelles. Stratégies diagnostiques. Aspects préventifs. *Allergie et immunologie*, 1985, tome 17, n° 7, 369-377.

40 : Monneret-Vautrin D. A., Lexenaire M. C., Maria Y. Actualités en allergeo-anesthésie. *Rev. fr. Allergol.*, 1989, 29, 227-228.

41 : Moneret-Vautrin D. A. Anesthésiques locaux, in : *Le risque allergique en anesthésie-réanimation*, dir. Moneret-Vautrin D. A., Laxenaire M. C. Paris, Masson, 1990, 59-65.

42 : Perrin L. F. *Allergologie pratique*. 2<sup>ème</sup> édition. Paris, abrégés Masson, 1994, 193 pages.

43 : Ruiz K., Stevens J. D., Train J. J. A. and Watkins J. Anaphylactoid reactions to prilocaïne. *Anaesthesia*, 1987, volume 42, 1078-1080.

44 : Sabbah A., Drouet M., Sainte-Laudry J., Lauret M. G., Loiry M. Apport de la cytométrie en flux dans le diagnostic allergologique. *Allergie et immunologie*, 1997, volume 29, n° 1, 15-21.

45 : Sabbah A., Pasquier E., Le Quay L., Oreac J. Etude du test de dégranulation des basophiles humains (TDBH). Essai de détermination de la fiabilité. *Allergie et immunologie*, 1998, volume 20, n° 4, 133-140.

46 : Sainte-Laudry J. Application de la cytométrie en flux à l'analyse de l'activation des basophiles humains. Validation immunologique de la méthode. *Allergie et immunologie*, 1998, volume XXX, n° 2, 41-43.

47 : Sainte-Laudry J., Cado S. Comparaison des dosages de l'histamine, de la tryptase et de l'interleukine 6 pour l'exploration des réactions anaphylactoïdes médicamenteuses. *Allergie et immunologie*, 1998, volume XXX, n° 7, 209-211.



48 : Tauberg James A. H., Nique Thomas A. and Giovannetti Joseph A. Stress-induced urticaria association with anesthetic administration. *Anesthesia progress*, 1983, november/december, 199-200.

49 : Tennstedt D., Lachapelle J. M. Systèmes thérapeutiques transdermiques. Risques cutanés. *Rev. fr. allergol.*, 1998, 38, 4, 379-383.

50 : Tennstedt D., Lachapelle J. M. Les tests épicutanés dans les toxidermies médicamenteuses. *Progrès en dermato-allergologie, cours du GERDA*, 1998, oct., 57-66.

51 : Vervloet D. Anesthésiques locaux, in : l'allergie médicamenteuse, dir. Vervloet D., Pradal M., *Pharmacia*, 19-21.

52 : Wasserfallen J.-B., Frei P. C. Long-term evaluation of usefulness of skin and incremental challenge tests in patients with history of adverse reaction to local anesthetics. *Allergy*, 1995, 50, 162-165.

53 : A. L. de Weck. Techniques d'exploration en allergie médicamenteuse. *Rev. fr. allergol.*, 1996, 36, 3, 282-288.

## **TABLE DES MATIERES.**

LISTE DU CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE	Page 2
DEDICACES	Page 6 à 9
PLAN	Page 10 à 14
I INTRODUCTION	Page 15
II LES ANESTHESIQUES LOCAUX	Page 17
A) STRUCTURE CHIMIQUE DES ANESTHESIQUES LOCAUX	Page 18
1) ANESTHESIQUES LOCAUX A FONCTION ESTER	Page 19
2) ANESTHESIQUES LOCAUX A FONCTION AMIDE	Page 21
B) PRODUITS ADJUVANTS	Page 23
1) ASSOCIATION AVEC DES VASOCONSTRICTEURS	Page 23
2) LES CONSERVATEURS	Page 23
C) MECANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE DES ANESTHESIQUES LOCAUX	Page 23
1) MECANISME D'ACTION	Page 23

- 2) TRANSPORT ET CATABOLISME DES ANESTHESIQUES LOCAUX A FONCTION AMIDE Page 26
- 3) CATABOLISME DES ANESTHESIQUES LOCAUX A FONCTION ESTER Page 27
- 4) CONCLUSION : MODULATION DE L'ACTIVITE ANESTHESIQUE LOCALE Page 27

D) DIFFERENTS MODES D'ADMINISTRATION DES ANESTHESIQUES LOCAUX Page 28

- 1) ANESTHESIE DE SURFACE Page 28
- 2) ANESTHESIE LOCALE PAR INFILTRATION Page 28
- 3) ANESTHESIE LOCO - REGIONALE Page 28
  - a) PAR BLOC NERVEUX Page 28
  - b) PAR RACHI - ANESTHESIE Page 28

III LES REACTIONS TOXIQUES AUX ANESTHESIQUES LOCAUX ET LES REACTIONS SANS RAPPORT AVEC LES PRODUITS UTILISES Page 36

A) LES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INDUIRE DES REACTIONS TOXIQUES SONT CEUX SUSCEPTIBLES DE FAIRE AUGMENTER LA CONCENTRATION DU PRODUIT Page 37

B) REACTIONS SYSTEMIQUES AUX VASOCONSTRICTEURS Page 38

C) REACTIONS TOXIQUES A L'ANESTHESIQUE UTILISE	Page 39
1) REACTIONS NEUROLOGIQUES AUX ANESTHESIQUES LOCAUX	Page 40
a) AUX DOSES THERAPEUTIQUES	Page 40
b) AUX DOSES TOXIQUES	Page 40
2) REACTIONS TOXIQUES CARDIO-VASCULAIRES DES ANESTHESIQUES LOCAUX	Page 42
D) REACTIONS SANS RAPPORT AVEC LES PRODUITS UTILISES	Page 43
E) CONCLUSION SUR LES REACTIONS TOXIQUES	Page 44
IV LES REACTIONS ALLERGIQUES	Page 45
A) GENERALITES	Page 46
1) HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE DE TYPE I A MEDIATION HUMORALE	Page 47
a) LA REPONSE PRIMAIRE	Page 48
b) LA REPONSE SECONDAIRE	Page 50
i) LES CELLULES EFFECTRICES ET LES MEDIATEURS	Page 51
2) HYPERSENSIBILITE DE TYPE II	Page 55
3) HYPERSENSIBILITE DE TYPE III	Page 56
4) HYPERSENSIBILITE DE TYPE IV	Page 56

5) SYNTHÈSE CONCERNANT LES DIFFÉRENTS TYPES D'ALLERGIE	Page 57
6) MANIFESTATIONS CLINIQUES LES PLUS FRÉQUENTES	Page 57
a) LE CHOC ANAPHYLACTIQUE	Page 57
b) L'ŒDÈME DE QUINCKE ET L'ŒDÈME DE LA GLOTTE	Page 59
c) LE BRONCHOSPASME	Page 59
d) L'URTICAIRE	Page 59
e) L'ECZÈMA	Page 60

B) LES ÉLÉMENTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES EN FAVEUR D'UNE ORIGINE ALLERGIQUE	Page 60
--	---------

1) LES ANTECEDENTS	Page 60
2) LA CLINIQUE	Page 60
3) LES TESTS CUTANÉS	Page 61
4) LES TESTS IN VITRO	Page 63

IV LES RÉACTIONS AUX ANESTHÉSIFIQUES LOCAUX QUI ÉVOQUENT UNE ORIGINE ALLERGIQUE, REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE	Page 66
--	---------

A) LES CAS EN FAVEUR D'UNE ORIGINE ALLERGIQUE	Page 68
--	---------

B) LES CAS DOUTEUX	Page 74
--------------------	---------

C) ÉTUDE DE GALL (22)	Page 77
-----------------------	---------

D) CRITIQUE GENERALE DES CAS	Page 80
VI TESTS AUX ANESTHESIQUES LOCAUX REALISES DANS LE SERVICE DE PATHOLOGIE RESPIRATOIRE DU CHU DE LIMOGES	Page 82
VII CONDUITE DIAGNOSTIQUE PRATIQUE DEVANT UNE SUSPICION D'ALLERGIE A UN ANESTHESIQUE LOCAL	Page 91
A) L'INTERROGATOIRE EST ESSENTIEL	Page 92
B) LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES	Page 93
VIII CONDUITE PRATIQUE ULTERIEURE EN CAS D'ALLERGIE	Page 96
IX CONCLUSION	Page 101
BIBLIOGRAPHIE	Page 103
TABLE DES MATIERES	Page 110
TABLE DES ILLUSTRATIONS	Page 115
FIGURE 1 : SCHEMA GENERAL D'UN ANESTHESIQUE LOCAL A FONCTION ESTER	Page 18
FIGURE 2 : SCHEMA GENERAL D'UN ANESTHESIQUE LOCAL A FONCTION AMIDE	Page 19
FIGURE 3 : STRUCTURE DE LA PROCAÏNE	Page 20

FIGURE 4 : STRUCTURE DE LA LIDOCAÏNE	Page 21
FIGURE 5 : EQUILIBRE EN SOLUTION DES DIFFERENTES FORMES DE L'ANESTHESIQUE LOCAL	Page 24
FIGURE 6 : DISSOCIATION D'UN ANESTHESIQUE LOCAL EN SOLUTION EN FONCTION DU PH DE CETTE DERNIERE	Page 25
FIGURE 7 : PUISSANCE ET TOXICITE COMPARATIVE DES ANESTHESIQUES LOCAUX D'APRES SCOTT	Page 41
FIGURE 8 : CLASSIFICATION DE GELL ET COOMBS	Page 47
FIGURE 9 : ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T	Page 49
FIGURE 10 : MODULATION DE LA SECRETION D'Ig E	Page 50
FIGURE 11 : ACTIVATION MASTOCYTAIRE	Page 51
FIGURE 12 : RECAPITULATIF DES CAS	Pages 67 et 68
FIGURE 13 : DISTRIBUTION DES REACTIONS DANS L'ETUDE DE GALL	Page 78
FIGURE 14 : LIDOCAÏNE	Page 97
FIGURE 15 : MEPIVACAÏNE	Page 98
FIGURE 16 : BUPIVACAÏNE	Page 98



FIGURE 17 : PRILOCAÏNE

Page 98

FIGURE 18 : ARTICAÏNE

Page 99

SERMENT D'HIPPOCRATE

Page 118

**SERMENT D'HIPPOCRATE.**

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

ON A IMPRIMER N° 4

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

**REIGUE Stéphane - Réactions aux anesthésiques locaux, place de l'allergie - 119 pages**  
[Thèse : med.; Limoges; 1999]

---

---

**RESUME :**

Cet exposé explore dans un premier temps les différents types d'anesthésiques locaux et leurs propriétés chimiques respectives.

Une seconde partie examine les réactions toxiques.

Une troisième partie étudie les réactions sans relation avec les produits utilisés.

Une quatrième est consacrée à l'allergie aux anesthésiques locaux, d'après une revue de la bibliographie et d'après les cas du service de pathologie respiratoire du centre hospitalier de Limoges de 1994 à 1998. La fréquence de ces accidents allergiques est extrêmement faible.

Enfin une dernière partie tente de déterminer une attitude diagnostique et prédictive cohérente devant une suspicion d'allergie aux anesthésiques locaux.

---

---

**MOTS - CLES :**

- Allergie
  - Anaphylaxie
  - Anesthésiques locaux
  - Réactions adverses
- 
- 

**JURY :**

**Président** : Monsieur le Professeur MELLONI

**Juges** : Madame le Professeur DARDE  
: Madame le Professeur NATHAN - DENIZOT

**Juge et directeur  
de thèse** : Monsieur le Docteur TOURAINÉ

---