



HAL
open science

Choc anaphylactique à la succinylcholine : revue de la littérature, analyse descriptive d'une augmentation d'incidence

Clément Dauthier

► **To cite this version:**

Clément Dauthier. Choc anaphylactique à la succinylcholine : revue de la littérature, analyse descriptive d'une augmentation d'incidence. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01116540

HAL Id: dumas-01116540

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01116540>

Submitted on 13 Feb 2015

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 - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Université Paris Descartes

Faculté de médecine

ANNEE 2014

N° 37

Choc anaphylactique à la succinylcholine

Revue de la littérature

Analyse descriptive d'une augmentation d'incidence

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par ***Dauthier, Clément***

Né le 4 février 1985 à Saint Nazaire

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine de
Paris Descartes,

le 8 avril 2014

Dirigée par le Dr CCA Le Dorze, Matthieu

Devant un jury composé de :

M. Le Professeur Mebazaa, Alexandre PU-PH Président

M. Le Docteur Longrois, Dan PU-PH Membre

Mme Le Docteur Plaud, Benoit PU-PHMembre



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

Merci au Pr. Alexandre Mebazaa qui m'a permis d'élaborer ce travail et me fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je tiens à remercier le Pr. Yves Ozier et Cédric Lecoq qui m'ont permis de récupérer les données de Brest.

Je remercie le Pr. Dan Longrois., le Pr. Benoit Plaud d'accepter de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à Matthieu Le Dorze pour son aide précieuse et sa patience.

Merci à Albanne Branellec pour ses conseils judicieux.

A ma mère et mon père qui n'ont jamais baissé les bras.

Merci à Adeline et Charles sur qui je peux toujours compter, ainsi que leurs conjoints. Une pensée pour Adèle, Louis, Maxime et les prochains.

A mes grands-parents.

A mes amis qui m'ont aidé à me construire Anne-Pascale, Angélique, Chloé, Guillemette, Caroline, Mathieu, Nicolas, Tristan, Benoit, Jules, Thomas et Flavien.

A mes amis d'externat et mes co-internes avec qui j'ai appris mon métier avec plaisir.

LISTE DES ABREVIATIONS

AGEPS - Agence Générale des Equipements et des Produits de Santé

ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASA - American Society of Anesthesiologists

CPA - Cellule Présentatrice d'Antigène

CHU - Centre Hospitalo-Universitaire

CMH - Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CRPV - Centre Régional de Pharmacovigilance

GERAP - Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques

IDR – Intradermoréactions

Ig – Immunoglobuline

OMS - Organisation Mondiale de la Santé

PT - Prick-Tests

SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| REMERCIEMENTS | 3 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 4 |
| PREMIERE PARTIE : LE CHOC ANAPHYLACTIQUE A LA SUCCINYLCHOLINE, REVUE DE LA LITTERATURE..... | 9 |
| 1.1 PHYSIOPATHOLOGIE..... | 9 |
| 1.1.1 <i>Hypersensibilité immédiate : Réaction anaphylactique médiée par les IgE</i> | 10 |
| 1.1.2 <i>Réactions anaphylactoïdes : Histaminolibération et Complément</i> | 13 |
| 1.1.3 <i>Nouvelle piste physiopathologique</i> | 13 |
| 1.1.4 <i>Cas particulier des curares</i> | 15 |
| 1.2 EPIDEMIOLOGIE | 18 |
| 1.2.1 <i>Epidémiologie descriptive</i> | 18 |
| 1.2.2 <i>Morbi-mortalité</i> | 19 |
| 1.2.3 <i>Produits incriminés</i> | 19 |
| 1.3 PRESENTATION CLINIQUE ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE..... | 21 |
| 1.3.1 <i>Manifestations et grades cliniques</i> | 21 |
| 1.3.2 <i>Prise en charge thérapeutique</i> | 23 |
| 1.4 BILAN ALLERGOLOGIQUE ET D'IMPUTABILITE | 26 |
| 1.4.1 LE BILAN IMMEDIAT | 26 |
| a) <i>Histamine</i> | 26 |
| b) <i>Tryptase</i> | 27 |
| c) <i>IgE spécifiques</i> | 28 |
| 1.4.2 LE BILAN COMPLEMENTAIRE A DISTANCE | 29 |

| | |
|--|-----------|
| a) <i>Tests cutanés</i> | 29 |
| b) <i>Autres tests</i> | 30 |
| 1.4.3 CONSULTATION D'ALLERGOLOGIE | 31 |

**DEUXIEME PARTIE : ANALYSE DESCRIPTIVE D'UNE AUGMENTATION
D'INCIDENCE DANS DEUX DEPARTEMENTS D'ANESTHESIE REANIMATION .33**

| | |
|---|-----------|
| 2.1 OBJECTIF PRINCIPAL | 33 |
| 2.2 MATERIEL ET METHODE | 33 |
| 2.3 RESULTATS | 36 |
| 2.3.1 <i>Présentation des cas de chocs anaphylactiques à la succinylcholine</i> | 36 |
| a. <i>Patients</i> | 36 |
| b. <i>Présentation clinique et prise en charge thérapeutique</i> | 38 |
| c. <i>Evolution clinique</i> | 42 |
| d. <i>Tests diagnostiques</i> | 43 |
| 2.3.2 <i>Pharmacovigilance</i> | 44 |

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION ET SYNTHESE GENERALE.....47

| | |
|---|-----------|
| 3.1 ANALYSE DES CAS | 47 |
| a) <i>Validation de notre cohorte : difficultés diagnostiques</i> | 47 |
| b) <i>Gravité clinique</i> | 49 |
| c) <i>Prise en charge thérapeutique</i> | 51 |
| 3.2 UN EXEMPLE CONCRET DE LA PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE. | 51 |
| 3.3 HYPOTHESES SUR L' AUGMENTATION D'INCIDENCE | 52 |
| a) <i>Augmentation des déclarations</i> | 52 |
| b) <i>Evolution des pratiques</i> | 53 |
| c) <i>Modification du produit et conservation</i> | 54 |

| | |
|--|-----------|
| <i>d) Augmentation de la sensibilisation à la pholcodine</i> | <i>55</i> |
| 3.4 LES LIMITES DE L'ETUDE | 55 |
| CONCLUSION | 57 |
| LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX | 58 |
| REFERENCES | 59 |
| ANNEXES | 62 |
| RESUME | 92 |

INTRODUCTION

La prévention, le diagnostic et le traitement d'une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde sont des défis pour l'anesthésiste réanimateur. Tous les produits anesthésiques utilisés sont susceptibles de provoquer des manifestations anaphylactiques dont la morbidité et la mortalité sont élevées (1). La succinylcholine est le premier pourvoyeur de choc anaphylactique en anesthésie car depuis plus de 60 ans il est le produit de choix en situation d'urgence comme en cas d'intubation difficile et son utilisation est large dans tous les pays du globe (2–4).

Depuis une dizaine d'années, une augmentation des cas notifiés de choc anaphylactique à la succinylcholine a été constatée en France. Entre 2005 et 2011, le nombre de déclarations pour 100 000 ampoules est passé de 14,6 à 26,2 (5). En 2011-2012, les Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) de Lariboisière à Paris et de Brest ont déclaré un nombre important de chocs anaphylactiques à la succinylcholine dans des proportions inhabituelles.

L'objectif principal de ce travail est de faire l'analyse de cette augmentation d'incidence de choc anaphylactique à la succinylcholine dans 2 CHU français, ainsi que l'état des lieux des moyens disponibles en France pour faire face à une augmentation rapide de complications médicamenteuses à partir de cet exemple concret. Dans une première partie, la physiopathologie, l'épidémiologie et la présentation clinique du choc anaphylactique à la succinylcholine seront présentées, les recommandations de prise en charge thérapeutique seront analysées. Dans une deuxième partie, les résultats d'une analyse rétrospective concernant l'augmentation locale d'incidence des réactions anaphylactiques à la succinylcholine seront présentés.

PREMIERE PARTIE : LE CHOC ANAPHYLACTIQUE A LA SUCCINYLCHOLINE, REVUE DE LA LITTERATURE

1.1 PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes de l'anaphylaxie sont mieux compris depuis la mise en évidence du phénomène par Portier et Richet en 1902 (6). Ils mettent en jeu tous les processus de l'immunité innée et de l'immunité acquise. L'immunité est définie comme la résistance aux maladies, et plus spécifiquement aux maladies infectieuses. Cependant, les réponses immunitaires sont elles-mêmes capables de provoquer des lésions tissulaires et des maladies. Certains troubles provoqués par les réponses immunitaires portent le nom d'hypersensibilités. Ce terme reflète l'idée qu'une réponse immunitaire dirigée contre un antigène peut induire une sensibilité lors d'une nouvelle confrontation avec cet antigène et, par conséquent, l'hypersensibilité correspondra à des réponses immunitaires excessives ou aberrantes.

L'immunité innée ou immunité non spécifique met en jeu les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les monocytes ; auxquels s'ajoutent des facteurs humoraux, comme le système du complément ou le lysozyme. Son rôle est la reconnaissance aspécifique de nombreux organismes étrangers ou toxines afin de les lyser.

L'immunité acquise ou immunité spécifique, dite également adaptative, est médiée par les lymphocytes. Le lymphocyte T est le chef d'orchestre de la réaction immunitaire. Son rôle est d'orienter et d'accentuer la réaction immunitaire afin d'optimiser la défense de l'organisme face à l'agresseur. Les lymphocytes T reconnaissent des fragments peptidiques d'antigènes protéiques présentés par des cellules présentatrices d'antigène. Les lymphocytes T helper activent les phagocytes pour qu'ils détruisent les microbes ingérés et activent les lymphocytes B pour qu'ils produisent des anticorps. Les lymphocytes T cytotoxiques tuent les cellules infectées hébergeant des agents pathogènes dans leur cytoplasme. Le lymphocyte B a pour rôle d'élaborer les molécules ou anticorps de reconnaissance, spécifiques d'un élément étranger à l'organisme. Les anticorps libérés dans la circulation sanguine

rencontrent l'antigène cible, s'y lient pour le neutraliser ou l'orienter vers des cellules immunitaires afin de le détruire (7).

Deux mécanismes physiopathologiques plus spécifiques de l'anaphylaxie ont été décrits, la réaction anaphylactique médiée par les immunoglobulines (Ig) de type E et la réaction anaphylactoïde non médiée par les IgE (1). Malgré ces connaissances, les mécanismes de l'anaphylaxie restent probablement largement méconnus et de nombreuses recherches sont menées actuellement afin de mieux comprendre les médiateurs impliqués et d'envisager de nouvelles thérapeutiques.

1.1.1 Hypersensibilité immédiate : Réaction anaphylactique médiée par les IgE

L'hypersensibilité immédiate est une réaction rapide des muscles lisses et des vaisseaux provoquée par les anticorps de type IgE et les mastocytes cellules du système immunitaire innée, suivie d'une inflammation. Cette maladie se produit chez certains individus lors de la rencontre avec des antigènes étrangers particuliers auxquels ils ont été préalablement exposés. Les réactions d'hypersensibilité immédiate sont également appelées allergie ou atopie. Les individus présentant une forte propension à développer ce type de réaction sont dits atopiques. Les antigènes qui déclenchent une hypersensibilité immédiate sont qualifiés d'allergènes.

Lors d'une première phase de sensibilisation d'une quinzaine de jours, l'allergène ou antigène est reconnu par les cellules dendritiques dites présentatrices d'antigène (CPA). Ce premier contact ne s'accompagne pas de manifestation clinique. L'antigène, préalablement associé à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, est présenté aux lymphocytes TH2 par les CPA. Chez les individus normaux, la plupart des antigènes étrangers ne déclenchent pas de réponses fortes de type TH2. Pour des raisons inconnues, lorsque certains individus sont confrontés à des antigènes, la réponse dominante des lymphocytes est le développement de lymphocytes TH2. Parmi les cytokines secrétées par les lymphocytes TH2, les interleukines 4 et 13 stimulent la transformation des lymphocytes B spécifiques des antigènes étrangers en cellules productrices d'IgE spécifiques de l'allergène. Ces IgE solubles produites en masse se fixent à des récepteurs présents à la surface des nombreuses cellules du système immunitaire par l'intermédiaire de la portion Fc de l'Ig. On distingue des récepteurs dits de hautes

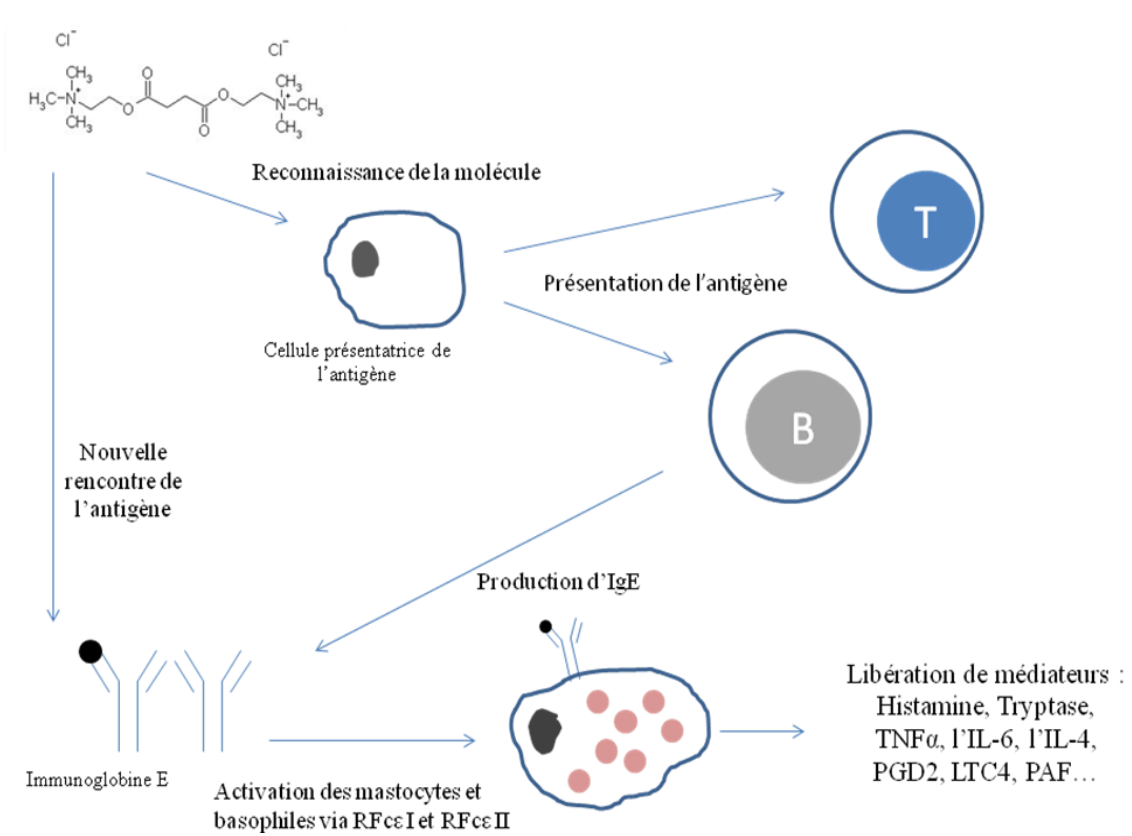
affinités (FcεRI) présents sur les mastocytes et les basophiles qui ne permettent de lier que des monomères d'anticorps, et des récepteurs dits de faibles affinités (FcεRII) présents sur les plaquettes et les polynucléaires éosinophiles qui permettent une liaison des monomères d'anticorps mais aussi des agrégats d'anticorps présents à la surface de l'élément étranger (8). Les mastocytes et les basophiles sont actuellement les principaux acteurs décrits de l'immunité cellulaire au cours de l'anaphylaxie. Les basophiles présents dans la circulation sanguine peuvent se mobiliser rapidement dans les tissus. Les mastocytes se situent dans tous les tissus conjonctifs et la porte d'entrée de l'allergène conditionne souvent quels types de mastocytes de l'organisme sont activés par agrégation des IgE spécifiques de l'allergène (8). Ce processus de recouvrement des mastocytes par les IgE est appelé « sensibilisation », car le recouvrement par les IgE spécifiques d'un antigène rend les mastocytes sensibles à l'activation en cas de rencontre ultérieure avec cet antigène.

Lors d'un second contact, l'allergène est immédiatement reconnu par les IgE présentes à la surface des cellules immunitaires. Ces dernières libèrent des médiateurs préformés ou néoformés après transduction du signal, initié par le complexe antigène-anticorps-récepteur. Le signal induit par FcεRI est relayé en intracellulaire par une cascade de signaux impliquant des tyrosines kinases. Cela a trois conséquences biologiques :

- La synthèse et la sécrétion de cytokines dont le TNFα et l'IL-6, l'IL-4. Les cytokines produites par les mastocytes induisent une inflammation locale en stimulant le recrutement de leucocytes, d'éosinophiles, de neutrophiles et de lymphocytes TH2.
- La synthèse et la sécrétion de médiateurs lipidiques issus du métabolisme de l'acide arachidonique comme la prostaglandine D2 (PGD2) et le leucotriène C4 (LTC4). Les métabolites de l'acide arachidonique comprennent les prostaglandines qui entraînent une dilatation vasculaire et les leucotriènes qui stimulent la contraction prolongée des muscles lisses. Un troisième médiateur produit par le mastocyte et le basophile est le platelet activating factor (PAF).
- La dégranulation par exocytose de médiateurs préformés déjà présents dans des granules intracellulaires dont l'histamine et la tryptase. L'histamine, une amine formée à partir de l'histidine, est synthétisée

précocement et son effet est de courte durée. Elle agit sur trois types de récepteurs nommés H1, H2 et H3. Les récepteurs H1 et H2 sont préférentiellement impliqués dans l'anaphylaxie. Le récepteur H1 est présent sur la surface des cellules musculaires lisses bronchiques et intestinales et à la surface des cellules endothéliales au niveau des capillaires sanguins. Le récepteur H2 est présent au niveau de la muqueuse gastrique et sur la surface des cellules musculaires lisses des vaisseaux. La tryptase, sérine protéase présente dans les mastocytes, agit sur la réactivité des muscles lisses bronchiques et provoque un œdème par exsudation des protéines plasmatiques.

Figure 1 : Schéma récapitulatif de physiopathologie



1.1.2 Réactions anaphylactoïdes : Histaminolibération et Complément

Les réactions anaphylactoïdes non médiées par les IgE regroupent toutes les réactions qui ne mettent pas en jeu la voie d'initiation médiée par les IgE comme l'histaminolibération aspécifique et l'activation du complément.

L'histaminolibération correspond à la capacité d'un grand nombre de molécules d'induire une libération d'histamine par les basophiles et les mastocytes sans passer par l'intermédiaire d'un anticorps. De nombreux médicaments, notamment en anesthésie sont susceptibles d'induire une histaminolibération. Si la gravité clinique de ces réactions est moindre par rapport aux réactions anaphylactiques, la symptomatologie est la même. La vitesse d'administration et l'hyperosmolarité semblent avoir un impact sur la libération d'histamine (9)(10).

L'activation du complément est aussi mise en cause, potentiellement en même temps qu'une réaction anaphylactique. Le complément regroupe un ensemble de complexes protéiques qui participent à la réaction immunitaire. Deux voies d'activation du complément sont classiquement décrites, la voie classique et la voie alterne. La voie classique met en jeu des complexes protéiques au nombre de 9 nommés de C1 à C9. Son activation est initiée par des complexes immuns de type IgM et IgG associés à leurs ligands ou par des bactéries à Gram négatif ou des virus. La voie alterne fait intervenir d'autres molécules, en particulier des anaphylatoxines représentées par le C3 activé et le C5 activé. L'activation de la voie alterne est initiée par des surfaces cellulaires comme celles des bactéries. La plupart des produits anesthésiques actuels ne jouent pas de rôle dans l'activation du complément (1).

1.1.3 Nouvelle piste physiopathologique

Des recherches récentes ouvrent de nouvelles perspectives concernant la connaissance des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'anaphylaxie. L'identification des mécanismes physiopathologiques non médiés par les IgE est motivée par l'observation de cas de chocs anaphylactiques cliniques, en particulier aux curares, confirmés par des taux plasmatiques élevés de tryptase et d'histamine, sans mise en évidence d'IgE spécifiques (11).

Les immunoglobulines de type IgG ainsi que le facteur activant les plaquettes (PAF) sont actuellement incriminés comme des acteurs potentiels de la réaction anaphylactique. Les techniques de recherche fondamentale utilisent des modèles d'anaphylaxie passive, c'est-à-dire sans contact préalable avec l'allergène, dans lesquelles des anticorps dirigés contre des allergènes sont injectés au préalable chez des souris. Ces dernières sont mises secondairement en contact avec l'allergène afin de développer une anaphylaxie. Ces modèles ont permis la mise en évidence du concept exposé précédemment qui implique les IgE et les récepteurs FcεRI notamment en identifiant les éléments impliqués dans l'activation de l'anaphylaxie par inactivation de gènes chez des souris ; on appelle knock-out les souris auxquelles un gène a été inactivé.

Des modèles passifs dans lesquels des IgG et non plus des IgE sont transférées, ont permis de proposer l'agrégation des récepteurs activateurs de faible affinité FcγRIIIA comme une voie d'induction de l'anaphylaxie (12). Ces récepteurs sont exprimés par de multiples cellules dont les mastocytes, les basophiles, les polynucléaires neutrophiles, les monocytes/macrophages, les cellules NK (Natural Killer) et les CPA. Dans les modèles d'anaphylaxie passive à IgG, l'activation des basophiles à eux seuls serait responsable du choc, par libération de médiateurs dont le PAF. Pourtant ces résultats obtenus dans des modèles passifs ne sont pas corrélés avec ceux obtenus dans des modèles d'anaphylaxie active, plus proches de la situation clinique, dans lesquels le choc est déclenché après immunisation de l'animal avec l'antigène/allergène. En effet, ni les IgE, ni les FcRI, ni les mastocytes, ni les basophiles, ni les deux cellules ne sont nécessaires à l'induction du choc anaphylactique. D'autres anticorps que les IgE comme les IgG et d'autres populations cellulaires que les basophiles/mastocytes seraient donc capables, elles aussi, d'induire un choc anaphylactique. Ces études expérimentales ont conduit à l'élaboration d'une hypothèse sur une nouvelle voie d'activation de l'anaphylaxie. Une étude menée à l'Institut Pasteur montre que les PNN, les IgG et le PAF jouent un rôle majeur dans un modèle murin d'anaphylaxie (13).

Cette hypothèse fait actuellement l'objet d'une recherche prospective multicentrique, pilotée par le Pr Chollet-Martin du CHU de Bichat Claude Bernard et par l'Institut Pasteur avec la participation du département d'anesthésie réanimation de l'Hôpital Lariboisière (Clinical Trial : NCT01637220). Le pourcentage de PNN activés circulant est comparé entre un groupe de patients au décours immédiat d'un choc anaphylactique aux curares et un groupe témoin exposé aux curares sans faire

de choc. Les résultats préliminaires révèlent que la concentration d'IgG circulante anti-ammonium quaternaire est plus importante chez des patients ayant développé un choc aux curares que chez les témoins exposés aux curares sans choc (résultats non publiés).

1.1.4 Cas particulier des curares

On distingue deux familles de curares selon leurs modes d'action :

- les curares dépolarisants dont le seul représentant est le succinylcholine. Elle active la plaque motrice et la bloque pour une durée brève.
- les curares non dépolarisants bloquent la plaque motrice sans l'activer. Selon leur structure chimique on en distingue deux groupes : les aminostéroïdes (pancuronium, vecuronium, rocuronium) et les benzyloquinolinines (mivacurium, atracurium et cisatracurium).

Dans le cas particulier de la réaction anaphylactique aux curares, la partie de l'antigène reconnue par l'organisme ou épitope est l'ion ammonium quaternaire. L'ion ammonium quaternaire correspond à un schéma moléculaire de type ion ammonium (NH_4^+) où les atomes d'hydrogène sont substitués par des chaînes carbonées. En fonction du nombre d'atomes de carbone impliqués, on parle d'ion primaire, secondaire, tertiaire, ou quaternaire. Des amines tertiaires sont aussi impliquées dans des réactions anaphylactiques parmi les curares non dépolarisants (14). Les curares contiennent dans leurs structures chimiques plusieurs sites de type ammonium substitué, d'où une certaine homogénéité de conformation spatiale. Cela a concouru au développement de l'hypothèse de réactions croisées entre un même anticorps et plusieurs molécules de curares dans la fin des années 70. Ainsi il est nécessaire d'inclure tous les curares lors des tests cutanés après un choc anaphylactique pour déterminer lesquels réagissent aussi avec l'anticorps incriminé.

Les ions ammoniums quaternaires sont également présents dans d'autres molécules. On les trouve dans des médicaments ou des produits ménagers d'utilisation courante telle que les cosmétiques, les shampoings et les antitussifs (15). D'après l'analyse de la littérature, 30% des chocs anaphylactiques aux curares ont lieu de novo sans premier contact préalable retrouvé (1). Ainsi l'hypothèse d'une réaction croisée s'est développée avec une immunisation de l'organisme contre une autre molécule de conformation proche d'un ou de plusieurs curares.

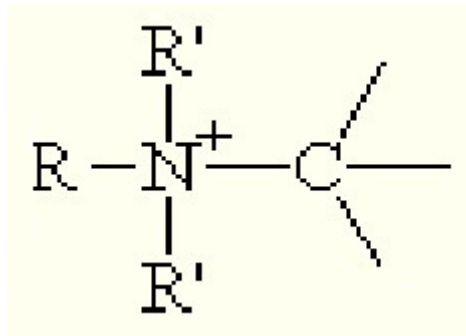


Figure 2 : Structure d'un ion ammonium quaternaire

En Europe du nord, une différence d'incidence de choc anaphylactique aux curares entre la Norvège et la Suède a été constatée et étudiée par l'équipe de Floorvag et al. Ils ont recherché un facteur environnemental pouvant expliquer cette différence. La pholcodine, contenue dans les sirops antitussifs consommée exclusivement en Norvège et non en Suède, possédant deux sites ammoniums quaternaires, a ainsi été identifié comme probable agent inducteur de choc anaphylactique aux curares (16).

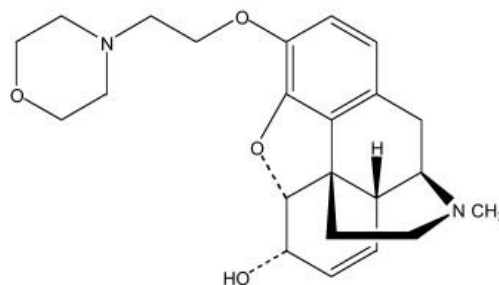


Figure 3 : Structure chimique de la pholcodine

En Norvège, des IgE dirigées contre les ammoniums quaternaires dont la pholcodine ont été retrouvés chez 5% des donneurs de sang, ainsi que chez 10% des sujets atopiques et chez 66,7% des sujets ayant eu une réaction anaphylactique. Le retrait du marché de la pholcodine a été effectif en 2007 et l'équipe de Floorvag a retrouvé une baisse de la prévalence des IgE en moins de 2 ans et également une baisse des cas de chocs anaphylactiques à partir de 2010 (15). En Suède, où le retrait a eu lieu en 1989, une diminution puis une disparition de la prévalence des IgE a été notée (17).

En France, ces études ont contribué en avril 2011 au retrait de la vente libre des sirops contenant de la pholcodine par les pouvoirs publics avec restriction à la

seule prescription du médecin. Mais des recherches complémentaires sont nécessaires. Ainsi une étude aux Etats-Unis a retrouvé une prévalence importante d'IgE dirigées contre le suxaméthonium et la pholcodine alors qu'il n'y a pas de sirops en vente contenant ce principe actif (18).

1.2 EPIDEMIOLOGIE

1.2.1 Epidémiologie descriptive

L'épidémiologie descriptive a pour but de décrire la fréquence de certains évènements dans une population ainsi que leurs variations géographiques et temporelles. L'épidémiologie descriptive de l'anaphylaxie per anesthésique est difficile, la comparaison entre différents pays l'est encore plus. Dans le cas de l'anaphylaxie, l'incidence, qui représente le nombre de nouveaux cas survenus au cours d'une période définie dans la population exposée, est particulièrement intéressante. De nombreux paramètres limitent la description complète du nombre de nouveaux cas sur une période donnée. Le recensement des cas est la principale limite à la description épidémiologique du choc anaphylactique per anesthésique. En France, le recensement des cas est soumis à la seule déclaration du médecin présent lors de l'événement et effectué par l'Organisme de Pharmacovigilance rattaché à la nouvelle Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Le niveau de déclaration est une limite importante à la description épidémiologique. Le diagnostic de choc anaphylactique est parfois difficile, les signes cliniques peuvent être trompeurs, incomplets ou retardés d'où un risque de sous déclaration important (2)(1). La France, l'Australie, l'Angleterre et la Nouvelle-Zélande, nations pionnières de la recherche dans le domaine de l'anaphylaxie, publient et colligent les cas de leurs pays depuis plus de 30 ans. Récemment l'Espagne et les pays Scandinaves ont rejoint ce groupe (1).

Les chiffres de l'incidence sont issus de données rétrospectives. Le nombre de cas est estimé à partir du nombre de cas déclarés auquel est associé un facteur correctif. Dans les années 80 une première estimation de l'incidence de l'anaphylaxie était de 1/4600 anesthésies en France, de 1/5000 à 1/13000 anesthésies en Australie, de 1/1250 à 1/5000 en Nouvelle-Zélande. Actuellement, l'incidence en France est estimée à 1/13000 anesthésies générales et locorégionales. Ce chiffre est basé sur une estimation de 1996 du nombre d'actes anesthésiques effectués par an (19) avec 600 cas d'anaphylaxie péri-opératoire pour environ 8 millions d'anesthésies générales et locorégionales (1). A titre de comparaison une inhalation

bronchique surviendrait pour 3886 anesthésies programmées soit 2,6/10000 et une fois pour 895 anesthésies dans le cadre de l'urgence soit 1,1/1000 (20). Selon une étude américaine une pneumopathie surviendrait chez 18% des patients opérés toutes situations confondues (21).

1.2.2 Morbi-mortalité

Peu de données de la littérature s'intéressent à la morbi-mortalité de l'anaphylaxie per anesthésique, comme l'a affirmé le groupe d'experts de la SFAR lors de l'élaboration de leurs recommandations (22). La morbi-mortalité du choc anaphylactique est liée aux modifications hémodynamiques et respiratoires induites par la réaction anaphylactique. La rapidité et la qualité de la prise en charge et les antécédents des patients sont les principaux facteurs pronostiques du choc anaphylactique.

Une étude sur la mortalité per-anesthésique a retrouvé une anaphylaxie dans 1,5 % des 419 cas de décès totalement ou partiellement liés à l'anesthésie en France sur l'année 1999 (23). Cela est à mettre en relief avec les autres complications majeures de l'anesthésie. On retrouve 19,8% de décès d'origine respiratoire, 17,9% de décès sur ischémie coronaire, et 9,2% de décès par inhalation toutes totalement ou partiellement liés à l'anesthésie dans la même année 1999. Chez le sujet jeune sans antécédent, l'évolution est le plus souvent favorable sans aucune séquelle. La morbidité liée aux séquelles anoxiques et la mortalité ont été estimées à 6,5 % des anaphylaxies en France dans les années 80. Cette mortalité est variable en fonction des pays et des articles, avec 3,5% en 1993 en Australie et en Nouvelle-Zélande ; mais elle a été évaluée jusqu'à 9% en Angleterre (1).

1.2.3 Produits incriminés

Les curares sont les premiers produits responsables de réactions anaphylactiques en anesthésie (1,2,24). On estime qu'il y a environ 350 à 400 cas d'anaphylaxie aux curares par an, soit une incidence de 1/6500 anesthésies en

France. Ci- dessous un tableau résume la proportion des différentes molécules impliquées. Les anesthésiques locaux et les halogénés ne sont pas source d'allergie.

Tableau 1 : Principaux produits sources d'anaphylaxie per-anesthésique(1,2,24)

| | |
|---|------------|
| Les Curares | 62,5% |
| Le Latex | 13,8% |
| Les Hypnotiques | 7,2% |
| Les Antibiotiques | 6% |
| Les Substituts Plasmatiques (Gélatines) | 3,7% (91%) |
| Les Morphiniques | 2,4% |

Parmi les curares, la succinylcholine est le premier pourvoyeur de réactions anaphylactiques comme nous le constatons dans le tableau ci-dessous (1,24).

Tableau 2 : Répartition des curares sources d'anaphylaxie per-anesthésique (1,24)

| | |
|-----------------|--------|
| Succinylcholine | 39,6% |
| Vécuronium | 25,5% |
| Rocuronium | 13,28% |
| Atracurium | 12,9% |
| Pancuronium | 6,38% |
| Mivacurium | 2,05% |
| Cisatracurium | 0,32% |

Les limites de ces proportions doivent être soulignées, notamment en raison d'un recul variable de la commercialisation de chaque molécule et d'une fréquence d'utilisation variable de chaque molécule au cours du temps.

1.3 PRESENTATION CLINIQUE ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Si les manifestations cliniques de l'anaphylaxie sont actuellement bien connues par les médecins, les particularités de l'environnement anesthésique peuvent masquer ces signes et rendent parfois le diagnostic difficile. En effet, d'autres complications de la période anesthésique sont susceptibles de mimer la symptomatologie de l'anaphylaxie et ainsi de retarder le diagnostic et la prise en charge.

1.3.1 Manifestations et grades cliniques

Les signes cutané-muqueux, présents dans plus de 70% des cas, sont souvent la première manifestation clinique d'une réaction anaphylactique (1). Les régions les plus riches en mastocytes sont concernées, en particulier la tête, le cou et la région antérieure du thorax (25). Les prodromes, démangeaisons ou sensations de picotements et de piqûres, ne peuvent être signalés que si le patient est éveillé. Sous anesthésie générale, seule l'éruption maculo-papuleuse constitue un signe d'alerte objectif. Ainsi sous l'action de l'histamine sur les récepteurs H1 associée aux autres médiateurs se forme progressivement un œdème interstitiel d'importance variable. Son entité la plus grave est l'œdème de Quincke. En plus de se manifester par une infiltration fascio-tronculaire majeure, l'extravasation va concerner les muqueuses des voies aériennes supérieures.

La ventilation pulmonaire est compromise si l'obstruction est totale. Elle se présente cliniquement par des sibilants liés à la réduction du calibre de la filière. Les signes d'alarme sont la dysphonie avec trouble de la déglutition et l'hypersalivation. Ceci expose progressivement à un risque d'intubation difficile. Les signes respiratoires sont présents dans environ 40% des cas (1). L'atteinte des voies aériennes inférieures se présente sous la forme d'un bronchospasme, plus souvent retrouvé en terrain asthmatique (25). Il peut être concomitant à l'atteinte cardiovasculaire ou plus rarement isolé. La ventilation au masque peut être rendue impossible par obstacle complet. Après intubation, le diagnostic peut être retardé par la recherche d'une autre cause comme une intubation œsophagienne, une obstruction de sonde, un défaut d'anesthésie ou un débranchement du ventilateur.

Le bronchospasme conduit à une hypoxémie qui peut se compliquer de séquelles cérébrales et d'un arrêt cardiaque. Enfin, un œdème aigu du poumon secondaire à l'altération de la perméabilité capillaire ou rarement à la dysfonction myocardique, peut être observé (9).

Les signes cardiovasculaires peuvent apparaître d'emblée et sont les seules manifestations de l'anaphylaxie dans 10% des cas (24). La connaissance des manifestations hémodynamiques chez l'être humain est principalement issue de l'expérimentation chez le chien et d'observations ponctuelles chez les patients monitorés lors de la phase précoce du choc (26–28). Deux phases distinctes sont décrites.

Dans un premier temps, un choc hyperkinétique, associant une tachycardie et une vasodilatation artériolaire, s'accompagne d'une baisse brutale de la pression artérielle systémique. Cette hypotension artérielle peut être initialement interprétée comme l'effet sympatholytique des hypnotiques pouvant retarder le diagnostic et la prise en charge. A ce stade les pressions de remplissage sont peu altérées. Le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque sont augmentés pour tenter de maintenir la pression artérielle face à une diminution des résistances vasculaires systémiques.

Dans un second temps, la vasodilatation concerne également le secteur veineux avec comme conséquence une diminution du retour veineux et une baisse du débit cardiaque. A ce stade le profil hémodynamique est celui d'un choc vasoplégique avec bas débit cardiaque, bradycardie et à terme un arrêt cardiaque (28). A ces phénomènes vasomoteurs, s'ajoute l'extravasation du plasma vers le secteur interstitiel par majoration de la perméabilité capillaire, ce qui aggrave l'hypovolémie relative et participe au collapsus cardiovasculaire.

Dans certains cas, une atteinte primitive myocardique est évoquée, des troubles de l'excitabilité et de la conduction, ainsi que des ischémies et des nécroses myocardiques ont été décrites. Le sujet reste encore controversé et en cas d'atteinte myocardique, la distinction entre une cause primitive et une cause secondaire est difficile (28).

Une classification des réactions anaphylactiques avec cinq grades cliniques définis par Ring J et Messmer K (29) et adaptée par Sampson et al (30) a permis une

stratification de la prise en charge en fonction de la gravité et fournit un outil de comparaison des différents cas.

Tableau 3 : Classification des réactions anaphylactiques par Ring J et Messmer K (29) et adaptés par Sampson et al (30)

| | Grade I | Grade II Atteinte multiviscérale modérée | Grade III Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et nécessitant une thérapeutique spécifique | Grade IV | Grade V Décès par échec de la réanimation cardio-pulmonaire. |
|---------------------------------|--|--|---|----------------------------------|---|
| Signes Cutanéomuqueux | Urticaire et érythème avec ou sans œdème angioneurotique | Présents | Absents ou apparaissent secondairement après la restauration tensionnelle | | |
| Signes Cardiovasculaires | Absents | Hypotension et tachycardie inhabituelle | Collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, | Inefficacité cardio-circulatoire | |
| Signes Respiratoires | Absents | Hyperréactivité bronchique (toux et difficulté ventilatoire) | Bronchospasme | Arrêt respiratoire. | |

1.3.2 Prise en charge thérapeutique

L'anaphylaxie peranesthésique, ou choc anaphylactique, est une urgence thérapeutique. Le diagnostic doit être le plus précoce possible. Le traitement du choc anaphylactique a fait l'objet de recommandations formalisées d'experts par la

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) en 2011 (31). Il est fonction du stade de sévérité clinique.

En cas d'éruption cutanée concomitante à l'injection d'un produit connu comme pourvoyeur d'anaphylaxie, l'arrêt de l'injection est recommandé. Une surveillance de l'extension de l'éruption est essentielle. Les mesures de pression artérielle et de pression d'insufflation du respirateur doivent être rapprochées. Si la réaction s'arrête à ce stade, aucune thérapeutique spécifique n'est à mettre en œuvre. En revanche, un bilan allergologique doit être réalisé afin de déterminer la possible origine anaphylactique de la réaction.

En cas de bronchospasme, isolé ou associé aux autres symptômes, une prise en charge rapide des voies aériennes supérieures s'impose avec intubation précoce pour limiter le risque d'intubation difficile ou impossible, en raison de l'œdème des voies aériennes supérieures. Chez le malade intubé, le bronchospasme se manifeste par une augmentation des pressions d'insufflation. Le patient doit alors être ventilé avec une fraction inspirée d'oxygène à 100%. L'administration de salbutamol intra-trachéal est recommandée. En cas de non réponse ou si un collapsus est associé, l'administration intraveineuse de salbutamol (bolus de 100 à 200 µg avec un relais à la seringue électrique à la dose de 5 à 25 µg.L-1) ou d'adrénaline est recommandée.

En cas de retentissement hémodynamique avec collapsus, en l'absence d'éruption cutanée, le diagnostic et le traitement peuvent être retardés. En effet, le diagnostic différentiel principal dans cette situation est l'effet sympatholytique des produits anesthésiques. L'inefficacité des produits sympathicomimétiques que sont l'éphédrine et la néosynéphrine peut orienter vers le choc anaphylactique. La prise en charge thérapeutique de la défaillance hémodynamique repose sur le remplissage vasculaire et sur l'emploi d'une catécholamine de puissance supérieure, l'adrénaline. Le choix de l'adrénaline est basé sur les données physiopathologiques, des essais sur l'animal et un consensus professionnel (25). La faible incidence de l'anaphylaxie et l'urgence thérapeutique ne permettent pas de mettre en place des protocoles d'essai thérapeutique de grade élevé. L'administration intraveineuse d'adrénaline est titrée toutes les 1 à 2 minutes. Des doses trop élevées peuvent avoir un effet délétère sur la survie du patient à court terme, principalement par décompensation d'une pathologie cardiaque sous-jacente. Les doses recommandées sont ajustées aux grades de sévérité : grade I : pas d'adrénaline, grade II : bolus de 10 à 20 µg, grade III : bolus de 100 à 200 µg (31). En pratique la sévérité du choc est évaluée à posteriori, il semble donc judicieux de commencer une titration avec une

concentration faible comme 50 µg pour augmenter progressivement en cas d'inefficacité thérapeutique. Son administration en bolus peut être relayée par une administration continue à la seringue électrique. Des études récentes suggèrent que la vasopressine et la noradrénaline pourraient être des thérapeutiques alternatives, notamment en cas de choc réfractaire à l'adrénaline (32). Le remplissage vasculaire est concomitant à l'administration d'adrénaline. Il est recommandé de le pratiquer avec des cristalloïdes isotoniques à la dose de 30 ml.kg⁻¹. Les gélâtines sont à proscrire en raison du risque anaphylactique surajouté. Si les amidons sont recommandés en deuxième intention, leur utilisation reste controversée (33). Enfin le choc anaphylactique peut se présenter d'emblée par un arrêt cardiaque dont la prise en charge suit les recommandations habituelles (34)(35).

Ces recommandations sont adaptées à deux terrains particuliers : la femme enceinte et le patient traité par β-bloquant. Chez la femme enceinte, les recommandations des sociétés savantes diffèrent. Si l'éphédrine est citée en première intention par le collège SFAR, l'adrénaline garde toute sa place dans cette situation (31). Chez le patient traité par β-bloquants, le risque est de masquer la tachycardie associée à l'hypovolémie qui aide à la fois au diagnostic et au maintien du débit cardiaque. L'utilisation de glucagon est recommandée dans cette situation en cas de choc grave (25).

La gravité du choc, l'indication opératoire et le terrain du patient sont les éléments qui permettent de décider collégalement d'entreprendre et/ou de poursuivre l'intervention chirurgicale. Après la réanimation initiale, une surveillance rapprochée en milieu réanimatoire est nécessaire devant le risque de réactivation du choc durant les premières 24h. La prévention de la récurrence passe par l'administration de corticoïdes intraveineux (31) (hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 200 mg toute les 6 heures la durée n'étant pas précisée).

1.4 BILAN ALLERGOLOGIQUE ET D'IMPUTABILITE

L'imputabilité d'un produit anesthésique au décours d'une réaction anaphylactique est souvent difficile. Elle est étayée par un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et immunologiques. Si l'analyse clinique fine des événements et de leur chronologie est essentielle, le bilan allergologique est nécessaire au diagnostic d'imputabilité. Une première partie du bilan allergologique est réalisée au moment du choc anaphylactique et comprend le dosage des taux plasmatiques d'histamine et de tryptase et la recherche d'IgE spécifiques des produits incriminés. Une deuxième partie du bilan allergologique est réalisée à distance 6 à 8 semaines après la réaction et comprend des tests cutanés du produit incriminé, la recherche d'allergie croisée et éventuellement la réalisation de tests de provocation. Ce bilan a pour but de confirmer le mécanisme de la réaction et l'imputabilité de la succinylcholine. Au décours de cette démarche diagnostique, des recommandations en vue d'anesthésies ultérieures peuvent être proposées.

1.4.1 Le Bilan immédiat

Le délai optimal de dosage conseillé par les recommandations de 2011 des taux plasmatiques pour la tryptase est de 15 à 60 minutes après les débuts de la symptomatologie clinique pour les réactions de grade I et II. Pour les grades III et IV, il est de 30 minutes à 2 heures. Pour l'histamine le délai est de moins de 15 minutes pour des réactions de grade I, de 30 minutes pour les grades 2 et moins de 2 heures pour les réactions plus sévères. Il est plus pratique de regrouper les deux prélèvements entre 15 et 30 minutes et de préciser cet horaire par rapport au début de la symptomatologie (31). L'association de leurs deux dosages permet d'augmenter la sensibilité diagnostique.

a) Histamine

Son augmentation confirme une histamino-libération in vivo. Le prélèvement s'effectue sur un tube EDTA qui chélate le calcium et évite une libération spontanée dans le tube. Le dosage de l'histamine plasmatique est réalisé par une technique radio-immunologique qui met en compétition l'histamine du sérum du patient avec de l'histamine marquée par de l'iode 125, secondairement mise en présence d'anticorps

monoclonaux spécifiques. Son pic sérique est immédiat après le début de la réaction anaphylactique. La dégradation se fait dans le foie et dans le rein par deux enzymes, la N-méthyltransférase et la diamine oxydase. La diamine oxydase est aussi présente dans le placenta. L'histamine et ses métabolites que sont la N-méthylhistamine et l'acide N-méthylimidazole acétique sont excrétés dans le rein et retrouvés dans les urines. La demi-vie d'élimination est de 15 à 20 minutes. Du fait de sa stabilité relative, l'histamine se conserve jusqu'à 5 jours en température ambiante après centrifugation. Il est à noter que ces chiffres sont basés sur une étude réalisée chez le sujet sain ayant reçu de l'histamine par perfusion.

Le seuil de significativité retenu est de 9 nmol.L⁻¹. Pour un seuil de 18 nmol.L⁻¹, la sensibilité est de 70% et la spécificité de 93% (36). Dans une série du début des années 2000 publiée par Mertes et al., la valeur prédictive positive était de 80% et la valeur prédictive négative de 50% (37). Les faux positifs sont dus à l'altération des basophiles dans le tube prélevé, à l'hémolyse ou encore à une mauvaise centrifugation avec présence de globules blancs. Le garrot lors du prélèvement n'a pas d'impact. Les faux négatifs sont induits par destruction de l'histamine in-vivo ou in vitro, principalement liés à l'activation de la diamine oxydase chez la femme enceinte au-delà du 2^{ème} trimestre gestationnel ou chez les patients sous héparine à forte dose.

b) Tryptase

Le dosage de la tryptase totale, comprend les dosages de l' α -protryptase et de la tryptase β . Il est réalisé par une technique immunoradiométrique, la tryptase étant captée par un premier anticorps monoclonal fixé sur tube puis révélée par un second anticorps radio-marqué par de l'iode 125. Le pic sérique est observé en 1 à 2 heures après le début de la symptomatologie (38). Mais on peut la retrouver jusqu'à 6h après le début de la réaction.

La norme de la tryptase est <12 μ g.L⁻¹. Une valeur >25 μ g.L⁻¹ est argument fort pour affirmer une réaction anaphylactique (39). Il est intéressant de suivre la cinétique des taux plasmatiques en répétant les dosages à 1 heure puis à 2 heures et enfin à 24 h. Le pic sérique pouvant être variable d'un patient à l'autre mais inclus dans les 24h (40). Les taux plasmatiques de tryptase sont corrélés à la gravité clinique. Sa sensibilité est moindre que celle de l'histamine mais corrélée à la gravité clinique : elle est de 25% pour le grade II, de 76% pour les grades III et de 100%

pour les grades IV (41). Sa sensibilité et sa spécificité sont aussi fonction des valeurs seuil prises. Pour un doublement de la valeur de base ou une augmentation de $2\mu\text{g. L}^{-1}$, la sensibilité est de 73% et la spécificité de 98% (42). La valeur prédictive positive du dosage est de 93% alors que la valeur prédictive négative est de 54% (43). Les faux positifs sont dus à l'emploi de tube fluoré ou à une sécrétion excessive chez les personnes souffrant de mastocytose systémique ou de leucémie myéloïde. Les faux négatifs sont dus à des prélèvements trop précoces ou trop tardifs ou lors de réactions de grade I de faible intensité.

c) IgE spécifiques

La recherche des IgE spécifiques du produit incriminé contribue à distinguer les réactions par histaminolibération des réactions anaphylactiques dites « vraies ». Son intérêt a été démontré par une équipe australienne en 1983 (14).

Concernant le succinylcholine, deux types d'IgE spécifiques sont recherchés, les IgE spécifiques de la succinylcholine et les IgE spécifiques des ions ammoniums quaternaires. La recherche des IgE spécifiques se pratique en fixant les IgE sériques sur des ions ammonium dérivés de la choline et de la morphine puis en révélant les complexes formés par immunofluorescence. Différents kits sont commercialisés pour la recherche des IgE spécifiques de la succinylcholine et des ammoniums quaternaires. Elles peuvent être dosées immédiatement ou à distance. La concentration plasmatique d'IgE spécifique est élevée jusqu'à 6 semaines après la réaction anaphylactique. En effet, il est intéressant de les doser à distance de la réaction, car elles peuvent avoir été complètement consommées lors de la réaction allergique. La recherche d'IgE spécifique de la succinylcholine a une sensibilité allant de 67 à 97% (44). La recherche d'IgE spécifique des ions ammoniums quaternaires a une spécificité de 90,7% et une sensibilité de 84% (11).

1.4.2 Le bilan complémentaire à distance

a) Tests cutanés

Les tests cutanés comprennent les prick-tests et les intradermo-réactions. Dans le cas d'une réaction d'hypersensibilité sévère généralisée ou systémique, la libération d'histamine par les mastocytes cutanés est massive. Le stock intracellulaire d'histamine dans ce cas est diminué, c'est pourquoi il est conseillé d'attendre 4 à 6 semaines après le choc pour obtenir une réactivité cutanée basale correcte. Lorsque les tests cutanés sont réalisés précocement, le risque de faux négatif est important et seuls les tests positifs peuvent être pris en compte. Préalablement aux tests cutanés, on doit interrompre les médications inhibant la réceptivité à l'histamine. Il s'agit principalement des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antidépresseurs tricycliques et des vasoconstricteurs y compris sous forme de spray nasal. Le délai d'interruption varie de 48 heures à 6 jours. Les dermocorticoïdes diminuent la réactivité cutanée à l'histamine. La grossesse n'est pas une contre-indication. Les tests doivent être pratiqués par des professionnels expérimentés. Pour éviter le risque de réaction systémique les tests cutanés débutent par des prick-tests (PT) éventuellement suivis d'intradermo-réactions (IDR) lorsque les PT s'avèrent négatifs ou douteux.

Le PT est une piqûre superficielle de l'épiderme au centre d'une goutte de produit à tester. Le volume introduit dans l'épiderme est très inférieur à la quantité introduite dans le derme par IDR. Les PT sont réalisés sur l'avant-bras ou le dos. On doit s'assurer préalablement de la capacité réactionnelle de la peau au test par la réalisation de PT à la codéine et/ou à l'histamine. Les tests sont positifs s'ils induisent une papule érythémateuse et prurigineuse de 3 à 8 mm. Par la suite le PT à la succinylcholine sera considéré comme positif si la papule obtenue est égale ou supérieure à la moitié du diamètre de la papule induite par le PT témoin positif. Habituellement la succinylcholine est utilisée à une concentration de 10 mg/ml. Si le patient a présenté une réaction de grade III ou IV, on débute les PT avec des dilutions plus importantes 1/100^{ème} puis plus élevées en cas de négativité (45). En cas de positivité du PT la nature allergique de la réaction d'hypersensibilité peut être affirmée.

Par contre, en cas de PT négatif, la succinylcholine doit être testée en IDR. Dans ce cas on débute avec une dilution du curare de 1/1000 voire 1/500 de la solution mère (46). Par la suite on élève les concentrations jusqu'à la concentration maximale recommandée en IDR. Les concentrations utilisées sont modulables en fonction du contexte clinique. Cependant elles peuvent être supérieures aux recommandations en sachant que le risque de faux positifs est augmenté. La positivité d'une IDR implique le doublement de la papule d'injection accompagné de prurits et d'érythème. La qualité de la technique de l'IDR est fondamentale.

La recherche d'une sensibilisation croisée entre curares est systématique. La sensibilité des IDR aux curares est supérieure à 95% et la reproductibilité des tests perdure plusieurs années lorsque les recommandations de concentrations évoquées précédemment sont respectées. Ceci est particulièrement vérifié chez les patients ayant présenté une réaction anaphylactique per anesthésique (46). La recherche de sensibilisations croisées, peut entraîner un excès de concentration et un risque de faux positifs (46).

b) Autres tests

Ils ne sont pas recommandés en première intention. Induite par les curares, l'histaminolibération leucocytaire a une sensibilité de 71% (47). Ce test peut présenter un intérêt pour confirmer des résultats discordants obtenus avec les tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques. Ils peuvent être indiqués dans l'étude de la réactivité croisée aux curares.

Le test de l'activation des basophiles en cytométrie de flux en présence de l'allergène suspect est d'excellente spécificité (93%), supérieure à celle du dosage des IgE mais de moindre sensibilité (64%) (48). Ce test cellulaire peut être utile lorsque les signes cliniques observés au cours du choc sont très évocateurs et que les tests cutanés restent d'interprétation difficile. Ils peuvent également servir à confirmer le choix d'un curare pour lequel les tests cutanés ont été négatifs chez un patient dont l'allergie à la succinylcholine a été confirmée.

1.4.3 Consultation d'allergologie

Au décours d'un choc anaphylactique survenu lors d'une anesthésie, le patient doit bénéficier d'un bilan allergologique complet, réalisé dans le cadre d'une consultation spécialisée d'allergo-anesthésie environ 6 semaines après l'incident. Il associe les explorations réalisées au moment de la réaction et un bilan complémentaire à distance de l'accident. L'objectif de la consultation d'allergo-anesthésie est de déterminer le mécanisme de la réaction observée et d'identifier l'agent responsable afin d'établir des recommandations précises en vue d'anesthésies ultérieures. Dans l'intervalle de temps séparant le choc anaphylactique de la consultation d'allergologie, un certificat indiquant les produits contre-indiqués doit être remis au patient. Le lieu et la date du rendez-vous doivent lui être précisés. Un courrier lui est remis contenant la photocopie de la feuille d'anesthésie, une description des manifestations cliniques observées et la chronologie des réactions par rapport aux injections. Toutes ces informations doivent figurer dans le dossier médical. Par la synthèse des différentes données l'allergo-anesthésiste doit répondre à deux questions. S'agit-il d'une réaction due à une histaminolibération ou d'une réaction physiologique exagérée à un produit anesthésique ? En cas de réaction due à une histaminolibération, le mécanisme est-il IgE dépendant ?

L'augmentation de la concentration d'histamine plasmatique confirme l'histaminolibération. L'association du dosage de l'histamine et de la tryptase augmente la sensibilité du diagnostic.

Faire la distinction entre une histaminolibération IgE médiée ou non reste délicate car les tests réalisés à cette intention bien que considérés comme particulièrement performants ne sont pas sans faille. Le recueil des éléments cliniques et de leur chronologie est essentiel : les antécédents médicaux chirurgicaux avec en particulier une exposition préalable aux produits incriminés doivent être connus, la feuille d'anesthésie avec les produits utilisés et la chronologie des signes cliniques doit être examinée avec attention.

Les performances respectives des tests cutanés prick-tests et intradermoréactions restent discutées. De nombreux auteurs considèrent que les prick-tests peuvent être réalisés pour le diagnostic d'une sensibilisation à un curare et réservent l'IDR à l'exploration des activités croisées. Cependant, en général, bien que les critères de positivité soient variables selon les auteurs on considère que des

prick-tests non nuls, mais inférieurs à 3 mm en comparaison avec le témoin négatif, ne permettent pas de conclure et nécessitent le recours aux IDR. Un diamètre de 8 mm est requis pour une IDR positive (49). Le choix des concentrations du produit à tester est fondamental et il est encore en cours de révision (22). Compte tenu de la fréquence des réactivités croisées entre curares, tous les agents doivent être testés. Une recommandation de la SFAR labellisée par l'ANAES prévoit une recherche des IgE dans le sérum des patients pour les ions ammoniums quaternaires. Cette recherche peut être utile pour interpréter les tests cutanés négatifs, douteux ou non praticables lorsqu'il y a eu des signes cliniques très évocateurs d'accident d'hypersensibilité au suxaméthonium. Le dosage peut être effectué lors du bilan biologique immédiat et il est surtout utile pour confirmer l'absence d'allergie.

Au total, dans la plupart des cas il est possible de confirmer ou d'infirmer l'existence d'une réaction IgE dépendante au suxaméthonium et de proposer un curare pour lequel les tests cutanés sont demeurés négatifs. Malgré cela, aucune démarche diagnostique ne peut être considérée comme absolue. Toute réaction allergique à un produit testé négatif n'est pas à exclure et toute substance appartenant à la même classe médicamenteuse ne peut être utilisée qu'en évaluant soigneusement le rapport bénéfice/risque.

DEUXIEME PARTIE : ANALYSE DESCRIPTIVE D'UNE AUGMENTATION D'INCIDENCE DANS DEUX DEPARTEMENTS D'ANESTHESIE REANIMATION

2.1 OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal de ce travail est de faire l'analyse descriptive d'une augmentation de l'incidence de choc anaphylactique à la succinylcholine dans deux centres hospitalo-universitaires français afin d'identifier les facteurs ayant pu y contribuer.

L'objectif secondaire de ce travail est de faire l'analyse du processus de pharmacovigilance qui a fait suite à cette augmentation d'incidence.

2.2 MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective de 18 cas de choc anaphylactique à la succinylcholine survenus dans deux centres hospitalo-universitaires français entre Octobre 2010 et Décembre 2013.

Tous les patients ayant présenté un choc anaphylactique confirmé à la succinylcholine et répondant à la définition de la SFAR et de celle du second symposium sur la définition et le management de l'anaphylaxie du National Institut of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network ont été inclus (30). La conclusion d'imputabilité finale de la consultation d'allergologie était le critère principal d'inclusion.

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers cliniques des patients inclus par deux internes DES d'anesthésie réanimation présents sur chacun des centres.

Les données recueillies ont été les suivantes :

- Données démographiques
 - Le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle
 - Les antécédents médico-chirurgicaux, en particulier les antécédents allergiques
 - Le score ASA (American Society of Anesthesiologists)
 - L'acte chirurgical et son degré d'urgence

- Données anesthésiques
 - Les produits administrés lors de l'induction
 - L'indication et la dose de la succinylcholine
 - La présentation clinique et le grade du choc selon la classification de Ring J et Messmer K (29) et adaptée par Sampson et al (30)
 - Les données concernant l'évolution de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle systolique et diastolique (prise au brassard en l'absence de cathéter artériel) et de la saturation percutanée en oxygène ont été recueillie à trois temps : à l'entrée en salle d'interventions, 10 minutes après le début du choc et 15 à 20 minutes après l'initiation de la thérapeutique.
 - Les traitements administrés pour prendre en charge le choc : catécholamines, β 2 mimétiques, corticoïdes (voies d'administration et doses)
 - L'évolution clinique

- Données du bilan allergologique
 - Taux plasmatiques d'histamine et de tryptase
 - Recherche des IgE spécifiques : succinylcholine, ammoniums quaternaires
 - Tests cutanés
 - Conclusion de la consultation d'allergologie. En cas d'absence de consultation d'allergologie, les données ont été contrôlées par le Dr Albane Branellec allergologue à l'hôpital Saint Joseph afin de confirmer ou non l'imputabilité de la réaction à la succinylcholine

- Lorsque le patient est perdu de vue et n'a pas effectué de tests cutanés, le diagnostic d'allergie à la succinylcholine est retenu en cas de forte probabilité basée sur:
 - Un antécédent d'allergie sévère (œdème de Quincke)
 - Une clinique très évocatrice, comprenant un rash cutané, l'absence de remonté tensionnelle sous éphédrine ou néosynéphrine et emploi d'adrénaline.
 - L'absence de diagnostic différentiel et d'autre médicament imputable comme par exemple l'administration d'un antibiotique.
 - Si les tests IgE sont positifs à la succinylcholine ou aux ammoniums quaternaires.

L'historique du processus de pharmacovigilance qui a suivi cette augmentation locale d'incidence a été analysée à partir des données issues de différentes sources :

- Le département d'anesthésie réanimation de Lariboisière (Pr Alexandre Mebazaa)
- La pharmacie de Lariboisière (Dr Juliette Oliary)
- Le Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV) Fernand Widal (Dr Sixtine GINISTY)
- Le CRPV de Brest (Dr Hélène JANTZEM)
- Le CRPV de Nancy (Pr Pierre GILLET)
- Le Groupe d'études des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques (GERAP) (Pr Paul-Michel Mertes)
- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) (Evelyne Falip, responsable du service de l'évaluation du médicament).

2.3 RESULTATS

2.3.1 Présentation des cas de chocs anaphylactiques à la succinylcholine

a. Patients

18 patients ayant présenté un choc anaphylactique peranesthésique diagnostiqué à la succinylcholine ont été inclus dans l'étude, 11 cas ont eu lieu entre Octobre 2011 et Décembre 2013 à l'hôpital Lariboisière à Paris, 7 cas ont eu lieu d'Octobre 2010 à Novembre 2011 à l'hôpital de Brest. Une présentation détaillée de chacun des cas est disponible en annexe.

La **figure 4** représente la chronologie des événements et permet d'apprécier la survenue sur une période courte des cas de chocs anaphylactiques.

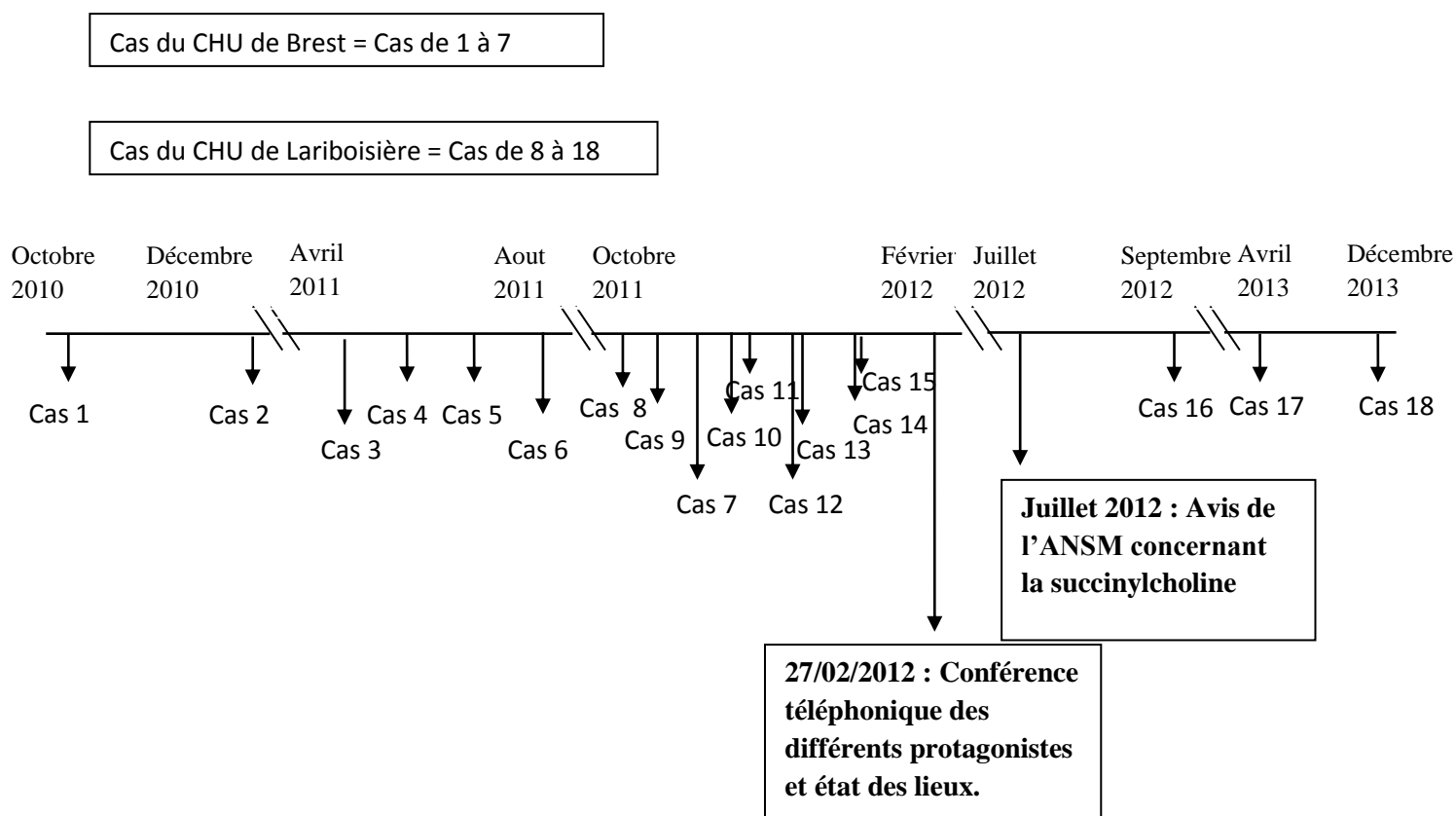


Figure 4 : Chronologie des cas de choc anaphylactique et événements intercurrents

Les données démographiques des patients inclus sont présentées dans le **tableau 4**. Une prédominance de femmes a été observée (61%). Les cas concernent toutes les tranches d'âges allant de 21 à 81 ans pour une moyenne de 58 ans. 39% des patients présentaient des antécédents allergiques. Les scores ASA étaient majoritairement II et III (1 patient ASA I, 10 patients ASA II et 7 patients ASA III), le score de comorbidité de Charlson était de 1 en médiane avec 0 et 2 pour le 1^{er} et le 3^{ème} quartile. Les chocs surviennent surtout dans le cadre de chirurgie programmée qui concerne 61% des cas, les autres cas ayant lieu dans le cadre d'une chirurgie urgente.

| Tableau 4 : Données démographiques | | | |
|---|-------------------|------------------|-------------------|
| | Paris n=11 | Brest n=7 | Total n=18 |
| Hommes | 2 (18%) | 5 (71%) | 7 (39%) |
| Age moyen (min ; max) | 54 ans (27 ; 78) | 64 ans (48 ; 81) | 58 ans |
| Terrain allergique | 6 (54%) | 2 (29%) | 7 (39%) |
| Score ASA | | | |
| I | 1 | 0 | 1 |
| II | 7 | 3 | 10 |
| III | 3 | 4 | 7 |
| IV | 0 | 0 | 0 |
| Chirurgie programmée | 6 (54%) | 5 (71%) | 11 (61%) |
| Antécédent d'anesthésie générale | 10 (91%) | 7 (100%) | 17 (94%) |
| Score de Charlson Médiane | 0 (0 ; 1,5) | 1 (0,5 ; 2) | 1 (0 ; 2) |

Les valeurs sont exprimées en chiffre absolu avec entre parenthèse les pourcentages et pour la médiane les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles.

La succinylcholine est utilisée le plus souvent dans le cadre d'un risque d'inhalation sur un estomac plein (%). Elle est employée pour 28% dans le cadre d'une difficulté d'intubation prévisible et pour 5,5% dans le cadre d'une intubation difficile imprévisible. Pour 1 cas il n'est pas retrouvé d'indication entrant dans les recommandations de 1999 (4).

Les indications de la succinylcholine sont présentées dans le **tableau 5**.

| Tableau 5 : Indication de la succinylcholine | | | |
|---|-------------------|------------------|-------------------|
| | Paris n=11 | Brest n=7 | Total n=18 |
| Difficultés d'intubation prévue | 1 (9%) | 4 (57%) | 5 (28%) |
| Difficultés d'intubation non prévue | 1 (9%) | - | 1 (5,5%) |
| Estomac plein et risque d'inhalation | 9 (82%) | 2 (29%) | 11 (61%) |
| Mauvaise ou absence d'indication | - | 1 (14%) | 1 (5,5%) |

Les valeurs sont exprimées en nombre absolu avec entre parenthèse le pourcentage.

b. Présentation clinique et prise en charge thérapeutique

Les signes cliniques des 18 cas sont présentés dans le **tableau 6**. Tous les patients ont présenté des chocs sévères, avec 11 (78%) de chocs de grade III et 4 (22%)

chocs de grades IV. Le rash cutané n'a été retrouvé que chez 7 (39%) patients. 11 (78%) ont présenté un bronchospasme.

| Tableau 6 : Données cliniques | | | |
|--------------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Signes Cliniques | Paris n=11 | Brest n=7 | Total n=18 |
| Rash cutané | 5 (45%) | 2 (29%) | 8 (44%) |
| Choc Hémodynamique* | 11 (100%) | 7 (100%) | 18 (100%) |
| Bronchospasme | 8 (70%) | 3 (43%) | 11 (61%) |
| Asystolie/Fibrillation V | 2 (10%) | 3 (43%) | 5 (28%) |
| Grade clinique | | | |
| Grade I et II | - | - | - |
| Grade III | 9 (90%) | 5 (71%) | 14 (78%) |
| Grade IV | 2 (10%) | 2 (29%) | 4 (22%) |

Les valeurs sont exprimées en nombre absolu avec entre parenthèse le pourcentage.

**Tachycardie et collapsus avec pression artérielle <90 mmHg ou une baisse de 30% de la pression artérielle de base (30)*

Les figures 5, 6, 7 et 8 présentent l'évolution des principaux paramètres monitorés, avant, pendant le choc et après initiation de la réanimation.

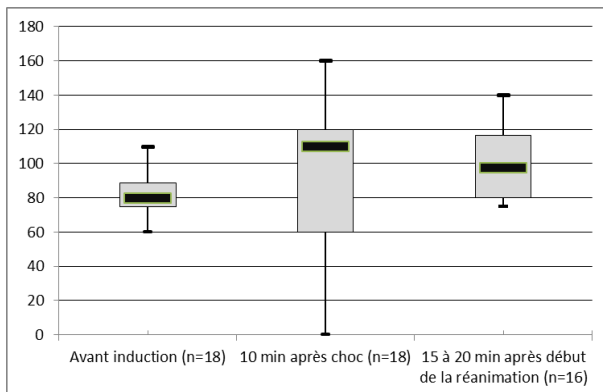


Figure 5 : Variation de la fréquence cardiaque au cours du choc

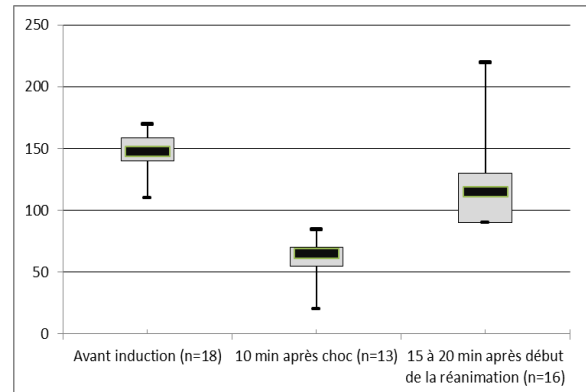


Figure 6 : Variation de la pression artérielle systolique au cours du choc

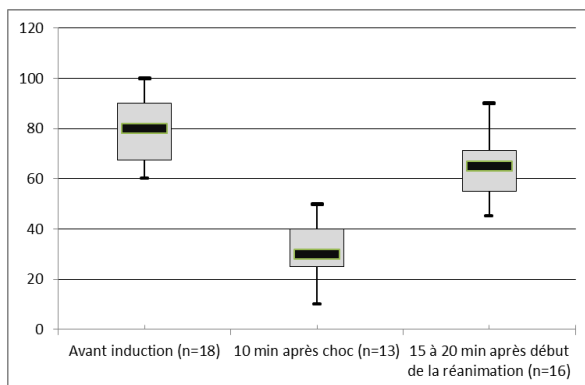


Figure 7 : Variation de la pression artérielle diastolique au cours du choc

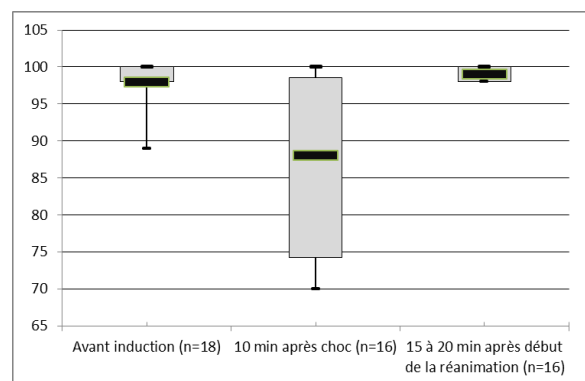
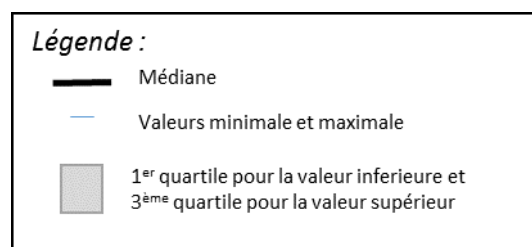


Figure 8 : Variation de la SpO2 au cours du choc



La tachycardie est présente dès le début du choc et reste conservée après les manœuvres réanimatoires avec une médiane à 110 bpm pendant le choc avec un 1^{er} et un 3^{ème} quartile respectivement à 60 bpm et 120 bpm. 12 patients se sont accélérés. 4 patients se sont ralentis. La pression artérielle systolique s'effondre pour tous les patients avec une médiane à 65 mmHg (25^{ème} et 75^{ème} percentile respectif 140 et 140 mmHg) pendant le choc contre 147 mmHg (25^{ème} et 75^{ème} percentile respectif 55 et 70 mmHg) avant induction. Des résultats similaires mais plus homogènes concernant la pression artérielle diastolique sont retrouvés avec une médiane à 30 mmHg (25^{ème} et 75^{ème} percentile respectif à 25 et 30 mmHg) pendant le choc. Pour la Saturation percutanée en oxygène les valeurs sont très hétérogènes avec durant le choc une médiane à 88% (25^{ème} et 75^{ème} percentile respectif à 74 et 98 %)

Le **tableau 7** présente les prises en charge thérapeutiques des 18 cas. Le choix et les doses de vasopresseurs étaient hétérogènes.

| Tableau 7 : Amines selon leur ordre d'administration | |
|---|-----------------------|
| Amines | Total n=18 |
| Ephédrine et/ou Néosynéphrine IV | 2 (11%) |
| Ephédrine et/ou Néosynéphrine IV puis adrénaline IV | 9 (50%) |
| Adrénaline IV | 7 (39%) |
| Noradrénaline IV (dont relais IVSE) | 4 (22%) |
| Salbutamol | 7 (39%) |
| Corticostéroïdes | 4 (22%) |

Les valeurs sont exprimées en nombre absolu avec entre parenthèse le pourcentage

Tous les patients ont bénéficié d'une mise sous une fraction inspirée en oxygène à 100% et d'un remplissage d'au moins 500 ml de cristalloïdes (*cf annexe*). 9 patients sont traités par Ephédrine ou Néosynéphrine relayé par Adrénaline. L'Adrénaline est le vasopresseur de 1^{er} ligne pour 5 (28%) cas. Pour 2 (11%) cas l'Ephédrine et/ou la Néosynéphrine ont permis de contrôler le choc. La dose d'Adrénaline employé est

très variable allant de 50 µg en bolus jusqu'à 500 µg en une fois. La dose de 100 µg titrée est la plus couramment employée.

Le Salbutamol est employé chez 7 (39%) cas. Cela est à comparer avec les 11 cas ayant présenté un bronchospasme. Les corticostéroïdes indiqués dans la prévention des récurrences n'ont été administrés que chez 4 (22%) patients. Mais aucun n'a présenté de récurrence d'anaphylaxie au cours des 24h de surveillance.

c. Evolution clinique

La **figure 9** présente sous forme de Flow-Chart l'évolution clinique des patients au décours du choc.

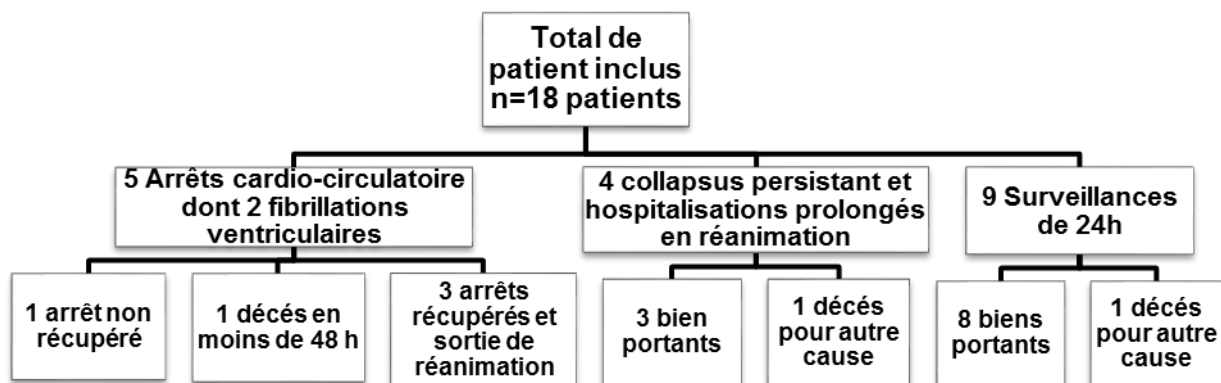


Figure 9 : Flow-Chart

Sur les 18 patients inclus 4 ont présenté un arrêt cardio-circulatoire. Un des arrêts n'a pas été récupéré. Un second est rapidement décédé. 2 arrêts ont été récupérés et sont sortis du service de réanimation. Lors de son passage en réanimation un des patients a présenté un syndrome de Tako-Tsubo. L'autre a conservé une dysarthrie séquellaire.

5 patients ont bénéficié d'un passage prolongé en réanimation sur persistance de leurs collapsus. Ils sont sortis de réanimation sauf un patient décédé sur les complications de sa pathologie de base. 9 ont bénéficié de la surveillance conventionnelle de 24h et ont eu un choc anaphylactique rapidement résolutif. 1 des patients est décédé à distance de sa pathologie carcinologique et n'a donc pas effectué de test cutané

d. Tests diagnostiques

Le **tableau 8** présente le bilan diagnostique comprenant les prélèvements per choc et le bilan à distance. Les résultats concernant les différents dosages sont tous très hétérogènes et participent à la difficulté d'affirmer la présence d'un choc anaphylactique et non anaphylactoïde (*cf annexes*). Les médianes sont données à titre indicatifs. Seul un patient sur les 18 présentera une positivité sur chaque test diagnostique. Les autres patients présentent soit un test manquant soit un test considéré comme négatif.

| Tableau 8 : Synthèse des Bilans Diagnostiques | | | |
|---|------------------|------------------|--------------------------|
| | n réalisé | n positif | Médiane |
| Histamine (seuil= 9 nM) | 16 | 14 | 113,5 nM |
| Tryptase (seuil= 25 µg.L ⁻¹) | 17 | 13 | 97,4 µg.L ⁻¹ |
| Ig Succinylcholine (seuil > 0,1 KU.L ⁻¹) | 14 | 9 | 0,94 KU.L ⁻¹ |
| Ig Ammonium Quaternaire (seuil > 0,1 KU.L ⁻¹) | 13 | 12 | 3,895 KU.L ⁻¹ |
| Tests cutanées | 12 | 12 | - |

2.3.2 Pharmacovigilance

Nous décrivons ici la chronologie concernant le déroulement des événements survenus à un niveau local avec un impact sur le plan national et qui ont amené à l'émission d'un avis concernant la succinylcholine par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) (annexe).

A l'échelle locale :

En janvier 2012, les médecins anesthésistes de l'Hôpital Lariboisière ont manifesté leur inquiétude devant une augmentation de l'incidence de choc anaphylactique à la succinylcholine. A cette occasion, les recommandations de la SFAR ont été rappelées à l'ensemble des médecins du service.

Début février 2012, les différents protagonistes que sont le Pr Alexandre Mebazaa du département d'anesthésie réanimation de l'hôpital Lariboisière, le Dr Juliette Oliary de la pharmacie de l'hôpital Lariboisière et le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) Fernand Widal, ont pris contact auprès du président et du vice-président de la commission nationale de pharmacovigilance afin de diligenter une enquête.

Le 27 février 2012, une réunion téléphonique a eu lieu afin de faire le point : y participaient le département d'anesthésie réanimation et la pharmacie de Lariboisière (Pr Alexandre MEBAZAA, Dr Matthieu Le Dorze, Dr Juliette OLIARY), le CRPV Fernand Widal (Dr Sixtine GINISTY), le CRPV de Brest (Dr Hélène JANTZEM), le CRPV de Nancy (Pr Pierre GILLET), le GERAP (Pr Paul-Michel MERTES) et l'ANSM (Evelyne FALIP responsable du service de l'évaluation du médicament). Cette conférence téléphonique s'est articulée autour de plusieurs thématiques :

- Mise en place du contexte : il y a bien une augmentation d'incidence des chocs anaphylactiques à la succinylcholine à l'Hôpital Lariboisière. 6 cas sont survenus en 4 mois, pour une incidence habituelle de 1 à 2 cas par an. Les chocs semblent particulièrement grave. La succinylcholine est le curare impliqué selon les premiers résultats des tests allergologiques effectués. Il en

va de même pour le CHU de Brest qui recense 7 cas de 2010 à 2011.

- Y a-t-il eu des changements récents dans la pratique anesthésique dans l'Hôpital ? Le nombre d'intervention n'a que très légèrement augmenté. La succinylcholine est depuis toujours largement utilisée étant donné le recrutement de nombreuses urgences au sein de l'établissement. Les chocs ont eu lieu dans différents blocs opératoires de disciplines chirurgicales différentes. Ce n'était pas le même anesthésiste à chaque épisode et cette augmentation d'incidence ne semble a priori pas être le fait d'une pratique particulière.

- Comment s'articule la chaîne de distribution au sein de l'hôpital ? Les lots de succinylcholine sont distribués par l'Agence Générale des Equipements et des Produits de Santé (AGEPS) depuis septembre 2010, qui dépend de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP). Il n'y a pas de traçabilité des lots qui partent de l'AGEPS. Un seul et même lot est distribué depuis janvier 2012 par la pharmacie de l'établissement. Mais des ampoules de différents lots peuvent persister sur les 30 sites détenant un stock de succinylcholine recensés sur l'hôpital.

- Plusieurs actions sont alors conduites :
 - Poursuite de la documentation clinique et biologique des différents cas.
 - Identification, traçabilité et retrait des différents lots de succinylcholine. Ces derniers ont été transmis à la Direction des Laboratoires et des Contrôles de l'ANSM pour analyse. Puis renouvellement des ampoules sur tous les sites de l'hôpital. Les lots d'origine des ampoules retrouvés ont été tracés et transmis au CRPV de Brest pour savoir si un même lot était en cause sur les deux sites.
 - Le titulaire de l'AMM a été contacté pour investiguer l'hypothèse d'un changement dans le processus de fabrication du produit.
 - Les données acquises ont été transmises au CRPV de Nancy qui dirige une enquête à l'échelle nationale.

A l'échelle nationale :

D'autres centres régionaux de pharmacovigilance (Brest, Montpellier, Rouen) s'inquiétaient à cette même période d'une augmentation d'incidence. Le centre national de pharmacovigilance de Nancy surveille spécifiquement l'hypersensibilité immédiate aux curares.

Dès août 2010, les données du GERAP (Groupement d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques) ont été présentées au comité technique de l'AFSSAPS selon la problématique « hypersensibilité immédiate aux curares et ammoniums quaternaires ». La notion d'allergie croisée à la pholcodine a été un des mécanismes évoqués.

En mars 2011, une nouvelle présentation sur le sujet a eu lieu à la commission nationale de l'AFSSAPS (voir annexe IV).

En avril 2012, les données quantitatives (nombre de cas rapportés aux chiffres de ventes) et qualitatives (gravité des cas, bilan allergologique, exposition antérieure à d'autres allergènes) issues du CRPV de Nancy ont été présentées au comité technique de l'ANSM.

En juillet 2012, à l'issue d'une nouvelle commission, l'ANSM a publié ses premiers résultats dans le cadre d'une alerte nationale (annexe III). La seule cause identifiable de l'augmentation d'incidence est l'absence de réfrigération des ampoules de succinylcholine. Ces dernières présentent alors une augmentation d'ions ammonium quaternaire issue de la dégradation de la molécule.

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION ET SYNTHESE GENERALE

Une augmentation inhabituelle du nombre de chocs anaphylactiques peranesthésique à la succinylcholine a motivé cette analyse rétrospective de 18 cas.

Cette étude permet de discuter le diagnostic clinique et allergologique et la prise en charge thérapeutique de cette pathologie. Elle permet également d'analyser le processus de pharmacovigilance mis en place au décours de cette augmentation d'incidence.

3.1 Analyse des cas

18 cas de choc anaphylactique peranesthésique à la succinylcholine ont été inclus. Le critère d'inclusion principal était la conclusion de l'allergologue à partir des données cliniques et des tests immuno-allergologiques.

a) Validation de notre cohorte : difficultés diagnostiques

Notre série met en relief la difficulté du diagnostic clinique d'anaphylaxie peranesthésique et du diagnostic immuno-allergologique d'imputabilité. Une collaboration étroite entre l'équipe d'anesthésie et les allergologues est la clé de la démarche diagnostique. L'histoire clinique, les symptômes, les tests immuno-allergologiques (histamine, tryptase, IgE spécifiques et tests cutanés) sont les éléments nécessaires à la démarche diagnostique (36).

Tous les cas ont présenté une histoire clinique et une symptomatologie compatible avec un choc anaphylactique à la succinylcholine, Tous nos cas sont des chocs anaphylactiques sévères de grade III et IV. Les signes cutanés n'étaient présents que dans 39% des cas quand leur prévalence rapportée dans la littérature est de 15 à 70% (2). Le bronchospasme faisait partie de la présentation clinique dans 61% des cas alors que sa prévalence rapportée dans la littérature est de 18 à

40%(2). L'absence de ces signes cliniques évocateurs peut contribuer au retard diagnostic et thérapeutique. Un collapsus isolé était la présentation clinique dans 22% des cas, le diagnostic est particulièrement difficile dans cette situation de collapsus à l'induction. La présentation clinique peut donc être relativement aspécifique et le diagnostic d'anaphylaxie ainsi retardé. Si le diagnostic clinique en situation d'induction anesthésique est difficile, le diagnostic d'imputabilité allergologique l'est également.

Alors que les patients suspects d'anaphylaxie peranesthésique devraient être immédiatement explorés avec un dosage de l'histamine et de la tryptase plasmatique et une recherche d'IgE spécifique, complété à distance par des tests cutanés, Dans notre série, les bilans allergologiques sont relativement incomplets : 67% des patients ont eu un bilan immédiat complet, 67% des patients ont eu les tests cutanés à distance. Au total, seulement 44% des patients ont eu une exploration immuno-allergique complète. De plus, les sensibilités et spécificités des tests immunoallergiques ne sont pas de 100% et des résultats discordants étaient retrouvés pour plusieurs cas. Chaque cas a été discuté avec un allergologue après collecte des informations. Dans cette série, 2 cas sont sujets à discussion. Ils n'ont pas effectué leurs tests cutanés. Ils sont restés injoignables malgré plusieurs tentatives. Le cas n°12 a été retenu en raison d'une symptomatologie clinique compatible (présence d'un rash cutané associé à un bronchospasme), l'absence d'autre médicament imputable et de diagnostic différentiel, une élévation significative de l'histamine et de la tryptase. Dans ce cas, les dosages d'IgE spécifiques n'ont pas été réalisés et le patient était perdu de vue pour les tests cutanés. Le cas n°13 a été retenu sur une symptomatologie clinique compatible (présence d'un rash cutané associé à un choc hémodynamique réfractaire à la néosynéphrine avec nécessité d'emploi d'adrénaline et de remplissage vasculaire par 4000 ml de cristaalloïdes), l'absence de diagnostic différentiel, et une recherche d'IgE spécifique des ammoniums quaternaires positive. Dans ce cas, les dosages d'histamine et de tryptase étaient négatifs, la recherche d'IgE spécifiques de la succinylcholine était négative et le patient était perdu de vue pour les tests cutanés.

Devant les difficultés d'affirmer le diagnostic avec des résultats biologiques souvent discordants avec risque de faux positif ou de faux négatif, l'affirmation d'un diagnostic de choc anaphylactique repose surtout sur les tests cutanés, positifs dans

notre série chez tous les patients testés. Concernant le dosage d'histamine, les risques de faux négatifs peuvent être dus à un retard de prélèvements, soit par oubli de l'équipe focalisée sur la réanimation du patient soit à un retard de diagnostic. Il y a peu de risque de faux positif, sauf en cas de mauvais suivi des recommandations comme un prélèvement sur tube sans EDTA. C'est le cas avec un des patients, avec absence de résultat pour anomalie de tube. A l'inverse le risque de faux négatif concernant la tryptase peut être le résultat d'un prélèvement trop précoce. Le pic sérique pouvant être plus tardif, l'intérêt de prélèvement répété afin de suivre la cinétique de la molécule pourrait permettre de limiter cette problématique. Dans notre série, il y a un risque très faible de faux positif car cela dépendant surtout des antécédents des patients. Dans cette étude aucun patient n'est censé être à risque de faux positif. La recherche d'IgE est elle aussi source de doute concernant le diagnostic. Certains prélèvements sont effectués lors du choc également source de faux négatif. En outre les conformations spatiales variant, deux types d'antigènes sont employés comme support de détection. Ces antigènes sont des ions ammonium quaternaires dérivés soit de la morphine soit de la choline. La moindre modification de conformation est donc source de faux positif ou de faux négatif.

Dans l'avenir, l'élaboration d'un score clinico-biologique qui prendrait en compte les manifestations du choc et le poids des tests biologiques effectués durant et après le choc serait intéressante pour la démarche diagnostique. D'autres tests comme le test d'activation des basophiles en cytométrie de flux pourrait avoir une place, notamment en cas d'incertitude lors de discordance entre la clinique et les tests diagnostiques. Mais cette place reste encore à définir.

b) Gravité clinique

Notre série met également en relief le caractère brutal et grave du choc anaphylactique à la succinylcholine survenant lors d'une induction anesthésique. En effet, les cas inclus sont graves avec 78 % de grade III et 22 % de grade IV. Le dernier bilan de la GERAP, regroupant les réactions d'hypersensibilité entre 1987 et 2004, retrouve 60 % de grade III et 5,34 % d'arrêt cardiaque (2). Les réactions médiées par les IgE sont souvent de sévérité plus importante que les réactions par histaminolibération simple. Les réactions de grade I n'ont possiblement pas été

détectées de par leur nature bénigne, même si les anesthésistes étaient plus attentifs car alertés par cette incidence inhabituelle.

Notre étude a permis de colliger les données hémodynamiques issues des feuilles d'anesthésie. Ces données sont précieuses car peu de données cliniques précises sont disponibles dans la littérature sur l'évolution hémodynamique. Alors que la peau et le système respiratoire sont les principaux organes impliqués dans la phase précoce de l'anaphylaxie, les manifestations cardiovasculaires font la gravité pronostique. Comme les réactions anaphylactiques peranesthésiques sont souvent brutales et inattendues, les occasions de collecter les données hémodynamiques et respiratoires sont rares et peu de données sont disponibles dans la littérature. Deux phases distinctes ont été décrites : une première phase hyperkinétique associant une tachycardie, une vasodilatation artériolaire avec une augmentation du débit cardiaque et une seconde phase associant une vasodilatation du secteur veineux avec une baisse du débit cardiaque par baisse du retour veineux. Dans notre série, sur les 14 cas de collapsus (grade III), si tous les patients ont présenté une chute brutale des pressions systémiques, 10 patients ont présenté une tachycardie concomitante et 4 patients n'ont pas augmenté leur fréquence cardiaque.

Les seuls cas rapportés sont isolés et correspondent à un monitoring fortuit, initialement mis en place pour l'intervention comme dans l'article de Beaupré et al. (27), ce dernier ayant visualisé en échographie trans-oesophagienne une baisse de la pré-charge à la suite d'un choc anaphylactique aux antibiotiques. Les mécanismes physiopathologiques sont aussi issus de l'expérimentation animale, notamment du chien (26). Mitsuhata et al. ont mesuré les variations des pressions systoliques et diastoliques du ventricule gauche de 7 chiens lors d'un choc anaphylactique. Ils constatent que la fonction du ventricule gauche est conservée et que la baisse du retour veineux joue un rôle primordial dans la baisse de la pression artérielle.

Dans 4 cas, la présentation initiale était un arrêt cardiaque avec 2 cas d'asystolie et 2 cas de fibrillation ventriculaire. Dans les cas d'anaphylaxie avec arrêt cardiaque d'emblée, une dysfonction myocardique a été évoquée, probablement secondaire à une infiltration myocardique par des mastocytes(28).

Notre analyse a également mis en évidence une désaturation chez 12 cas, concomitante du collapsus. La présence ou non d'un bronchospasme clinique n'était pas corrélée à la présence ou à l'absence d'une hypoxémie. Il faut probablement

distinguer les hypoxémies liées au bronchospasmes de celles liées à un effet basse PvO₂ dans un contexte de choc.

c) Prise en charge thérapeutique

Notre analyse met également en relief la difficulté pour l'anesthésiste d'appliquer les recommandations de prise en charge thérapeutique du choc anaphylactique. En effet, peu d'anesthésistes ont appliqué les recommandations en vigueur concernant la prise en charge d'une anaphylaxie (22). La difficulté de diagnostic du choc anaphylactique en situation d'induction anesthésique explique probablement en partie cette discordance entre la prise en charge réalisée et la prise en charge recommandée. Nombreux sont les facteurs confondant en anesthésie responsables d'une hypotension artérielle, d'une tachycardie et d'une élévation des pressions ventilatoires. De plus, la présentation clinique brutale explique probablement l'utilisation en première ligne de l'éphédrine et de la néosynéphrine, dans de nombreux cas, médicament immédiatement disponible. Enfin, un défaut de connaissance des recommandations thérapeutiques est envisageable. Ainsi on constate une amélioration progressive de la concordance des thérapeutiques avec les recommandations, et la survenue des cas. Les anesthésistes de l'Hôpital Lariboisière ont bénéficié d'une mise au point après les premiers cas. L'incidence classique des chocs anaphylactiques étant initialement faible, les praticiens ont perdu en compétence dans le temps. Ceci plaide pour une promotion croissante des cours, stages et entraînements en simulateur, tout au long de la carrière d'anesthésiste réanimateur (50).

3.2 Un exemple concret de la pharmacovigilance en France.

L'incidence inhabituellement élevée de cas de chocs anaphylactiques à la succinylcholine a alerté les médecins responsables sur les deux centres. Les cas ont été déclarés au fur et à mesure de leur survenue auprès du pharmacien responsable de l'Hôpital Lariboisière à Paris et de l'Hôpital de Brest sous forme d'une fiche de déclaration (disponible en annexe V). Un décret de 1984 instaure la notion de déclaration obligatoire. Actuellement "tout médecin, chirurgien-dentiste ou

sage-femme, ayant constaté un effet inattendu ou toxique susceptible d'être dû à un médicament qu'il a prescrit doit en faire la déclaration immédiate au CRPV" (*décret du 13 mars 1995*). Les pharmacies des deux centres hospitaliers ont transmis les informations aux centres de pharmacovigilance de chacun des sites. Les premiers centres de pharmacovigilance ont été mis en place en 1973 à l'occasion de recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il existe actuellement 31 CRPV et un centre national de pharmacovigilance qui dépendent de l'ANSM. Ce système national de pharmacovigilance s'intègre sur le plan européen avec l'agence européenne du médicament, et échange avec les différentes instances internationales telles que l'OMS. Les médicaments sont une préoccupation prépondérante dans l'actualité et renforcée par les médias français comme l'ont montré les affaires du médiateur (51), ou des poches alimentaires pour nourrissons. Cette recrudescence de chocs est un exemple de réactivité des praticiens et du système. L'alerte déclenchée par le Pr Mebazaa a abouti à une enquête profonde dirigée par la pharmacovigilance à échelle nationale et à l'émission de recommandations par l'ANSM (5).

3.3 Hypothèses sur l'augmentation d'incidence

L'observation d'une augmentation locale de choc anaphylactique à la succinylcholine est confortée par les constatations faites par l'ANSM de l'augmentation en France des notifications des réactions anaphylactiques aux curares et en particulier à la succinylcholine pour les années 2005 à 2011 (5). Plusieurs hypothèses indépendantes ou non peuvent contribuer à expliquer cette augmentation d'incidence.

a) Augmentation des déclarations

La sensibilisation du secteur médical au risque allergique par les organismes responsables, associée à la mise en place de la pharmacovigilance à l'échelle nationale, permet d'envisager que cette augmentation d'incidence soit en partie liée à une augmentation du taux de déclaration. La nature même de la déclaration exige une implication active du médecin anesthésiste qui n'effectuera pas forcément la

démarche, face à une réaction de grade I qui entraîne peu de conséquences sur le déroulement de la chirurgie et de l'anesthésie (51). Cette situation confirmerait les constatations de l'ANSM sur l'accroissement de la sévérité des réactions anaphylactiques de grade II, III, et IV (5).

b) Evolution des pratiques

Au cours de la deuxième moitié du XXème siècle l'anesthésie a évolué dans ses pratiques avec l'avancée des connaissances et l'apparition de nouvelles molécules. Il y a une vingtaine d'années, l'induction de l'anesthésie chez l'adulte et le grand enfant s'effectuait dans la grande majorité des cas, y compris en chirurgie réglée, par l'administration d'un hypnotique, essentiellement le penthotal, associé à un curare, le plus souvent la succinylcholine, pour faciliter l'intubation. Les pratiques se sont modifiées avec l'arrivée de curares non dépolarisants de demi-vie plus courte avec moins d'effets secondaires que leurs prédécesseurs et d'un nouvel hypnotique : le propofol qui permettait d'envisager l'intubation sans curare. Ainsi, l'utilité de la succinylcholine s'est vue modifiée. Début 2000 le fabricant de l'iodure de succinylcholine envisageait même de le retirer du marché (52). Finalement la tenue d'une conférence de consensus en 1999 (4) et l'arrivée d'une formulation à base de chlorure de succinylcholine a permis de bien définir sa place dans la pharmacopée de l'anesthésie.

Nous pouvons supposer qu'il y ait eu une baisse initiale de la consommation de suxaméthonium avec l'arrivée de ces nouvelles molécules et en conséquence une raréfaction des réactions anaphylactiques. Cependant, certains auteurs suggèrent que la publication des recommandations de 1999 a conforté les anesthésistes dans l'usage de la succinylcholine par la clarification de ses indications qui permettent notamment d'envisager son utilisation dans la chirurgie programmée de courte durée ce qui a entraîné une recrudescence de sa consommation (52).

Les recommandations ont globalement été suivies dans les deux centres et il n'y a pas eu de changement dans les pratiques concernant l'utilisation des curares. Les injections de succinylcholine étaient pratiquées dans le cadre d'estomac plein ou d'intubation difficile. Il n'a pas été retrouvé d'indication pertinente pour seulement un des cas.

Il a été envisagé récemment de substituer, comme alternative à l'usage de la succinylcholine, la séquence rocuronium et sugammadex dans les mêmes indications. Mais les curares stéroïdiens comme le rocuronium sont également responsables de chocs anaphylactiques (53).

c) Modification du produit et conservation

L'alerte concernant l'augmentation de l'incidence de choc anaphylactique à la succinylcholine a conduit les autorités à analyser les changements ayant pu survenir dans le processus de fabrication et d'acheminement de la succinylcholine. En 2010, une rupture du stock de succinylcholine a conduit les fabricants à modifier leurs sources d'approvisionnement en matières premières. Le fabricant principal UPHARM, contacté par la pharmacovigilance, affirme qu'aucun changement n'a été apporté dans le processus de fabrication.

Les premières constatations de l'enquête nationale dirigée par le CRPV de Nancy, ont conduit l'ANSM à émettre des recommandations concernant la conservation des lots de succinylcholine (5)(Annexe III). En effet dans les centres où la recrudescence d'incidence a eu lieu, les ampoules étaient conservées dans les blocs opératoires et n'étaient pas réfrigérées. Quelques études constataient une relative stabilité de la molécule avec une perte d'activité de moins de 10% en 5 mois à 21°C (54) et en 1 mois à 37°C (55). Cependant elle ne quantifiait pas la hausse des produits issus de la dégradation parmi lesquels les ammoniums quaternaires. Après la prise de connaissance de cet avis les ampoules ont été rapidement conservées au frais. L'hypothèse d'une augmentation de choc anaphylactique à la succinylcholine liée à la mauvaise conservation du produit ne semble cependant pas entièrement satisfaisante. En effet, la conservation du produit à température ambiante dans les blocs opératoires est une pratique qui n'est pas récente à Lariboisière. De plus, les derniers cas ayant eu lieu à l'Hôpital Lariboisière se sont déroulés alors que le produit était conservé au froid.

d) Augmentation de la sensibilisation à la pholcodine

De nombreuses réactions allergiques à la succinylcholine se produisent de novo, sans sensibilisation préalable. L'hypothèse d'une sensibilisation aux ammoniums quaternaires liée à la pholcodine est envisagée depuis plusieurs années. L'équipe de Florvaag a récemment contribué à faire interdire tous les sirops contenant de la pholcodine en Norvège entraînant une baisse de l'incidence de choc anaphylactiques aux curares en trois ans (15). L'ANSM a interdit les 23 sirops contre la toux contenant de la pholcodine de la vente libre depuis mai 2011, désormais délivrés sous présentation d'une prescription médicale. Le retrait n'a pas été total car une étude à l'échelle internationale avait retrouvé des IgE dirigées contre la pholcodine aux Etats-Unis alors que cette molécule n'y est pas disponible (18). D'autres molécules contenant des ammoniums quaternaires sont donc susceptibles d'être à l'origine d'allergies croisées comme décrit précédemment. L'ANSM attend pour le moment des études complémentaires afin de retirer définitivement ou non cette molécule du marché.

De surcroît, l'augmentation du nombre de cas est récente comparée à la commercialisation des produits contenant de la pholcodine présents depuis les années 70. Comme l'affirme le communiqué de l'ANSM, cette recrudescence ne concerne que la France alors que d'autres pays européens commercialisent ces sirops. On peut supposer qu'une nouvelle molécule récemment apparue en France pourrait participer à une augmentation de la sensibilisation aux curares.

3.4 Les limites de l'étude

Différentes limites à cette analyse rétrospective doivent être soulignées.

La première limite concerne le nombre de cas analysés relativement faible. Il s'agit cependant de la plus importante cohorte de cas détaillés de choc anaphylactique à la succinylcholine mêlant des données cliniques et immuno-allergologiques précises. Seuls les cas graves de stade III et IV ont été répertoriés. Comme déjà évoqué, il est probable que les cas de faible gravité n'aient pas été

déclarés ou non diagnostiqués. Les constatations faites ne peuvent donc s'appliquer qu'à cette catégorie de choc anaphylactique.

La deuxième limite concerne le recueil des données cliniques au moment du choc, effectué à partir de la feuille de surveillance anesthésique manuscrite. L'urgence que constitue la prise en charge du choc anaphylactique est source de perte d'informations car il est fréquent que tous les événements et les attitudes thérapeutiques ne soient pas reportés sur la feuille.

La troisième limite concerne l'absence d'exhaustivité des bilans immuno-allergologiques, souvent incomplets. Le diagnostic d'imputabilité, comme discuté précédemment, est souvent difficile car les différents éléments peuvent être discordants. Le caractère incomplet des bilans allergologiques rend ce diagnostic encore plus difficile.

CONCLUSION

A notre connaissance, cette analyse rétrospective représente la cohorte la plus détaillée de cas de choc anaphylactique per anesthésique à la succinylcholine.

Ce travail met en évidence la difficulté du diagnostic clinique immédiat de la réaction anaphylactique lors d'une induction anesthésique et en corolaire la difficulté de suivre les recommandations de prise en charge thérapeutique d'un tel évènement. Il met également en évidence la difficulté du diagnostic d'imputabilité immuno-allergologique, lié au manque d'exhaustivité du bilan biologique et cutané, au manque de sensibilité et de spécificité des explorations diagnostiques avec des discordances difficiles à analyser. L'identification de nouveaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'anaphylaxie devrait permettre dans l'avenir d'aider à diagnostiquer des anaphylaxies non médiées par les IgE. L'élaboration d'un score clinico-biologique associant les différents éléments diagnostiques pourrait permettre dans l'avenir de mieux caractériser les réactions anaphylactiques per anesthésiques.

Ce travail a également été l'occasion d'analyser le processus de pharmacovigilance né de la constatation d'une augmentation locale d'incidence de choc anaphylactique per anesthésique à la succinylcholine dans deux CHU français. Plusieurs hypothèses ont été avancées afin d'expliquer cette augmentation sans avoir pu affirmer l'une par rapport aux autres. Ce signalement a abouti au déclenchement d'une enquête ainsi qu'à l'émission de recommandations de la part de l'ANSM concernant les méthodes de conservations des ampoules de succinylcholine.

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Schéma récapitulatif de physiologie (p.12)

Figure 2 : Structure d'un ion ammonium quaternaire (p.16)

Figure 3 : Structure chimique de la pholcodine (p.16)

Tableau 1 : Principaux produits sources d'anaphylaxie per-anesthésique (p.20)

Tableau 2 : Répartition des curares sources d'anaphylaxie per-anesthésique (p.20)

Tableau 3 : Classification des réactions anaphylactiques par Ring J et Messmer K et adaptée par Sampson et al (p.23)

Figure 4 : Chronologie des cas de choc anaphylactique et événements intercurrents (p.36)

Tableau 4 : Données démographiques (p.37)

Tableau 5 : Indication de la succinylcholine (p.38)

Tableau 6 : Données cliniques (p.39)

Figure 5 : Variation de la fréquence cardiaque au cours du choc (p.40)

Figure 6 : Variation de la pression artérielle systolique au cours du choc (p.40)

Figure 7 : Variation de la pression artérielle diastolique au cours du choc (p.40)

Figure 8 : Variation de la SpO2 au cours du choc (p.40)

Tableau 7 : Amines selon leur ordre d'administration (p.41)

Figure 9 : Flow-Chart (p.42)

Tableau 8 : Synthèse des Bilans Diagnostiques (p.43)

REFERENCES

1. Mertes P-M, Karila C, Demoly P, Auroy Y, Ponvert C, Lucas M-M, et al. [What is the reality of anaphylactoid reactions during anaesthesia? Classification, prevalence, clinical features, drugs involved and morbidity and mortality]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mars 2011;30(3):223-239.
2. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* août 2011;128(2):366-373.
3. Gronert GA. Cardiac arrest after succinylcholine: mortality greater with rhabdomyolysis than receptor upregulation. *Anesthesiology.* mars 2001;94(3):523-529.
4. [Consensus conference: Indications for curarization in anesthesia. Saint-Mandé, 8 July 1999. Proceedings]. *Ann Fr Anesth Reanim.* sept 2000;19 Suppl 2:344s-472s.
5. SUXAMETHONIUM : Respecter strictement la chaîne du froid - Lettre aux professionnels de santé (16/07/2012) [Internet]. [cité 20 avr 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/42454/551400/version/2/file/lp-160712-Suxamethonium.pdf>
6. Cohen SG, Zelaya-Quesada M. Portier, Richet, and the discovery of anaphylaxis: a centennial. *J Allergy Clin Immunol.* août 2002;110(2):331-336.
7. Abbas AK, Lichtman AH. *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique.* Elsevier Masson; 2008. 308 p.
8. Bach J-F, Chatenoud L. *Immunologie.* 4e édition. Médecine Sciences Publications; 2004. 370 p.
9. Mertes P-M, Demoly P, Malinovsky J-M. Complications anaphylactiques et anaphylactoïdes de l'anesthésie générale. *EMC - Anesthésie-Réanimation.* juill 2012;9(2):1-17.
10. Genovese A, Stellato C, Marsella CV, Adt M, Marone G. Role of mast cells, basophils and their mediators in adverse reactions to general anesthetics and radiocontrast media. *Int Arch Allergy Immunol.* mai 1996;110(1):13-22.
11. Laroche D, Chollet-Martin S, Léturgie P, Malzac L, Vergnaud M-C, Neukirch C, et al. Evaluation of a new routine diagnostic test for immunoglobulin e sensitization to neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology.* janv 2011;114(1):91-97.
12. Hazenbos WL, Gessner JE, Hofhuis FM, Kuipers H, Meyer D, Heijnen IA, et al. Impaired IgG-dependent anaphylaxis and Arthus reaction in Fc gamma RIII (CD16) deficient mice. *Immunity.* août 1996;5(2):181-188.
13. Jönsson F, Mancardi DA, Kita Y, Karasuyama H, Iannascoli B, Van Rooijen N, et al. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J Clin Invest.* avr 2011;121(4):1484-1496.
14. Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature.* 17 nov 1983;306(5940):262-264.

15. Florvaag E, Johansson SGO, Irgens Å, de Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy*. juill 2011;66(7):955-960.
16. Florvaag E, Johansson SGO, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand*. avr 2005;49(4):437-444.
17. Johansson SGO, Oman H, Nopp A, Florvaag E. Pholcodine caused anaphylaxis in Sweden 30 years ago. *Allergy*. mai 2009;64(5):820-821.
18. Johansson SGO, Florvaag E, Oman H, Poulsen LK, Mertes PM, Harper NJN, et al. National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. *Allergy*. avr 2010;65(4):498-502.
19. Clergue F, Auroy Y, Péquignot F, Jouglu E, Lienhart A, Laxenaire MC. French survey of anesthesia in 1996. *Anesthesiology*. nov 1999;91(5):1509-1520.
20. Warner MA, Warner ME, Weber JG. Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesthesiology*. janv 1993;78(1):56-62.
21. Craven DE, Steger KA, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s. *Am J Med*. 16 sept 1991;91(3B):44S-53S.
22. Société française d'anesthésie et, Société française d'allergologie. Prévention du risque allergique peranesthésique. Texte court. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* [Internet]. 10 mars 2011 [cité 1 déc 2012]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/285451/alertePM>
23. Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology*. déc 2006;105(6):1087-1097.
24. Laxenaire MC. [What is the real risk of drug hypersensitivity in anesthesia? Incidence. Clinical aspects. Morbidity-mortality. Substances responsible]. *Ann Fr Anesth Reanim*. mai 2002;21 Suppl 1:38s-54s.
25. Simons FER, Arduso LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. févr 2011;4(2):13-37.
26. Mitsuhashi H, Hasome N, Saitoh J, Takeuchi H, Horiguchi Y, Shimizu R. Evaluation of left ventricular diastolic function in IgE-mediated anaphylaxis in dogs. *Acta Anaesthesiol Scand*. août 1995;39(6):791-796.
27. Beaupre PN, Roizen MF, Cahalan MK, Alpert RA, Cassorla L, Schiller NB. Hemodynamic and two-dimensional transesophageal echocardiographic analysis of an anaphylactic reaction in a human. *Anesthesiology*. mai 1984;60(5):482-484.
28. Mertes PM, Pinaud M. [What are the physiopathological mechanisms? How can severe anaphylactoid reactions be explained]. *Ann Fr Anesth Reanim*. mai 2002;21 Suppl 1:55s-72s.
29. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 26 févr 1977;1(8009):466-469.

30. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2006;117(2):391-397.
31. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):442-453.
32. Longrois D, Lejus C, Constant I, Bruyère M, Mertes P-M. [Treatment of hypersensitivity reactions and anaphylactic shock occurring during anaesthesia]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mars 2011;30(3):312-322.
33. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 12 juill 2012;367(2):124-134.
34. Cassan P. [Cardiopulmonary resuscitation, new recommendations]. *Presse Med.* juin 2011;40(6):639-643.
35. Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJLM, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation.* oct 2010;81(10):1400-1433.
36. Laroche D, Debaene B. [How to relate the observed event to anaphylaxis? Practice of diagnostic investigations]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mars 2011;30(3):280-293.
37. Mertes P-M, Laxenaire M-C. [Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002)]. *Ann Fr Anesth Reanim.* déc 2004;23(12):1133-1143.
38. Laroche D, Lefrançois C, Gérard JL, Dubois F, Vergnaud MC, Guéant JL, et al. Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth.* déc 1992;69(6):611-614.
39. Watkins J, Wild G. Improved diagnosis of anaphylactoid reactions by measurement of serum tryptase and urinary methylhistamine. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1993;12(2):169-172.
40. Payne V, Kam PCA. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia.* juill 2004;59(7):695-703.
41. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology.* mai 2005;102(5):897-903.
42. Brown SGA, Blackman KE, Heddle RJ. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australas.* avr 2004;16(2):120-124.
43. Mertes PM, Laxenaire M-C, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology.* sept 2003;99(3):536-545.
44. Assem ES. Anaphylactic anaesthetic reactions. The value of paper radioallergosorbent tests for IgE antibodies to muscle relaxants and thiopentone. *Anaesthesia.* déc 1990;45(12):1032-1038.

45. Mouton-Faivre C, Laxenaire M., Mertes P. Réalisation pratique du bilan allergologique cutané à visée anesthésique, dans le respect des recommandations pour la pratique clinique : qui tester, quoi tester, comment tester ? Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. juin 2003;43(4):281-288.
46. Lavaud F, Mouton C, Ponvert C. Les tests cutanés dans le bilan diagnostique des réactions d'hypersensibilité peranesthésiques. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. mars 2011;30(3):264-279.
47. Mata E, Guéant JL, Moneret-Vautrin DA, Bermejo N, Gérard P, Nicolas JP, et al. Clinical evaluation of in vitro leukocyte histamine release in allergy to muscle relaxant drugs. Allergy. oct 1992;47(5):471-476.
48. Abuaf N, Rajoely B, Ghazouani E, Levy DA, Pecquet C, Chabane H, et al. Validation of a flow cytometric assay detecting in vitro basophil activation for the diagnosis of muscle relaxant allergy. J Allergy Clin Immunol. août 1999;104(2 Pt 1):411-418.
49. Information. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. 1997;37(6):776-778.
50. Smith HM, Jacob AK, Segura LG, Dilger JA, Torsher LC. Simulation education in anesthesia training: a case report of successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest linked to recent simulation training. Anesth Analg. mai 2008;106(5):1581-1584, table of contents.
51. «On ne déclare que les effets indésirables inattendus» [Internet]. www.liberation.fr. [cité 9 juin 2013]. Disponible sur: http://www.liberation.fr/societe/2013/01/24/on-ne-declare-que-les-effets-indesirables-inattendus_876535
52. Plaud B. [Happy birthday succinylcholine!]. Ann Fr Anesth Reanim. oct 2012;31(10):770-772.
53. Sadleir PHM, Clarke RC, Bunning DL, Platt PR. Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011. Br J Anaesth. juin 2013;110(6):981-987.
54. Adnet F, Lemoyec L, Lapostolle F. [On the thermostability of succinylcholine]. Ann Fr Anesth Reanim. mai 2000;19(5):436-437.
55. Adnet F, Moyec LL, Smith CE, Galinski M, Jabre P, Lapostolle F. Stability of succinylcholine solutions stored at room temperature studied by nuclear magnetic resonance spectroscopy. Emerg Med J. mars 2007;24(3):168-169.

Annexes

Annexe I

Tableau de synthèse

Tableau : Données cliniques, biologiques et tests cutanée

| Cas | Age/ Sexe | Allergie | Score ASA | Chirurgie Urgente | Indication* | Signes cliniques | Traitement | Poursuite de la chirurgie | Evolution Clinique | Histamine /Tryptase | IgE S / IgE QA | Test cutanée | Conclusion |
|-----|--------------|----------|--------------|----------------------|-------------|--|--|------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|-----------------|------------|
| 1 | 53/M | - | 2 | Non | 2 | Rash Cutané Collapsus Arrêt Cardiaque | Atropine 0,5mg x2 Phényléphrine 300 µg Adrénaline 1mg x9 CEE | Non | Réa 12j, Tako Tsubo | 4.7/ 94.8 | -/0.26 | + | + |
| 2 | 60/M | + | 2 | Non | 2 | Bronchospasme Collapsus Arrêt Cardiaque FV | Adrénaline 1mg X4 CEE x4 Noradrénaline IVSE | Non | Réa 8j, + | NC/152 | 27.4/14.1 | + | + |
| 3 | 66/F | + | 3 | Oui | NC | Collapsus | Ephédrine 30mg Adrénaline .02 + 0.05 + 0.05 | Non | Réa 1j, + | 67.3/14.6 | -/1.82 | + | + |
| 4 | 74/M | - | 2 | Oui | 2 | Collapsus | Ephédrine 30mg Adrénaline 0.5mg + IVSE Noradrénaline IVSE | Non | Réa 2j, + | >2000/200 | 7.29/3.67 | + | + |
| 5 | 81/M | - | 3 | Non | | Collapsus Arrêt Cardiaque FV | Ephédrine 15mg Phényléphrine IVSE Adrénaline 1mgX10 CEE15 + Cordarone | Non | Réa 1m | >2000/136 | <0.1/NC | + | + |
| 6 | 68/M | - | 3 | Oui | 1 | Bronchospasme Collapsus | Salbutamol inhalé Adrénaline 0.5mg x3 + IVSE | Non | Réa 1m, Décès | 1479/>200 | 0.47/4.12 | NC | + |
| 7 | 48/F | - | 3 | Oui | 1 | Rash Cutané Bronchospasme Collapsus | Salbutamol inhalé Ephédrine 30mg Phényléphrine IVSE NoradrénalineIVSE | Oui | Réa 8j, + | 127/- | 4.05/10 | + | + |
| 8 | 27/F | + | 2 | Non | 2 | Rash Cutané Bronchospasme Collapsus | Salbutamol inhalé Adrénaline 0.05 + 0.2mg x4 | Non | Réa 1j, + | 2465/64.8 | NC | + | + |
| 9 | 41/F | - | 1 | Oui | 1 | Rash Cutané Collapsus | Ephédrine 15mg Phényléphrine 0.2mg Adrénaline 0.1 mg HSHC 200mg | Oui | Réa 1j, + | 2229/62.5 | NC | + | + |
| 10 | 57/M | - | 3 | Non | 1 | Rash Cutané Bronchospasme Collapsus | Salbutamol inhalé Ephédrine Adrénaline 0.1 Phényléphrine IVSE | Non | Réa 1j, + | 9.8/38.8 | 0.38/1.81 | NC | + |

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|------|---|---|-----|---|--|--|-----|---------------|-----------|------------|----|---|
| 11 | 65/F | - | 3 | Non | 1 | Bronchospasme Collapsus | Salbutamol inhalé Phenylephrine 0.1mg x3 | Oui | Réa 1j, + | 8/8.1 | 0.74/6.02 | + | + |
| 12 | 51/F | + | 2 | Oui | 1 | Rash Cutané Bronchospasme Collapsus | Salbutamol inhalated Salbutamol IVSE Adrénaline 0.3mg + IVSE | Non | Réa 1j, + | 155/47.6 | NC | NC | ? |
| 13 | 53/F | - | 2 | Oui | 1 | Rash Cutané Collapsus | Phenylephrine 0.5 mg Adrénaline 0.05 mg | Oui | Réa 1j, + | 11.6/4.4 | -/1.06 | NC | ? |
| 14 | 58/F | + | 2 | Non | | Bronchospasme Collapsus | Salbutamol inhalé Salbutamol 0.1mg x2 Adrénaline 0.1mg X3 + IVSE+ Solumédrol | Non | Réa 3j, + | 68.4/205 | 0.94/<0.10 | + | + |
| 15 | 78/F | + | 2 | Non | 1 | Bronchospasme Collapsus | Salbutamol inhalé Adrénaline 30mg Phenylephrine 0.1mg x2 Solumédrol | Oui | Réa 1j, + | NC | NC | + | + |
| 16 | 65/M | - | 3 | Oui | 1 | Rash Cutané Bronchospasme Collapsus Arrêt Cardiaque, Décès | Adrénaline 18mg Phenylephrine 0.2mg x2 + IVSE Adrénaline 1mg + IVSE CEE x6 + Cordarone | Non | Décès | >200/>100 | 0.91/10.1 | NC | + |
| 17 | 45/F | - | 2 | Non | 3 | Collapsus | Noradrénaline 0.5mg Adrénaline IVSE HSHC | Non | Réa 1j, + | 100/54.8 | <.010/0.35 | + | + |
| 18 | 67/F | + | 2 | Oui | 1 | Collapsus Arrêt Cardiaque Bronchospasme | Adrénaline 100 µg x3 +1 mg Adrénaline IVSE | Non | Réa 2j, Décès | >100/712 | 51,3/62,5 | NC | + |
| *Succinylcholine indication : 1-full stomach, 2-predictible intubation difficulty, 3 unpredictable intubation difficulty, 4 no relevant indication | | | | | | | | | | | | | |

Annexe II: Récapitulatif des différents cas

| CAS 1 | | | |
|---|--|--|--------------------------|
| Homme 53 ans | Comorbidités: - Tabagique 45 PA - Alcoolisme | Traitements: Aucun | Chirurgie: Choléstéatome |
| PRESENTATION CLINIQUE | | | |
| Anesthésie AG Propofol - Rémifentanil - Succinylcholine | | Indication célocurine Mallanpati III difficulté d'intubation | |
| Clinique CUT: Rash cutané CV: Tachycardie et hypotension artérielle Arrêt cardiaque RESP: Aucun | | Prise en charge - FiO2 100% - Atropine 0,5mg x2 et Néosynéphrine 300 µg - Adrénaline bolus 1mg x9 puis relais IVSE 40µg/h - 3 chocs électriques externes - Alcalinisation par 1675ml de bicarbonate 14% Remplissage 2750ml de cristalloïdes et 1000ml de colloïdes | |
| BILAN ALLERGOLOGIQUE | | | |
| Histamine : 4,7 nM Tryptase : 94,8 µg.L-1 | | IgE spécifiques : Sux négatif et AQ 0,26 KU.L-1 | |
| | | Test cutané : positif | |

CAS 2

| | | | |
|--------------|---|--|--|
| Homme 60 ans | Comorbidités: - Allergique pollen et poils de chats - Diabète de type II - Hypertension artérielle | Traitements: Glucophage, Odril, Flodil, Lipanthyl, Pariet | Chirurgie: Posthectomie sur balanite itérative |
|--------------|---|--|--|

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie
AG Etomidate – Rémifentanil - Succinylcholine

Indication célocurine
Mallanpati III cou court et obésité

Clinique
CUT: Aucun
CV: Hypotension artérielle, Bradycardie puis tachycardie
Fibrillation ventriculaire
RESP: Bronchospasme

Prise en charge
- Adrénaline 1+1+3 mg
- 4 chocs électriques externes
- Alcalinisation par bicarbonate 250ml à 14‰
- Noradrénaline 5 mg/h
Remplissage 1500ml de cristalloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : Prélèvement non conforme+0
Tryptase : 152 µg.L-1

IgE spécifiques : Sux 27,4 KU.L-1
et AQ 14,1 KU.L-1

Test cutané : Positif

CAS 3

Femme 66 ans

Comorbidités:

- Hémochromatose
- Cancer du sein
- Embolie pulmonaire massive,
- Chirurgies multiple
- Allergie produits de contraste et héparine

Traitements:

Cotareg, Tahor,
Inexium, Zaniclav,
Effexor, Lexomil,
Imovane

Chirurgie: Coloscopie

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie

AG Propofol – Rémifentanyl - Succinylcholine

Indication Succinylcholine

?

Clinique

CUT: Aucun

CV: Tachycardie et Hypotension artérielle

RESP: Aucun

Prise en charge

- Ephédrine 6+9+15 mg

- Adrénaline bolus 200 µg+50+50

Remplissage 1000 ml de cristalloïdes et 500 ml de colloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : 67,3 nM

Tryptase : 14,6µg.L-1

IgE spécifiques : Sux <0,1KU.L-1

et AQ 1,82 KU.L-1

Test cutané : Positif

CAS 4

Homme 74 ans

Comorbidités:

- Hypertension artérielle
- Adénocarcinome prostate

Traitements:

Co-aprovel, diltiazem,
tahor, pariet, allopurinol,
ixprim, mepronizine,
alprazolam, diclofenac

Chirurgie: Curithérapie prostate

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie

AG Propofol - Rémifentanil Succinylcholine

Indication Succinylcholine

Mallanpati II et intubation difficile probable avec obésité

Clinique

CUT: Aucun

CV: Tachycardie et hypotension artérielle

RESP: Aucun

Prise en charge

- Ephédrine 9+12+9 mg

- Adrénaline en IVSE 0,5 mg en bolus 1 à 2 mg/h

- Noradrénaline IVSE 1 à 2mg/h

Remplissage

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : >2000 nM

Tryptase : 200 µg.L-1

IgE spécifiques : Sux 7,29 KU.L-1

et AQ 3,67 KU.L-1

Test cutané : Positif

CAS 5

| | | | |
|--------------|--|---|-------------------------------|
| Homme 81 ans | Comorbidités: -Hypertension artérielle, plastie mitrale - Asbestose et polytraumatisme | Traitements: Previscan, Cokenzen, Isoptine, Tahor | Chirurgie: Décollement rétine |
|--------------|--|---|-------------------------------|

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie
AG Etomidate - Remifentanil - Propofol -Succinylcholine

Indication Succinylcholine
Mallanpati III (édenté), surpoid

Clinique
CUT: Aucun
CV: bradycardie, hypotension artérielle
Puis arrêt cardio-circulatoire
RESP: Aucun

Prise en charge
- Ephédrine 15 mg puis Néosynéphrine IVSE entre 1,2 et 1,5mg/h
- Atropine 1mg
- Adrénaline en bolus croissant de 0,1 à 1mg total 10 mg
- Cordarone et choc électrique externe x 15 sur FV
- Alcalinisation par bicarbonate
Remplissage 2500ml de cristalloïdes et 1000ml de colloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : >2000 nM
Tryptase : 136 µg.L-1

IgE spécifiques : Sux <0,1 KU.L-1
et AQ non fait

Test cutané : Positif

CAS 6

| | | | |
|--------------|--|---|------------------------------|
| Homme 68 ans | Comorbidités: - Tabagique à 30 PA, AIT - Cancer de l'œsophage - Chirurgie de la lnette pour ronflement | Traitements: Aténolol, Coversyl, Ikorel, Kardegic, Primalan, Zyloric, Primalan, corticoïdes nasal | Chirurgie: Colite ischémique |
|--------------|--|---|------------------------------|

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie
AG Propofol - Succinylcholine

Indication Succinylcholine
Estomac plein, obésité, radiothérapie

Clinique
CUT: Aucun
CV: Hypotension artérielle, Fibrillation auriculaire
RESP: Bronchospasme

Prise en charge
- 3 Bouffés de Salbutamol, et ventilation manuel sous Sévoflurane
- Adrénaline en bolus de 100 à 500µg x4 relais IVSE à 1mg/h
Remplissage 750 ml de cristalloïdes et 1000ml de colloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : 1479 nM
Tryptase : >200 µg.L-1

IgE spécifiques : Sux 0,47 KU.L-1
et AQ 4,12 KU.L-1

Test cutané : Décédé à
distance

CAS 7

| | | | |
|-----------------|--|---|--------------------------------|
| Femme de 48 ans | Comorbidités: -Alcoolisme, psychotique, Syndrome dépressif - Hyperprolactinémie -Obésité morbide | Traitements: Zoloft, Tercian, Dépamide, Risperdal | Chirurgie: Sigmoidite perforée |
|-----------------|--|---|--------------------------------|

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie
AG Propofol -Succinylcholine

Indication Succinylcholine
Estomac plein, Mallanpati III, obésité

Clinique
CUT: Erythème 1h après le début du choc
CV: Tachycardie et hypotension artérielle
RESP: Bronchospasme

Prise en charge
- FiO2 100% et ventilation manuelle
- Salbutamol 5 bouffés et Sévoflurane
- Ephédrine 30 mg puis Néosynéphrine 400µg et relais IVSE à 1mg/h pendant la durée de la chirurgie
- Noradrénaline
Remplissage 3000 ml de cristalloïdes et 1500ml de colloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : 127 nM
Tryptase : négative µg.L-1

IgE spécifiques : Sux 4,05 KU.L-1
et AQ 10 KU.L-1

Test cutané : Positif

CAS 8

Femme 27 ans

Comorbidités:

- Asthme
- Tabagisme

Traitements:

Aucun

Chirurgie:

Neuroradiologie interventionnelle

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie

AG Propofol - Remifentanil - Succinylcholine

Indication Succinylcholine

Mallanpati 3

Clinique

CUT: Rash cutané

CV: Tachycardie

RESP: Bronchospasme, SpO₂88%

Prise en charge

- FiO₂ 100%

- Salbutamol inhale

- Adrénaline 50µg puis 200µg x4

Remplissage 1500 ml cristalloïdes, 500 ml colloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine 2465 nM

Tryptase 64,8 µg.L⁻¹

IgE spécifiques : Non effectuées

Test cutané : positifs

CAS 9

Femme 41 ans

Comorbidités:
Aucune

Traitements:
Aucun

Chirurgie:
Appendicectomie

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie
AG Propofol – Sufentanil – Succinylcholine - Tracrium

Indication Succinylcholine
Estomac plein

Clinique
CUT: Rash cutané
CV: Hypotension artérielle

Prise en charge
- FiO₂ 100%
- Ephédrine 6+9 mg et Néosynéphrine 200µg
- Adrénaline 100 µg
- Hémisuccinate d'hydrocortisone 200mg
Remplissage 2000 ml de cristalloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine 2229 nM
Tryptase 62,5 µg.L⁻¹

IgE spécifiques: non effectué

Test cutané : positifs

CAS 10

Homme 57 ans

Comorbidités:

- Tabagisme à 40 PA
- Bronchitique chronique

Traitements:

Eupressyl,
Solumédrol

Chirurgie:

Exérese de métastase de la fosse postérieure

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie

AG Propofol- -Succinylcholine-Remifentanil

Indication Succinylcholine

Hypertension intra-cranienne, Estomac plein, Mallanpati III

Clinique

CUT: Rash cutané

CV: Tachycardie, Hypotension artérielle

RESP: Bronchospasme, SpO2

Prise en charge

-FiO2 100%

-Salbutamol inhale

-Ephédrine sans réponse

Adrénaline 100µg, Néosinéprine 0,75 mg/h

Remplissage 2000ml cristalloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : négatif 9,8 nM

Tryptase : 38,8 µg.L-1

IgE spécifiques : Sux 0,38 KU.L-1

et AQ 1,81 KU.L-1

Test cutané : non effectué

CAS 11

| | | | |
|--------------|--|---|------------------------------|
| Femme 65 ans | Comorbidités: - Obésité, Hypertension artérielle, Tabagisme sévère - Coronaropathie et infarctus du myocarde - Diabète non insulino-requérant | Traitements: Lantus, Stagide, Kardegic, Tenormine, Aprovel, Noctamide, Prozac, Lexomil, Inexium, Klipal (paracétamol/codéine). | Chirurgie: Prothèse de genou |
|--------------|--|---|------------------------------|

PRESENTATION CLINIQUE

| | |
|--|---|
| Anesthésie AG Propofol –Succinylcholine - Sufentanil après intubation | Indication Succinylcholine Estomac plein : hernie hiatale et surpoids |
| Clinique CUT: Aucun CV: Hypotension artérielle isolée RESP: Bronchospasme | Prise en charge - Salbutamol inhalé - Néosynéphrine 50µg x2 et 100µg x 2 - Administration de sévoflurane Remplissage 500ml de cristalloïdes et 500ml de colloïdes |

BILAN ALLERGOLOGIQUE

| | | |
|---|--|---------------------------------|
| Histamine : négatif 8 nM Tryptase : négatif 8,1 µg.L-1 | IgE spécifiques : sux 0,74 KU.L-1 et AQ 6,02 KU.L-1 | Test cutané : Positivité faible |
|---|--|---------------------------------|

CAS 12

Femme 51 ans

Comorbidités:
- Obésité, Dystrophie musculaire oculo-pharyngée
- Asthme dans l'enfance, Œdème de Quincke à l'ail

Traitements:
Aucun

Chirurgie: Cholécystectomie

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie
AG Propofol - Succinylcholine – Sufentanil - Kétamine

Indication Succinylcholine
Estomac plein

Clinique
CUT: Rash cutané
CV: Aucune
RESP: Bronchospasme

Prise en charge
- Approfondissement par propofol et sévoflurane
- Salbutamol inhalé puis IVSE 1mg/h
- Adrénaline 50 µg IV et 300 µg intra-trachéal puis IVSE 100µg/h
Remplissage 500 ml de cristaalloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : 155 nM
Tryptase : 47,6 µg.L-1

IgE spécifiques : Non effectuées

Test cutané : Perdue de vue

CAS 13

| | | | |
|--------------|--|---|---|
| Femme 53 ans | Comorbidités: - Tumeur maligne métastatique avec carcinose péritonéale - Diabète non insulino-requérant. | Traitements: Non reporté sur le dossier. | Chirurgie: Syndrome occlusif en contexte carcinologique |
|--------------|--|---|---|

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie
AG Propofol - Succinylcholine - Sufentanil - Kétamine
Tracrium

Indication Succinylcholine
Estomac plein

Clinique
CUT: Rash cutané
CV: Tachycardie, Hypotension artérielle
RESP: Aucun

Prise en charge
-Néosynéphrine 500 µg
-Adrénaline 50 µg IV
Remplissage 4000 ml de cristalloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : négatif à 11,6 nM
Tryptase : négatif à 4,4 µg.L-1

IgE spécifiques : Sux négatives
et AQ 1,06 KU.L-1

Test cutané : Non effectué

CAS 14

Femme 58 ans

Comorbidités:

- Obésité, Diabète de type II
- Tabagisme à 15 PA, Hypertension artérielle
- Atopie

Traitements:

Seropram,
Monotildiem, Co-
Aprovel, Glimépiride,
Velmetia (
Sitagliptine,
Metformine), Insuline

Chirurgie: Tumorectomie du sein droit

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie

AG Propofol – Remifentanil – Succinylcholine - Kétamine

Indication Succinylcholine

Estomac plein

Clinique

CUT: Aucun

CV: Tachycardie, hypotension artérielle

RESP: Bronchospasme

Prise en charge

- Approfondissement de l'anesthésie
 - Ventoline inhalé, puis Salbutamol 100µg x 2
 - Adrénaline 100µg x 3 puis Noradrénaline à 0,75mg/h
 - Relais par Adrénaline 0,3mg/h
 - Solumédrol intraveineux 120mg
- Remplissage 1500 ml de cristaalloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : 68,4 nM

Tryptase : 205 µg.L-1

IgE spécifiques : Sux 0,94 KU.L-1
et AQ <0,10 KU.L-1

Test cutané : Positif

CAS 15

Femme 78 ans

Comorbidités:
- Hypertension artérielle.
Tabagisme sévère
Bronchite asthmatiforme.
- Allergie aux pollens et au venin d'hyménoptère.
- Hypothyroïdie substituée.
Reflux gastro-oesophagien.

Traitements:
Lévothyrox
Coaprovel

Chirurgie: Retrait d'une lésion sous maxillaire droite

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie
AG Propofol – Succinylcholine- Remifentanyl
Antibioprophylaxie par Augmentin

Indication Succinylcholine
Risque d'inhalation sur reflux gastro-oesophagien

Clinique
CUT: Aucun
CV: Hypotension artérielle
RESP: Bronchospasme

Prise en charge
- Arrêt de l'antibiotique et approfondissement de l'anesthésie
- FiO2 100% et Ventoline inhalé
- Ephédrine 30mg titré puis Néosynéphrine 100µg x2
- Solumédrol 40 mg intraveineux
Remplissage : Non significatif

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : Non effectué
Tryptase : Non effectué

IgE spécifiques : Non effectué

Test cutané : positif à tous les curares

CAS 16

| | | | |
|--------------|--|---|-----------------------------------|
| Homme 65 ans | Comorbidités: - Coronaropathie avec pontage aorto-coronarien et stents - Valve aortique mécanique - Hypertension artérielle | Traitements: Aprovel, Tahor, Mopral, Kardegic, Sintron | Chirurgie: Embolisation épistaxis |
|--------------|--|---|-----------------------------------|

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie
AG Propofol -Succinylcholine

Indication Succinylcholine
Estomac plein

Clinique
CUT: Rash cutané
CV: Tachycardie, Hypotension artérielle et arrêt cardiaque
RESP: Bronchospasme
Décès

Prise en charge
- Ephédrine 9mg x2 puis Néosynéphrine 200µx2 et 400µg puis IVSE 2mg/h rapidement stoppé
- Adrénaline 1mg et 0,3mg puis IVSE 2mg/h
- Choc électrique externe x 6 et Cordarone 300mg x2
- Entraînement électro-systolique inefficace
Remplissage 2000 ml de cristalloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : >200 nM
Tryptase : >100 µg.L-1

IgE spécifiques : Sux 0,91 KU.L-1
et AQ 10,1 KU.L-1

Test cutané : Non faisable

CAS 17

Femme 45 ans

Comorbidités:
- Tabagique sévère
- Cœlioscopie pour endométriose

Traitements:
Aucun

Chirurgie: Embolisation d'une malformation artérioveineuse

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie
AG Propofol - Sufentanil - Succinylcholine

Indication Succinylcholine
Non ouverture des cordes vocales après approfondissement et à la deuxième laryngoscopie, et geste court

Clinique
CUT: Aucun
CV: Tachycardie, Hypotension artérielle
RESP: Aucun

Prise en charge
- Appel de renfort
- Noradrénaline en bolus de 500µg et Adrénaline IVSE 300µg/h
- Relais par Noradrénaline IVSE
- Hémisuccinate d'hydrocortisone pendant 24h
Remplissage de 1500 ml de cristalloïdes et 500 ml de colloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : 100 nM
Tryptase : 54,8 µg.L-1

IgE spécifiques : Sux < 0,10 KU.L-1
et AQ 0,35 KU.L-1

Test cutané : Positif

CAS 18

Femme 67 ans

Comorbidités:
- Tabagique, HTA
- Exérèse de nodule du sein
- Notion d'asthme

Traitements:
Aucun

Chirurgie: Artério-embolisation sur épistaxis

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie
AG Propofol – Succinylcholine- Remifentanyl

Indication Succinylcholine
Estomac plein

Clinique
CUT: Aucun
CV: Tachycardie, Hypotension artérielle
et arrêt cardiaque
RESP: Bronchospasme

Prise en charge
- Appel de renfort
- Adrénaline 100 µg x3 puis 1 mg
- puis Adrénaline IVSE croissant jusqu'à 5 mg/h
Remplissage de ml de cristalloïdes et ml de colloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : >100 nM
Tryptase : 712 µg.L-1

IgE spécifiques : Sux 51,3 KU.L-1
et AQ 62,5 KU.L-1

Test cutané : Non
faisable

Exclus

| | | | |
|--------------|---|--|--|
| Homme 45 ans | Comorbidités: - Diabète de type II - Hypertension artérielle - Tabagique 30 PA | Traitements: Ramipril, Kardegic, Metformine, Glibendamide, Zolpidem | Chirurgie: Pansement gangrène de Fournier |
|--------------|---|--|--|

PRESENTATION CLINIQUE

Anesthésie
AG Propofol -Succinylcholine

Indication Succinylcholine
Mallanpati IV intubation et ventilation difficile

Clinique
CUT: Aucun
CV: Tachycardie et Hypotension artérielle
RESP: Bronchospasme,

Prise en charge
- Ephédrine 9 mg x2
- Adrénaline en bolus total 200 µg + 100µg
Remplissage 1000 ml de cristalloïdes

BILAN ALLERGOLOGIQUE

Histamine : 15,7 nM
Tryptase : 142 µg.L-1

IgE spécifiques : Sux 0,22 KU.L-1
et AQ non fait

Test cutané : Négatif

Lettre aux professionnels de santé

Juillet 2012

SUXAMETHONIUM
Respecter strictement la chaîne du froid.

Information destinée aux anesthésistes-réanimateurs, aux urgentistes, aux infirmier(e)s anesthésistes et aux pharmaciens des pharmacies à usage intérieur.

Madame, Monsieur,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), souhaite rappeler les informations relatives aux conditions d'utilisation du chlorure de suxaméthonium (spécialités Célocurine®, Suxaméthonium Aguetant® et Suxaméthonium Biocodex®), solutions injectables.

Cette information fait suite à l'enquête officielle de pharmacovigilance concernant les réactions anaphylactiques liées aux curares, initiée en mars 2012.

Cette enquête a conduit à envisager l'hypothèse d'un rôle éventuel des conditions de conservation en cas de rupture de la chaîne du froid, en particulier pour des lots proches de la date de péremption. Une analyse approfondie est en cours (qualité pharmaceutique, contrôle des lots, expertise toxicologique, immunologique...).

Le suxaméthonium est un curare indispensable et son utilisation n'est pas remise en question en particulier pour les anesthésies en urgence et/ou estomac plein, et en cas de risque d'intubation difficile prévue.

Par conséquent et dans l'attente des conclusions de ces investigations, l'ANSM émet les **recommandations suivantes** :

- **Ne pas utiliser les lots de Célocurine®, Suxaméthonium Aguetant® et Biocodex® qui ont été conservés à température ambiante ou ont été congelés.**
- **Seuls les lots conservés entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur) doivent être utilisés.**
- **Ne pas remettre en chaîne du froid des produits qui en sont sortis.**
- **Vérifier et respecter strictement la date de péremption.**

Informations complémentaires

L'augmentation des signalements a conduit à une enquête de pharmacovigilance, afin de réaliser une étude descriptive des cas notifiés de réactions anaphylactiques liées à l'ensemble des curares depuis 2000 et d'analyser les facteurs pouvant expliquer une augmentation des notifications, notamment avec le suxaméthonium.

Les résultats préliminaires ont confirmé une augmentation de la notification des réactions anaphylactiques liées aux curares en France, en particulier pour le suxaméthonium avec une augmentation progressive du nombre de cas notifiés passant de 14,5 à 26,2/100 000 ampoules entre 2005 et 2011. On note également, sur la même période, une tendance significative à l'accroissement de la sévérité des réactions anaphylactiques liées aux curares, avec une augmentation de la notification des réactions de grades II, III et IV.

Le nombre de cas notifiés actuellement disponible pour 2012, semble cohérent avec ceux des quatre années précédentes et ne constitue pas un signal en tant que tel, compte tenu du mode de recueil des notifications de réactions anaphylactiques, le plus souvent lié à la réalisation du bilan allergologique à distance de l'événement. Cependant, une évaluation de l'ensemble des données pour l'année 2012 est nécessaire afin de comparer les taux de notification par rapport aux années précédentes.

Dans les autres pays de l'Union européenne, l'augmentation de la notification des réactions anaphylactiques liées aux curares, dont le suxaméthonium, n'a pas été retrouvée.

Recommandations aux professionnels de santé

Anesthésistes-réanimateurs, urgentistes, infirmier(e)s anesthésistes et pharmaciens des pharmacies à usage intérieur.

Les lots de Célocurine®, Suxaméthonium Aguetant® et Biocodex® non conservés au réfrigérateur doivent être détruits en respectant les dispositions réglementaires en vigueur.

La chaîne du froid doit être respectée. Il ne faut pas remettre au réfrigérateur les ampoules non utilisées.

Des mesures favorisant la traçabilité des lots et de leur condition de conservation doivent également être mises en place. La date de péremption doit être strictement respectée.

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM vous rappelle que tout effet indésirable, en particulier quand il est grave ou inattendu, doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur www.ansm.fr ou dans le dictionnaire VIDAL).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'expression de mes salutations distinguées.



Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'ANSM

Spécialités commercialisées concernées par cette information

- Célocurine® 50 mg/ml, solution injectable
- Suxaméthonium Aguetant® 50 mg/ml, solution injectable
- Suxaméthonium Biocodex® 50 mg/ml, solution injectable

L'ANSM met à disposition un nouveau service réservé aux professionnels de santé : ANSM-info.
Ce service vous permettra de recevoir immédiatement par e-mail
les dernières informations de sécurité sanitaire.
Inscrivez-vous sur www.ansm.sante.fr (www.ansm.fr/Inscription-ansm-Info)

Echange de courriels entre les différents protagonistes :

Vendredi 17 février 2012 07:05

Chère Juliette,

Comme tu le sais nous avons eu ces derniers mois plusieurs épisodes d'anaphylaxie liés à l'administration de célocurine, un curare dépolarisant à effet immédiat et durée d'action courte.

Ce médicament est indispensable pour l'intubation oro-trachéale en urgence.

Depuis le mois d'octobre nous avons eu une fréquence très inhabituelle des épisodes d'anaphylaxie, tous liés à la célocurine. Avec l'épisode de la semaine dernière, nous avons observé 6 cas d'anaphylaxie en 4 mois. Le plus inquiétant est que tous les cas ont été très sévères puis nécessitant l'administration d'adrénaline, parfois prolongée à plus de 24 heures. Or ces épisodes nommés "choc anaphylactique" peuvent entraîner le décès du patient.

Dans 5 cas, les médecins anesthésistes ont remplis un formulaire pour l'Afssaps, le dernier est en cours de rédaction.

Dans un cas, le test cutané était positif à la célocurine.

Je souhaite que tu puisses diligenter une enquête et nous informer sur l'existence d'une augmentation similaire de fréquence ailleurs à l'APHP ou en France. Est-ce lié à un lot ?

Par ailleurs, je suis surpris du mutisme de l'Afssaps, est-ce habituel ?

Actuellement nous sommes tous inquiets avant l'administration de célocurine.

Merci de ton aide,

Alexandre Mebazaa

Vendredi 17 février 2012 08:48

Chers Collègues,

Comme vous le savez, les médecins anesthésistes réanimateurs de Lariboisière nous ont déclaré depuis décembre 5 cas de **choc anaphylactique grave sous Célocurine**.

Il semble exister **une augmentation alarmante de la fréquence de cet effet indésirable**.

Ils souhaiteraient qu'une alerte nationale auprès des anesthésistes réanimateurs, ainsi que des investigations poussées soient rapidement mises en œuvre. Pourriez-vous saisir la Commission nationale de Pharmacovigilance afin qu'elle mette le sujet à l'ordre du jour de sa prochaine commission en urgence ?

Je mets en copie le Pr Caron (CRPV de Lille) et le Dr Thierry Vial, respectivement président et vice-président de la Commission Nationale de Pharmacovigilance. En vous remerciant à l'avance, bien cordialement

Juliette Oliary, Pharmacien PH, GH Lariboisière

Vendredi 17 février 2012 17:36

Bonjour Juliette,

Concernant les chocs anaphylactiques survenus suite à l'administration de Célocurine à Lariboisière, nous avons bien reçu par les mails datant du 6/01/12 au 16/02/12. Les quatre premiers cas survenus entre le 18/10/11 et le 13/02/2012 ont été enregistrés dans la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV), et donc transmis à l'AFSSAPS. Le dernier cas reçu hier sera enregistré dès que le problème ponctuel de connexion à la BNPV sera résolu.

Suite à ta question du 06/01/12 concernant « une éventuelle augmentation de la fréquence de ces cas rapportée récemment dans la base nationale de PV », une réponse t'a été donnée par mail le 09/01/12 d'après les données de la base nationale et les messages de certains Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) (Brest, Rouen, Lyon et Montpellier) qui rapportaient aussi une augmentation de fréquence des cas déclarés dans leur secteur.

Par ailleurs sur le plan national, le problème d'hypersensibilité immédiate aux curares est suivi par le CRPV de Nancy, qui a déjà présenté plusieurs « points » :

> 31/08/2010, Point sur l'hypersensibilité aux curares au comité technique de pharmacovigilance de l'AFSSAPS. Les données du GERAP (groupement d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques) ont été présentées à la demande de l'AFSSAPS selon la problématique « hypersensibilité immédiates aux curares et ammoniums quaternaires ». La notion d'allergie croisée à la Pholcodine a été un des mécanismes évoqués.

> 03/03/ 2011 : nouvelle présentation à la commission nationale de l'AFSSAPS

> 07/02/12 : lors du dernier comité technique de pharmacovigilance, la question a été à nouveau posée au CRPV en charge de ce suivi. Les données sont en cours d'évaluation, tant sur le plan quantitatif (nombre de cas rapportés aux chiffres de ventes) que qualitatif (gravité des cas, bilan allergologique, exposition antérieure à d'autres allergènes).

Un point sera présenté par ce centre au comité technique d'avril 2012. Je ne manquerai pas de vous transmettre les conclusions, à toi et à l'équipe d'anesthésie.

En attendant, les nouveaux cas peuvent également nous être transmis directement par les anesthésistes. Ces cas seront enregistrés dans la BNPV et transmis à l'AFSSAPS.

Je te joins le compte-rendu de la commission nationale du 3 mars 2011 où figurent : les données de la littérature, les résumés des comités techniques de pharmacovigilance des 31/08/2010 et 07/12/2010, les conclusions du groupe de travail PGR-Pharmaco Epidémiologie du 15/09/2010 et du 24/11/2010, les résumés des discussions du Groupe de Travail Européen de Pharmacovigilance (Pharmacovigilance Working Party, PhVWWP) de novembre 2010 et janvier 2011.

Amitiés

Sixtine GINISTY

Centre régional de pharmacovigilance
Hôpital Fernand Widal
200 rue du Faubourg Saint-Denis
75475 Paris Cedex 10

Lundi 20 février 2012 08:41

Merci Sixtine.

Selon des informations diffusées par l'Afssaps en 2011, des difficultés d'approvisionnement en Célocurine ont eu lieu fin 2010 (cf fichiers joints).

Vous est-il possible de demander au comité technique de PV de rechercher si les sources d'approvisionnement en matière première et/ou les sites de production des fabricants ont changé à cette époque ? E si oui, est-il possible d'avoir la fréquence des chocs déclarés avant et après cette période ?

Merci beaucoup par avance.

Amicalement

Juliette Oliary, Pharmacien PH, GH Lariboisière

Jeudi 23 février 2012 11:27

Bonjour Juliette,

J'ai contacté l'AFSSAPS à ce sujet ce matin. L'analyse de tous les dossiers (recueil des cas enregistrés au cours des dix dernières années) déjà en cours, est nécessaire pour établir un bilan sur le plan quantitatif et qualitatif. L'enquête va permettre d'associer les données des laboratoires fabricants avec celles de la base nationale ; elle permettra de connaître, notamment s'il y a eu des modifications dans les procédés de fabrication de la Célocurine/ suxaméthonium, lesquels et à quel moment.

Il est convenu qu'Evelyne Falip, responsable du service de l'évaluation du médicament à l'AFSSAPS contacte le Pr Alexandre Mebazaa Lundi 27 février prochain.

Enfin, le 6 mars 2012, lors du prochain comité technique, la question va être posée pour savoir quelles sont les données qui peuvent être communiquées.

Amitiés

Sixtine

Centre régional de pharmacovigilance
Hôpital Fernand Widal
200 rue du Faubourg Saint-Denis
75475 Paris Cedex 10

Vendredi 9 mars 2012 16:49

Bonjour,

Comme convenu, la question concernant les cas de réactions anaphylactiques liées à la Célocurine a été posée au comité technique mardi dernier (06/03/12), à l'occasion de la présentation des 5 cas de Lariboisière que vous nous avez déclarés.

L'analyse des données concernant tous les curares est en cours sur le plan national. L'enquête regroupera les données des laboratoires fabricants associées à celles de la base nationale de pharmacovigilance et portera sur tous les cas déclarés à partir de l'année 2000. Elle permettra notamment de connaître les éventuels changements liés à la fabrication (production, matière première).

Les résultats de l'analyse des données au niveau national seront communiqués lors du comité technique du 3 avril 2012. L'analyse de l'ensemble des données nationales et internationales sera présentée au plus tard au Comité technique suivant (le 15 mai 2012).

Cordialement

Centre régional de pharmacovigilance
Hôpital Fernand Widal
200 rue du Faubourg Saint-Denis
75475 Paris Cedex 10

Annexe V : Fiche de déclaration



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE

N° 10011*

SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

DÉCLARATION À ADRESSER AU CRPV

Art. L 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées

au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'ANSM veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

| | | | |
|---|---|--|--|
| Patient traité Date de naissance <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/> | Date de naissance <input type="text"/> ou <input type="text"/> Poids: <input type="text"/> Taille <input type="text"/> | S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement par la mère durant sa <input type="checkbox"/> grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3 | Cachet du Praticien déclarant ou du Médecin désigné par le patient |
| | | S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement par la mère durant sa <input type="checkbox"/> grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3 | |

| | |
|---|--|
| Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |

| | |
|---|--------------------------------------|
| En cas d'administration de : médicament dérivé du sang | indiquer son N° <input type="text"/> |
| Nom du prescripteur | Numéro de lot du produit |
| Service hospitalier dans lequel le produit a été administré | Pharmacie qui a délivré le produit |

| | |
|---|---|
| En cas d'administration de : produits sanguins labiles | préciser leur Dénomination , ainsi que leur Numéro de lot |
|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| Effet Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/> Date de survenue <input type="text"/> Durée de l'effet <input type="text"/> Nature et description de l'effet : utiliser le cadre CI-APRES | Gravité Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation Incapacité ou invalidité permanente Mise en jeu du pronostic vital Décès | Evolution Guérison sans séquelle Décès dû à l'effet Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli Guérison avec séquelles Décès auquel l'effet a pu contribuer Inconnue |
|---|---|---|

Antécédents / Facteurs favorisants :

Produits

| Nom | Voie | Posologie | Début | Fin | Indication |
|-----|------|-----------|-------|-----|------------|
| 1 | | | | | |
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |
| 4 | | | | | |
| 5 | | | | | |
| 6 | | | | | |

Les obligations de signalement.

Article R.5121.170 du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5121-196 du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

- toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

- toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

- tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

Résumé :

Devant l'apparition récente d'une augmentation d'incidence et de déclarations à la pharmacovigilance de chocs anaphylactiques à la succinylcholine dans différents hôpitaux français, cette étude fait le point sur les connaissances actuelles concernant les chocs allergiques à ce curare. Elle donne un exemple de pharmacovigilance en France. Ce travail fait l'analyse comparative de la littérature et recherche les hypothèses pouvant expliquer cette recrudescence significative.

Matériel et méthode : il s'agit d'une étude rétrospective de 19 cas de chocs anaphylactiques à la succinylcholine survenus entre 2010 et 2013 dans 2 centres hospitalo-universitaires français. Les données des bilans diagnostics, biologiques immédiats et des bilans allergologiques ont été colligés. L'évolution hémodynamique, ventilatoire, ainsi que la prise en charge thérapeutique de ces chocs ont été extraits des consultations et des feuilles d'anesthésies.

Résultats : 18 cas ont été validés. Un cas a été retiré sur la négativité des tests cutanés. Deux cas n'ont pas effectué leurs tests cutanés et ont été conservés sur la concordance clinico-biologique et l'absence de diagnostic différentiel. Il apparaît une forte proportion de chocs graves avec 78% de grade III et 22% de grade IV. Parmi les patients 39% avaient un terrain allergique. Les injections se font pour 61% dans le cadre de chirurgies programmées avec 28% en prévision d'une intubation difficile et 61% pour risque d'inhalation ou suspicion d'estomac plein. Le bronchospasme et le rash cutané sont souvent absents au profit des signes hémodynamiques. Quatre hypothèses sont avancées pour expliquer cette recrudescence de cas.

Abstract :

In light of the recent emergence of a growing incidence and of an increasing number of notices to the pharmacovigilance of anaphylaxis shocks to succinylcholine in different French hospitals, this study provides an update on current knowledge about allergic shock to curare. It also provides an example of pharmacovigilance in France. This work makes a comparative analysis of the literature and research hypotheses that could explain this significant outbreak.

Material and methods: this is a retrospective study of 19 cases of anaphylaxis to succinylcholine which occurred between 2010 and 2013 in two French university hospitals. Data from diagnostics, immediate biological and allergy tests were collected. Hemodynamic changes, ventilation, and the therapeutic management of these shocks were extracted from the consultations and anesthesia sheets.

Results: 18 cases were validated. One case was withdrawn further to negative skin tests. Skin tests were not performed in two cases but these cases were kept on the basis of clinico-biological concordance and the absence of alternative diagnosis. A large proportion of severe shocks has been registered with 78 % grade III and 22 % grade IV. 39% patient's had an allergic tendency. The injections were performed for 61% in the framework of scheduled surgery; for 28 % in order to anticipate a difficult intubation; and for 61% because of inhalation risk or suspicion of full stomach. Bronchospasm and rash are often absent in favor of hemodynamic signs. Four hypotheses have been advanced to explain this outbreak.

Mots clefs : Succinylcholine, Anaphylaxie, Curare, Anesthésie, Pharmacovigilance

Key Words: Succinylcholine, Anaphylaxis, Neuromuscular Relaxant, Anesthesia, Pharmacovigilance

Faculté de médecine Paris Descartes

15, rue de l'École de Médecine F-75270 Paris Cedex 06