



Un cas clinique d'une allergie multiple : les conséquences pour le choix d'un antiseptique approprié

N. Touati, B. Cauquil, R. Schrijvers, J.-L. Bourrain, A.M. Chiriac, P. Demoly

► To cite this version:

N. Touati, B. Cauquil, R. Schrijvers, J.-L. Bourrain, A.M. Chiriac, et al.. Un cas clinique d'une allergie multiple : les conséquences pour le choix d'un antiseptique approprié. *Revue française d'allergologie*, 2020, 60, pp.438 - 442. 10.1016/j.reval.2020.05.007 . hal-03492011

HAL Id: hal-03492011

<https://hal.science/hal-03492011>

Submitted on 22 Aug 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

1 **Titre (français) :**

2 Un cas clinique d'une allergie multiple : les conséquences pour le choix d'un antiseptique
3 approprié.

5 **Title (anglais) :**

6 Sequential multiple drug hypersensitivity and adequate perioperative disinfection, a case
7 report.

9 **Auteurs :** Nidhal Touati^{1*}, Bastien Cauquil^{1,4*}, Rik Schrijvers^{1,2}, Jean Luc Bourrain¹, Anca
10 Mirela Chiriac^{1,3}, Pascal Demoly^{1,3}

12 **Affiliations :**

13 ¹Exploration des Allergies, Département de Pneumologie et Addictologie, Hôpital Arnaud de
14 Villeneuve, University Hospital of Montpellier, France

15 ²Médecine interne, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgique

16 ³UMR-S 1136 INSERM-Sorbonne Université, Equipe EPAR - IPLESP, Paris, France

17 ⁴LPA Laboratoires de Proximité Associés, Besançon, France

19 * Les auteurs ont contribué de façon équitable à ce travail.

21 **Auteur correspondant:**

22 Dr Nidhal TOUATI

23 n-touati@chu-montpellier.fr

24 Unité d'allergologie

25 Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier

26 371, Avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 5, Montpellier, France

27 Téléphone: +33 467336107

29 **Conflits d'intérêts des auteurs :** NT,BC,RS,AMC,JLB et PD n'ont aucun conflit d'intérêt en
30 rapport avec ce travail.

31 **Remerciements :** au Dr Marie-Caroline BONNET-BOYER, allerge-anesthésiste.

FAIT CLINIQUE (1571 mots, 10815 signes ; max 1750 ou 10500 signes)

Les réactions d'hypersensibilités multiples à des antiseptiques utilisés en pré et peropératoire sont rares et nous rapportons ici un cas.

HISTOIRE CLINIQUE :

Un patient de 62 ans s'est présenté à la consultation pour un bilan allergologique 6 semaines après un choc anaphylactique peropératoire supposé. Le patient était traité par du bisoprolol pour une hypertension artérielle et présentait une allergie de type IV à la povidone iodée (eczema de contact) et à la néomycine diagnostiquées par des tests épicutanés à l'âge de 38 ans. Dans ses antécédents, sont notées plusieurs anesthésies générales sans complication. Le patient est un ancien employé de bureau et fume activement (18 PA). Il n'utilise pas de cosmétiques.

Le patient a subi une colectomie suite au diagnostic d'une masse colique sub-occlusive. Le bilan pré-anesthésique était sans particularité. La veille de l'intervention, il avait reçu du bisacodyl par voie orale pour la préparation intestinale. L'induction anesthésique a comporté: sufentanyl (20 µg), propofol (300 mg) et cisatracurium (14 mg). L'entretien de l'anesthésie a comporté du desflurane. Pendant l'induction, une antibioprophylaxie par céfoxitine (2 g) a été administrée et il a été perfusé avec du Ringer lactate. Trente minutes après l'induction, lors de la pose d'une voie veineuse centrale jugulaire après plusieurs tentatives en sous-claviculaire effectuée sur un champ à la chlorhexidine en utilisant des gants en latex d'hevea non poudrés, le patient a présenté un bronchospasme et une hypotension (pression systolique à 50 mmHg) suivi d'une dissociation électromécanique. Une échocardiographie transoesophagienne montrait une hypokinésie myocardique généralisée.

25 Pendant la réanimation qui a duré 45 min, le patient a reçu de l'atropine (dosage non
26 spécifié), du calcium (dosage non spécifié), de l'amiodarone (300 mg), de l'adrénaline
27 (dosage non spécifié), de la noradrénaline (dosage non spécifié), de la dobutamine (dosage
28 non spécifié), du magnésium (1000 mg), ainsi que des solutés de remplissage (non spécifié).
29 L'opération a été différée.

30 Les résultats des analyses biologiques montraient une tryptasémie élevée (139,0 µg/L) 2h
31 après la réaction, pour une tryptase basale à 5,5 µg/L. Le dosage des IgE spécifiques
32 (ImmunoCAP Phadia Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Suède) était négatif pour le latex (k82
33 < 0,1 kUA/L) et positif pour la chlorhexidine (c8 = 32,70 kUA/L, normale < 0,1 kUA/L). Le prick
34 test (PT) s'est révélé négatif pour le latex (Alyostal 100 IR/mL) mais positif pour la
35 chlorhexidine (chlorhexidine digluconate 0,2%, Gilbert, France; Fig. 1a). Le propofol, le
36 cisatracurium et la cefoxitine n'ont pas été testés car réadministrés par la suite sans survenue
37 d'effets indésirables. Afin de déterminer quels désinfectants alternatifs pourraient être
38 utilisés, des tests épicutanés avec le chlorure de benzalkonium et l'alcool benzylique, souvent
39 présents dans des combinaisons antiseptiques, et la povidone iodée ont été réalisés. Ils
40 confirmaient une positivité pour la povidone iodée (10% dans l'eau, 2++, Fig. 1b et c) et pour
41 le chlorure de benzalkonium (0,1% dans l'eau, 1+, Fig. 1g) et une négativité pour l'alcool
42 benzylique (10% dans l'eau, Fig. 1f). Une allergie de type I à la chlorhexidine et de type IV à la
43 povidone iodée et au chlorure de benzalkonium ont été démontrées. Une carte d'allergique a
44 été remise au patient et une déclaration à la pharmacovigilance réalisée. Il a été conseillé
45 d'utiliser dorénavant l'hypochlorite de sodium, l'alcool (70 %) ou l'alcool benzylique comme
46 désinfectant. Le patient a été opéré 4 mois après la première tentative (9 semaines après la
47 fin du bilan allergologique) en utilisant les mêmes produits hormis la chlorhexidine qui a été
48 remplacée par l'hypochlorite de sodium sans réaction. Lors d'une nouvelle colectomie

prévue par coelioscopie 18 mois après la réaction initiale, le patient a présenté un nouveau choc anaphylactique 30 min après la pose d'un cathéter central préalablement imbibé de chlorhexidine. La chirurgie a été maintenue et réalisée de façon différée avec conversion en laparotomie après retrait du cathéter et récupération hémodynamique.

DISCUSSION :

Chez notre patient, une allergie de type IV pour la povidone iodée a nécessité l'utilisation d'autres désinfectants depuis l'âge de 38 ans. La chlorhexidine qui était jusqu'alors tolérée a probablement conduit à une sensibilisation et finalement à deux épisodes anaphylactiques, dont un de grade IV (selon Ring et Messmer¹). Le diagnostic différentiel lors du 1^{er} épisode incluait une hypokaliémie suite à sa préparation intestinale avec bisacodyl mais n'a pas été retenu compte tenu de la présentation clinique et des résultats du bilan allergologique. La chlorhexidine (1,1'-hexaméthylène bis-[5-(4-chlorophényl) biguanide] digluconate) est un antiseptique à large spectre, avec des propriétés bactéricides, virucides et fongicides (Tableau 1), utilisé en médecine pour la désinfection de la peau. Elle existe en solution aqueuse, alcoolisée mais peut aussi être présente dans des solutions buccales, des gels pour les sondages vésicaux et imprégner des cathéters². Les manifestations allergiques peuvent être immédiates (type I), allant d'une urticaire de contact jusqu'au choc anaphylactique, ou retardées (type IV) sous forme d'eczéma de contact³. Les déterminants allergéniques de la chlorhexidine sont inconnus. Dans notre cas, le bêta-bloquant a probablement réduit la réponse pour l'épinéphrine et norépinéphrine lors du traitement du choc.

L'allergie de type I à la chlorhexidine est rare en France, un seul cas a été rapporté par le Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques (GERAP) entre 2011 et 2012⁴ et 50 réactions anaphylactiques, dont 15 peropératoires ont été imputables à la

chlorhexidine dans une revue de la littérature internationale sur les dix dernières années publiée en 2004⁵. En revanche, au Danemark ou en Belgique chez des patients ayant présenté une réaction peranesthésique supposée allergique, une allergie à la chlorhexidine a été retrouvée dans 9,6 %⁶ et 3,4 %⁷ des patients respectivement, si bien que certains centres testent la chlorhexidine de façon systématique, de même façon qu'ils testent le latex⁷. Pour l'antisepsie pré-opératoire en France, la povidone iodée est utilisée plus fréquemment que la chlorhexidine bien que les deux soient recommandées et que l'efficacité de la povidone iodée soit inférieure à celle de la chlorhexidine⁸. Pour l'antisepsie orale, la chlorhexidine occupe la 24^{ème} place parmi les médicaments les plus fréquemment vendus en officine en 2013 en France, selon le rapport de l'ANSM.

Des tests cutanés (PT ou intradermo réaction ou IDR) sont nécessaires pour poser le diagnostic d'allergie de type I à la chlorhexidine⁹. Les concentrations recommandées par le Groupe de Travail en Allergie Médicamenteuse Européen et endossées par celui de la société savante française sont respectivement 5mg/ml pour le PT, 0,002 mg/ml pour l'IDR¹⁰. La valeur des IgE spécifiques pour le diagnostic a été étudiée par Garvey et al., démontrant que pour 11 des 12 patients présentant une positivité pour la chlorhexidine lors des tests cutanés, des IgE anti-chlorhexidine ont été retrouvées¹¹ (spécificité de 98%). Pour les 10 patients avec des tests cutanés négatifs, les IgE dirigées contre la chlorhexidine étaient absentes. Cette concordance entre tests cutanés et dosages biologiques a été observée également chez notre patient.

Parmi les antiseptiques, les dérivés iodés (la povidone iodée), les dérivés chlorés (l'hypochlorite de sodium), les alcools (60 à 70 %, l'alcool benzylique) et les biguanides (chlorhexidine) présentent les spectres d'action les plus larges. Les antiseptiques de seconde ligne sont les diamidines (hexamidine), les ammoniums quaternaires (chlorure de

97 benzalkonium), les carbanilides (triclocarban), les acides (borique, salicylique) et les dérivés
98 métalliques (nitrites d'argent). Les dérivés mercuriels sont abandonnés du fait de leur
99 toxicité et d'une faible activité antiseptique. L'hexamidine ne doit pas être utilisée pour la
100 désinfection cutanée lors des gestes de médecine courants (ponction, injection) parce qu'elle
101 présente un délai d'action longue (environ 5 minutes).

102 Les différents mécanismes d'action, spectres et éventuelles allergies sont résumés dans le
103 Tableau 1. La povidone iodée est connue pour les réactions de type IV (à cause de la
104 povidone ou l'excipient nonoxynol 9) et les réactions de type I sont considérées rares¹². Il n'y
105 a aucun argument pour une allergie croisée entre la povidone iodée et d'autres produits
106 «iodés» utilisés en médecine (par exemple les produits de contraste iodés). Les dérivés
107 chlorés, *in casu* l'hypochlorite de sodium, peuvent donner des réactions irritatives mais sont
108 bien tolérés du point de vue allergologique. L'hexamidine et le triclocarban peuvent être
109 responsables d'eczémas de contact et entraînent également des photosensibilisations. Des
110 allergies de type IV pour le chlorure de benzalkonium sont également décrites¹³.

111 Notre patient présentait finalement une allergie multiple séquentielle pour plusieurs
112 antiseptiques (la povidone iodée, la chlorhexidine et le chlorure de benzalkonium).
113 L'hypersensibilité médicamenteuse multiple (HMM) est définie par des réactions démontrées
114 (allergiques ou non-allergiques) à plusieurs médicaments de différentes classes chimiques,
115 pharmacologiques et immunologiques, excluant les allergies croisées. Les sensibilisations
116 peuvent être séquentielles, comme c'était le cas chez notre patient vraisemblablement, ou
117 simultanées, comme c'est souvent (20-25% des patients) le cas pour les patients avec « drug
118 reaction with eosinophilia and systemic symptoms » (DRESS)¹⁴. L'incidence de l'HMM est
119 moins fréquente que celle rapportée par les patients. Après bilan allergologique, une HMM
120 n'est retrouvée que chez 0,5% des patients testés¹⁵.

121 CONCLUSION :

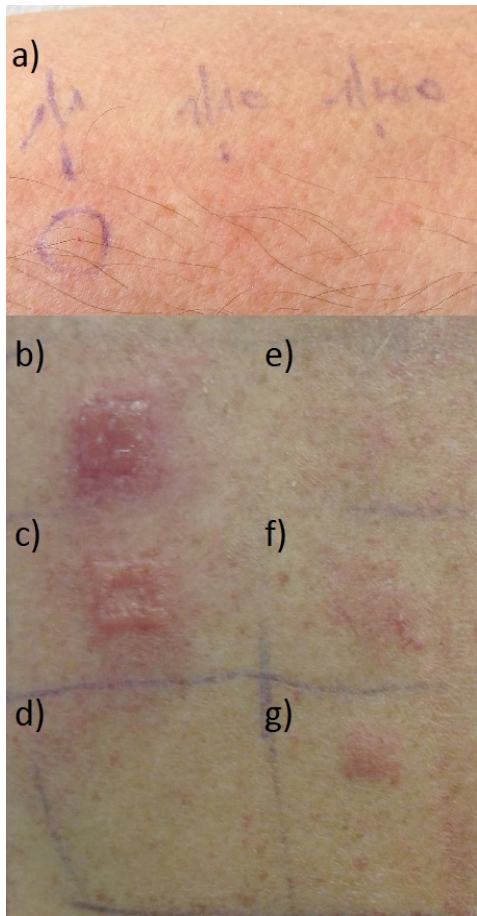
122 Nous avons présenté un patient porteur d'une allergie médicamenteuse multiple
123 documentée par des tests cutanés (povidone iodée, chlorhexidine et chlorure de
124 benzalkonium) à des allergènes potentiellement cachés chez qui le risque majeur d'une
125 nouvelle exposition accidentelle s'est reproduit malgré les conseils d'évictions remis après la
126 confirmation d'une réelle allergie IgE-médiée. Compte tenu des données émergentes sur
127 l'utilisation de la chlorhexidine, son potentiel allergisant et le fait qu'il s'agisse d'un allergène
128 caché (sondes, catheters imbibés de chlorhexidine) nous avons pris la décision de tester la
129 chlorhexidine systématiquement, dans des contextes d'anaphylaxies peropératoires. Dans
130 notre cas, nous avons proposé l'hypochlorite de sodium, les alcools et aussi en seconde ligne
131 l'alcool benzylique et l'hexamidine comme alternatives.

Références :

-
- ¹ Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1: 466–9.
 - ² Faber M, Leysen J, Bridts C, Sabato V, De Clerck LS, Ebo DG. Allergy to chlorhexidine: beware of the central venous catheter. *Acta Anaesthesiol. Belg* 2012;63: 191–4.
 - ³ Barbaud A, Vigan M, Delrous JS, Assier H, Avenel-Audran M, Collet E, et al. [Contact allergy to antiseptics: 75 cases analyzed by the dermato-allergovigilance network (Revidal)]. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* 2005;132:962–5.
 - ⁴ Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky JM, Petitpain N, Demoly P et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:290-9.
 - ⁵ Beaudouin E, Kanny G, Morisset M, Renaudin JM, Mertes M et al. Immediate Hypersensitivity to Chlorhexidine : Littérature review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2004;36(4):123-6.
 - ⁶ Opstrup MS, Malling HJ, Kroogard M, Mosbech H, Skov PS, Poulsen LK et al. Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy - a large single centre evaluation. *Allergy* 2014 ;69:1390-6.
 - ⁷ Antunes J, Kochuyt AM, Ceuppens JL. Perioperative allergic reactions: Experience in a Flemish referral centre. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;42:348-54.
 - ⁸ SF2H. Antisepsie de la peau saine avant un geste invasif chez l'adulte – Recommandations pour la pratique clinique. Mai 2016. Available from: URL: <https://www.sf2h.net/publications/antisepsie-de-peau-saine-geste-invasif-chez-ladulte>
 - ⁹ Lavaud F, Mouton C, Ponvert C. Les tests cutanés dans le bilan diagnostiques des réactions d'hypersensibilité per anesthésiques. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2011 ;30(3) :264-79.
 - ¹⁰ Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopak P et al. An EAACI position paper on the investigation of peri operative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* 2019;1-13

-
- ¹¹ Garvey LH, Kroogard M, Poulsen LK, Skov PS, Mosbech H, Venemalm L et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J. Allergy Clin. Immunol* 2007;120 :409–415.
- ¹² Lachapelle JM. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine: a re-evaluation study. *Contact Dermatitis* 2005;52: 9–10.
- ¹³ Barbaud A, Collet E, Le Coz CJ, Meaume S, Gillois P. Contact allergy in chronic leg ulcers: results of a multicentre study carried out in 423 patients and proposal for an updated series of patch tests. *Contact Dermatitis* 2009;60:279–287.
- ¹⁴ Pichler WJ, Srinoulprasert Y, Yun J, Hausmann O. Multiple drug hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172:129-38.
- ¹⁵ Landry Q, Zhang S, Ferrando L, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac AM. Multiple Drug Hypersensitivity Syndrome in a Large Database. *J Allergy Clin Immunol Pract* ;8 (1):258-266.

Figure 1 : Résultats des tests cutanés (PT) pour la chlorhexidine (a) et des tests épicutanés pour la povidone iodée (b-e), l'alcool benzylique (f), et le chlorure de benzalkonium (g).



Le PT pour la chlorhexidine digluconate 5 mg/ml (1/1) est positif avec l'infiltration entourée (a) et négatif à 0,02% (1/10) et 0,002% (1/100).

Les tests épicutanés sont positifs pour la povidone iodée liquide pure (Betadine® dermique 10%) (2+, b), et à 1/10 dans l'eau (2+, c), et négatifs à 1/100 dans l'eau (d); négatifs pour la povidone iodée savon (Betadine® scrub, 4%) 1/100 dans l'eau (e); l'alcool benzylique (batterie standard européenne, Chemotechnique diagnostics®, Suède) et à 10% dans l'eau (f); le benzalkonium chloride (Batterie standard européenne, Chemotechnique diagnostics®, Suède) est positif à 0,1 % dans l'eau (1+, g).

Tableau 1 : Différents antiseptiques

Classes d'antiseptiques	Spectre d'action, (faible action)	Type d'action	Mécanisme	Allergie rapportée
Antiseptiques majeurs				
Dérivés iodés	Bactéries, mycobactéries, champignons, spores, virus enveloppés et nus	Bactéricide	oxydation	Type IV > Type I (povidone iodée)
Dérivés chlorés	Bactéries, mycobactéries, champignons, spores, virus enveloppés et nus	Bactéricide	oxydation	-
Chlorexidine	Bactéries, (mycobactéries), champignons, (spores), (virus enveloppés)	Bactéricide	action altérant la membrane	Type I et IV
Alcool (60°-70°)	Bactéries, mycobactéries, champignons, virus enveloppés et nus	Bactéricide	déshydratation	-
Autres antiseptiques				
Carbanilides	Bactéries (gram+ > gram-), (mycobactéries)	Bactériostatique et/ou bactéricide	découple les phosphorylations	Type IV et photosensibilisation (triclocarban)
Ammonium quaternaires	Bactéries, champignons, virus enveloppés	Bactéricide	lyse de la membrane	Type IV (chlorure de benzalkonium)
Diamidine (hexamidine)	Bactéries, champignons	Bactériostatique	actions altérant la membrane, tensio-actif	Type IV (eczema de contact)
Acides (borique, salicylique)	Bactéries, champignons	Bactériostatique		
Dérivés métalliques sulfates de cuivre et de zinc (eau de Dalibour), nitrate d'argent	(Bactéries)	Bactériostatique		
Produits faiblement antiseptiques				
Colorants (éosine)	(Bactéries)	Bactériostatique		
H ₂ O ₂	Bactéries (surtout anaérobies), (champignons), spores	Bactériostatique faible		
Antiseptiques déconseillés				
Dérivés mercuriels	Bactéries, champignons	Bactériostatique		Type IV ²⁵