

# Histaminolibération induite par les produits anesthésiques ou leurs solvants : spécifique ou non spécifique ?

Histamine-release induced by anaesthetic drugs or their solvents : specific or nonspecific ?

W. LORENZ \*, A. DOENICKE \*\*

\* Department of Theoretical Surgery, Centre of Operative Medicine I, University of Marburg, Baldingerstrass, 3550 Marburg/Lahn, FRG  
\*\* Department of Anaesthesia, Surgical Clinic of the City Centre, University of Munich, FRG

**RÉSUMÉ** : L'histaminolibération est un phénomène fréquent en période peropératoire. Les raisons en sont complexes et comprennent autant de phénomènes allergiques que pseudoallergiques, probablement un mélange des deux. Certains produits et leurs solvants semblent moduler l'histaminolibération induite par d'autres médicaments. C'est ainsi que les termes « spécifique et non-spécifique » ou « sélective et non-sélective », qui ont plus que leur place en immunologie et en pharmacologie expérimentales, devraient être évités lorsqu'on décrit les réactions survenant dans les conditions cliniques. La pertinence clinique de l'histaminolibération dans la période peropératoire est considérable et peut être comparée à celle de la thrombose peropératoire et de la maladie thromboembolique. Beaucoup trop de médicaments administrés et de mesures prises en anesthésie et chirurgie entraînent une élévation d'histamine plasmatique; une prémédication avec les antagonistes des récepteurs H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> est donc recommandée tout particulièrement chez les malades : 1) aux antécédents d'hypersensibilité à des agents intraveineux, 2) devant subir une deuxième exposition en l'espace de quelques jours, 3) atopiques, 4) devant subir une technique chirurgicale comportant un risque élevé d'histaminolibération, 5) de plus de 70 ans, 6) à haut risque mais présentant pendant l'opération une insuffisance cardiaque, respiratoire ou hépatique ou un état de choc.

## 1. TERMINOLOGIE ET CLASSIFICATION DES RÉACTIONS HISTAMINOLIBÉRATRICES

Le processus d'histaminolibération à partir des mastocytes, des basophiles et des thrombocytes et son expression phénotypique, c'est-à-dire les réactions allergique, pseudoallergique et inflammatoire, peuvent être classés selon les facteurs étiologiques et pathogéniques. Le meilleur livre sur le sujet : *Histamine et antihistami-*

**ABSTRACT** : Histamine release is a frequent event in the perioperative period. The reasons for its occurrence are complex; they include pseudoallergic and allergic phenomena — and probably a mixture of both. Some drugs and solvents seem to modulate histamine release induced by other drugs. Thus the terms « specific and nonspecific » or « selective and nonselective » histamine release which have their well appreciated place in experimental immunology and pharmacology should be avoided in describing histamine release responses in clinical conditions. The clinical relevance of histamine release in the perioperative period is considerable and can be compared with that of perioperative thrombosis and thromboembolism. Far too many drugs and anaesthetic and surgical procedures give increased plasma histamine levels; premedication with H<sub>1</sub>- + H<sub>2</sub>-histamine receptor antagonists is therefore recommended in patients who have a history of hypersensitivity reactions to intravenous agents; a history of atopy, who are to be given the same drug a few days later, undergo surgery with a high risk of histamine release, are more than 70 years old or are poor risk patients with perioperative cardiac, respiratory or liver failure and shock.

*niques*, édité par ROCHA E SILVA [26], base sa classification sur ces deux types de facteurs, qui comprennent l'histaminolibération par les venins animaux et les toxines bactériennes [4], les agents physiques nocifs [32], les alcalins [29], les réactions antigène-anticorps (anaphylaxie) [27] et les macromolécules [13]. Tous ces groupes de facteurs, plus ou moins pathogéniques, sont impliqués en anesthésie et en chirurgie et doivent être identifiés au moyen d'essais cliniques prospectifs soigneux. Jusqu'à présent, seule

Tableau I. — Classification en immunologie et pharmacologie de l'histaminolibération à partir des mécanismes cellulaires

Terme	Définition du type d'histaminolibération	Produits types
Spécifique	Induite par la liaison spécifique entre un antigène et les anticorps homocytotropiques à la surface cellulaire	Antigène-IgE spécifique pour l'antigène
Non spécifique	Induite par la liaison entre n'importe quel ligand et les récepteurs cellulaires de surface, par les ionophores calciques ou par des produits cytotoxiques	48/80, ionophore A 23187, Triton × 100
Sélective	Induite par des ligands spécifiques ou non spécifiques, mais dont le mécanisme comprend la séquence biochimique typique du couplage stimulus-sécrétion	IgE 48/80, d-tubocurarine
Non sélective	Induite par un mécanisme cytotoxique, avec lésions de la surface cellulaire	Triton × 100, anesthésiques locaux

une minorité de ces facteurs a pu être mise en évidence de façon non équivoque dans la routine clinique quotidienne [10, 19].

Les classifications purement pathogéniques des réactions histaminolibératrices [16] apparaissent, dans cette situation, assez prématurées; mais elles ont une place acceptable en immunologie, en pharmacologie et dans les protocoles de recherche pharmaceutique industrielle et chimique (tableau I). Néanmoins, dans les situations cliniques, ces classifications présentent quelques désavantages, qui doivent être présents à l'esprit chaque fois que l'on utilise les termes « spécifique-non spécifique » ou « sélectif-non sélectif » : a) n'importe quelle histaminolibération survenant en situation clinique peut être dangereuse : « non spécifique » ne veut pas dire cliniquement non dénuée de danger; b) cette classification nous induit en erreur, si plus d'un mécanisme d'histaminolibération est impliqué dans une réaction particulière; c) la classification est source d'erreur, si un produit déclenche une histaminolibération par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes (spécifiques et non spécifiques) chez des individus différents; d) les anticorps peuvent agir en tant qu'épiphénomène [16] : WATKINS et coll. [34] étaient très conscients du problème, quand ils ont créé leur définition classique, et la phrase de GELL et COOMBS [12] devrait être présente à l'esprit : « C'est une erreur facile que de penser que lorsqu'un processus peut être démontré (par exemple formation d'anticorps contre antigène d'organe) celui-ci et lui seul est responsable du problème, voire de n'importe quelle partie de celui-ci ».

## 2. SITUATIONS CLINIQUES ENTRAÎNANT UNE HISTAMINOLIBÉRATION PAR L'INTERMÉDIAIRE DE PRODUITS ANESTHÉSQUES

La libération d'histamine a été démontrée de façon formelle dans les cinq situations cliniques suivantes : maladie ou ses complications, préparation et prémédication du malade, induction de l'anesthésie, entretien de l'anesthésie et chirurgie, médicaments administrés en période postopératoire immédiate. Nous avons envisagé ces points séparément plus loin. A l'aide d'exemples spécifiques, nous démontrerons que la question de la libération d'histamine ne peut plus être laissée en marge de l'anesthésiologie.

### 2.1. Etats pathogéniques ou complications

Des concentrations élevées d'histamine plasmatique ont été observées chez des malades présentant une mastocytose, une insuffisance rénale chronique pour laquelle une transplantation était prévue, une pathologie respiratoire obstructive chronique, une cirrhose du foie, un goître euthyroïdien, ainsi que chez des polytraumatisés graves [19]. Chez ces derniers, nous avons été frappés par le fait que ceux présentant les taux d'histamine plasmatique les plus élevés à  $j_1$  et à  $j_5$  étaient tous morts. Il semble donc que la libération d'histamine soit un facteur de pronostic.

### 2.2. Prémédication

La préparation et la prémédication du malade chirurgical comprend de nombreuses mesures au cours desquelles des agents diagnostiques (produits de contraste radiologique, par exemple) et des médicaments divers (héparine, antibiotiques, substitut du plasma, sang, etc.) sont utilisés. Ces substances soit contiennent de l'histamine libre (héparine, sang), libèrent de l'histamine ou interfèrent avec le catabolisme et l'inactivation de l'histamine libérée, accentuant ainsi ses effets cliniques [2], soit encore atténuent des mécanismes régulateurs comme les antagonistes fonctionnels de l'histamine (par exemple, les agents bêta-bloquants) [19].

Le tableau II recense les médicaments ou associations de médicaments administrés à un malade chirurgical au cours des heures précédant l'induction de l'anesthésie. Il faut d'abord mentionner que le fait même d'insérer un cathéter et de le rincer avec du sérum physiologique peut entraîner une libération d'histamine au-delà des valeurs normales ( $>1 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ). Une prémédication anxiolytique, l'atropine, les antagonistes  $H_1$  et  $H_2$  sont, entre autres, également capables de libérer de l'histamine. Mais à cet égard l'essentiel est que l'histaminolibération due aux antihistaminiques n'est vue que lors de leur utilisation en injection intraveineuse directe et non diluée. De façon répétée et insistante, les médecins et les infirmières, dans les unités de soins intensifs et ailleurs, ont été mis en garde contre l'administration

Tableau II. — Histaminolibération après prémédication chez l'homme

Médicaments ou association médicamenteuse	Histaminolibération d'histamine plasmatique > ng · ml <sup>-1</sup>		Réf.
	Fréquence	%	
Sérum physiologique	2/22	9	[18]
Flunitrazépam	2/10	20	[7]
Lormétazépam	3/10	30	[7]
Diazépam	0/10	0	[5]
Atropine	6/36	17	[18]
Diméthindène	0/7	0	[20]
Chlorphéniramine	1/7	14	[20]
Prométazine	0/6	0	[18]
Cimétidine	6/16	38	*
Ranitidine	4/16	25	*
Diméthindène + cimétidine	12/25	48	[20]
Méphyloprednisolone	1/7	14	[20]

\* LORENZ et DOENICKE (données non publiées d'une expérience contrôlée portant sur 22 volontaires).

d'un médicament ou d'une prémédication de cette manière [20], mais la routine prend toujours le dessus. Des arythmies cardiaques, des hypotensions graves voire même une issue mortelle peuvent être la conséquence d'un tel comportement irresponsable. Afin d'aider le clinicien face à une telle situation, un flacon de 50 ml de sérum physiologique, dans lequel on dissout deux ampoules de cimétidine (2 × 200 mg) et 2 ampoules de maléate de diméthindène (2 × 4 mg) permet d'éviter ces aléas (ndt : le diméthindène est un anti H<sub>1</sub> non commercialisé en France). Cette perfusion peut être administrée par une infirmière en 3 à 5 min dans la salle de préparation, avant l'entrée au bloc opératoire.

2.3. Induction de l'anesthésie générale

C'est là sans aucun doute la phase la plus dangereuse de la période péropératoire en ce qui concerne la libération d'histamine et les réactions anaphylactoïdes. Dans une série de 23 essais cliniques contrôlés, la fréquence des histaminolibérations supérieures à 1 ng · ml<sup>-1</sup>, c'est-à-dire dans les limites d'une réaction anaphylactoïde systémique, était de 20 à 90 % [19]. Dans cette communication, quelques exemples seront présentés afin d'illustrer l'importance de ce problème clinique.

Le propanidide et l'Althesin ont été retirés du marché, mais le thiopental et le méthohexital sont tout aussi histaminolibérateurs (fig. 1). A l'appui des résultats obtenus chez des volontaires, WATKINS a pu observer une augmentation considérable des réactions secondaires au thiopental dans la région de Sheffield (40 cas, au cours de cette seule année; communication personnelle de Watkins). Nous devons donc prendre conscience de la possibilité, après l'exclusion du propanidide et de l'Althesin, d'un simple décalage d'un produit vers un autre, sans diminution significative de la fréquence des réactions secondaires au cours de la phase d'induction. Etant donné que la possibilité d'histaminolibération à partir d'un anesthésique local est mal connue, nous présentons une observation dans la figure 2. Une réaction massive d'histaminolibération comportant un danger vital a été observée simplement après la création d'un seul bouton intradermique avec un anesthésique local. Nous supposons qu'une réaction allergique de type I pourrait en être le mécanisme.

L'observation de Sertürner, il y a 180 ans déjà, de malades présentant des réactions cutanées de type «flush» et des papules après administration de morphine a

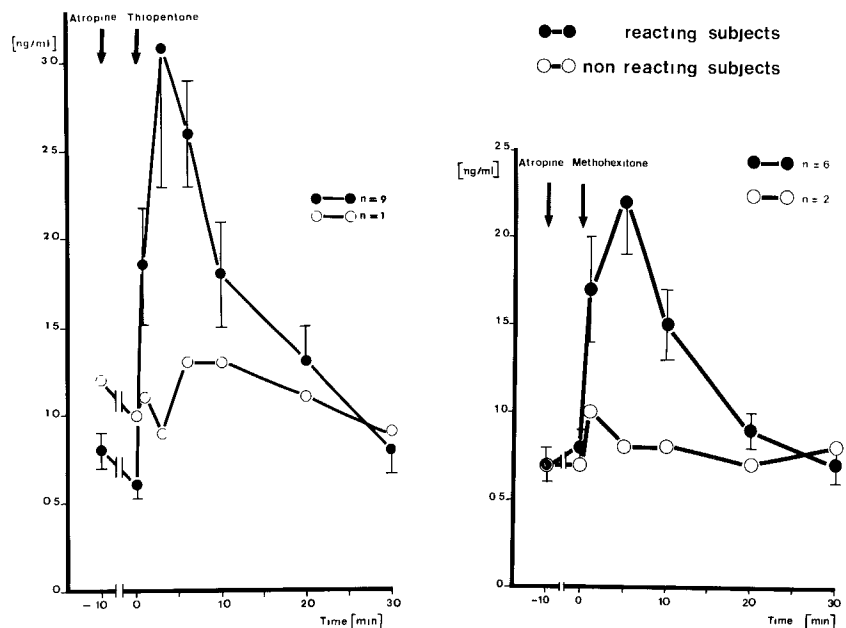


Fig. 1. — Histaminolibération chez le volontaire après administration intraveineuse de thiopental et de méthohexital.  $\bar{x} \pm \text{SEM}$ . 0 = temps de l'injection. Valeurs histaminiques en histamine base/ml plasma. D'après LORENZ et DOENICKE [18].

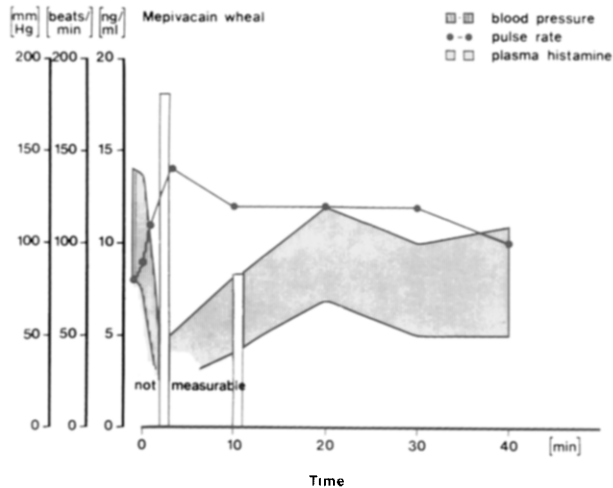


Fig. 2. — Histaminolibération par mépivacaïne. Taux d'histamine plasmatique, tension artérielle et fréquence cardiaque chez un patient de la clinique chirurgicale de Marburg. D'après LENNARTZ et coll., données non publiées.

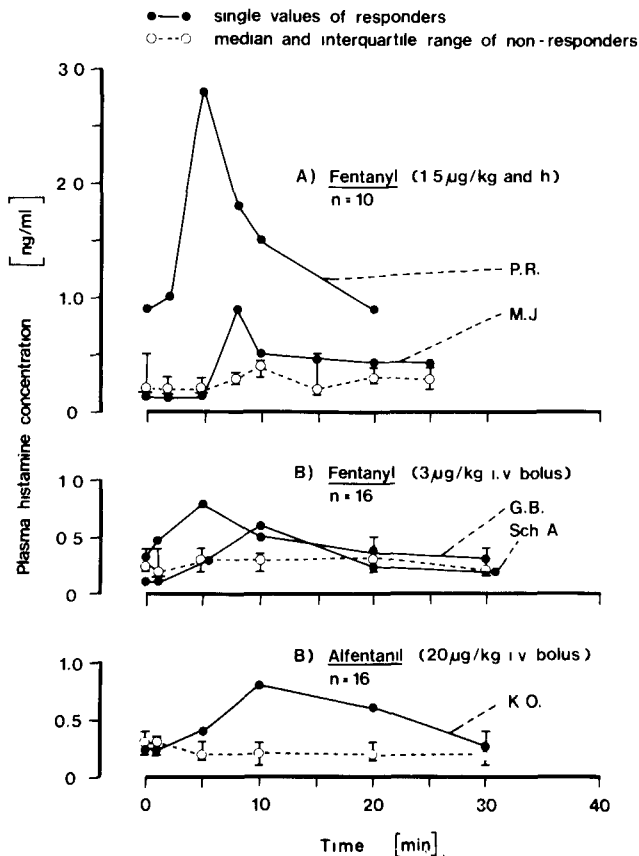


Fig. 3. — Taux d'histamine plasmatique chez des malades et des volontaires après administration de fentanyl ou d'alfentanil. L'essai A (patients) a été fait à Sheffield en collaboration avec J. Watkins; l'essai B (volontaires) a été fait à Munich par Doenicke et Lorenz.

montré que les analgésiques morphinomimétiques étaient capables d'engendrer des réactions secondaires [6]; PHILBIN et coll. [25], dans une étude excellente, ont

démonstré que la morphine ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) entraînait non seulement une histaminolibération significative, mais également une diminution de la pression artérielle moyenne et de la résistance vasculaire systémique. Ces mêmes modifications n'ont pas été observées après administration de fentanyl, montrant ainsi que la libération d'histamine était un événement assez rare après fentanyl. Néanmoins, une étude faite avec Watkins à Sheffield et Doenicke à Munich a démontré une histaminolibération après fentanyl chez un malade et chez deux volontaires (fig. 3). En principe donc, l'histaminolibération par le fentanyl ne peut être exclue complètement chez des malades subissant une anesthésie générale et une intervention chirurgicale.

L'histaminolibération chez l'homme après administration de myorelaxants a été démontrée pour la première fois par LORENZ et DOENICKE en 1978 [18] en utilisant une méthode de dosage plasmatique hautement sensible et spécifique. Le suxaméthonium a produit la plus grande fréquence d'histaminolibération, alors que l'alloférine et le pancuronium libéraient l'histamine à un degré moindre (fig. 4). MOSS et PHILBIN à Boston [24] ont entrepris des études sur une plus grande échelle avec la d-tubocurarine, le BW 785 et le BW 444. Tous ces myorelaxants sont histaminolibérateurs chez l'homme, mais c'est la d-tubocurarine qui a entraîné les libérations d'histamine les plus élevées, alors que les deux autres produits étaient moins dangereux.

Enfin des substituts du plasma sont fréquemment administrés au malade au cours de la phase d'induction. La plupart d'entre eux sont histaminolibérateurs [17], mais il est moins connu que l'albumine humaine peut être à l'origine d'accidents anaphylactoïdes graves, en libérant des quantités considérables d'histamine. Un exemple en est donné dans la figure 5 : un malade, atteint d'un carcinome œsophagien, a présenté une réaction gravissime mettant sa vie en danger, corroborée par un taux d'histamine plasmatique de  $110 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  (environ 500 fois les valeurs normales), soit le taux le plus élevé jamais mesuré par notre groupe en 15 ans.

#### 2.4. Effets de l'association de médicaments et de l'intubation de la phase d'induction de l'anesthésie

Les travaux sur l'homme et l'animal concernant l'histaminolibération après administration de produits anesthésiques ont été pratiqués le plus souvent avec un seul produit et non pas avec une association de médicaments. Habituellement, on n'a pas pris en compte le fait que chez l'animal anesthésié les études portaient toujours sur un animal ayant reçu plusieurs substances : la prémédication, l'agent hypnotique et la substance étudiée. DOENICKE et coll. [9] ont pris conscience de ce problème en étudiant l'histaminolibération par le pancuronium chez des volontaires humains (fig. 6). L'étoomidate a été utilisé comme agent hypnotique parce qu'il était réputé non-histaminolibérateur [8] chez l'homme.

SURVENUE ET DISPARITION DE REACTIONS CLINIQUES APRES ADMINISTRATION D'ETOMIDATE® COMBINÉE A CELLE DE PANCURONIUM®

	Eto		Panc																											
	temps	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24			
Sujet n° 9																												xxxxxxx		
Sujet n° 10					xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
Sujet n° 11			0,4																											
Sujet n° 12																														
Sujet n° 13																														
Sujet n° 14																														
Sujet n° 15																														
Sujet n° 16																														

Erythème xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
 Papules o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o  
 Oedème palpébral =====

Fig. 4. — Réactions anaphylactoïdes au pancuronium et à l'étomidate chez huit volontaires. Le temps est donné en minutes. Le début de la survenue des érythèmes (« flush ») 10 min après l'injection de pancuronium était déclenché par une deuxième, voire une troisième administration d'étomidate. Les taux d'histamine plasmatique n'étaient pas augmentés à ce moment précis. D'après DOENICKE et coll. [9].

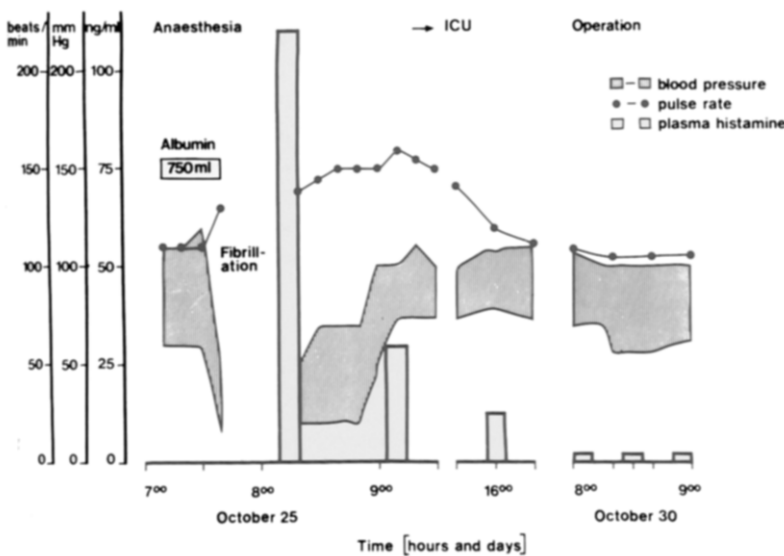


Fig. 5. — Histaminolibération par l'albumine humaine. Taux d'histamine plasmatique, tension artérielle et fréquence cardiaque chez un malade atteint de carcinome œsophagien. D'après LORENZ et coll., données non publiées.

On pensait donc pouvoir attribuer chaque élévation de taux plasmatique d'histamine, après administration de pancuronium, à ce seul médicament. Or, si l'injection d'étomidate devait être renouvelée afin de maintenir le volontaire endormi, ce dernier réagissait à cette seconde administration par un « flush » cutané étendu. Cela n'était pas observé lorsque l'étomidate était injecté en premier avant l'administration de pancuronium. Ces réactions cutanées étaient interprétées comme des libérations locales d'histamine n'engendrant pas de taux élevés d'histamine plasmatique.

Au cours d'études utilisant le diazépam, le lormétazépam et l'étomidate comme agent hypnotique chez des volontaires, on a pu montrer sans équivoque que les sujets qui réagissaient au lormétazépam par une augmentation de leur taux d'histamine plasmatique réagissaient également à l'étomidate (donné quelques minutes plus tard) par une deuxième poussée histaminolibératrice (tableau III). Apparemment, c'est l'administration de benzodiazépine qui a modulé la réaction à l'étomidate.

Le signe le plus frappant d'une modulation de la libération d'histamine au cours de la phase d'induc-

tion de l'anesthésie nous a été fourni par un essai clinique contrôlé portant sur la nalbuphine par rapport au fentanyl (tableau IV). Ni l'un ni l'autre n'ont entraîné d'histaminolibération chez les 24 malades soumis à investigation dans le département d'anesthésie de l'hôpital de Mayence. Néanmoins, 8 malades du groupe « nalbuphine » ont présenté une réaction soit au thio-pental soit au suxaméthonium, alors qu'un seul sujet sur 11 appartenant au groupe fentanyl en a présenté une ( $p < 0,05$ ).

En plus de ces très intéressants résultats de la modulation de l'histaminolibération par un agent morphinomimétique, l'effet histaminolibérateur de l'intubation a été démontré pour la première fois (tableau IV). Le taux maximum d'histamine plasmatique ( $9,6 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  pour le sujet n° 7) après intubation est proche de celui entraînant un danger vital [21]. La fréquence d'histaminolibération après intubation était de 4 sur 11 dans le groupe fentanyl, ce qui correspond à 36 % des sujets qui n'ont réagi qu'à l'intubation.

Les résultats *in vivo* chez des volontaires humains et chez des malades ont été complétés par des études *in*

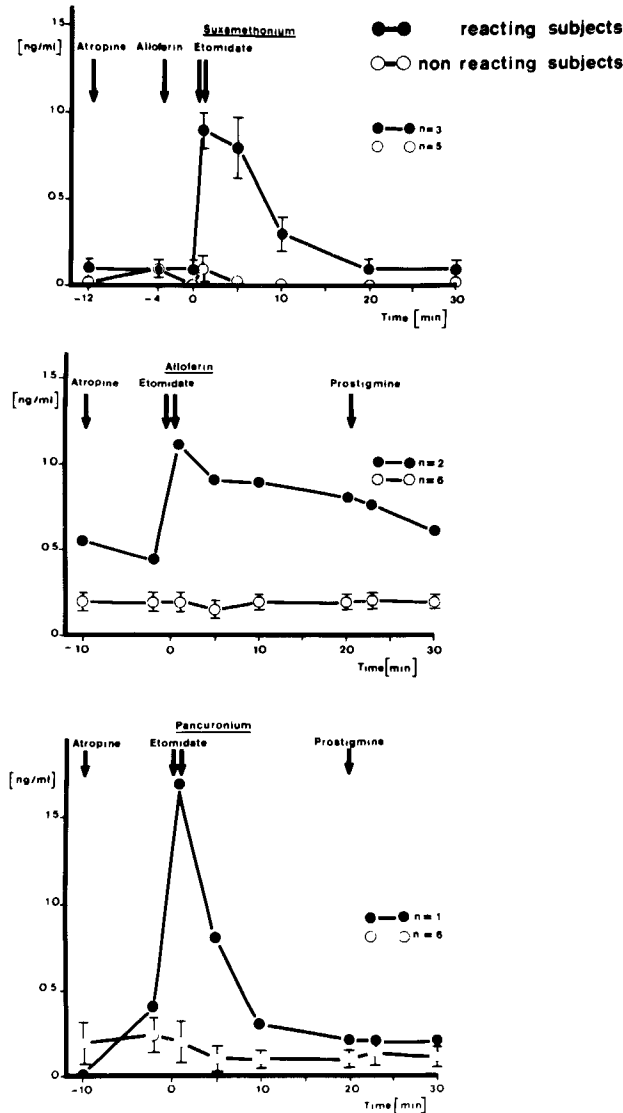


Fig. 6. — Histaminolibération chez des volontaires après administration de myorelaxants.  $\bar{x} \pm \text{SEM}$ . D'après LORENZ et DOENICKE [9].

*in vitro* sur des préparations isolées de mastocytes qui montrent une modulation de la libération d'histamine par les agents hypnotiques [11].

En ce qui concerne les mécanismes d'histaminolibération (spécifique ou non spécifique), les résultats de l'expérimentation sur la modulation de la libération d'histamine montrent que leur interprétation est complexe (tableau V). Deux mécanismes sont discutés, dont les arguments sont complémentaires et peuvent néanmoins être vrais tous les deux. L'hypothèse du premier mécanisme vient de WATKINS [33], LAXENAIRE et coll. [15] et BALDO et FISHER [1]. Le deuxième mécanisme est soutenu par l'expérimentation animale réunie dans la revue de STANWORTH [30] et dans le travail de SYDBOM [31], consacré par des expérimentations *in vitro* sur du tissu pulmonaire humain [14]. Une illustration en est présentée dans le tableau V, à propos de l'interprétation des réactions au thiopental : d'après le deuxième mécanisme, les réactions secondaires aux barbituriques sont considérées comme une histaminolibération non spécifique (pseudo-allergique), accentuée par une atopie. L'amplification est-elle un épiphénomène [16] ? Probablement pas, mais cette discussion nous rend conscients de la complexité de la situation dans les conditions cliniques.

#### 2.5. Entretien de l'anesthésie, manœuvres chirurgicales et période postopératoire immédiate

Au cours d'une intervention chirurgicale, certaines manœuvres déclenchent une histaminolibération (fig. 7). La plèvre est très riche en histamine et celle-ci est mobilisée au cours d'une pneumectomie ou d'une pleurectomie partielle (fig. 7). D'autres situations chirurgicales, au cours desquelles il y a histaminolibération, sont représentées par les périodes d'ischémie au cours des interventions de transplantation, ou les périodes de reperfusion après infarctus mésentérique [19]. Une histaminolibération a également été mise en

Tableau III. — Modulation de l'histaminolibération par l'étomidate après injection de lormétazépan

N° des sujets	Produit pharmacologique	Taux d'histamine plasmatique (ng · ml <sup>-1</sup> )			Etomidate		
		Avant	Après	Notes	Avant	Après	Notes
1	Diazépan 12.12.77	0,2	0,4	—	0,25	0,45	Thrombose
3	Diazépan 12.12.77	0,5	0,75	—	0,4	0,7	Myoclasies
1	Lormétazépan 15.12.77	0,35	2,7	f <sub>C</sub> , Pa constantes	0,55	3,2	f <sub>C</sub> , Pa constantes. « chair de poule »
3	Lormétazépan 16.12.77	0,4	2,05	f <sub>C</sub> , Pa constantes	0,35	1,85	f <sub>C</sub> , Pa constantes. « fourmillements »

f<sub>C</sub> : fréquence cardiaque; Pa : pression artérielle. Pour les autres conditions, voir DOENICKE et LORENZ [7].

Tableau IV. — Modulation de l'histaminolibération par les morphinomimétiques pendant l'induction anesthésique. Comparaison nalbuphine-fentanyl

N° des sujets	Nalbuphine				Fentanyl			
	A	T	S	I	A	T	S	I
1	0	0	0	0	0	0	0	2,70
2	0	0	2,25	0	0	1,05	2,25	1,20
3	0	0	0	0	0	0	0	1,35
4	0	1,50	0	1,50	0	0	0	0
5	0	1,05	1,05	0	0	0	0	0
6	0	1,50	0	1,05	0	0	0	1,05
7	0	0	4,95	9,60	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	1,95	2,10	0	0	0	0	0
10	0	1,80	0	0	0	0	0	4,80
11	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	1,20	0	—	—	—	—
13	0	0	0	0	—	—	—	—

Taux d'histaminolibération ( $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) après analgésique (A), thiopental (T), suxaméthonium (S) et intubation (I). D'après HEINZ et coll. (données non publiées d'une expérience contrôlée par tirage au sort).

Tableau V. — Interprétation des mécanismes des réactions anaphylactoïdes aux barbituriques

*1<sup>er</sup> mécanisme*

Un sujet à terrain atopique (anamnèse, IgE sérique  $>200 \text{ IU} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) présente une réaction anaphylactoïde au thiopental → Taux d'histamine plasmatique  $>1 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; plusieurs expositions antérieures aux médicaments → Réaction d'hypersensibilité de type I au thiopental

*2<sup>e</sup> mécanisme*

Identique au modèle 1, mais en plus le thiopental est directement histaminolibérateur chez le sujet « normal » → Même valeur d'histamine que ci-dessus → Histaminolibération non spécifique (pseudo-allergique) au thiopental, aggravée par l'atopie

D'après LORENZ [16].

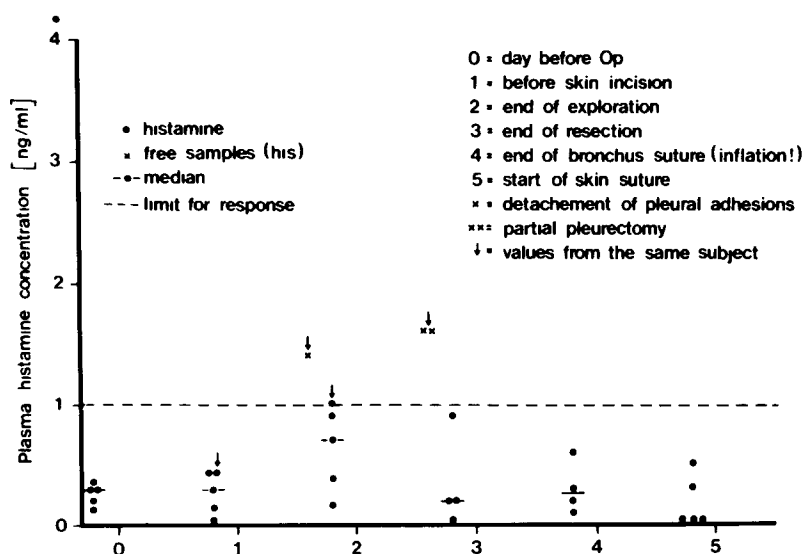


Fig. 7. — Taux d'histamine plasmatique chez des malades avant et pendant lobectomie ou pneumonectomie pour cancer pulmonaire. Le tracé en pointillés indique les limites de l'éventail des taux d'histamine plasmatique normaux et pathologiques. En abscisse : différentes phases de l'opération. his : histamine. D'après RÖHER et coll. [28].

Tableau VI. — Taux d'histamine plasmatique avant et après différentes interventions (période postopératoire immédiate)

Malades	Diagnostic, intervention	Taux d'histamine plasmatique (ng · ml <sup>-1</sup> )				
		Avant l'intervention	Après l'intervention			
			0	4	8	20 h
1	Pancréatite aiguë, résection	0,7	0,7	2,6	—	1,5
2	Kyste pancréatique, pancréatectomie	1,3	1,6	1,9	—	2,6
3	Ulcère duodénal, vagotomie sélective avec pyloroplastie	0,3	0,9	1,3	0,4	0,4
4	Ulcère de stress, vagotomie sélective avec pyloroplastie	0	1,5	0	0	—
5	Appendicite perforée, appendicectomie	0	1,5	0	—	0
6	Néoplasme rectal, résection	0,6	1,4	0,9	1,3	—
	Moyenne (Extrêmes)	0,45 (0-1,3)	1,45 (0,7-1,6)	1,1 (0-2,6)	0,4 (0-1,3)	0,95 (0-2,6)

D'après LORENZ et coll. [22].

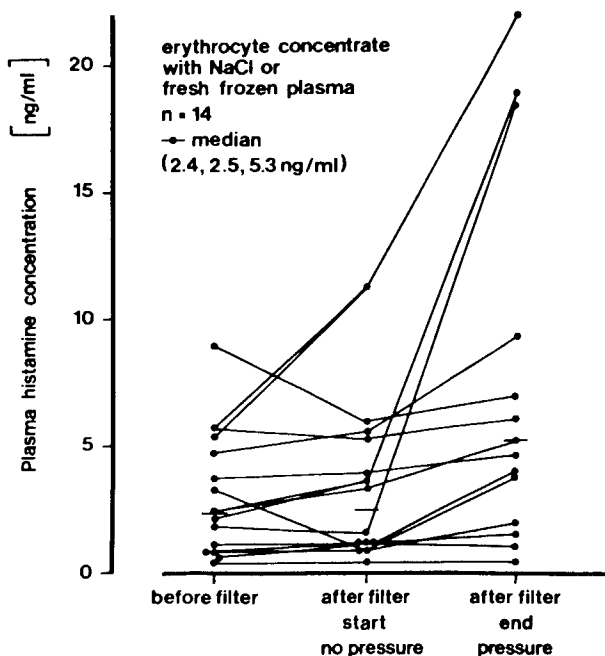


Fig. 8. — Taux d'histamine dans le « plasma surnageant » des culots érythrocytaires utilisés en transfusion sanguine. Les valeurs isolées indiquent les valeurs obtenues à partir de 14 sur 27 unités de sang administrées pendant l'expérience de RÖHER ET COLL. [28]. Au début de la perfusion, aucune pression n'était nécessaire; à la fin, en raison du blocage des microfiltres, le débit n'a pu être maintenu que grâce à la pression exercée.

évidence chez l'homme au cours de la circulation extracorporelle en chirurgie cardiovasculaire [23], et également au cours de l'utilisation de ciment dans les interventions pour prothèse totale de hanche [19]. Finalement, des concentrations élevées d'histamine ont été constatées lors des transfusions sanguines : de l'histamine libre est poussée, en soumettant la poche de sang ou de culot globulaire à une pression, à travers les microfiltres bloqués, ce qui est pratique courante en salle d'opération (fig. 8).

Dans la période immédiate qui suit l'intervention, des taux élevés de concentration plasmatique ont été démontrés chez six malades sur 22 [22] (tableau VI). Des résultats analogues ont été obtenus par BEGER et STOPIK [3]. Ils ont observé, dans une expérimentation parfaite, une histaminolibération dans la circulation porte et systémique après chirurgie abdominale chez les 23 patients soumis à investigation. A présent, nous disposons de trop peu d'informations sur la fréquence de la libération d'histamine déclenchée par les produits utilisés dans la période postopératoire immédiate pour pouvoir dire si le mécanisme de cette histaminolibération est spécifique ou non.

*Remerciements* : Ce travail a bénéficié d'une aide de la Deutsche Forschungsgemeinschaft (Lo 199/14-1).

#### BIBLIOGRAPHIE

- BALDO B.A., FISHER M. MCD. Detection of serum IgE antibodies that react with alcuronium and tubocurarine after life-threatening reactions to muscle-relaxant drugs. *Anaesth. Intensive Care*, **11** : 194-197, 1983.



2. BARTH H., NIEMEYER I., LORENZ W. Studies on the mode of action of histamine H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptor antagonists on gastric histamine methyltransferase. *Agents Actions*, **3** : 138-147, 1973.
3. BEGER H.G., STOPIK D. Histamine release and hepatic elimination of histamine following abdominal surgery. *Klin. Wochenschr.*, **60** : 935-938, 1982.
4. BERALDO W.T., DIAS DA SILVA W. Release of histamine by animal venoms and bacterial toxins (pp. 334-366). In : Histamine and antihistaminics, vol. 18, Part I. Handbook of Experimental Pharmacology. M. Rocha e Silva ed. Springer, Berlin, 1966.
5. DOENICKE A. Pseudoallergic reactions due to histamine release during intravenous anaesthesia (pp. 224-250). In : Pseudo-allergic reactions. Involvement of drugs and chemicals, vol. 1. P. Dukor *et al.* eds. Karger, Basel, 1980.
6. DOENICKE A., ENNIS M., LORENZ W. Histamine release in anaesthesia and surgery : a systematic approach to various situations at risk in the perioperative period. *Int. Anaesthesiol. Clinics*, in press.
7. DOENICKE A., LORENZ W. Histamine release in anaesthesia and surgery. Premedication with H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptor antagonists : incidence, benefits and possible problems. *Klin. Wochenschr.*, **60** : 1039-1045, 1982.
8. DOENICKE A., LORENZ W., BEIGL R., BEZECNY H., UHLIG G., KALMAR L., PRAETORIUS B., MANN G. Histamine release after intravenous application of short-acting hypnotics : a comparison of etomidate, Althesin (CT 1341) and propanidid. *Br. J. Anaesth.*, **45** : 1097-1104, 1973.
9. DOENICKE A., LORENZ W., HUG P. Histamine et étomidate. *Ann. Anesthésiol. Fr.*, **19** : 207-213, 1978.
10. ENNIS M., LORENZ W. Hypersensitivity reactions induced by anaesthetics and plasma substitutes. In : Immunotoxicology. J.H. Dean ed. CRC Reviews, in press.
11. ENNIS M., LORENZ W. Modulation of histamine release by fatty acids. A new *in vitro* model investigating adverse drug reactions in various species. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, **4** : 124-128, 1985.
12. GELL P.G.H., COOMBS R.R.A. Clinical aspects of immunology. Blackwell, Oxford, 1975.
13. GIERTZ H., HAHN F. Macromoleculare Histaminliberatoren (pp. 481-568). In : Histamine and antihistaminics, vol. 18, Part I. Handbook of Experimental Pharmacology. M. Rocha e Silva ed. Springer, Berlin, 1966.
14. KALINER M. Human lung tissue and anaphylaxis. Evidence that cyclic nucleotides modulate the immunologic release of mediators through effects on microtubular assembly. *J. Clin. Invest.*, **60** : 951-959, 1977.
15. LAXENAIRE M.C., MONERET-VAUTRIN D.A., BOILEAU S., MOELLER R. Adverse reactions to intravenous agents in anaesthesia in France. *Klin. Wochenschr.*, **60** : 106-109, 1982.
16. LORENZ W. Hypersensitivity reactions induced by anaesthetic drugs and plasma substitutes : influence of paradigms on incidence and mechanisms (pp. 283-305). In : Immunotoxicology. G.G. Gibson *et al.* eds. Academic Press, London, 1983.
17. LORENZ W., DOENICKE A. Histamine release in clinical conditions. *Mt Sinai J. Med. N.Y.*, **45** : 357-386, 1978.
18. LORENZ W., DOENICKE A. Anaphylactoid reactions and histamine release by intravenous drugs used in surgery and anaesthesia (pp. 83-112). In : Adverse response to intravenous drugs. J. Watkins and A.M. Ward eds. Academic Press, London; Grune and Stratton, New York, 1978.
19. LORENZ W., DOENICKE A. H<sub>1</sub> + H<sub>2</sub>-blockade : a prophylactic principle in anaesthesia and surgery against histamine-release responses of any degree of severity. *N. Engl. J. Allergy Clin. Immunol.*, in press.
20. LORENZ W., DOENICKE A., SCHÖNING B., MAMORSKI J., WEBER D., HINTERLANG E., SCHWARZ B., NEUGEBAUER E. H<sub>1</sub> + H<sub>2</sub>-receptor antagonists for premedication in anaesthesia and surgery : a critical view based on randomized clinical trials with Haemaccel and various antiallergic drugs. *Agents Actions*, **10** : 114-124, 1980.
21. LORENZ W., DOENICKE A., SCHÖNING B., OHMANN C., GROTE B., NEUGEBAUER E. Definition and classification of the histamine-release response to drugs in anaesthesia and surgery : studies in the conscious human subject. *Klin. Wochenschr.*, **60** : 896-913, 1982.
22. LORENZ W., SEIDEL W., DOENICKE A., TAUBER R., REIMANN H.-J., UHLIG R., MANN G., DORMANN P., SCHMAL A., HÄFNER G., HAMELMANN H. Elevated plasma histamine concentrations in surgery : causes and clinical significance. *Klin. Wochenschr.*, **52** : 419-425, 1974.
23. MEYER-BURGDORFF C., SEIDEL G., SCHLÜTER F.J. Freisetzung von Histamin und Serotonin bei extrakorporaler Zirkulation. *Anaesthesist*, **22** : 212-216, 1973.
24. MOSS J., ROSOW C.E. Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. *Anesthesiology*, **59** : 330-339, 1983.
25. PHILBIN D.M., MOSS J., ROSOW C.E., AKINS C.W., ROSENBERGER J.L. Histamine release with intravenous narcotics : protective effects of H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Klin. Wochenschr.*, **60** : 1056-1059, 1982.
26. ROCHA E SILVA M. ed. Histamine and antihistaminics, vol. 18, Part I. Handbook of Experimental Pharmacology. Springer Verlag, Berlin, 1966.
27. ROCHA E SILVA M. Release of histamine in anaphylaxis (pp. 431-481). In : Histamine and antihistaminics, Part I. Handbook of Experimental Pharmacology. M. Rocha e Silva ed. Springer, Berlin, 1966.
28. RÖHER H.D., LORENZ W., LENNARTZ H., KUSCHE J., DIETZ W., GERDES G., PARKIN J.V. Plasma histamine levels in patients in the course of several standard operations : influence of anaesthesia, surgical trauma and blood transfusion. *Klin. Wochenschr.*, **60** : 926-934, 1982.
29. ROTHSCHILD A.M. Histamine release by basic compounds (pp. 386-430). In : Histamine and antihistaminics, vol. 18, Part I. Handbook of Experimental Pharmacology. M. Rocha e Silva ed. Springer, Berlin, 1966.
30. STANWORTH D.R. Oligo peptide-induced release of histamine (pp. 56-107). In : Pseudo-allergic reactions. Involvement of drugs and chemicals. P. Dukor *et al.* eds. Karger, Basel, 1980.
31. SYDBOM A. Anaphylactic histamine release from isolated rat mast cells. Methodological and pharmacological studies (pp. 1-53). Thesis, University of Stockholm, 1982.
32. VUGMAN I. Release of histamine by noxious physical agents, organic compounds and by metals (pp. 367-385). In : Histamine and antihistaminics, vol. 18, Part I. Handbook of Experimental Pharmacology. M. Rocha e Silva ed. Springer, Berlin, 1966.
33. WATKINS J., SALO M. Trauma, stress and immunity in anaesthesia and surgery. Butterworths, London, 1982.
34. WATKINS J., UDNOON S., TAUSSIG P.E. Mechanisms of adverse response to intravenous agents in man (pp. 71-82). In : Adverse response to intravenous drugs. J. Watkins and A.M. Ward eds. Academic Press, London, 1978.