



HAL
open science

Évaluation des pratiques concernant la prise en charge du choc anaphylactique aux blocs opératoires du CHU de Bordeaux : étude avant / après la mise en place d'un programme d'amélioration des pratiques

Fanny Lacaze

► To cite this version:

Fanny Lacaze. Évaluation des pratiques concernant la prise en charge du choc anaphylactique aux blocs opératoires du CHU de Bordeaux : étude avant / après la mise en place d'un programme d'amélioration des pratiques. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01206429

HAL Id: dumas-01206429

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01206429>

Submitted on 29 Sep 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.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

Thèse n°3027

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Anesthésie Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Par **Fanny LACAZE**

Née le 16 février 1987 à Boulogne-Billancourt

Le 15 mai 2015

**Evaluation des pratiques concernant la prise en charge du choc
anaphylactique aux blocs opératoires du CHU de Bordeaux : étude avant-
après la mise en place d'un programme d'amélioration des pratiques.**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Christelle PELLERIN

Jury

Monsieur le Professeur François SZTARK

Président

Monsieur le Professeur Paul-Michel MERTES

Rapporteur

Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN

Juge

Monsieur le Docteur Matthieu BIAIS

Juge

Madame le Docteur Anne SARRAT

Juge

Remerciements

Monsieur le Professeur François Sztark, président du jury

Je vous remercie pour votre attention, votre gentillesse et votre disponibilité, avant puis tout au long de mon internat. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse, veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN, membre du jury

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir fait bénéficier de vos enseignements durant mon passage au SAR 3. Veuillez croire à l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Matthieu BIAIS, membre du jury

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse. La rigueur que tu appliques dans ton travail est un modèle pour moi. Merci pour ton soutien tout au long de mon internat et merci d'avoir cru en moi. Tu as su être à notre écoute, les futures générations d'internes auront beaucoup de chance de t'avoir à leurs côtés.

Madame le Docteur Anne SARRAT, membre du jury

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. L'intérêt que tu portes à ce sujet a permis la réalisation de cette thèse. Merci pour ton aide et ta disponibilité. Ton expertise en immunologie est un atout essentiel pour l'évaluation de ce travail. Je te prie de croire en mon profond respect.

Madame le Docteur Christelle PELLERIN, directrice de thèse

Christelle, je te remercie d'avoir accepté de travailler avec moi en me proposant ce sujet passionnant. Ta patience, ton soutien et ta formidable disponibilité m'ont permis de mener à bien cette thèse. Merci pour tes relectures attentives. Merci pour la confiance que tu m'as accordée, je t'en suis infiniment reconnaissante. Sois assurée de ma sincère amitié.

Monsieur le Professeur Paul-Michel MERTES, rapporteur

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de rapporter ce travail. Grâce à votre expertise reconnue dans le domaine, votre jugement m'est d'une grande valeur. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Merci à Mathieu de m'avoir donné goût à l'anesthésie-réanimation, goût à la physiopathologie respiratoire, et goût à la Californie...

Merci à tous ceux grâce à qui j'ai pu mener à bien ce travail, à François de m'avoir permis de rencontrer ma directrice de thèse, à Maryline de m'avoir donné ses conseils avisés, et à l'équipe de la réanimation médicale qui m'a soutenue dans la dernière ligne droite...

Merci à l'équipe de la MHL et de la réanimation cardiologique pédiatrique de m'avoir accueillie lors de mes premiers pas d'interne.

Merci aux équipes des différents services qui m'ont formée et m'ont tant appris tout au long de mon internat.

Merci à l'équipe médicale et paramédicale du bloc opératoire de Libourne de m'avoir fait confiance. Ce sera un véritable bonheur pour moi de vous rejoindre.

A ma famille,

Merci à vous, maman et papa, d'avoir toujours été là pour moi. Votre amour façonne toutes les étapes de ma vie. Je vous aime.

Merci à mon petit frère Charles, mon bras droit, présent à mes côtés depuis un peu plus de 24 ans... merci de supporter en martyr ta sœur tyrannique qui serait bien malheureuse sans toi.

Une pensée à mon grand frère Francky, à Maeva et Isaac, dont l'océan nous sépare. Vous me manquez.

Merci à mes grands-mères, mamie Georgette et mamie Nicole, merci à mes tantes, tatie Michou et Laurence, merci à mes oncles et mes cousins, merci à JB et merci à toute ma famille de m'avoir soutenue pendant toutes ces années.

A mes amis les plus chers,

Merci à Gaëlle, Claire et Clarisse, le passage à l'âge adulte n'aurait pas été le même sans vous...

Merci à Sarah, Odile, Arnaud, Pauline et Anna, des bancs de l'amphi 3 aux « conf » du soir, de Cauterets à Capbreton, du Porge à Montalivet, de Madrid à Bologne, de la Croatie à San Francisco, en passant par Cuba et New York, depuis la première année de fac vous êtes présents dans les moments difficiles comme dans les meilleurs moments. Vous comptez beaucoup pour moi.

Merci à Lila et Mary, d'avoir mis une touche d'exotisme à cet internat bordelais... J'espère vous avoir encore longtemps auprès de moi.

A mes co-internes, Juliette, Peter et Yan, pour ces moments passés dans le sud-est.

A Boris, merci d'être à mes cotés tous les jours de ma vie. Je t'aime.

Résumé :

Introduction : La prise en charge du choc anaphylactique est toujours délicate du fait de son caractère brutal et imprévisible. Les Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) sur la prévention du risque allergique per-anesthésique ont été réactualisées par la SFAR en 2011. La prise en charge du choc anaphylactique y est détaillée. L'objectif de notre étude était d'évaluer le respect des pratiques professionnelles concernant la prise en charge du choc anaphylactique per-opératoire au CHU de Bordeaux, avant puis après la mise en œuvre d'un plan d'amélioration des pratiques professionnelles.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude observationnelle, descriptive, de type « avant-après », menée au sein des blocs opératoires du CHU de Bordeaux. Tous les patients ayant eu un dosage de tryptase au bloc opératoire au décours d'une anesthésie ont été inclus. Le critère de jugement principal était l'adéquation des pratiques professionnelles aux dernières RFE.

Résultats : Durant la période « avant », du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2012, 26 patients ont été inclus. Le plan d'amélioration des pratiques a été mis en œuvre du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2013. Durant la période « après », du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2014, 24 patients ont été inclus. Les prélèvements sanguins étaient réalisés pour des grades cliniques supérieur ou égal à II dans 85% des cas en 2012 contre 92% des cas en 2014. Les prélèvements sanguins étaient complètement réalisés pour 46% des patients en 2012 contre 75% des patients en 2014. L'adrénaline était administrée chez 50% des patients en 2012 contre 58% des patients en 2014. Le patient était adressé en consultation d'allergo-anesthésie par l'anesthésiste dans 46% des cas en 2012 contre 58% des cas en 2014. En 2012, 8 patients très fortement suspects d'allergies ont été perdus de vue, contre 1 seul patient en 2014.

Conclusion : Les pratiques recommandées concernant la prise en charge du choc anaphylactique per-opératoire n'étaient pas respectées pour la majorité des patients en 2012. Après la mise en œuvre du plan d'amélioration, nous avons observé une amélioration globale des pratiques en 2014. Elle peuvent cependant encore être optimisées, en poursuivant les mesures mises en place au cours de l'année 2013 et en continuant la sensibilisation des anesthésistes à ce sujet.

Mots clefs : choc anaphylactique, anesthésie, évaluation des pratiques professionnelles.

Table des matières

PREMIERE PARTIE : Mise au point sur le choc anaphylactique per-opératoire.....	10
1. Introduction	10
2. Risque allergique	10
2.1 Définitions.....	10
2.1.1 Réaction allergique.....	11
2.1.2 Réaction d'hypersensibilité	11
2.1.3 Réaction anaphylactique.....	11
2.1.4 Atopie	11
2.2 Incidence et morbi-mortalité	11
2.2.1 A Bordeaux.....	12
2.2.2 En France.....	12
2.2.3 Dans le monde	13
2.3 Signes cliniques.....	13
2.3.1 Cutanés.....	14
2.3.2 Cardio-vasculaires.....	14
2.3.3 Respiratoires.....	15
2.3.4 Autres.....	15
2.4 Substances responsables	15
3. Physiopathologie de la réaction allergique.....	16
3.1 Mécanismes immunologiques.....	16
3.1.1 Phase de sensibilisation	16
3.1.1.1 Capture de l'allergène.....	17
3.1.1.2 Présentation de l'allergène au lymphocyte T	17
3.1.1.3 Production d'anticorps.....	18
3.1.2 Réaction allergique.....	20
3.1.2.1 Pontage des IgE par l'allergène	20
3.1.2.2 Dégranulation des cellules effectrices	21
3.1.2.2.1 Médiateurs préformés	22
3.1.2.2.2 Médiateurs néoformés	22
3.1.2.3 Production de NO.....	23
3.1.3 Réaction allergique sans sensibilisation préalable.....	23
3.1.3.1 Le « p-i concept ».....	24
3.1.3.2 Facteurs environnementaux et hypothèse de la pholcodine	24
3.2 Choc anaphylactique.....	25
3.2.1 Choc distributif.....	25
3.2.2 Atteinte cardiaque.....	26
3.2.3 Atteinte respiratoire.....	27
3.2.4 Atteinte de la microcirculation.....	27
3.2.5 Perte de l'autorégulation cérébrale	27

4. Prise en charge des réactions anaphylactiques au cours d'une anesthésie	28
4.1 Thérapeutique.....	28
4.1.1 L'adrénaline.....	28
4.1.2 Mesures générales	29
4.1.3 Prise en charge des voies aériennes supérieures.....	30
4.1.4 Expansion volémique	31
4.1.5 Traitement des chocs réfractaires	32
4.1.5.1 La vasopressine.....	32
4.1.5.2 La terlipressine.....	33
4.1.5.3 Le bleu de Méthylène.....	33
4.1.5.4 Le glucagon.....	34
4.1.6 Traitement des hypotensions réfractaires	34
4.1.7 Autres thérapeutiques.....	34
4.1.7.1 Le sugammadex	34
4.1.7.2 Inhibiteur de PAF	35
4.1.7.3 Les glucocorticoïdes.....	35
4.1.7.4 Les anti-histaminiques.....	35
4.1.8 Particularités de la femme enceinte	36
4.2 Diagnostique.....	36
4.2.1 Dosages biologiques.....	36
4.2.1.1 Les médiateurs.....	37
4.2.1.1.1 La tryptase	37
4.2.1.1.2 L'histamine.....	38
4.2.1.1.3 Conduite à tenir pour la réalisation du bilan	39
4.2.1.2 Les IgE spécifiques.....	41
4.2.2 Tests cutanés.....	43
4.2.2.1 Tests cutanés aux curares.....	44
4.2.2.2 Tests cutanés au latex.....	45
4.2.2.3 Tests cutanés aux antibiotiques	45
4.2.2.4 Tests cutanés aux antiseptiques	45
4.2.3 Patch-tests.....	46
4.2.4 Tests cellulaires et Test d'introduction réaliste	47
4.2.4.1 Tests cellulaires.....	47
4.2.4.2 Test d'introduction réaliste	47
4.3 Responsabilité médicale	48
5. Prévention du risque allergique.....	49
5.1 Primaire	49
5.2 Secondaire	50
5.2.1 Dépistage lors de la consultation d'anesthésie.....	50
5.2.1.1 Patients allergiques à un médicament anesthésiant.....	50
5.2.1.2 Patients ayant des facteurs de risque d'allergie au latex	50
5.2.1.3 Patients suspects d'allergie	51
5.2.2 Mesures à prendre après la réaction d'hypersensibilité immédiate.....	54
5.3 Prémédication.....	54
6. Conclusion	56

DEUXIEME PARTIE : Evaluation des pratiques concernant la prise en charge du choc anaphylactique au bloc opératoire au CHU de Bordeaux : étude avant-après la mise en place d'un programme d'amélioration des pratiques..... 57

1. Introduction	57
2. Matériels et méthodes	58
2.1 Population étudiée.....	63
2.2 Recueil de données	63
2.3 Critères de jugement	64
2.4 Analyse statistique.....	64
3. Résultats.....	65
3.1 Caractéristiques générales des patients.....	65
3.2 Critère de jugement principal : adéquation des pratiques professionnelles aux dernières RFE, avant et après le plan d'amélioration des pratiques	68
3.3 Critères majeurs de la prise en charge d'une réaction d'hypersensibilité immédiate selon le grade clinique	70
3.4 Recueil des tryptases positives	72
3.5 Capacité du grade clinique, des prélèvements immunologiques et des tests cutanés à prédire une allergie.....	74
3.6 Données des patients de 2012 et 2014	76
4. Discussion	78
5. Conclusion	86
6. Bibliographie.....	87

PREMIERE PARTIE : Mise au point sur le choc anaphylactique per-opératoire

1. Introduction

Le choc anaphylactique lors d'une anesthésie au bloc opératoire est l'une des complications les plus redoutées de l'anesthésiste.

En effet, il engage le pronostic vital à court terme du patient, avec une mortalité évaluée à 4,4% (1).

Son incidence est faible (entre 1/3 500 et 1/20 000 anesthésies) (2), mais en constante augmentation (1). Les manifestations cliniques des réactions allergiques sont également de plus en plus sévères au cours des années (1).

Il est donc essentiel de reconnaître un choc anaphylactique lorsqu'il se présente, et d'appréhender sa physiopathologie afin de mettre en œuvre une prise en charge adaptée. La qualité de cette prise en charge a des conséquences directes sur le pronostic vital du patient à court et à long terme.

Nous ferons dans un premier temps une mise au point sur le choc anaphylactique per-opératoire. Puis dans un deuxième temps nous présenterons l'étude menée concernant l'évaluation des pratiques relative à la prise en charge du choc anaphylactique au bloc opératoire au CHU de Bordeaux.

2. Risque allergique

2.1 Définitions

Les nouvelles recommandations formalisées d'experts (RFE) de 2011 définissent précisément les termes suivants (3).

2.1.1 Réaction allergique

Une réaction allergique est une réaction immunologique pathologique lors d'un contact renouvelé avec un antigène survenant chez un individu sensibilisé. La période de sensibilisation préalable est silencieuse et prend au minimum dix jours. L'allergie est liée à la production d'anticorps spécifiques (hypersensibilité allergique immédiate) ou de cellules sensibilisées, les lymphocytes T (hypersensibilité allergique retardée).

2.1.2 Réaction d'hypersensibilité

Une réaction d'hypersensibilité immédiate peut être allergique (habituellement liée à la présence d'IgE spécifiques, parfois d'IgG) ou non allergique (anciennement réactions anaphylactiques, le plus souvent par histaminolibération non spécifique). Les réactions d'hypersensibilité retardées allergiques surviennent après un intervalle libre excédant une à deux heures et sont le plus souvent d'expression cutanée.

2.1.3 Réaction anaphylactique

Une réaction anaphylactique est une réaction grave d'hypersensibilité immédiate allergique ou non allergique.

2.1.4 Atopie

L'atopie est une susceptibilité anormale d'un organisme à synthétiser des IgE spécifiques contre des antigènes naturels de l'environnement introduits par voies naturelles (asthme allergique aux pollens, allergie alimentaire, allergie au latex).

2.2 Incidence et morbi-mortalité

L'incidence des réactions d'hypersensibilité immédiate péri-opératoires est très difficile à évaluer. Ceci est lié aux difficultés de surveillance des événements rares et à la fréquence exacte d'exposition aux médicaments anesthésiants qui n'est pas connue. L'incidence réelle est probablement sous-estimée, en raison des événements non déclarés ou non explorés (1).

2.2.1 A Bordeaux

Une consultation d'allergo-anesthésie a été mise en place au sein de l'hôpital Pellegrin à partir du mois d'octobre 2008. Elle reçoit des patients suspects d'allergie après une anesthésie des hôpitaux et des cliniques d'Aquitaine. Chaque année, entre 180 et 200 patients y sont adressés.

Elle permet d'établir ou d'écarter le diagnostic d'allergie. Elle participe aussi à la constitution d'une base de données afin de recenser les réactions d'hypersensibilité immédiate des médicaments, déclarés à la pharmacovigilance et au GERAP (groupe d'étude des réactions anaphylactiques peranesthésiques) (4).

En 2011, 7 cas ont été déclarés au GERAP : 2 allergies au Rocuronium, 3 allergies à l'Atracrium, 1 allergie au latex et 1 allergie au paracétamol.

En 2012, 22 cas ont été déclarés au GERAP : 8 allergies à la succinylcholine, 4 allergies à l'atracrium, 1 allergie au Cisatracrium, 1 allergie à la povidone iodée, 1 allergie à l'amoxicilline, 1 allergie à la céfazoline, 1 allergie au midazolam, 1 allergie à la transfusion, et 4 cas d'histaminolibération non spécifique.

En 2013, 25 cas ont été déclarés au GERAP : 7 allergies à la succinylcholine, 2 allergies au bleu de patente, 2 allergies à la céfazoline, 1 allergie à l'amoxicilline, 1 allergie au Rocuronium, 1 allergie à l'Atracrium, 1 allergie au Cisatracrium, 1 allergie au plasma frais, 1 allergie à la transfusion, 1 allergie à la protamine, 1 allergie à la morphine, et 6 cas d'histaminolibération non spécifique.

2.2.2 En France

Parmi les réactions d'hypersensibilité immédiates survenant en situation d'anesthésie, environ 60 % sont IgE-dépendantes (réaction d'hypersensibilité immédiate allergique) (3).

L'incidence des réactions allergiques en France est estimée à 184.0 [139.3—229.7]/million d'anesthésies ayant comporté l'administration d'un myorelaxant, avec une incidence nettement plus élevée chez la femme (250,9 [189,8—312,9]/million) (1) (5).

Les données récentes de pharmacovigilance française mettent en évidence une nette augmentation des réactions anaphylactiques incriminant un curare entre 2000 et 2012, avec

une incidence multipliée par 3,8 en 12 ans. La sévérité des cas rapportés serait également plus importante, avec une mortalité évaluée en 2012 à 4,4 % (1).

2.2.3 Dans le monde

Des différences significatives sont observées selon les pays, influencées par des facteurs génétiques, environnementaux mais aussi par les différences de pratiques cliniques et de protocoles de diagnostics utilisés.

Par exemple, en Norvège, l'incidence des réactions d'hypersensibilité immédiate d'origine allergique à un curare a été estimée entre 1/3 000 et 1/110 000 anesthésies, représentant plus de 90% des réactions enregistrées dans ce pays. Cette incidence est bien plus élevée que chez ses voisins le Danemark et la Suède. En Belgique, les curares représentent plus de 60% des réactions observées contre 11% des réactions aux Etats-Unis (6).

2.3 Signes cliniques

Les manifestations cliniques sont décrites suivant quatre grades de gravité croissante (adapté de la classification de Ring et Messmer) (Figure 1).

Les signes cliniques ne sont pas toujours au complet et peuvent rendre le tableau atypique.

La majorité des réactions apparaît dans les minutes suivant l'injection des produits anesthésiants ou des antibiotiques. Cependant les signes cliniques peuvent apparaître plus tardivement au cours de l'entretien de l'anesthésie ou en salle de soins post interventionnelle (SSPI) pour les allergies au latex, aux produits de remplissage ou aux colorants utilisés par le chirurgien par exemple (7).

Grade de sévérité	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème angioneurotique
II	Atteinte multiviscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelle, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)
III	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique = collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme
IV	Inefficacité cardiocirculatoire, arrêt respiratoire

Figure 1. Grades de sévérité des réactions anaphylactiques d’après la classification de Ring et Messmer.

2.3.1 Cutanés

Les signes cutanés sont retrouvés dans 70% des cas (8). Ils associent un érythème, une urticaire ou un angio-œdème. Mais leur présence n’est pas indispensable au diagnostic et ils peuvent être absents en particulier lorsqu’il existe un état de choc associé. Ils peuvent alors apparaître après le traitement du choc.

2.3.2 Cardio-vasculaires

Les signes cardiovasculaires sont présents dans 74% des cas (8). On observe une hypotension artérielle souvent associée à une tachycardie. Mais il peut survenir également une bradycardie, des troubles de la conduction (bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche...), des troubles de l’excitabilité (extrasystoles, fibrillation ventriculaire...) ou des manifestations

évocatrices d'une ischémie myocardique (modification du ST...). L'arrêt cardiaque peut parfois survenir d'emblée ou dans les suites d'un choc prolongé ou d'une anoxie sévère (9).

2.3.3 Respiratoires

Les signes respiratoires sont présents dans 45% des cas (8). Il s'agit d'un bronchospasme qui se manifeste différemment selon le moment de survenue. Il peut s'agir d'une toux sèche et d'une polypnée qui devient suffocante si le patient n'est pas encore intubé. Lors de la ventilation au masque il peut y avoir des difficultés de ventilation, voire un obstacle complet à l'insufflation manuelle. Lorsque le patient est intubé, le bronchospasme se manifeste par une augmentation des pressions d'insufflation (9).

2.3.4 Autres

Lorsque le patient n'est pas anesthésié, il peut présenter un prurit, des signes neurologiques en rapport avec une hypotension ou encore des signes gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales...) (9).

Les signes cliniques retrouvés chez les patients ayant une réaction anaphylactique d'origine allergique et les patients ayant une réaction anaphylactique d'origine non allergique sont similaires. L'identification du mécanisme de la réaction ne peut donc pas être établie sur des arguments cliniques seuls (7). C'est pourquoi toute réaction d'hypersensibilité immédiate de grade \geq II doit bénéficier d'une investigation immédiate et à distance afin d'établir un diagnostic précis avec des recommandations claires pour les anesthésies futures.

2.4 Substances responsables

Les curares sont les substances les plus fréquemment incriminées, représentant 48% des réactions allergiques en France. On remarque depuis 2000 une augmentation de la sévérité des chocs anaphylactiques aux curares (1).

Parmi eux, on note une fréquence plus élevée de réactions allergiques impliquant la succinylcholine (10). Concernant le rocuronium, longtemps l'objet de controverses, une étude australienne (11) et une étude néozélandaise (12) ont récemment confirmé le risque accru de réaction allergique lors de son utilisation, confirmant les publications du GERAP et le dernier rapport de pharmacovigilance.

La fréquence des réactions croisées serait également plus importante avec le rocuronium et la succinylcholine qu'avec les autres curares (11).

La fréquence des allergies au latex, représentant actuellement 20% des réactions allergiques en France est en diminution depuis la mise en place de blocs opératoires « latex-free ». Les antibiotiques représentent 18% des réactions allergiques. Les morphiniques sont responsables de 2,2% des réactions allergiques. Les hypnotiques ne représentent plus que 1% des réactions allergiques avec la diminution de l'utilisation du Thiopental. Toutes les autres substances auxquelles le patient est exposé au bloc opératoire (chlorhexidine, protamine, bleu de patenté...) peuvent également être à l'origine de réactions allergiques (3).

3. Physiopathologie de la réaction allergique

3.1 Mécanismes immunologiques

Les manifestations cliniques des réactions allergiques en réponse à un médicament anesthésiant résultent d'une succession de phénomènes immunologiques complexes.

3.1.1 Phase de sensibilisation

La première étape est l'immunisation ou sensibilisation de l'organisme à un allergène. Elle a lieu lors d'une première exposition de l'organisme à un allergène et conduit à la synthèse d'IgE spécifiques de cet allergène (Figure 3).

3.1.1.1 Capture de l'allergène

L'allergène est un antigène capable, chez des individus prédisposés et dans un environnement favorable, d'induire une réponse immune de nature allergique.

Cet allergène peut être une protéine immunogène comme dans le cas de l'allergie au latex ou un haptène (molécules liées à une protéine porteuse) dans le cas de médicaments.

L'allergène, ainsi introduit dans l'organisme, est capté au niveau de la peau ou des muqueuses par une cellule dendritique (cellule présentatrice d'antigène). Cette cellule va l'internaliser, le fragmenter en de multiples peptides (d'une dizaine d'acides aminés environ) et le présenter à sa surface, associés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II). Elle poursuit sa maturation en migrant vers les ganglions satellites où elle le présente à un lymphocyte T CD4 naïf.

3.1.1.2 Présentation de l'allergène au lymphocyte T

Dans le ganglion, la cellule dendritique présente, au sein de la molécule CMH II, les peptides de l'allergène au TCR (T cell receptor) du lymphocyte T CD4 naïf. Cette reconnaissance est à l'origine de l'activation du lymphocyte T CD4 en lymphocyte T helper 2 (Th2).

L'activation du lymphocyte T CD4 en lymphocyte Th2 plutôt qu'en lymphocyte Th1 ou qu'en lymphocyte T-régulateur (T-reg), se fait en fonction des conditions de la présentation antigénique (terrain génétique, type de cellule présentatrice d'antigène, types de cytokines produites IL4 en particulier et présentes lors de la présentation, types de corécepteurs entre la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte T...) (13).

Il est admis que les réactions de type Th2 sont à l'origine de réactions immédiates de type 1 de la classification de Gell et Coombs (urticaire, choc anaphylactique), que les réactions de type Th1 sont à l'origine de réactions d'hypersensibilité retardées de type 4 et que les réactions de type T-reg sont à l'origine d'un phénomène de tolérance clinique (Figure 2). Mais cette théorie est remise en question devant une activation lymphocytaire T qui varierait selon la présentation antigénique, selon que le médicament agit comme un haptène ou non (14).

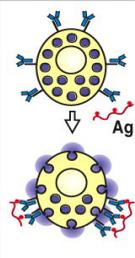
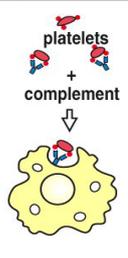
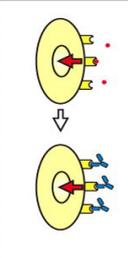
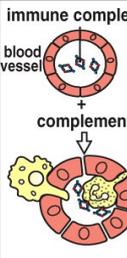
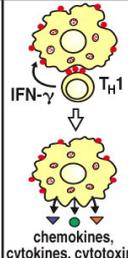
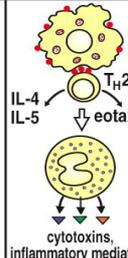
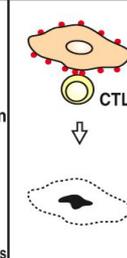
Type I	Type II		Type III	Type IV		
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble	Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Cytotoxicité
						
Rhinite all. Asthme all. Choc anaph. Anaphylaxie	Cytopénies médic. Réaction transfus. Anémie hémolytique	Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	*Rejet de greffes *Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Eczéma all.de contact Vitiligo Pelade

Figure 2. Classification de Gell et Coombs d'après Pichier WJ, Med Clin North Am. 2010 Jul;94(4):645-64

3.1.1.3 Production d'anticorps

Au niveau du centre germinatif du ganglion, la coopération cellulaire entre le lymphocyte CD4 Th2 activé et le lymphocyte B spécifique de l'antigène, par le biais de l'interaction CD40 ligand-CD40, va permettre la commutation de classe ou switch isotypique d'IgM en IgE du BCR (B cell receptor). Les plasmocytes issus de la différenciation des lymphocytes B vont pouvoir produire des IgE spécifiques de l'allergène (15).

Les IgE circulantes vont ensuite se fixer sur les récepteurs de haute affinité FcεRI des mastocytes, cellules hématopoïétiques présentes dans les tissus, et des polynucléaires basophiles présents dans la circulation sanguine. Le sujet sensibilisé aura donc des cellules hérissées d'IgE de spécificités diverses en fonction du type de sensibilisation (13).

Certaines IgE spécifiques sont clairement identifiées quand elles sont dirigées contre l'ion ammonium quaternaire (NH₄⁺) des curares (16), le penicilloyl des bêtalactamines (17), le radical méthyl fixé sur l'azote et le cycle hexényl avec un groupement hydroxyle sur le carbone en position 6 de la morphine, la méthadone et le fentanyl (18), le soufre en position

2 et les groupements éthyl et méthyl-butyl sur le carbone asymétrique en position 5 sur le cycle pyrimidine des barbituriques (19). Cependant toutes les IgE spécifiques des médicaments n'ont pas été mises en évidence, en particulier lorsqu'elles sont dirigées contre des motifs moléculaires inconnus pour les haptènes.

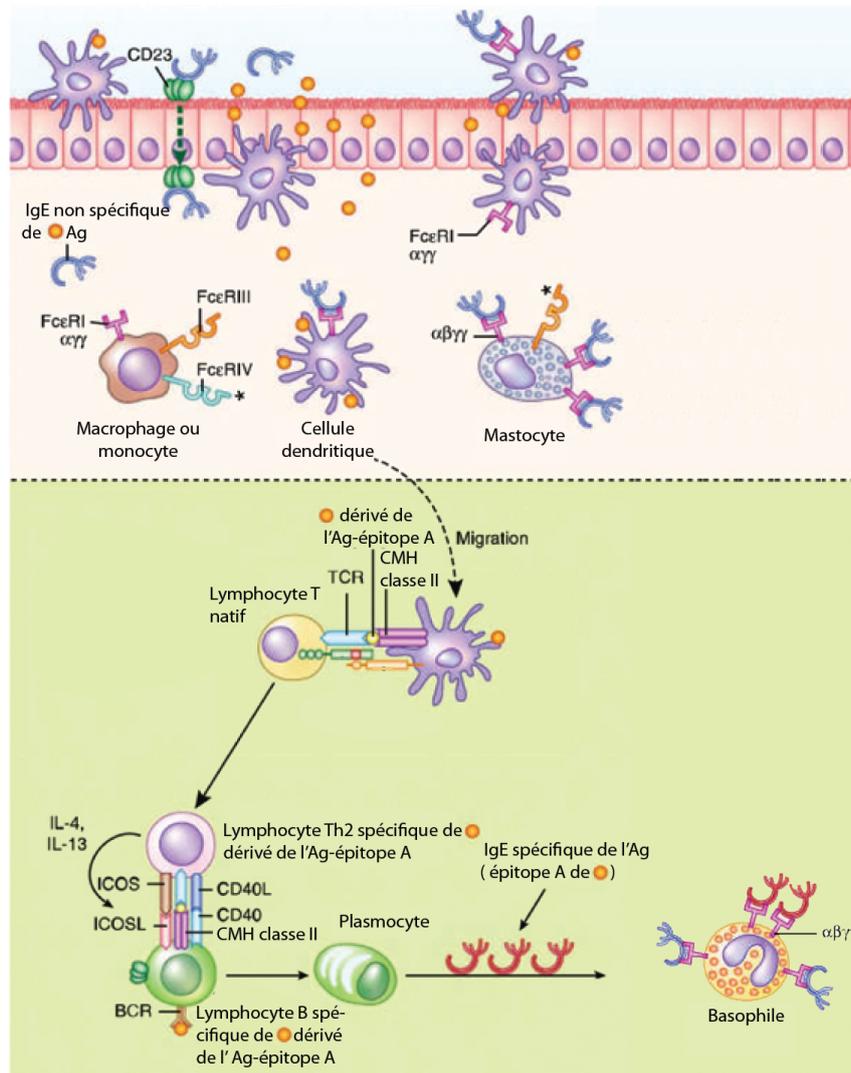


Figure 3. Phase de sensibilisation avec production d'anticorps. D'après Stephen J Galli Nat Med. ; 18(5): 693–704.

Cette phase de sensibilisation n'a pas de manifestation clinique et peut avoir lieu longtemps avant l'anesthésie au cours de laquelle la réaction allergique se produira. Elle peut se faire vis-à-vis du médicament proprement dit ou d'un médicament de la même classe ayant des

épitopes communs. En effet, un épitope, ou déterminant antigénique, est la partie de l'antigène reconnue par un anticorps ou un récepteur lymphocytaire. Si des médicaments ont des épitopes communs, il y a alors la possibilité de réaction croisée, comme pour les β -lactamines ou les curares par exemple.

3.1.2 Réaction allergique

La deuxième étape a lieu lors d'une nouvelle exposition à l'allergène. L'activation immédiate des cellules porteuses d'IgE spécifiques en présence de l'allergène est responsable des manifestations cliniques de la réaction allergique.

3.1.2.1 Pontage des IgE par l'allergène

Lorsque l'allergène est de nouveau introduit dans l'organisme, son épitope antigénique est reconnu par le fragment Fab des IgE spécifiques présentes sur les récepteurs Fc ϵ RI des basophiles et des mastocytes (Figure 4).

Le récepteur Fc ϵ RI, sous forme de tétramère $\alpha\beta\gamma_2$, est composé d'une chaîne α sur laquelle se fixe le domaine CH3 du fragment Fc des IgE (Figure 4) et de deux chaînes β et γ associées à des motifs ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation) (Figure 5).

L'antigène, lorsqu'il est divalent ou multimérique comme pour la plupart des curares, se fixe alors sur plusieurs IgE, entraînant une coagrégation des Fc ϵ RI, la phosphorylation des motifs ITAM et la transmission d'un signal d'activation, aboutissant à la dégranulation des mastocytes et des basophiles (20) (Figure 5).

Quand l'antigène est monovalent (cosmétiques, produits ménagers...), il peut induire une sensibilisation mais il n'y a pas de pontage d'IgE, donc pas de dégranulation des mastocytes et donc pas de réaction allergique. La réaction allergique pourra cependant avoir lieu si des médicaments de même épitope et multivalents sont administrés (13).

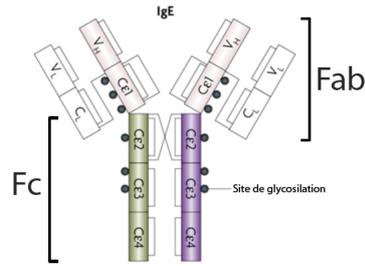


Figure 4. Immunoglobuline de type E d'après Nature Immunology.

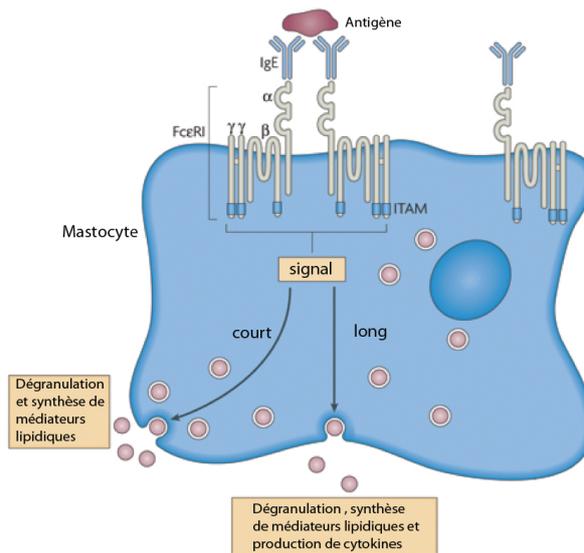


Figure 5. Récepteur FcεRI des basophiles et des mastocytes. D'après Kraft S, Nat Rev Immunol. 2007 May;7(5):365-78.

3.1.2.2 Dégranulation des cellules effectrices

La dégranulation des mastocytes et des basophiles entraîne dans un premier temps la libération par exocytose de médiateurs préformés stockés dans les granules sécrétoires cytoplasmiques. Elle est responsable des manifestations cliniques immédiates suivant l'administration de l'allergène. Puis dans un deuxième temps, elle entraîne la libération de médiateurs néoformés, lipidiques et protéiques, synthétisés et libérés en réponse à l'activation cellulaire.

3.1.2.2.1 Médiateurs préformés

L'histamine est l'un des principaux médiateurs préformés libérés au cours de l'anaphylaxie, responsable d'une grande partie de la clinique observée.

Elle accroît la perméabilité des parois capillaires, entraînant une fuite de liquide plasmatique et l'interaction entre les composants cellulaires plasmatiques et tissulaires, à l'origine de l'urticaire et de l'œdème (21).

Elle agit également sur le plan bronchique avec un effet bronchoconstricteur par la stimulation des récepteurs H1 essentiellement; il existe aussi un faible effet bronchodilatateur par la stimulation des récepteurs H2 et un rétrocontrôle par stimulation des récepteurs H3 portés par le neurone histaminergique lui-même, au niveau du système nerveux central, pour réguler la synthèse et la libération de l'histamine (22).

Sur le plan cardiaque, les récepteurs H1 et H2 à l'histamine sont présents au niveau auriculaire et ventriculaire. La stimulation des récepteurs H2, probablement lors de forte concentration d'histamine, augmente l'excitabilité, exerce un effet inotrope positif et entraîne une vasodilatation coronaire ; la stimulation des récepteurs H1, probablement lors de concentration plus faible d'histamine, provoque un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire et exerce un effet inotrope négatif et vasoconstricteur coronaire (23).

D'autres médiateurs de la famille des protéases et des protéoglycane stockés au sein des granules, tels que la tryptase (présente uniquement dans les granules des mastocytes), la chymase, la carboxypeptidase ou l'héparine, sont libérés lors de la dégranulation (21).

3.1.2.2.2 Médiateurs néoformés

Environ 6 heures après, des médiateurs lipidiques néoformés à partir de l'acide arachidonique dérivé des phospholipides de la membrane des granulations (prostaglandine D2, thromboxane A2, leucotriènes cystéinés LTB4, LTC4 et LTD4) sont aussi libérés ; ils induisent et entretiennent l'inflammation ; ils provoquent également une vasodilatation, une bronchoconstriction plus intense que celle de l'histamine et une vasoconstriction coronaire avec un effet inotrope négatif. On observe de même une production de *Platelet Activating Factor* (PAF) à partir des phospholipides membranaires des mastocytes activés qui provoquent l'agrégation plaquettaire, l'activation des polynucléaires neutrophiles, une

bronchoconstriction, une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire ainsi que la production de diverses molécules (acide arachidonique, sérotonine, prostaglandines) et de radicaux libres (21).

Puis, 12 à 24 heures après, des cytokines et des facteurs de croissance sont aussi libérés, parmi lesquels des cytokines pro-inflammatoires (l'IL-1, le TNF ou l'IL-6), des cytokines comme l'IL-4, qui amplifie l'activation Th2, ainsi que d'autres très nombreux médiateurs tels que la sérotonine, la bradykinine ou encore le *calcitonine-gene related peptide*.

3.1.2.3 Production de NO

Comme lors du choc septique (24) ou lors de la deuxième phase du choc hémorragique (25), plusieurs études rapportent une modification de la biosynthèse avec une augmentation de la production de monoxyde d'azote (NO) au cours du choc anaphylactique (26), (27).

Ce gaz inorganique de courte demi-vie est synthétisé à partir de l'arginine par une NO synthase (NOS) dont il existe trois types connus. Il existe deux NOS constitutives, la NOS neuronale (nNOS ou NOS 1) et la NOS endothéliale (eNOS ou NOS 3) ; ces deux NOS sont présentes dans des conditions physiologiques, leur activité étant modulable. La NOS 1 est impliquée dans la transmission neuronale et la NOS 3 dans le contrôle du tonus vasculaire permettant une adaptation du débit microcirculatoire aux besoins métaboliques. La troisième NOS est inductible (iNOS ou NOS 2) et est activée dans des conditions spécifiques, sous l'influence de divers facteurs transcriptionnels (24); La NOS 2 et la NOS 3 joueraient un rôle vasodilatateur vasculaire majeur au cours de l'anaphylaxie (21).

3.1.3 Réaction allergique sans sensibilisation préalable

On sait qu'il n'y a pas toujours eu un contact préalable avec l'allergène en cause avant toutes les réactions anaphylactiques d'origine allergique, comme par exemple lors d'une réaction anaphylactique lors d'une première anesthésie générale. Il existe donc d'autres mécanismes de sensibilisation ou de production d'IgE.

3.1.3.1 Le « p-i concept »

Un des mécanismes avancés, et qui serait spécifique à l'allergie médicamenteuse, serait la liaison directe des molécules en cause avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ou un récepteur de cellule T (TCR), sans présentation antigénique par la cellule productrice d'antigène. Ces liaisons non covalentes seraient suffisantes pour entraîner une activation des lymphocytes T spécifiques avec une réaction anaphylactique dès la première exposition au médicament : c'est le « pharmacological interaction with immune receptors concept » ou le « p-i concept » (28).

3.1.3.2 Facteurs environnementaux et hypothèse de la pholcodine

Une sensibilisation préalable par contact ou inhalation de molécules possédant le même épitope (ion ammonium quaternaire par exemple) de certains aliments, produits cosmétiques ou ménagers a aussi longtemps été évoquée ; Cette hypothèse a récemment été confirmée par une étude comparant l'apparition d'anticorps reconnaissant les ammoniums quaternaires chez des apprentis coiffeurs (exposés aux cosmétiques) et chez des apprentis boulangers, mettant en évidence l'existence d'une sensibilisation plus fréquente chez les sujets exposés professionnellement aux cosmétiques (29).

Dans une enquête multicentrique internationale, il a également été rapporté un parallèle entre la prise de pholcodine ayant des propriétés antitussives (molécule proche de la molécule de morphine, portant l'ion ammonium quaternaire) et la sensibilisation vis-à-vis des curares. En effet, en Norvège, où les préparations antitussives contenaient de la pholcodine, on retrouvait six fois plus de réactions anaphylactiques aux curares qu'en Suède qui n'en commercialisait plus depuis les années 1980 (18) (30). Le retrait des sirops contenant de la pholcodine du marché norvégien en mars 2007 a permis une réduction de la prévalence des IgE anti-ammoniums quaternaires dans la population générale, ainsi qu'une diminution du nombre de chocs anaphylactiques impliquant un curare (31). En France, ces données ont récemment (avril 2011) incité l'Afssaps à rendre la prescription médicale obligatoire pour les médicaments contenant de la pholcodine. L'étude cas-témoins ALPHO, visant à analyser l'existence éventuelle d'un lien entre l'exposition à la pholcodine et la survenue d'une réaction allergique à un curare, est actuellement en cours.

Les réactions anaphylactiques s'accompagnent toutes d'une libération d'histamine par les basophiles. Cependant, on distingue bien les réactions anaphylactiques allergiques qui sont IgE médiées et les réactions anaphylactiques non allergiques où les IgE n'entrent pas en jeu. Cette distinction est essentielle. En effet, même si la conduite à tenir thérapeutique initiale et les investigations à réaliser sont identiques, la conduite à tenir pour les expositions futures est radicalement différente. Le diagnostic d'une réaction anaphylactique allergique contre-indique à vie le médicament en cause. En effet, les IgE spécifiques sont présentes à vie dans l'organisme du patient et donc toute nouvelle exposition impliquera systématiquement une nouvelle réaction anaphylactique potentiellement mortelle. A l'inverse, les réactions anaphylactiques non allergiques non IgE médiées sont liées à la libération de l'histamine lors d'une administration rapide et à forte dose d'un médicament, sans impliquer la cascade immunitaire IgE médiée. Elles surviennent plus fréquemment chez les patients qui ont un terrain particulièrement histaminolibérateur (atopique, asthmatique). Elles sont aléatoires, souvent moins graves, atténuées par une pré-médication par anti-histaminiques et autorisent donc une ré-administration future (13).

3.2 Choc anaphylactique

3.2.1 Choc distributif

La physiopathologie du choc anaphylactique a été étudiée chez l'homme de manière observationnelle chez des patients équipés de monitoring hémodynamique (32). Il semble évoluer en 3 phases successives.

Initialement on retrouve un tableau de choc hyperkinétique : on observe une baisse de la post-charge par diminution des résistances vasculaires systémiques, des pressions de remplissage inchangées et une tachycardie liée à l'effet inotrope positif de l'histamine conduisant à une augmentation du débit cardiaque.

Puis, en l'absence de traitement, la vasodilatation s'étend au secteur veineux capacitif induisant une baisse du retour veineux et une diminution des pressions de remplissage ventriculaire. Cette diminution de la pré-charge conduit à une diminution du débit cardiaque. Cette diminution du débit cardiaque peut être aggravée en cas de ventilation artificielle en raison des pressions intra-thoraciques positives qui diminuent également le retour veineux, et peut précipiter un désamorçage du cœur. La fraction du débit cardiaque à destinée cérébrale, surrénalienne et diaphragmatique serait préservée à la phase précoce du choc, avec une mobilisation du secteur plasmatique hépatique et splénique (33) (34).

Puis, lorsque le choc anaphylactique se prolonge au delà de quelques minutes ou de quelques heures, apparaît un tableau de choc hypovolémique hypokinétique secondaire à l'extravasation plasmatique transcapillaire. En effet, les cellules endothéliales vasculaires ne sont plus jointives sous l'action de l'histamine sur les récepteurs H1 ; il existe également un effet cytotoxique sur les cellules endothéliales des fragments du complément et des leucotriènes (21). Cette dernière phase associe donc des pressions de remplissage ventriculaire droite et gauche basses, un bas débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques élevées.

3.2.2 Atteinte cardiaque

Il existe une atteinte cardiaque directe lors du choc anaphylactique. Des arrêts cardiaques inauguraux l'ont initialement faite suspecter. Plusieurs études rapportent des troubles de l'excitabilité (extrasystoles, fibrillations ventriculaires) et de la conduction (bloc auriculo-ventriculaires, blocs de branches) (35) (36). Des modifications du segment ST avant toute thérapeutique (37), ainsi que l'apparition de nécroses myocardiques sans pathologie cardiaque préexistante dans certaines séries autopsiques ont été rapportées (38) (39). La survenue d'un spasme coronaire a été évoquée (40). Ces effets pourraient être liés entre autres à la libération d'histamine. En effet, elle aurait un effet sur le tonus vasculaire des coronaires ainsi qu'un effet inotrope et bathmotrope variable selon ses concentrations plasmatiques et les récepteurs qu'elle active. Ces études chez l'homme, souvent des cas cliniques ou des études cliniques non contrôlées lié au caractère imprévisible et gravissime du choc, ont été confortées par de nombreuses études expérimentales chez l'animal. En effet certains auteurs ont mis en évidence l'existence d'une dépression de la fonction cardiaque médiée par les récepteurs H1 de l'histamine sur des cochons (41), suivie d'une atteinte médiée par le PAF (42) (43). Ces

résultats sont retrouvés chez le chien avec l'utilisation de courbes pression-volume permettant de s'affranchir des conditions de charge (44).

3.2.3 Atteinte respiratoire

Sur le plan respiratoire, les effets sont dominés par l'hyperréactivité bronchique initialement, avec dans les formes les plus graves un bronchospasme, suivie dans un second temps par de l'œdème interstitiel pulmonaire comme le rapporte l'étude des résistances et des compliances pulmonaires en cas d'anaphylaxie chez le rat de G. Barthel (45). L'importance du rôle de l'histamine est discutée (effet de bronchoconstriction H1 balancé par l'effet de bronchodilatation H2). Les autres médiateurs de l'anaphylaxie sont également incriminés (prostaglandines, leucotriènes, système du complément...).

3.2.4 Atteinte de la microcirculation

On sait actuellement qu'il existe une atteinte de la microcirculation et une diminution de l'oxygénation tissulaire. Cette anoxie tissulaire lors du choc anaphylactique est responsable en partie de la gravité de ces chocs. Contrairement au choc septique, on retrouve une persistance de l'extraction et de la consommation en oxygène tissulaire avec une baisse de la PtiO₂ (46).

3.2.5 Perte de l'autorégulation cérébrale

Une étude récente a exploré le retentissement cérébral du choc anaphylactique chez le rat: il semblerait qu'il existe une perte de l'autorégulation cérébrale lors du choc anaphylactique, ce qui aggraverait le pronostic neurologique du choc (7). L'hypothèse physiopathologique avancée dans une lettre à l'éditeur de Nicholas Kounis (47) serait une action précoce et directe des médiateurs de l'anaphylaxie sur les vaisseaux cérébraux: l'histamine et les leucotriènes induiraient un vasospasme et le PAF diminuerait le flux sanguin cérébral. L'atteinte cérébrale dans le choc anaphylactique serait donc secondaire à l'action des médiateurs de l'anaphylaxie sur les vaisseaux cérébraux plus qu'à l'hypotension artérielle.

Le choc anaphylactique, en l'absence de traitement, peut se compliquer selon le grade d'une défaillance multiviscérale et du décès. La moitié des patients décèderaient probablement

d'une cause d'abord respiratoire (asphyxie) et l'autre moitié en relation avec l'état de choc (48).

4. Prise en charge des réactions anaphylactiques au cours d'une anesthésie

4.1 Thérapeutique

Le traitement du choc anaphylactique est avant tout symptomatique, basé sur les règles de la réanimation initiale des arrêts cardiocirculatoires, afin de rétablir rapidement les fonctions vitales et éviter les complications et les séquelles irréversibles.

Sa rapidité de prise en charge est un facteur pronostique (49).

4.1.1 L'adrénaline

Le vasoconstricteur de choix est l'adrénaline (13). Son utilisation doit être systématique et précoce pour tous les chocs anaphylactiques de grade supérieur ou égal à II.

Elle agit sur les récepteurs β_1 -adrénergiques pour un effet inotrope et chronotrope positifs. Son action conjointe sur les récepteurs β_1 et β_2 -adrénergiques permet une augmentation du contenu cellulaire en AMPc et donc une diminution du relargage des médiateurs de l'inflammation et de l'anaphylaxie. Elle agit également sur les récepteurs α -adrénergiques pour un effet vasoconstricteur et pour une diminution de l'extravasation.

Elle doit être administrée par voie intra-veineuse et sa posologie dépend du grade clinique. Il est recommandé de réaliser des boli de 10 μ g à 20 μ g pour les grades II, de 100 à 200 μ g pour les grades III et de 1 mg dans les cas d'arrêt cardio-circulatoire, à ré-injecter toutes les une à deux minutes en fonction de l'efficacité thérapeutique. Une dose de 5 mg après la deuxième ré-injection dans l'arrêt cardio-circulatoire est proposée. En cas d'absence de voie veineuse, il est conseillé, d'après la conférence d'experts de 2011, d'utiliser la voie intra-trachéale (augmenter les posologies par un facteur 3) ou intra-musculaire (0,25 mg à 0,5 mg

avec des réinjections toutes les 5 minutes) plutôt que la voie sous cutanée. Les dernières recommandations concernant l'arrêt cardiaque chez l'adulte parues dans Resuscitation en 2010 (50) suggèrent plutôt en l'absence de voie veineuse, non plus le recours à la voie intra-trachéale mais à la voie intra-osseuse. En effet, la biodisponibilité plasmatique des médicaments injectés en intra-osseux est identique à celle d'une perfusion intra-veineuse.

Chez l'enfant, pour les réactions de grade II et III, il faut adapter les doses à la réponse hémodynamique en réalisant une titration : une dose de 1 µg/kg peut être suffisante, des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires (5 à 10 µg/kg) avec comme objectif une PAS > 60 mmHg entre 1 et 12 mois, supérieure à 70 + 2 fois l'âge (en années) entre 1 et 10 ans, et supérieure à 90 mmHg au-delà de 10 ans. En cas d'arrêt circulatoire (grade IV), la posologie des boli d'adrénaline recommandée est habituellement de 10 µg/kg en boli itératifs qui peuvent être relayés, comme chez l'adulte, par une perfusion continue débutée à 0,1 µg/kg/min.

Son administration, chez l'enfant comme chez l'adulte, doit être titrée afin d'éviter les effets secondaires toxiques de l'adrénaline comme une poussée hypertensive sévère, des crises convulsives, des ischémies myocardiques par augmentation brutale de la postcharge et de la fréquence cardiaque, des troubles du rythme ventriculaires à type de tachycardie ou fibrillation ventriculaire. Il convient de mettre en place une perfusion d'adrénaline en continu après un deuxième bolus d'adrénaline.

4.1.2 Mesures générales

Il faut arrêter la perfusion du produit suspecté et changer la tubulure en gardant la voie veineuse. Les autres mesures telles que l'aspiration de sang par la voie veineuse et la mise en place d'un garrot ne sont pas validées et potentiellement dangereuses par la perte de temps qu'elles peuvent engendrer (51).

Il faut passer à un environnement sans latex si ce n'était pas déjà le cas.

Le patient doit être repositionné en décubitus dorsal s'il ne l'était pas avec une surélévation des jambes et avec une décompression de la veine cave inférieure pour les femmes enceintes (décubitus latéral gauche).

Il faut diminuer les doses d'agents anesthésiques généraux. En effet, la baisse du débit cardiaque lors du choc anaphylactique augmente leur concentration dans la circulation cérébrale. De plus, leurs effets hémodynamiques aggravent ceux de l'anaphylaxie.

Le geste chirurgical doit être reporté ou simplifié.

Tout patient ayant présenté un choc anaphylactique peut présenter une aggravation secondaire et des complications secondaires au choc ; il doit donc être hospitalisé en réanimation au moins 24 heures suivant la réaction allergique.

4.1.3 Prise en charge des voies aériennes supérieures

La séquence liberté des voies aériennes supérieures/ventilation comprend l'intubation oro-trachéale pour les patients non-intubés qui doit être le plus précoce possible car l'œdème laryngé peut ensuite la rendre impossible. La ventilation doit être en mode manuel afin de vaincre les résistances des voies aériennes avec une FiO₂ à 100% pour pallier l'effet shunt intra-pulmonaire.

Le traitement du bronchospasme est essentiellement un agoniste β₂-adrénergique par voie inhalée. L'ipratropium inhalé est une alternative aux agonistes β₂-adrénergiques.

Les agonistes β₂-adrénergiques peuvent être administrés en intraveineux en cas d'échec de l'administration par inhalation, lorsque le bronchospasme met en jeu le pronostic vital sans collapsus cardiovasculaire et chez les patients asthmatiques. La posologie intraveineuse pour le salbutamol chez l'adulte est de 100-200 µg en bolus puis une perfusion continue de 5 à 25 µg/min, et de 5 µg/kg en bolus puis une perfusion continue de 0,1 à 2 µg/kg/min chez l'enfant. Les bronchospasmes résistant aux agonistes β₂-adrénergiques administrés par voie intraveineuse peuvent être traités par aminophylline, inhibiteurs de phosphodiesterase (5 à 6 mg/kg iv sur 30 minutes puis 0,5mg/kg/h).

A noter qu'en pratique, le bronchospasme sévère chez un patient en collapsus cardiovasculaire se lève souvent après l'injection d'adrénaline intraveineuse.

4.1.4 Expansion volémique

Lors du choc anaphylactique on observe une augmentation de la perméabilité capillaire, avec une extravasation du plasma et une diminution importante de la volémie efficace. La correction de l'hypovolémie doit être systématique et rapide. Il n'existe pas d'étude comparant les différents solutés de remplissage dans le choc anaphylactique du fait de son incidence faible et imprévisible.

L'avantage d'un remplissage par cristalloïdes (sérum salé isotonique et solutés balancés) dans le choc anaphylactique est son faible potentiel allergisant ; son coût est également faible (0,5 euros/ 500mL versus 9 euros/ 500mL pour les colloïdes). L'avantage des solutés de type balancés (Ringer-lactate et Ringer-acétate-malate ou Isofundine essentiellement) est leur contenu en chlore moins important (108mEq/L pour le Ringer lactate et 127mEq/L pour l'Isofundine versus 154mEq/L pour le NaCl 0,9%). L'acidose hyperchlorémique induite classiquement par le NaCl 0,9% par la réduction importante de la différence des ions fortement dissociés ou SID (strong ion difference) est donc diminuée lors de leur utilisation. Les solutés balancés semblent donc être une piste intéressante pour le remplissage mais ils sont chers et les conséquences cliniques directes de l'acidose hyperchlorémique restent à confirmer (52).

L'avantage théorique des colloïdes est leur pouvoir d'expansion volémique qui serait supérieur aux cristalloïdes (entre 1 et 1,4 entre 4 et 6 heures après la perfusion contre 0,22 entre 1 et 3 heures respectivement). Mais l'étude CRYSTMAS (53), prospective, randomisée contrôlée, multicentrique, qui comparait l'efficacité et la toxicité de l'Hydroxyéthylamidon (HEA) versus des cristalloïdes dans le choc septique, ne retrouvait qu'une différence minime des quantités totales perfusées (300mL sur 4 jours) : l'efficacité clinique serait donc comparable et les conséquences sur les œdèmes interstitiels, en particulier pulmonaire, identiques. De plus, les effets secondaires des HEA en particulier rénaux dans le sepsis, même pour les HEA de dernière génération, retrouvés dans l'étude 6S et l'étude CHEST parues à quelques mois d'intervalle ainsi que dans deux méta-analyses (54) (55) (56) (57) , ont contre-indiqué leur utilisation en réanimation et en cas d'insuffisance rénale (Lettre aux professionnels de santé de l'ANSM en novembre 2013) et limité leur quantité de perfusion à 33mL/kg le premier jour et à 20mL/kg/j les jours suivants dans les autres indications. Quant aux autres colloïdes, les colloïdes naturels comme l'albumine peuvent être utilisés pour le

remplissage (58), mais ils sont chers et leur utilisation ne semble pas améliorer la survie (59). Parmi les colloïdes de synthèse autres que les HEA, les gélatines ont une incidence des réactions anaphylactiques supérieure aux HEA et ne sont donc pas recommandées dans le traitement du choc anaphylactique (51).

La proposition actuelle des experts dans le choc anaphylactique, serait de débiter l'expansion volémique par les cristalloïdes, du NaCl 0,9% ou du Ringer-lactate, jusqu'à 50mL/kg et de continuer par des colloïdes comme les HEA à condition qu'il ait été possible d'exclure leur implication dans l'accident allergique (51). Chez l'enfant, le remplissage vasculaire est réalisé avec des cristalloïdes, 20 ml/kg, puis des colloïdes (10 ml/kg) ; une dose cumulée de 60 ml/kg peut être nécessaire.

4.1.5 Traitement des chocs réfractaires

Un arrêt cardiocirculatoire est considéré comme réfractaire au traitement lorsque il persiste après une expansion volémique qui corrige l'hémoconcentration et l'administration d'adrénaline à des doses cumulées supérieures à 10 mg (51).

4.1.5.1 La vasopressine

La vasopressine (ou hormone anti-diurétique) pourrait être un traitement de choix.

Elle est produite par l'hypothalamus et stockée au niveau de la post-hypophyse.

Son mécanisme d'action est lié à sa liaison sur ses récepteurs V1, permettant une vasoconstriction et une mobilisation du sang splanchnique. La vasopressine permettrait également une vasodilatation cérébrale (60).

Des études se sont intéressées initialement à son utilisation dans le choc septique, avec notamment l'étude VASST, qui ne retrouvait pas de diminution de la mortalité des patients les plus graves traités par vasopressine et noradrénaline versus noradrénaline seule, mais qui retrouvait un intérêt probable à son utilisation lors de la phase précoce des chocs septiques les moins graves (61). Concernant son utilisation dans le choc anaphylactique, plusieurs cas cliniques rapportent un bénéfice clinique lors de son administration pour des chocs anaphylactiques réfractaires (62). Une étude récente multicentrique, randomisée, en double

aveugle, menée par Spyros D. en Grèce, a montré une diminution de la mortalité lors de son utilisation dans l'arrêt cardiaque intra hospitalier toutes causes confondues, (à des doses de 20UI par boli) lorsqu'elle était associée à de l'adrénaline et de la méthylprednisolone (63).

4.1.5.2 La terlipressine

La terlipressine (glypressine®), est une hormone de synthèse apparentée à la vasopressine, avec une plus grande activité sur les récepteurs V1. Elle a donc également une action vasoconstrictrice et permet une diminution de la pression portale. Elle est utilisée essentiellement lors des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes et lors du syndrome hépato-rénal des patients cirrhotiques. Malgré quelques cas cliniques en faveur de son utilisation dans le cadre du choc anaphylactique grade IV (64), ses effets dans le cadre de l'urgence sont discutables. En effet, contrairement à la vasopressine, la terlipressine est un précurseur : son métabolite actif, la lysine-vasopressine n'apparaît dans le plasma que 40 à 60 minutes après son administration. Son utilisation dans les chocs anaphylactiques induits chez le rat ne semble pas augmenter la pression artérielle moyenne à la phase initiale (65).

4.1.5.3 Le bleu de Méthylène

L'utilisation du bleu de méthylène est également suggérée. En effet, il inhibe la voie d'action du monoxyde d'azote (NO) en diminuant l'activation de la guanylate cyclase.

Une étude récente chez le rat (66), montre une meilleure restauration hémodynamique et une meilleure prévention de l'ischémie cérébrale lorsque l'adrénaline est associée à du bleu de méthylène que lorsqu'elle est administrée seule.

Mais le rôle du NO dans l'organisme est complexe. Il intervient d'une part dans l'hyporéactivité vasculaire aux catécholamines et la dysfonction d'organe par des effets cellulaires directs (entre autre par l'altération de la respiration mitochondriale). Mais on lui connaît d'autre part des effets bénéfiques, notamment dans le sepsis, en permettant le maintien de la microcirculation. En effet, une étude de phase III avait montré une nette augmentation de la mortalité dans le groupe traité par inhibiteur de NO (L-NNMA, dérivés d'acides aminés dérivés de l'arginine, inhibiteurs non sélectifs des NOS) dans le choc septique (24).

4.1.5.4 Le glucagon

L'inefficacité cardiocirculatoire peut être réfractaire au traitement chez les patients traités par des antagonistes des récepteurs β -adrénergiques. Les experts recommandent alors d'augmenter les doses d'adrénaline et d'initier un traitement par glucagon par bolus de 1 mg intraveineux à renouveler toutes les 5 à 10 minutes puis en perfusion continue (entre 0,3 et 1 mg/h). Les effets secondaires à type de vomissements, hypokaliémie et hyperglycémie doivent être recherchés.

4.1.6 Traitement des hypotensions réfractaires

L'hypotension réfractaire est définie par une PAM inférieure à 60 mmHg malgré des injections répétées d'adrénaline et en présence d'une correction de la volémie confirmée par une échographie cardiaque (51).

Il convient dans ce cas d'évaluer l'atteinte cardiaque et d'initier un traitement par adrénaline ivse ou dobutamine en cas d'insuffisance ventriculaire gauche et par isoprénaline (effet inotrope positif et vasodilatateur pulmonaire), voire de monoxyde d'azote inhalé en cas d'insuffisance ventriculaire droite.

En cas d'hypotension réfractaire sans atteinte cardiaque, l'utilisation d'agoniste de l'angiotensine II (l'angiotensinamide, Hypertensin®), administrée de façon conjointe à la noradrénaline, a été évoquée (67), mais ce médicament est indisponible en France.

4.1.7 Autres thérapeutiques

4.1.7.1 Le sugammadex

Dans le cas particulier de l'allergie au Rocuronium (Esmeron®) ou au Vecuronium, plusieurs cas cliniques rapportent une amélioration clinique avec une restauration de l'hémodynamique après une antagonisation par sugammadex (Bridion®). Cette molécule a l'AMM en France pour la décurarisation des curares stéroïdiens grâce à l'encapsulation de ces derniers (68).

Mais une étude in vitro de basophiles activés par du Rocuronium de patients allergiques ne

retrouve pas de blocage de leur activation après l'ajout de sugammadex, et ce quelle que soit la concentration de ce dernier (69). Une autre étude parue dans *Anesthesia* en 2012 testait in vivo, par des tests cutanés au rocuronium de patients allergiques, l'effet de l'ajout de sugammadex et ne retrouvait aucune amélioration clinique (70). Ces résultats pourraient être expliqués par l'absence d'effet du sugammadex sur l'amorçage et la poursuite de la cascade immunologique qui a lieu lors d'un choc anaphylactique.

De plus, plusieurs cas d'allergies au sugammadex ont été rapportés, raison pour laquelle cette molécule n'est actuellement pas commercialisée aux Etats-Unis (71) (72) (73).

4.1.7.2 Inhibiteur de PAF

Les inhibiteurs de PAF interviennent dans la cascade immunologique du choc anaphylactique : agrégation plaquettaire, activation des polynucléaires neutrophiles, production de diverses molécules pro-inflammatoire et de radicaux libres, bronchoconstriction, vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire, atteinte cardiaque ou encore diminution du flux sanguin cérébral (21) (42) (43) . Ils pourraient donc avoir un intérêt particulier dans le traitement du choc anaphylactique. Des études cliniques à ce sujet sont nécessaires afin d'évaluer cette piste potentiellement intéressante.

4.1.7.3 Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes ne doivent pas être utilisés dans le traitement de la phase aiguë du choc anaphylactique. Ils peuvent l'être en revanche pour leurs effets retardés, afin de prévenir la phase tardive du choc. En effet, ils diminuent le relargage des médiateurs de l'anaphylaxie, augmentent la réponse des récepteurs β -adrénergiques aux agonistes, atténuent la réaction inflammatoire au niveau cellulaire, et diminuent l'expression des IgE.

Les experts proposent l'utilisation d'hydrocortisone 200 mg i.v. puis 100 mg toutes les 6 heures ou de la méthylprednisolone 125 mg i .v. toutes les 6 heures pendant 72 heures (51).

4.1.7.4 Les anti-histaminiques

Comme les glucocorticoïdes, les anti-histaminiques ne doivent pas être utilisés dans le traitement de la phase aiguë du choc anaphylactique. Certains d'entre eux pourraient l'être comme traitement prophylactique de l'évolution tardive du choc.

Les antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine (récepteurs responsables de la majorité des manifestations cliniques) comme le diphenhydramine i.v. en injection lente, auraient un intérêt clinique (74), mais ne sont pas disponibles en France sous forme injectable.

4.1.8 Particularités de la femme enceinte

Chez la femme enceinte, le vasoconstricteur de choix est également l'adrénaline. En effet les nouvelles recommandations des experts publiées en 2011 précisent que, même si l'adrénaline est responsable d'une vasoconstriction de la circulation utérine, le rapport bénéfice/risque est en faveur de son utilisation, selon les mêmes modalités qu'en dehors de la grossesse (51). Il est également possible d'utiliser les solutés de type HEA pour le remplissage vasculaire de la femme enceinte. Il faudra rapidement envisager l'extraction fœtale dès 25 semaines d'aménorrhée par césarienne après 5 minutes d'inefficacité circulatoire malgré une réanimation bien conduite pour améliorer les manœuvres maternelles.

4.2 Diagnostique

4.2.1 Dosages biologiques

Le dosage des médiateurs (tryptase et histamine) est indispensable à l'investigation d'une hypersensibilité immédiate dans laquelle des mastocytes et/ou basophiles sont impliqués par suite de leur dégranulation. Le dosage des IgE spécifiques de l'allergène suspecté permet de préciser la nature IgE médiée du mécanisme.

4.2.1.1 Les médiateurs

4.2.1.1.1 La tryptase

La tryptase, sérine-peptidase neutre, du fait de sa localisation essentiellement mastocytaire, est le principal témoin d'une réaction allergique.

Elle existe sous deux formes : protryptase (α et β) sécrétée en permanence par les mastocytes et β -tryptase mature, stockée dans les granules des mastocytes et libérée par l'activation cellulaire lors des réactions allergiques. C'est la tryptase circulante totale (protryptase et β -tryptase) qui est dosée au laboratoire : il s'agit d'une méthode de dosage automatisée (ImmunoCAP Tryptase, Thermofisher Scientific Diagnostics, Phadia, Sweden) de type sandwich avec lecture en fluorimétrie FEIA (FluoroEnzymoImmunoAssay) (75). Un anticorps monoclonal anti-tryptase (de capture) reconnaît spécifiquement la tryptase de l'échantillon à doser. Le complexe tryptase – anti-tryptase ainsi formé est révélé par un second anticorps monoclonal anti-tryptase (de révélation) marqué à la β -galactosidase. La β -galactosidase va agir sur un substrat, la 4-méthyl-umbelliféryl β -D galactoside, libérer la méthyl-umbellifénone fluorescente qui est alors quantifiée. Sa concentration est directement proportionnelle à la quantité de tryptase contenue dans l'échantillon à tester. La sensibilité d'analyse est de 0,2 $\mu\text{g/L}$ (76).

La valeur de base est très variable selon les individus (de 0,4 à 13,9 $\mu\text{g/L}$) mais stable au cours du temps et non modifiée en cas de rhinite (76). La concentration moyenne retrouvée chez les sujets anesthésiés sans réaction est de $6,0 \pm 2,4 \mu\text{g/L}$ (77). Les laboratoires fixent en général un seuil de positivité entre 11 et 13 $\mu\text{g/L}$, mais du fait de la variation inter-individuelle de la valeur de base, il est plus pertinent de suivre l'évolution de la tryptasémie dans le temps plutôt que d'interpréter la valeur d'un seul dosage (78). Lors d'une réaction anaphylactique per-anesthésique, les concentrations de tryptase totale augmentent dès la dixième minute avec un pic entre 30 minutes et 2 heures, avec une positivité qui peut excéder 6 heures pour les réactions les plus sévères, puis retournent aux valeurs normales de base le lendemain de la réaction pour la majorité des patients (77) (79). Sa demi-vie est d'environ deux heures.

Brown SGA a montré dans son étude chez des patients piqués par des hyménoptères, une meilleure sensibilité diagnostique lorsque la tryptasémie augmentait de 2 $\mu\text{g/L}$ par rapport au

taux de base (73%) versus un dosage isolé avec un seuil à 9 µg/L (55%), avec des spécificités très bonnes dans les deux cas, entre 92 et 98% (80).

On sait également que les valeurs de tryptase sont corrélées à la gravité clinique, avec des seuils supérieurs à 25 µg/L pour les grades III ou IV (78); les critères de positivité doivent donc aussi être modulés en fonction de la gravité de la réaction.

Les principaux faux-positifs sont essentiellement les patients ayant une mastocytose systémique ou une leucémie myéloïde aigue. Même si le dosage initial retrouve une valeur très supérieure à 9 µg/L lors d'une réaction d'histamino-libération non spécifique, dans le cas d'une hémopathie, la tryptase est stable sur 24 heures. Une étude sur des patients asthmatiques retrouverait une synthèse de tryptase par leurs basophiles, qui pourraient donc libérer de la tryptase de façon non spécifique, mais aucune publication n'a confirmé cette hypothèse (81). L'utilisation de tubes fluorés lors des prélèvements peut également être responsable de faux-positifs (82).

Lors d'une histamino-libération non spécifique, le contenu des granules est libéré par un mécanisme indépendant des IgE. C'est la concentration sérique élevée du médicament injecté qui est responsable de la réaction. Les mastocytes étant situés dans les espaces périvasculaires, leur dégranulation est nettement moins soumise à cet effet dose. C'est pourquoi on considère qu'une activation mastocytaire avec la libération de tryptase est due le plus souvent à une réaction immunologique.

4.2.1.1.2 L'histamine

L'histamine est le deuxième médiateur à doser lors d'une suspicion de réaction anaphylactique, témoin de la dégranulation des mastocytes et des basophiles. Le prélèvement doit être réalisé sur un tube EDTA qui bloque la libération spontanée de l'histamine à partir des basophiles en chélatant le calcium. Compte-tenu de la fragilité de l'histamine en sang total, la séparation du plasma doit être faite très rapidement (dans les 2 heures en cas de conservation à température ambiante et dans les 12 heures en cas de conservation à +4°C). La méthode de référence pour le dosage est la RIA (RadioImmunoAssay) mais des techniques ELISA sont actuellement plus répandues.

Le pic est immédiat, la concentration plasmatique augmente à partir de 10 minutes suivant l'injection du médicament, avec un pic d'autant plus élevé que la réaction est sévère ; sa demi-vie est de 15 à 20 minutes mais des concentrations sont encore parfois élevées 2 heures après l'injection de l'allergène (83). Les sujets considérés comme non allergiques ont des concentrations moyennes de $1,7 \pm 0,7$ nmol/L et les sujets anesthésiés de $1,6 \pm 0,6$ nmol/L (84). L'analyse des courbes ROC a montré une sensibilité de 70% et une spécificité de 93% pour un seuil de 18 nmol/L (80). La valeur seuil de positivité retenue afin d'améliorer sa sensibilité est de 9 nmol/L. Lors de réactions allergiques, l'histamine est plus sensible que la tryptase pour les réactions modérées (83). Son dosage, associé à celui de la tryptase, permet donc d'augmenter la sensibilité diagnostique (77). Son dosage permet également, lors d'une symptomatologie évocatrice après injection d'un médicament associée à un dosage de tryptase négatif, de rattacher la réaction à une histaminolibération non spécifique.

Les faux positifs pour les dosages de l'histamine sont limités si le prélèvement est réalisé à l'aide d'un garrot dans des tubes sous vide par ponction veineuse directe. Ils peuvent être liés à une hémolyse par libération de l'histamine à partir des basophiles. L'histamine peut aussi provenir de la dégradation bactérienne de l'histidine.

Deux situations sont responsables des faux négatifs : les femmes enceintes à partir de 2^{ème} trimestre de gestation en raison de la synthèse par le placenta de diamine oxydase (enzyme dégradant l'histamine) (77) et les patients traités par héparine chez qui la diamine oxydase est augmentée proportionnellement à la dose d'héparine reçue (85).

Ce dosage reste recommandé par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation pour le diagnostic des réactions immédiates en anesthésie mais suite à l'évaluation de ce dosage par l'ANAES, cet examen n'est plus inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale.

4.2.1.1.3 Conduite à tenir pour la réalisation du bilan

Les experts (SFAR 2011) recommandent de prélever trois échantillons successifs afin d'établir la cinétique des médiateurs.

Le premier prélèvement sanguin doit être fait le plus tôt possible, dans les 30 minutes suivant la réaction sans retarder les gestes d'urgence et d'autant plus précocement que la réaction est de faible gravité. Il comprend un tube sec pour le dosage de la tryptase et un tube EDTA pour

le dosage de l'histamine, qui doivent être acheminés sans délai au laboratoire à température ambiante.

Le deuxième prélèvement doit être réalisé deux heures après le début des signes et le troisième à distance, au moins 24 heures après la réaction pour le dosage de la tryptase de base.

La cinétique de la tryptase pourra ainsi être établie. Il faut prélever du sang même si les délais optimaux sont dépassés (positivité de la tryptase supérieure à 6 heures pour les grades sévères) et même après un arrêt cardiaque avant l'arrêt de la réanimation car ces dosages ont une valeur médico-légale. En effet, l'étude de D. Laroche parue dans *Anesthesiology* en 2014 retrouve une bonne corrélation des dosages immunologiques même après un collapsus cardiovasculaire sévère ou un arrêt cardiaque secondaire à une réaction allergique (86).

Tous les horaires doivent être notés et communiqués au laboratoire (heure de la réaction, heure des prélèvements) ainsi que l'expression clinique de la réaction pour que l'interprétation des résultats puisse se faire en fonction de la chronologie et de la sévérité de la réaction.

Pour les réactions de grade I, la tryptase est souvent peu augmentée voire pas augmentée du tout. Un résultat négatif n'exclut pas un mécanisme allergique. Une valeur élevée de l'histamine doit être alors prise en considération.

Pour les réactions de grade II, une augmentation de la concentration de tryptase d'au moins 2 µg/L par rapport au taux de base ou un doublement de celui-ci sont retenus comme critères de positivité par les experts.

Pour les réactions de grade III, l'histamine est habituellement supérieure à 9 nmol/L et la tryptase supérieure à 13 µg/L pendant les deux premières heures et jusqu'à 6 heures pour la tryptase, avec un retour à un taux de base à 24 heures.

Pour les grades IV avec arrêt cardiaque, la tryptase est classiquement supérieure à 25 µg/L les premières heures.

Afin de faciliter les prélèvements dans des conditions d'urgence, les experts recommandent une standardisation des prélèvements avec dans chaque bloc des kits dédiés contenant les tubes nécessaires ainsi qu'un protocole de recueil pour l'anesthésiste et une fiche de

renseignements cliniques à envoyer au laboratoire en même temps que les tubes pour permettre l'interprétation des résultats (51). Ceux-ci doivent tenir compte d'un éventuel remplissage pouvant conduire à une sous-estimation des taux obtenus par dosage.

4.2.1.2 Les IgE spécifiques

Le dosage des IgE spécifiques permet d'affirmer l'origine IgE dépendante de la réaction cellulaire lors d'une réaction allergique. Les IgE spécifiques dosées, compte-tenu du contexte clinique, sont ceux des ions ammoniums quaternaires (curares), du thiopental et du latex.

Pour le dosage des IgE spécifiques des curares et du latex, il s'agit d'une méthode de dosage automatisée (ImmunoCAP IgE spécifiques, Thermofisher Scientific Diagnostics, Phadia, Sweden) de type sandwich avec lecture en fluorimétrie FEIA (FluoroEnzymoImmunoAssay). Un allergène d'intérêt (ammonium quaternaire ou latex) couplé à la sépharose contenue dans un « CAP » est reconnu spécifiquement par les IgE spécifiques de cet allergène dans l'échantillon à doser. Le complexe allergène – IgE spécifique ainsi formé est révélé par un anticorps monoclonal anti IgE marqué à la β -galactosidase. La β -galactosidase va agir sur un substrat, la 4-méthyl-umbelliféryl β -D galactoside, libérer la méthyl-umbelliférone fluorescente qui est alors quantifiée. Sa concentration est directement proportionnelle à la quantité d'IgE spécifique contenue dans l'échantillon à tester.

Dans des cas particuliers, en cas de réactions croisées entre curares, on peut avoir recours au dosage radio-immunologique pratiqué dans deux laboratoires en France : il s'agit de coupler le curare suspecté sur un gel de sépharose (technique SAQ-RIA) ou d'agarose (technique PAPPC-RIA) couplé à de la choline, puis de l'incuber avec du sérum du patient ; les IgE du patient se fixent sur la phase solide médicament-sépharose et sont révélées grâce à une incubation avec un anticorps anti IgE humaines marqué à l'iode 125. Ces deux techniques sont celles qui ont les meilleures sensibilités. Une épreuve d'inhibition est ensuite réalisée par le curare suspecté et permet de prouver la spécificité de l'IgE. Les IgE spécifiques antimyorelaxants sont présentes pendant la réaction allergique à des concentrations similaires à celles que l'on retrouve plusieurs semaines après la réaction (87). Il semblerait que le taux d'IgE diminue ensuite au cours des années (88). La présence d'IgE antimyorelaxants sériques

permet d'appuyer l'hypothèse d'une réaction de nature allergique, IgE médiée. En effet, on retrouve une bonne concordance (82,5%) entre les taux d'IgE spécifiques et les tests cutanés (89). Mais la présence d'IgE spécifiques antimyorelaxants ne permet pas d'affirmer la nature allergique du patient si les IgE ne s'accompagnent pas en particulier des signes cliniques classiques après l'administration du curare suspecté (urticaire...). En effet, le taux de personnes sensibilisées aux ammoniums quaternaires de la population générale est beaucoup plus élevé que l'incidence des réactions des patients anesthésiés (90). Le dosage des IgE spécifiques antimyorelaxants ne doit donc pas être réalisé à titre prédictif dans la population générale.

Pour le thiopental la méthode de détection est identique à celle utilisée pour les curares (gel de sépharose). Des faux-positifs sont observés chez les patients porteurs d'IgE spécifiques aux ammoniums quaternaires.

Pour l'allergie au latex, la technique (ImmunoCAP IgE spécifiques, Thermofisher Scientific Diagnostics, Phadia, Sweden) permettant de rechercher les IgE anti-latex a une sensibilité très élevée (92,8%) avec une spécificité qui sera dépendante du terrain du patient (antécédent de spina bifida, enfants mutipérés...), jusqu'à 94,1% (91).

Pour les autres agents anesthésiques que ceux sus-cités, les dosages ne sont pas suffisamment validés pour permettre leur recommandation en routine.

Le dosage des IgE est généralement réalisé au décours immédiat de la réaction allergique. Il peut cependant être réalisé à distance s'il n'a pas été réalisé au moment de la réaction ou si les résultats sont négatifs. En effet, les IgE circulantes peuvent être consommées au moment de la réaction anaphylactique exposant au risque de faux-négatifs.

La mesure des médiateurs et des IgE spécifiques impliqués dans la réaction anaphylactique permet de prouver, lors d'une réaction clinique suspecte, la dégranulation cellulaire IgE médiée. Le diagnostic étiologique repose ensuite sur les tests allergologiques cutanés pratiqués 6 semaines après la réaction.

4.2.2 Tests cutanés

Les tests cutanés sont réalisés dans un but diagnostique exclusivement. Il faut donc que le patient ait présenté une réaction clinique au cours d'une anesthésie pour faire l'objet de tests cutanés. En effet les tests cutanés peuvent être positifs en cas de sensibilisation du patient à certains produits (professions de santé, employés de laboratoires, agents de service, profession manipulant des cosmétiques...) sans qu'il soit allergique à la molécule testée. L'exception concerne la recherche d'une sensibilisation au latex chez les patients allergiques aux fruits (kiwi, châtaigne, avocat, banane, sarrasin), où les tests cutanés seront réalisés à but prédictif.

Ils permettent de mettre en contact l'individu et l'allergène sans réaction généralisée et d'appréhender ainsi les réactions d'hypersensibilité immédiate médiées par les IgE. Les mastocytes cutanés sont mis en contact avec l'allergène et le couplage IgE/allergène libère les médiateurs vasoactifs à l'origine d'une papule d'urticaire.

Ils doivent être réalisés 6 semaines après la suspicion de réaction anaphylactique ; réalisés plus tôt, il existe un risque de faux-négatifs. La performance des tests cutanés diminue également avec le temps : elle est prolongée avec les curares mais décroît à partir du sixième mois pour les antibiotiques.

Ils sont réalisés avec tous les médicaments utilisés par l'anesthésiste (agents anesthésiants, antibiotique) et le chirurgien (latex, colorant, colle, produit de contraste iodé...).

La grossesse, le jeune âge, un traitement par bêtabloquants (sauf en ce qui concerne les β -lactamines), les corticoïdes oraux ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ne constituent pas une contre-indication à la réalisation des tests cutanés. Les antihistaminiques doivent être arrêtés au moins 8 jours avant la réalisation des tests cutanés.

Les tests cutanés doivent être réalisés par un médecin allergologue expérimenté dans un établissement de santé autorisé à pratiquer de l'anesthésie. Ils débutent par des pricks-tests qui sont des piqûres réalisées à travers une goutte d'allergène préalablement déposée sur la peau, avec un risque de réaction systémique presque nul. Si les pricks-tests sont négatifs ou douteux, ils sont suivis par des intradermoréactions (IDR), qui sont des injections sous cutanée de 0,03 à 0,05 mL de la solution commerciale diluée afin d'obtenir une papule

d'injection de 4 mm de diamètre maximum. Ils sont réalisés sur l'avant-bras ou le dos, avec un contrôle à la codéine ou à l'histamine positif si la papule obtenue mesure entre 3 à 8 mm. Le pricks-test est considéré comme positif si le diamètre de la papule (œdème) du médicament testé est supérieur ou égal à la moitié de celle induite par le contrôle; l'IDR est considéré comme positif si la papule double de diamètre par rapport à la papule d'injection, associé à un érythème et un prurit (triade de Lewis). Elle apparaît moins de 5 minutes après le début du test et est maximum entre la 10^e minute pour le pricks-test et la 20^e minute pour l'IDR.

4.2.2.1 Tests cutanés aux curares

Pour les tests cutanés aux curares, les études effectuées chez des patients témoins ont permis de fixer les dilutions pour les pricks-tests. En effet, les pricks-tests réalisés chez des sujets considérés comme non allergiques aux curares sont négatifs sans dilution pour le cisatracrium, le vécuronium, le pancuronium et le rocuronium. Il faut cependant diluer à 1/5^e pour le suxaméthonium et au 1/10^e pour l'atracrium et le mivacurium pour que les pricks-tests soient négatifs chez les sujets témoins (92). Pour les patients ayant présentés une réaction de grade III ou IV, il convient de débiter les pricks-tests à des dilutions plus importantes (1/100^e) (92).

Le résultats des pricks-tests guide le choix de la première concentration testée en IDR : quand les prick-tests sont négatifs, les IDR aux curares sont réalisés avec des dilutions au 1/1000^e de la solution mère en progressant de 10 en 10 jusqu'à la concentration maximale recommandée pour chaque curare. Cette dernière est fixée à partir de patients témoins et correspond à des dilutions au 1/1000^e pour l'atracrium et le mivacurium, au 1/500^e pour le suxaméthonium, au 1/200^e pour le rocuronium, au 1/100^e pour le cisatracrium et au 1/10^e pour le pancuronium et le vécuronium. La concentration maximale recommandée peut être dépassée, en particulier pour la recherche des sensibilités croisées aux autres curares, mais le risque de tests faussement positifs augmente avec un risque de contre-indication par excès.

La sensibilité des pricks-tests et des IDR aux curares est supérieure à 95% (93). Leur valeur prédictive négative, d'après des cas cliniques sur la ré-introduction des curares testés négativement, est également bonne (94) (95).

4.2.2.2 Tests cutanés au latex

Les tests cutanés au latex se font grâce aux pricks tests, avec des solutions commerciales standardisées. La sensibilité pour les pricks tests est excellente, de 90 à 100% ; en cas de résultats négatifs malgré une clinique évocatrice, un prick-test à travers un gant chirurgical de latex peut être proposé mais avec un risque de faux positif (96). Comme pour tous les tests cutanés, il est essentiel que le patient ait présenté une histoire clinique évocatrice lors d'une exposition pour interpréter les tests cutanés : seuls 50 à 60 % des patients sensibilisés au latex seraient symptomatiques (97). Dans le cas particulier de l'existence d'un facteur de risque d'allergie au latex (chirurgies multiples dans l'enfance, allergie alimentaire aux fruits) dépisté lors de la consultation d'anesthésie, il faut évaluer la tolérance du patient au contact du latex avant de pratiquer les tests cutanés de dépistage.

4.2.2.3 Tests cutanés aux antibiotiques

Les tests cutanés aux bêtalactamines sont standardisés (pricks-tests puis IDR si pricks-tests négatifs), avec des tests aux déterminants majeurs (la penicilloyl-polylysine) puis mineurs des pénicillines, ainsi que des tests aux bêtalactamines solubles suspectes. Ils ont une excellente sensibilité (entre 70 et 100%) et une bonne valeur prédictive négative (92) lorsqu'ils sont réalisés 6 semaines après la réaction suspectée. Les tests cutanés se négativent ensuite chez 60 à 100% des patients à cinq ans (98). Ils ont également une très bonne valeur prédictive positive et une bonne spécificité (92).

Après les bêtalactamines, la vancomycine est l'un des antibiotiques les plus fréquemment considérés comme responsables de réactions anaphylactiques en anesthésie et réanimation. Mais la majorité des réactions serait liée au caractère histaminolibérateur non spécifique de la vancomycine, favorisé par une perfusion trop rapide. En effet, une étude chez des volontaires sains retrouvait des tests cutanés à la vancomycine tous positifs ainsi qu'un érythème et un prurit lors de la perfusion de vancomycine, sans corrélation entre la positivité des tests cutanés et la sévérité de la réaction (99).

4.2.2.4 Tests cutanés aux antiseptiques

Concernant la povidone iodée (Bétadine®), les réactions anaphylactiques immédiates sont exceptionnelles, rapportées en cas d'effraction vasculaire ou d'application sur une muqueuse. Un seul cas rapporte une réaction anaphylactique de grade IV après un badigeonnage pré-

opératoire chez un homme de 32 ans (100). Les symptômes cutanés (eczéma...) survenant plus de 48 heures après le contact sont plus fréquents, pouvant atteindre 4% des patients exposés (101). Compte tenu du faible nombre de cas rapportés pour les réactions d'hypersensibilité immédiates, les tests cutanés ne sont pas standardisés, avec en particulier, aucune étude sur le seuil de réactivité chez les volontaires sains.

A noter l'absence d'allergie croisée entre la povidone iodée, les crustacés et le produit de contraste iodé.

Les réactions allergiques à la chlorhexidine sont également très rares (0,05% des accidents anaphylactiques peranesthésiques rapportés en France entre 1999 et 2000). Des réactions cutanées antérieures lors de son utilisation (rash, prurit ou urticaire) doivent être systématiquement recherchées avant l'application du produit et conduire à un bilan allergologique si elles sont retrouvées. Les pricks tests dilués avec la chlorhexidine diluée à 0,5% ont une spécificité proche de 100% (92). Lorsqu'ils sont négatifs, les IDR effectuées doivent être réalisées avec de la chlorexidine diluée à 0,0002% (102). Lorsque l'histoire clinique est évocatrice, que les IgE spécifiques sont positifs, mais que les tests cutanés sont négatifs, il est possible de réaliser un test de provocation en appliquant des concentrations croissantes de chlorexidine sur la peau du patient en milieu hospitalier.

4.2.3 Patch-tests

Les patchs-tests sont réalisés uniquement pour les réactions d'hypersensibilité retardées (dermatite eczématiforme essentiellement), c'est à dire survenant plus de 24 heures après l'anesthésie. Leur lecture est retardée (entre 48 et 96 heures). Les allergènes les plus fréquemment concernés sont les antibiotiques, les produits de contraste iodés et les allergènes de contact (caoutchouc, colorants, anti-septiques...).

4.2.4 Tests cellulaires et Test d'introduction réaliste

4.2.4.1 Tests cellulaires

Des tests cellulaires peuvent être réalisés en complément des tests cutanés si ceux-ci ne permettent pas de conclure. Il s'agit du test d'histaminolibération, du test d'activation des basophiles par cytométrie en flux et du test de libération des leucotriènes leucocytaires, sans supériorité de l'un par rapport aux autres.

Le test d'histaminolibération est basé sur la mise en évidence d'un relargage d'histamine lors du contact in vitro des basophiles du sujet à tester et de l'allergène. L'interprétation de l'examen se fait selon le taux d'histamine libérée en fonction des différentes concentrations du médicament testé (test positif si la libération d'histamine n'est pas proportionnelle à la dose du médicament testé). La sensibilité de ce test pour les curares est d'environ 70% avec une spécificité proche de 100% (89).

Le test d'activation des basophiles par cytométrie en flux est basé sur le même principe que le test d'histaminolibération, mais en utilisant comme moyen de détection, non plus le dosage de l'histamine mais un marqueur d'activation du basophile, le CD63.

Enfin, le test de libération des leucotriènes leucocytaires mesure la libération de leucotriènes par les leucocytes du sujet mis en présence du médicament.

4.2.4.2 Test d'introduction réaliste

Les tests d'introduction réalistes ou tests de ré-introduction peuvent être réalisés si l'histoire clinique est compatible avec une réaction d'hypersensibilité immédiate lorsque les tests cutanés sont négatifs (pour les anesthésiques locaux, les antibiotiques et parfois le latex), ou si les tests cutanés ne sont pas validés (anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS) ou impossibles à réaliser (dermographisme).

Ces tests ne sont bien sûr pas réalisables pour les agents anesthésiants.

La balance bénéfice/risque de ces tests dans les cas de réactions antérieures retardées graves n'est pas en faveur de la réalisation de ces-derniers.

Le test de réintroduction des anesthésiques locaux est réalisé si les tests cutanés sont négatifs ou en l'absence de tests cutanés dans le contexte de l'urgence (estomac plein, salle d'accouchement) : il faut injecter 0,5 à 1mL de la solution d'anesthésique local non dilué et non adrénaline en sous-cutané : le test est négatif si aucune réaction d'hypersensibilité immédiate ne survient pendant les 30 minutes suivant l'injection.

Pour le test de réintroduction au latex, il faut faire porter au patient un gant en latex sur une peau humidifiée pendant 15 minutes. Le test est négatif si aucun signe d'hypersensibilité immédiate ne survient pendant les 30 minutes suivant le port du gant.

Il s'agit donc d'un véritable tryptique, où l'interprétation des tests cutanés est réalisée en fonction de l'histoire clinique et des résultats des dosages biologiques.

Le but de la consultation d'allergologie est donc de confirmer ou d'écarter la responsabilité d'un médicament anesthésiant et de déterminer s'il existe une réactivité croisée avec d'autres médicaments afin de pouvoir établir des recommandations claires et binaires pour les anesthésies futures.

4.3 Responsabilité médicale

L'anesthésiste qui prend en charge le patient présentant un choc anaphylactique a le devoir de mettre tout en œuvre pour établir le diagnostic d'allergie. S'il n'applique pas cette obligation de moyens et que le patient présente de nouveau un choc anaphylactique lors d'une anesthésie ultérieure, sa responsabilité civile, pénale et ordinale est alors engagée.

En effet, la responsabilité civile professionnelle de l'anesthésiste ayant pris en charge le patient lors du premier choc anaphylactique peut être mise en cause pour faute si le patient présente de nouveau un choc anaphylactique lors d'une anesthésie ultérieure et subit des préjudices (arrêt Mercier de la Cour de cassation en date du 20 mai 1936, repris par la loi

Kouchner du 4 mars 2002). L'assureur du médecin si celui-ci exerce à titre libéral, ou celui de l'établissement de santé s'il est salarié, devra alors indemniser le patient pour les préjudices qu'il a subis du fait de sa faute (ou les ayants-droits de ce dernier s'il est décédé).

La responsabilité pénale de l'anesthésiste peut également être mise en cause du fait de sa négligence selon l'article 121-3 du code pénal pour homicide involontaire. La peine maximale peut alors s'étendre à trois ans d'emprisonnement et à 45 000 euros d'amende.

Enfin, la responsabilité ordinale de l'anesthésiste peut être engagée, d'après l'article 32 du code de déontologie médicale, avec des sanctions ordinales variables selon les cas, pouvant aller du blâme à la suspension d'exercice.

5. Prévention du risque allergique

5.1 Primaire

La prévention primaire consiste en l'éviction des allergènes, c'est à dire des médicaments susceptibles d'induire une réaction allergique chez le patient.

Cela est difficile en période péri opératoire pour les agents anesthésiants et les antibiotiques, d'autant plus qu'il n'existe pas de facteur prédictif d'allergie en dehors d'une réaction lors d'une précédente anesthésie. Le dépistage systématique ne doit pas être réalisé, du fait de la faible prévalence des réactions d'hypersensibilité immédiate allergique au cours d'une anesthésie générale et du nombre de patients qui devraient être testés. Il est ensuite important de comprendre que le diagnostic d'allergie repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et des tests cutanés : la réalisation seule des tests cutanés n'a pas de valeur.

L'anesthésie loco-régionale permet l'éviction des agents anesthésiants; les anesthésiques locaux sont une classe pharmaceutique associée à un très faible risque allergique (11 cas recensés en France entre 1995 et 2006 (103)).

L'administration de chaque agent anesthésiant doit être raisonnée, en particulier celle des curares dont les indications sont établies dans la conférence de consensus de la SFAR de 2000 (104).

L'éviction totale est possible pour les matériaux comme le latex. La décision institutionnelle de travailler au bloc opératoire en « latex-free » est une prévention primaire efficace (105).

5.2 Secondaire

5.2.1 Dépistage lors de la consultation d'anesthésie

Les facteurs de risque d'allergie doivent être recherchés lors de la consultation d'anesthésie et conduire à la réalisation d'un bilan allergologique pré-opératoire pour les patients suivants (3).

5.2.1.1 Patients allergiques à un médicament anesthésiant

Les conclusions des bilans allergologiques antérieurs doivent être consignées dans le dossier du patient. Les patients dont le diagnostic d'allergie à un curare a déjà été établi, doivent être adressés en consultation d'allergo-anesthésie. Des tests cutanés pour les curares nouvellement commercialisés seront réalisés.

5.2.1.2 Patients ayant des facteurs de risque d'allergie au latex

Les patients ayant des facteurs de risque d'allergie au latex sont les patients ayant présenté des manifestations cliniques d'allergie lors d'une exposition au latex, les enfants multiopérés, ainsi que les patients ayant présenté des manifestations cliniques à l'ingestion d'avocat, kiwi, banane, châtaigne ou de sarrasin ou lors d'exposition au Ficus benjamina (sensibilisation croisée). Il semblerait que 40 % des patients ayant fait une réaction allergique au bloc opératoire au latex avaient des signes évocateurs préalables (106). L'allergie au latex pour ces patients doit être établie ou écartée grâce à la réalisation des tests cutanés en consultation d'allergo-anesthésie pré-opératoire. En cas d'allergie au latex avérée, il faudra éliminer de la salle la veille de l'intervention tous les dispositifs comportant du latex. Il faudra programmer le patient en début de programme avant que la salle n'ait été contaminée par des particules de latex. Les tuyaux d'alimentation en oxygène et du protoxyde d'azote contiennent du latex : il

faudra donc mettre un filtre antibactérien sur le circuit. A noter que le ballonnet des sondes de type Swan-Ganz est également en latex non substituable.

5.2.1.3 Patients suspects d'allergie

Les patients ayant manifesté des signes cliniques évocateurs d'une allergie lors d'une précédente anesthésie doivent être adressés à la consultation d'allergo-anesthésie en fonction de l'allergène suspecté.

En cas de médicament suspecté non connu

En cas d'antécédent de problème per-anesthésique sans autre précision, l'anesthésiste doit rechercher le protocole anesthésique suspect et le transmettre à l'allergo-anesthésiste; ce dernier testera les médicaments du protocole ancien et le latex ; si le protocole d'anesthésie n'est pas connu il testera tous les curares et le latex.

S'il s'agit d'une intervention en urgence, il faudra appliquer le principe de précaution et exclure le latex, préférer une anesthésie loco-régionale ou une anesthésie sans curare.

En cas de suspicion d'allergie à la pénicilline

Lorsque le patient se dit « allergique » à la pénicilline lors de la consultation d'anesthésie, il doit bénéficier d'un bilan allergologique si la réaction est récente (moins de 2 ans) ou si la réaction antérieure était sévère.

S'il s'agit d'une intervention en urgence, il ne faut pas administrer d'amoxicilline ni de céphalosporines de première génération. Si la réaction était ancienne et non sévère, l'utilisation des céphalosporines de deuxième et troisième génération est possible. Si la réaction était récente, ou sévère, ou s'il s'agissait d'une réaction retardée et sévère, il faut utiliser de la vancomycine.

En cas de suspicion d'allergie au AINS

Lorsque le patient se dit « allergique » aux AINS, il doit bénéficier d'un bilan allergologique. Des tests d'introduction réalistes sous haute surveillance dans un centre spécialisé associé à un service de soins intensifs ou de réanimation seront réalisés.

S'il s'agit d'une intervention en urgence, il ne faut pas administrer d'AINS anti-COX-1 ni d'aspirine; les anti-COX-2 (célécoxib et parécoxib) sont utilisables, ainsi que le paracétamol à des posologies réduites (effet anti-COX-1 du paracétamol à fortes doses).

En cas de suspicion d'allergie au paracétamol

Lorsque le patient se dit « allergique » au paracétamol, il doit bénéficier d'un bilan allergologique. Des tests d'introduction réalistes sous haute surveillance dans un centre spécialisé associé à un service de soins intensifs ou de réanimation seront réalisés.

S'il s'agit d'une intervention en urgence, il ne faut pas utiliser de paracétamol, ni d'AINS ni d'aspirine.

En cas de suspicion d'allergie à la morphine ou à la codéine

Lorsque le patient se dit « allergique » à la morphine ou à la codéine, il doit bénéficier d'un bilan allergologique. Des tests cutanés seront réalisés, même si la majorité des réactions à la morphine sont des réactions d'hypersensibilité immédiate non spécifique.

S'il s'agit d'une intervention en urgence, il ne faut pas réinjecter de morphine ou de codéine, mais tous les autres morphiniques et morphinomimétiques sont utilisables.

En cas de suspicion d'allergie au produit de contraste iodé

Lorsque le patient se dit « allergique » au produit de contraste iodé, il doit bénéficier d'un bilan allergologique. L'anesthésiste doit s'enquérir du produit de contraste utilisé lors de la réaction antérieure du patient et de celui habituellement utilisé dans son établissement. Il doit les prescrire au patient pour pouvoir les tester: lors de la consultation d'allergo-anesthésie, des tests cutanés seront réalisés avec ces différents produits de contraste.

En urgence, il ne faut pas utiliser de produit de contraste iodé si la réaction antérieure était sévère. Si la réaction était modérée il faut utiliser un produit de contraste non ionique et réaliser une prémédication par anti-histaminiques. S'il s'agissait d'une réaction retardée l'utilisation de produit de contraste iodé est possible avec une corticothérapie préalable de 3 jours et une prémédication par anti-histaminiques.

En cas de suspicion d'allergie au gadolinium

Lorsque le patient se dit « allergique » au gadolinium, il doit bénéficier d'un bilan allergologique.

En urgence, il ne faut pas injecter de gadolinium.

En cas de suspicion d'allergie à un anesthésique local

Lorsque le patient se dit « allergique » à un anesthésique local, il doit bénéficier d'un bilan allergologique. Il comportera des tests cutanés et s'ils sont négatifs un test de ré-introduction.

S'il s'agit d'une intervention en urgence, le test de ré-introduction peut être réalisé d'emblée, par l'anesthésiste-réanimateur, en pré-opératoire (voir le chapitre Test d'introduction réaliste).

En cas de suspicion d'allergie aux poissons

Lorsque le patient se dit « allergique » aux poissons, il doit bénéficier d'un bilan allergologique. Des tests cutanés avec de la protamine seront réalisés.

S'il s'agit d'une intervention en urgence, il ne faut pas administrer de protamine.

En cas de suspicion d'allergie à l'œuf ou au soja

Lorsque le patient se dit « allergique » à l'œuf ou au soja, il ne doit pas être adressé en consultation d'allergo-anesthésie. Il n'y a pas de contre-indication au propofol.

En cas de suspicion d'allergie aux fruits de mer

Lorsque le patient se dit « allergique » aux fruits de mer, il ne doit pas être adressé en consultation d'allergo-anesthésie. Il n'y a aucune contre-indication médicamenteuse.

5.2.2 Mesures à prendre après la réaction d'hypersensibilité immédiate

L'objectif de l'anesthésiste qui prend en charge le patient qui présente une réaction d'hypersensibilité immédiate est d'assurer la survie du patient : en traitant de façon symptomatique la réaction dont il est témoin, et en évitant qu'elle ne se reproduise.

Il doit donc confirmer la nature allergique ou non de la réaction d'hypersensibilité immédiate, en réalisant les prélèvements sanguins et en contactant un centre d'allergo-anesthésie spécialisé. En effet, les dernières RFE précisent que les conseils en matière de technique et d'indication anesthésique après un choc anaphylactique ne peuvent émaner que d'anesthésistes-réanimateurs .

Il doit informer le patient de la réaction peranesthésique qu'il vient de présenter et de la nécessité de réaliser un bilan allergologique dans un centre spécialisé.

La remise d'une carte d'allergie provisoire est recommandée (106).

Il faut également déclarer l'accident au centre régional de pharmacovigilance de l'établissement.

5.3 Prémédication

Les antihistaminiques H1 de première génération (hydroxyzine et cetirizine) permettent de diminuer les effets de la fixation de l'histamine sur ses récepteurs périphériques. Ils permettent de diminuer la réactivité cutanée (107), les effets systémiques (108) et le bronchospasme (109), sans qu'il y ait de supériorité d'un antihistaminique anti-H1 par rapport à un autre (110). Mais ils ont des effets secondaires liés à la stimulation d'autres récepteurs, muscariniques, α -adrénergiques et des canaux ioniques transmembranaires avec des rétentions aiguës d'urine, une tachycardie, une hypotension et une bradycardie réflexe, un allongement du QT et des troubles du rythme ventriculaire. Les antihistaminiques de nouvelle génération sont plus spécifiques des récepteurs H1 et permettraient donc de diminuer les effets indésirables, mais aucune étude n'a été réalisée sur leur utilisation en prémédication avant une anesthésie.

Les antihistaminique anti-H2 comme la ranitidine ont une action principalement digestive et bronchodilatatrice, avec des effets secondaires principalement liés à la libération d'histamine qu'ils induisent. Ils modifient donc peu les effets cliniques induits par l'histamine (108). Leur utilisation est réservée à la prémédication des femmes enceintes afin de diminuer l'acidité gastrique en pré-opératoire.

La prémédication par antihistaminique anti-H1 permet donc d'atténuer les effets de l'histamino-libération lors d'une histamino-libération non spécifique. Elle ne permet pas d'éviter les manifestations cliniques des réactions allergiques, liées à l'histamino-libération mais aussi à la cascade immunologique IgE médiée (molécules néoformées à partir de l'acide arachidonique, cytokines pro-inflammatoires et autres médiateurs de l'inflammation) (111).

La prémédication par corticoïdes, en association avec des antihistaminiques a été rapportée pour limiter les effets de l'histamino-libération non spécifique lié au produit de contraste ou au colorant (112). Leurs effets seraient en lien avec la diminution des cellules inflammatoires et de la production des cytokines inflammatoires qu'ils induisent. Cependant il n'existe pas d'étude sur leur effet en pré-médication avant une anesthésie (en dehors de la poursuite d'un traitement de fond de la maladie asthmatique) et leur utilisation dans ce contexte n'est pas recommandée.

6. Conclusion

Le choc anaphylactique d'origine allergique, plus fréquent lorsque l'anesthésie comporte un curare, à fortiori lorsqu'il s'agit de la succinylcholine ou du Rocuronium, doit être évoqué lorsque le patient présente des signes cutanés (érythème, urticaire, angio-œdème), respiratoires (bronchospasme) et/ou cardio-vasculaires (hypotension, tachycardie) dans les minutes suivant l'injection du produit anesthésiant. Rien ne permet à l'anesthésiste de différencier une réaction d'origine allergique d'une histaminolibération non spécifique pour tous les grades supérieurs ou égal à II.

Le traitement de référence des chocs anaphylactiques est l'adrénaline, administrée dès les grades II, avec une posologie adaptée au grade clinique.

Les prélèvements biologiques doivent être réalisés pour tous les grades \geq II à H0, H2 et H24 de la réaction anaphylactique.

Le patient doit être adressé à une consultation d'allergo-anesthésie par l'anesthésiste qui l'a pris en charge, afin que les tests cutanés soient réalisés.

Seul l'anesthésiste spécialisé en allergologie peut interpréter, lors de la consultation d'allergo-anesthésie, le tryptique associant les signes cliniques présentés par le patient, les résultats des prélèvements sanguins et les résultats des tests cutanés. Son analyse permet de conclure à une allergie avec remise d'une carte d'éviction définitive au patient, ou en contraire d'exclure une allergie, permettant d'utiliser les produits initialement mis en cause pour les anesthésies futures.

DEUXIEME PARTIE : Evaluation des pratiques concernant la prise en charge du choc anaphylactique au bloc opératoire au CHU de Bordeaux : étude avant-après la mise en place d'un programme d'amélioration des pratiques

1. Introduction

Le choc anaphylactique lors d'une anesthésie au bloc opératoire est l'une des complications les plus redoutées de l'anesthésiste. En effet, même si son incidence est relativement faible, entre 1/3500 et 1/20000 anesthésies (2), il engage le pronostic vital à court terme du patient avec une mortalité estimée à 4% (1). Sa prise en charge est toujours délicate du fait de son caractère brutal et imprévisible.

Il est donc essentiel de connaître les recommandations concernant sa prise en charge afin de pouvoir les appliquer en situation d'urgence. La qualité de cette prise en charge a des conséquences directes sur le pronostic vital du patient à court et à long terme.

Une consultation d'allergo-anesthésie a été mise en place au sein de l'hôpital Pellegrin du CHU de Bordeaux à partir d'octobre 2008. Un protocole standardisé concernant la prise en charge du choc anaphylactique a été diffusé à l'ensemble des blocs opératoires du CHU de Bordeaux en 2009 dans le but d'uniformiser les pratiques.

Les Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) sur la prévention du risque allergique per-anesthésique ont été réactualisées par la SFAR en 2011. La prise en charge du choc anaphylactique y est détaillée, avec notamment la conduite à tenir thérapeutique (l'adrénaline restant le traitement de référence) et diagnostique (réalisation des prélèvements sanguins et orientation vers une consultation d'allergo-anesthésie).

Le protocole standardisé concernant la prise en charge du choc anaphylactique a alors été modifié et adapté aux dernières recommandations. Il a fait l'objet d'un travail au sein du groupe Qualité et Gestion des risques du CHU de Bordeaux et a été rédigé au format qualité. Il résume la prise en charge du choc anaphylactique avec un rappel des différentes posologies d'adrénaline en fonction du grade clinique et des cas particuliers (femme enceinte notamment). Il précise les conditions de conservation et d'acheminement des tubes de

prélèvements, les coordonnées des laboratoires aux heures non ouvrables en particulier et les coordonnées de la consultation d'allergo-anesthésie du CHU de Bordeaux.

L'objectif de notre étude était d'évaluer le respect des pratiques professionnelles concernant la prise en charge du choc anaphylactique per-opératoire au CHU de Bordeaux, avant puis après la mise en œuvre d'un plan d'amélioration des pratiques professionnelles.

2. Matériels et méthodes

Il s'agissait d'une étude observationnelle, descriptive, monocentrique, de type « avant-après », menée au sein des blocs opératoires du CHU de Bordeaux (hôpital Pellegrin, hôpital Saint-André et hôpital du Haut-lévêque).

Inclusion des patients du groupe « avant »

L'inclusion des patients pour l'évaluation du respect des pratiques professionnelles s'est déroulée du 1^{er} janvier 2012 au 31 décembre 2012.

Plan d'amélioration des pratiques

Un plan d'amélioration des pratiques a été mis en œuvre du premier janvier 2013 au 31 décembre 2013. Ce plan d'amélioration s'est déroulé en plusieurs étapes.

Dans un premier temps, un mail présentant les résultats de l'évaluation des pratiques de l'année 2012 et rappelant les dernières recommandations de la SFAR sur la prise en charge du choc anaphylactique a été diffusé à l'ensemble des anesthésistes du CHU de Bordeaux.

Les anesthésistes n'ayant pas suivi les recommandations de prise en charge des patients inclus en 2012 ont également été contactés afin de les sensibiliser pour les prises en charge futures.

Durant l'année 2013, des cours magistraux ont été organisés pour les internes d'anesthésie-réanimation dans le cadre de la formation initiale du DES, ainsi que pour les infirmiers anesthésistes diplômés d'Etat (IADE) et les élèves IADE.

Une EPU (Enseignement post-universitaire) animée par le Professeur François Sztark, le Professeur Karine Nouette Gaulain et le Professeur Alexandre Ouattara concernant l'allergie

et l'anesthésie a également eu lieu en octobre 2013 afin de sensibiliser les anesthésistes aux nouvelles recommandations.

Après contact avec les cadres de santé responsables des blocs opératoires, nous nous sommes rendus par la suite dans l'ensemble des blocs opératoires des hôpitaux du CHU de Bordeaux afin de vérifier la conformité des kits de prélèvements à utiliser en cas de choc anaphylactique. Ils doivent contenir les tubes pour les 3 prélèvements sanguins à réaliser, la fiche de renseignements cliniques standardisée à envoyer au laboratoire d'immunologie avec les prélèvements sanguins (Document 1), et la fiche standardisée concernant la prise en charge du choc anaphylactique (Document 2). Cette dernière a été rediffusée à l'ensemble des cadres des blocs opératoires afin de permettre son affichage au sein des blocs opératoires ou des Salles de Soins Post-Interventionnelle (SSPI).

Par ailleurs, nous avons établi un lien direct entre le laboratoire d'immunologie et la consultation d'allergo-anesthésie. Le laboratoire d'immunologie a ajouté à sa procédure l'envoi des résultats par fax à la consultation d'allergo-anesthésie pour tous les patients ayant un dosage de tryptase émanant d'un bloc opératoire du CHU de Bordeaux. Un classeur permettant d'archiver ces fax a été mis à la disposition des médecins allergo-anesthésistes au secrétariat d'allergo-anesthésie. Ces-derniers devaient consulter ce classeur et contacter les patients n'ayant pas été adressés par l'anesthésiste à la consultation dans les suites du choc anaphylactique.

Pour finir, nous avons mis en place une notification qui apparaît désormais avec les résultats immunologiques informatisés. Elle indique lorsque les valeurs de tryptases sont en faveur d'une activation mastocytaire et rappelle la nécessité d'adresser le patient à la consultation d'allergo-anesthésie dans un délai de 6 semaines.

Inclusion des patients du groupe « après »

L'inclusion des patients pour l'évaluation de l'impact du plan d'amélioration des pratiques s'est ensuite déroulée du premier janvier 2014 au 31 décembre 2014.

Pour les deux périodes étudiées (2012 et 2014), lorsque la consultation d'allergo-anesthésie n'avait pas été demandée par l'anesthésiste et donc que la suspicion d'allergie n'avait pas été confirmée, le patient était convoqué par nos soins à la consultation après information de l'anesthésiste.

	Entité d'application : CHU DE BORDEAUX Emetteur : Laboratoire d'Immunologie	EN-LAB 097
	DOCUMENT D'ENREGISTREMENT	Ind : 01 Page : 1/1

QUESTIONNAIRE MEDICAL POUR CHOC ANAPHYLACTIQUE

A joindre au prélèvement T0

Patient
étiquette sigma

Service et UG : _____

Médecin à contacter : _____ poste : _____

ATCD allergiques : oui non
A préciser : _____

1- DESCRIPTION CLINIQUE de la réaction

• Date et heure du choc : _____ Date et heure du prélèvement T0 : _____

• Signes cliniques

Cutanés : _____
Muqueux : _____
Gastro-intestinaux : _____
Respiratoires : _____
Cardiovasculaires : _____

• Contexte clinique :

Alimentaire
Piqûre d'hyménoptère
Médicament
Transfusion
Radiologie, imagerie

Anesthésie Heure d'induction : _____

Produit anesthésiques : _____
Hypnotiques : _____ Morphiniques : _____ Curares : _____

Médicaments co-administrés : _____
Antibiotiques : _____ Antalgiques : _____
Produits de remplissage : _____ volume à préciser : _____
Produit de contraste iodé : _____ Autres : _____

Moments d'apparition des signes cliniques :

Avant l'induction Induction Entretien Réveil Retardé

2 -TRAITEMENT de la réaction

• Traitement administré : adrénaline : _____ éphédrine : _____

• Remplissage : _____ Heure : _____

Cristalloïdes HEA Gélatine Albumine Transfusion Autres : _____

Volume administré : _____

• Evolution immédiate

Bonne Réanimation Massage cardiaque externe _____ Décès

Version du 15 juillet 2011 / Pôle Anesthésie-Réanimation, Consultations Allergologie, Laboratoire Immunologie

Document 1. Feuille de renseignements cliniques standardisée à envoyer au laboratoire d'immunologie avec les prélèvements sanguins.



Entité d'application : Blocs opératoires / SSPI
 Emetteur : Pôle anesthésie réanimation (groupe qualité)

IN-PCP-002
 Ind : 01

INSTRUCTION

Page : 1/2

PRISE EN CHARGE D'UN CHOC ANAPHYLACTIQUE

1. Signes cliniques

- GRADE I** Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans angioedème.
GRADE II Atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique (au moins 2 fonctions atteintes).
GRADE III Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique ; collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.
GRADE IV Arrêt circulatoire et / ou respiratoire
- L'absence de tachycardie, de signes cutanés, n'exclut pas le diagnostic.

2. Traitement

- Appel aide urgente, arrêt si possible de l'injection du produit suspecté
- Oxygène pur
- Contrôle rapide des voies aériennes
- Voie veineuse efficace
- Concertation médico-chirurgicale (abstention, simplification, accélération ou arrêt du geste chirurgical)
- ADRENALINE IV par titration, toutes le 1 à 2 min, en fonction du grade (cf. supra)
 - Grade I : pas d'adrénaline
 - Grade II : bolus de 10 à 20 µg
 - Grade III : bolus de 100 à 200 µg
 - Grade IV : arrêt circulatoire
 - massage cardiaque externe
 - ADRENALINE BOLUS de 1 mg toutes les 1 à 2 minutes puis 5 mg à partir de la 3^{ème} injection. Les doses d'adrénaline doivent être augmentées rapidement, relayées par l'adrénaline en perfusion continue : (0,05 à 0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹)
 - mesures habituelles de réanimation d'une inefficacité cardiocirculatoire
- Remplissage vasculaire concomitant : cristalloïdes isotoniques puis HEA (30 mL.kg⁻¹)

La tachycardie ne contre-indique pas l'utilisation d'adrénaline

En pédiatrie dose d'adrénaline :

Dilution = 1 mg d'adrénaline dans 10 ml de sérum physiologique soit 100µg/ml

- pour le grade II : 1 à 5 µg/kg
- pour le grade III / IV : 10 µg/kg,
- perfusion continue : 0,1µg/kg/min

Remplissage vasculaire : cristalloïde 20 à 40 ml/kg puis HEA 10 ml/kg

Date d'application : Avril 2013

Dr Anne Sarrat (14343), Dr Christelle Pellerin (95515), Dr Maryline Bordes-Demolis (95610) d'après recommandation formalisées d'experts SFAR 2010

TABLEAU D'APPROBATION

	POUR LE GROUPE D'ELABORATION	VALIDATION (fonction qualité)	AVIS EXPERT (facultatif)	APPROBATION (responsable d'activité)	
Nom :	Dr M. BORDES / Dr C. PELLERIN	G. LELIEVRE	Dr A. SARRAT	Pr F. SZTARK	C. FAGES
Fonction :	PHAR – SAR 3 Hôpital pédiatrique / Neurochirurgie B	Ingénieur Qualité DQGR	PH – Service d'immunologie	Chef de pôle Anesthésie Réanimation	FF CSS PAR - Pellegrin
Date :		01/03/2013	05/03/13		01/03/2013
Signature :					

Document 2. Fiche standardisée de prise en charge du choc anaphylactique.

 CHU Hôpitaux de Bordeaux	Entité d'application : Blocs opératoires / SSPI Emetteur : Pôle anesthésie réanimation (groupe qualité)	IN-PCP-002 Ind : 01
	INSTRUCTION	
PRISE EN CHARGE D'UN CHOC ANAPHYLACTIQUE		

3. Cas particuliers

BRONCHOSPASME

- **Salbutamol** (Ventoline®) avec chambre d'inhalation
- si résistance au traitement ou si forme d'emblée sévère
 - **Salbutamol IV** en bolus 100 et 200 µg, puis en perfusion continue (5 à 25 µg.min⁻¹)
 - Formes les plus graves : perfusion continue d'adrénaline
 - Les corticoïdes ne représentent pas le traitement de première intention

FEMME ENCEINTE

- **Décubitus latéral gauche**
- **Remplissage vasculaire** : cristalloïdes puis amidons (comme chez une femme non enceinte)
- **Adrénaline d'emblée par titration, toutes les 1 à 2 min, selon le grade de sévérité de la réaction (pas d'éphédrine)**

PATIENT TRAITE PAR β-BLOQUANTS

- Augmenter la posologie d'adrénaline
- Si inefficacité de l'adrénaline : **glucagon** (1 à 2 mg IVD) à renouveler toutes les 5 minutes

COLLAPSUS CARDIOVASCULAIRE REFRACTAIRE A L'ADRENALINE (>10 mg injectés)

- **Noradrénaline®** (0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹)

4. Investigations allergologiques au CHU de Bordeaux

- Prélèvements immédiats : Quoi ? Quand ? Comment ?

Temps 0 : Au moment du choc, dès que possible	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 1 tube EDTA (bouchon violet) : dosage de l'histamine ➤ 1 tube sec (bouchon rouge ou jaune) : dosage de la tryptase, des IgE spécifiques ➤ Joindre le questionnaire « choc anaphylactique référencé qualité »
Temps 1 : + 2 heures après TO	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 1 tube sec (bouchon rouge ou jaune) : dosage de la tryptase
Temps 2 : + 24 heures après TO	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 1 tube sec (bouchon rouge ou jaune) : dosage de la tryptase

Les prélèvements doivent être **apportés** (pas de coursiers) dans une poche + 4°C, le transport rapide s'effectue à température ambiante :

PELLEGRIN	2ème étage du Tripode, PLATEAU TECHNIQUE À RÉPONSE RAPIDE : <ul style="list-style-type: none"> ➤ de 6h30 à 19h30 Accueil de Biologie Centralisé, poste 15546 ➤ de 19h30 à 6h30 Laboratoire de garde, poste 70270
SAINT-ANDRÉ	2ème étage, bât. LABORATOIRE RÉPONSE RAPIDE 24h/24h, poste 95837
HAUT-LÉVÊQUE	Hôpital cardiologique, PLATEAU TECHNIQUE À RÉPONSE RAPIDE, 24h/24h, poste 75710

- NB : ① Noter l'heure exacte et la date de prélèvement sur les tubes
 ② Penser à consigner les renseignements cliniques (questionnaire choc anaphylactique) et la chronologie des faits sur la feuille d'anesthésie

- Tests cutanés secondaires

Quand ? 4 à 6 semaines après

Où ? Unité d'Allergologie Bât PQR Dr Guez, Dr Pellerin, Dr Bordes -Demolis

- Prise de RDV soit au 95 541 soit faxer au 94804 la feuille d'anesthésie, les coordonnées du médecin et du patient, le secrétariat vous contactera
- Document à joindre : résultats des prélèvements biologiques, **feuille d'anesthésie**
- Penser à la Déclaration au centre régional de pharmacovigilance

Document 2. Fiche standardisée de prise en charge du choc anaphylactique (suite).

2.1 Population étudiée

Tous les patients ayant eu un dosage de tryptase au bloc opératoire au décours d'une anesthésie au CHU de Bordeaux ont été inclus. Nous avons pour cela consulté les classeurs du laboratoire d'immunologie faisant l'inventaire de toutes les tryptasémies dosées au laboratoire d'immunologie de l'hôpital Pellegrin du CHU de Bordeaux. Nous avons ensuite sélectionné les tryptasémies dont la demande émanait d'un anesthésiste du CHU de Bordeaux. Le dosage de la tryptasémie dans le cadre de l'anesthésie n'est réalisé qu'en cas de suspicion de réaction allergique. Nous avons ainsi pu inclure tous les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate au décours d'une anesthésie pour lesquels l'anesthésiste avait réalisé ce prélèvement.

Les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité immédiate en dehors du bloc opératoire notamment en réanimation ou lors de l'injection de produit de contraste n'ont pas été inclus. Les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité immédiate au bloc opératoire mais en dehors d'un contexte d'anesthésie n'ont également pas été inclus.

2.2 Recueil de données

Les données étaient recueillies pour chaque patient grâce aux dossiers informatisés, aux dossiers d'anesthésie (consultations d'anesthésie et feuilles de surveillance per-opératoires) et aux feuilles de renseignements cliniques complétées par l'anesthésiste au moment du choc et envoyées au laboratoire d'immunologie avec les prélèvements sanguins initiaux. L'âge, le sexe, les antécédents d'allergie, la présence ou non d'un terrain atopique et la réalisation ou non d'une prémédication par anti-histaminique étaient recherchés. Le protocole d'anesthésie (hypnotiques, analgésiques, curares, antibiotiques), la date et l'heure de l'administration des molécules, le grade de la réaction ainsi que la date et l'heure de son apparition étaient également recherchés. La réalisation des dosages immunologiques (leur nombre, l'heure de leur réalisation et leur résultats), le type de soluté et leur quantité administrée avant ces dosages, le type de traitement entrepris, l'évolution du patient dans les 24 heures suivant la réaction, l'orientation du patient par l'anesthésiste vers une consultation d'allergo-anesthésie

ou non, les résultats des tests cutanés et la conclusion finale d'allergie ou non étaient recueillis.

2.3 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'adéquation des pratiques professionnelles aux dernières RFE. Nous avons retenu comme critères majeurs pour la prise en charge d'une réaction d'hypersensibilité immédiate l'administration d'adrénaline, le grade clinique pour lequel les dosages immunologiques étaient réalisés, la réalisation complète des 3 dosages sanguins immunologiques et la réalisation de la consultation d'allergo-anesthésie à distance.

2.4 Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écartype pour les données répondant à une distribution normale.

Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test paramétrique t de Student lorsqu'elles répondaient à une distribution normale, en dehors de ce cas, elles ont été comparées grâce aux tests de Mann Whitney et Wilcoxon.

Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test du χ^2 .

Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de SigmaStat 3.5.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques générales des patients

Durant la période « avant », du premier janvier 2012 au 31 décembre 2012, 26 patients ont été inclus. Durant la période « après », du premier janvier 2014 au 31 décembre 2014, 24 patients ont été inclus.

Les caractéristiques des patients dans les deux groupes étaient comparables (Tableau 1).

Le nombre d'anesthésies réalisées au CHU de Bordeaux est évalué à 50 000 par an. L'incidence des réactions allergiques per-opératoires a pu alors être estimée à 1/3 800 anesthésies en 2012 et 1/7 100 anesthésies en 2014.

Concernant l'ensemble des patients des années 2012 et 2014 confondues, 48% des patients suspects d'une réaction allergique présentaient une réaction IgE médiée. La mortalité était de 8%. Les curares représentaient 54% des réactions allergiques (Tableau 2).

Le nombre de prélèvements immunologiques réalisés pour des suspicions de réactions allergiques était plus important dans les blocs opératoires de la maternité et d'orthopédie pour les années 2012 et 2014 confondues (Graphique 1).

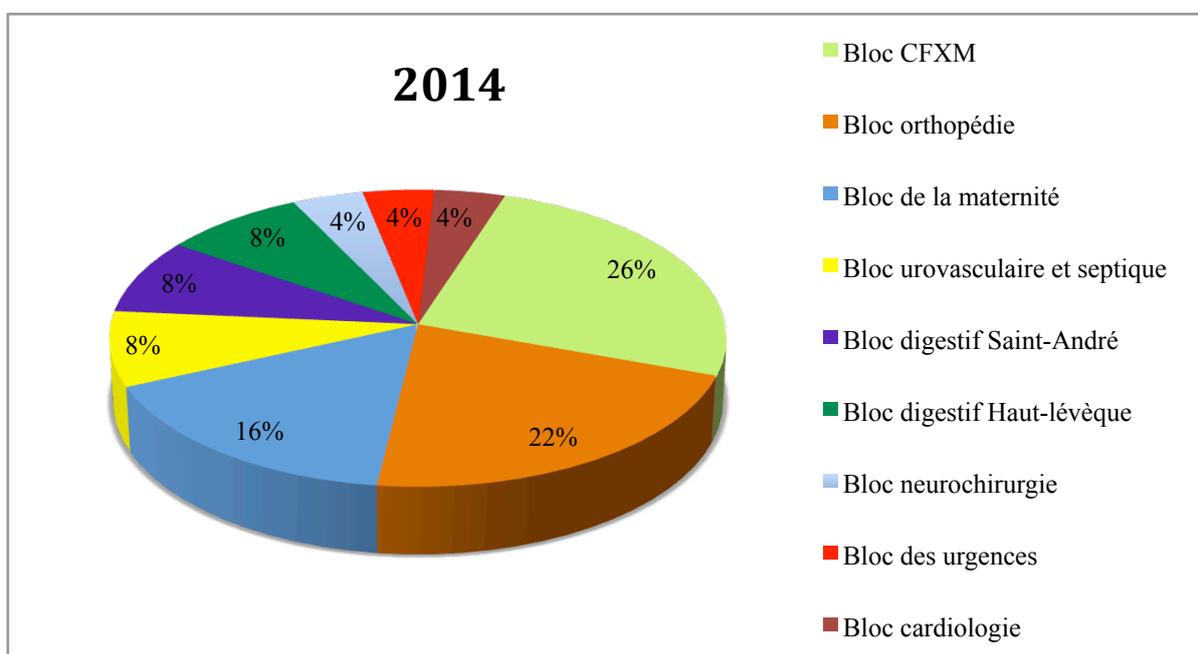
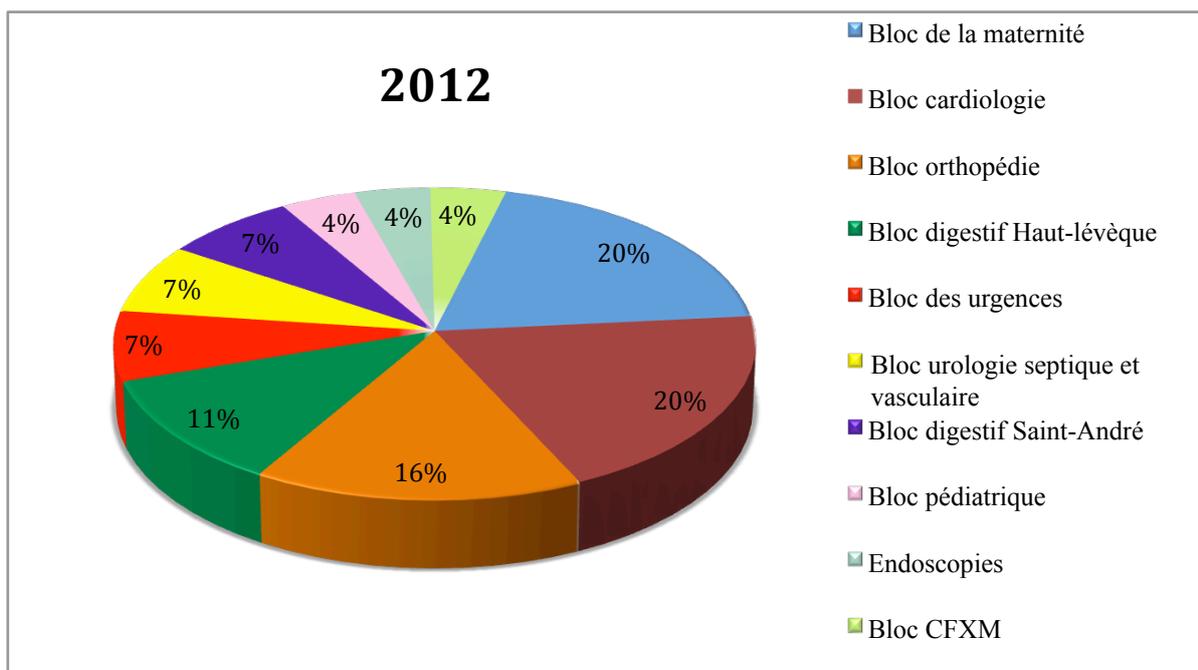
	2012 : « avant »	2014 : « après »	<i>p</i>
	<i>n</i> =26	<i>n</i> =24	
Age (année)	48 ± 4	46 ± 4	0,74
Sexe Homme/Femme	10/16	15/9	0,16
Antécédents d'allergie	3 (11)	9 (37)	0,07
Terrain atopique	6 (23)	4 (16)	0,73
Prémédication par antihistaminique	12 (46)	17 (70)	0,14
Administration d'un curare	20 (77)	18 (75)	0,67
Décès	3 (11)	1 (4)	0,18

Tableau 1. Caractéristiques des deux groupes de patients. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écartype ou en nombre (pourcentage). Parmi les 4 patients décédés, 2 sont décédés dans les suites d'un choc anaphylactique IgE médié probablement lié à la Succinylcholine et 2 sont décédés d'une cause non allergique.

2012 : « avant » *n* = 11 2014 : « après » *n* = 7

<u>Allergie :</u>		
Allergie Atracrium	3	0
Allergie Succinylcholine	1	2
Allergie Cisatracrium	1	0
Allergie Cefazoline	1	2
Allergie Cefuroxime	0	1
Allergie Transfusion	3	0
Allergie Protamine	1	0
Allergie Midazolam	1	0
Allergie Sufentanil	0	1
Allergie Latex	0	1

Tableau 2. Conclusions des consultations d'allergo-anesthésie des deux groupes de patients. Les résultats sont exprimés en nombre.



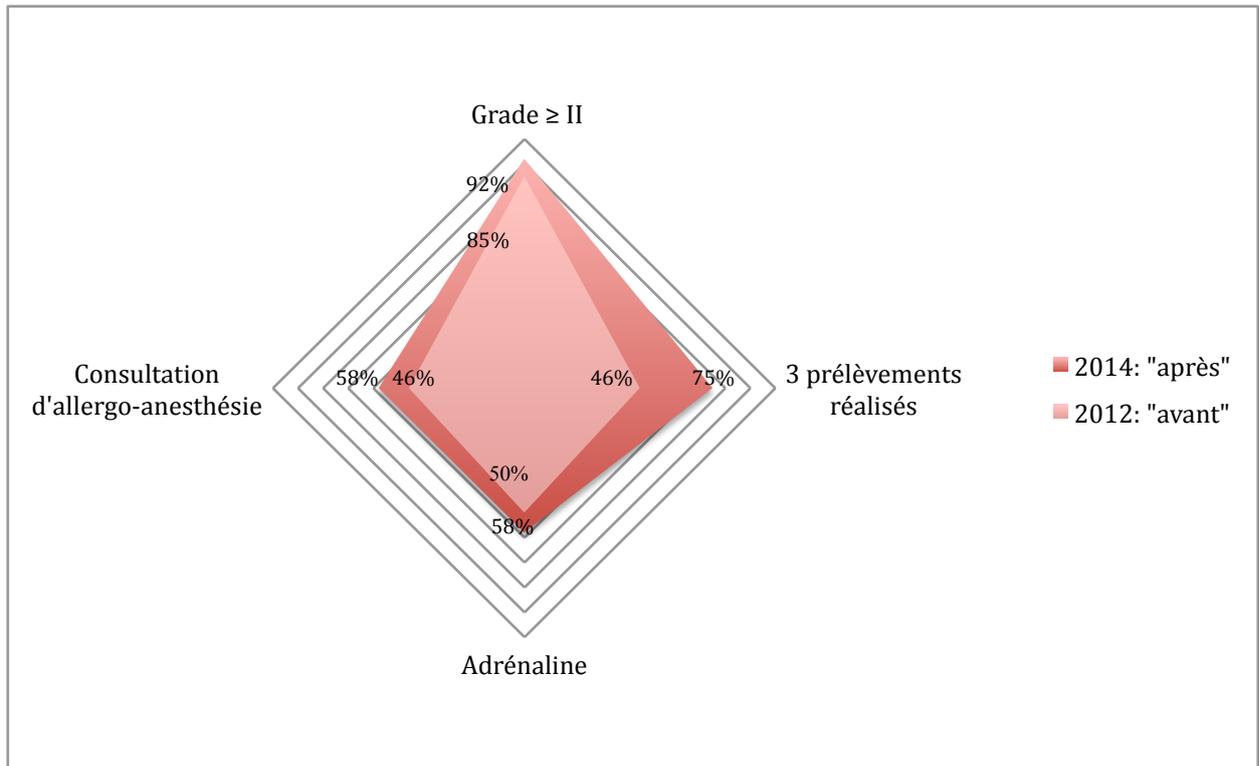
Graphique 1. Répartition des prélèvements de tryptasémie réalisés lors d'une suspicion de réaction anaphylactique dans les différents blocs opératoires du CHU de Bordeaux en 2012 et 2014.

3.2 Critère de jugement principal : adéquation des pratiques professionnelles aux dernières RFE, avant et après le plan d'amélioration des pratiques

Les pratiques recommandées concernant la prise en charge du choc anaphylactique per-opératoire n'étaient pas respectées pour la majorité des patients en 2012. Après le plan d'amélioration des pratiques, nous avons constaté en 2014 une amélioration globale des pratiques concernant tous les critères majeurs de la prise en charge du choc anaphylactique que nous avons définis (Tableau 3) (Graphique 2).

	2012 : « avant » <i>n</i> =26	2014 : « après » <i>n</i> =24	<i>p</i>
Prélèvement pour un grade clinique \geq II	22 (85)	22 (92)	0,67
Réalisation des 3 prélèvements	12 (46)	18 (75)	0,53
Administration d'adrénaline	13 (50)	14 (58)	0,86
Réalisation de la CAA	12 (46)	14 (58)	0,63

Tableau 3. Critères majeurs de la prise en charge d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage). CAA : consultation d'allergo-anesthésie.



Graphique 2. Critères majeurs de la prise en charge d'une réaction d'hypersensibilité immédiate.

3.3 Critères majeurs de la prise en charge d'une réaction d'hypersensibilité immédiate selon le grade clinique

La prise en charge du choc anaphylactique peut parfois être difficile dans le cadre de l'urgence. Nous avons voulu savoir si le respect des pratiques variait en fonction du grade clinique présenté par le patient. Nous avons pour cela évalué les pratiques professionnelles concernant tous les critères majeurs de la prise en charge du choc anaphylactique que nous avons définis pour chaque grade clinique.

L'adrénaline était plus souvent utilisée pour les grade III et IV que pour les grades II. Les prélèvements étaient mieux réalisés et la consultation d'allergo-anesthésie était plus souvent demandée par l'anesthésiste lorsqu'il s'agissait d'un grade II que d'un grade III (Tableau 4) (Tableau 5) (Tableau 6) (Tableau 7).

	2012 : « avant » <i>n=4</i>	2014 : « après » <i>n=2</i>	<i>p</i>
Réalisation des 3 dosages immunologiques	0 (0)	1 (50)	<i>NS</i>
Administration d'adrénaline	0 (0)	0 (0)	<i>NS</i>
Réalisation de la CAA	2 (50)	1 (50)	<i>NS</i>

Tableau 4. Critères majeurs de la prise en charge d'une réaction d'hypersensibilité immédiate pour les grades I. Les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage). CAA : consultation d'allergo-anesthésie.

	2012 : « avant »	2014 : « après »	<i>p</i>
	<i>n=6</i>	<i>n=11</i>	
Réalisation des 3 dosages immunologiques	3 (50)	10 (91)	<i>NS</i>
Administration d'adrénaline	2 (33)	3 (27)	<i>NS</i>
Réalisation de la CAA	3 (50)	7 (64)	<i>NS</i>

Tableau 5. Critères majeurs de la prise en charge d'une réaction d'hypersensibilité immédiate pour les grades II. Les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage). CAA : consultation d'allergo-anesthésie.

	2012 : « avant »	2014 : « après »	<i>p</i>
	<i>n=13</i>	<i>n=10</i>	
Réalisation des 3 dosages immunologiques	7 (54)	6 (60)	<i>NS</i>
Administration d'adrénaline	8 (62)	10 (100)	<i>NS</i>
Réalisation de la CAA	7 (54)	5 (50)	<i>NS</i>

Tableau 6. Critères majeurs de la prise en charge d'une réaction d'hypersensibilité immédiate pour les grades III. Les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage). CAA : consultation d'allergo-anesthésie.

	2012 : « avant »	2014 : « après »	<i>p</i>
	<i>n=3</i>	<i>n=1</i>	
Réalisation des 3 dosages	2 (66)	1 (100)	<i>NS</i>
Administration d'adrénaline	3 (100)	1 (100)	<i>NS</i>
Réalisation de la CAA	0 (0)	1 (100)	<i>NS</i>

Tableau 7. Critères majeurs de la prise en charge d'une réaction d'hypersensibilité immédiate pour les grades IV. Les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage). CAA : consultation d'allergo-anesthésie.

3.4 Recueil des tryptases positives

Nous avons voulu nous intéresser plus précisément aux patients qui avaient un dosage de tryptase positif et qui étaient donc très fortement suspects d'allergie.

En 2012, 8 patients qui avaient un dosage de tryptase positif n'ont pas été adressés à la consultation d'allergo-anesthésie et n'ont donc pas eu de diagnostic formel d'allergie (Tableau 8). Parmi ces 8 patients, 5 ont pu être convoqués par nos soins et ont eu un diagnostic d'allergie avérée avec remise d'une carte d'éviction à vie (Tableau 9). Les 3 patients perdus de vue avaient tous une forte suspicion d'allergie à un curare. En 2014, 1 seul patient avec un dosage de tryptase positif n'a pas été adressé en consultation d'allergo-anesthésie et a été convoqué par la suite par nos soins (Tableau 8).

	2012 : « avant »	2014 : « après »	<i>p</i>
Nombre de tryptases positives	16 (73)	6 (27)	<i>NS</i>
Nombre de tryptases positives vues en CAA	8 (50)	5 (83)	<i>NS</i>
Nombre de tryptases positives non vues en CAA	8 (50)	1 (16)	<i>NS</i>

Tableau 8. Recueil des tryptases positives. Les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage). CAA : Consultation d'allergo-anesthésie.

	2012 : « avant »	2014 : « après »	<i>p</i>
	<i>n=8</i>	<i>n=1</i>	
Patient vu en CAA après rappel par nos soins	5	1	<i>NS</i>
Patient non vu en CAA (perdu de vue)	3	0	<i>NS</i>

Tableau 9. Patients avec un dosage de tryptase positif non adressés en CAA par l'anesthésiste. Les résultats sont exprimés en nombre. CAA : consultation d'allergo-anesthésie. Les 5 patients du groupe « avant » vus en CAA après rappel par nos soins présentaient une allergie à l'Atracrium, une allergie à la Céfazoline, une allergie à la protamine et 2 allergies à la transfusion. Le patient du groupe « après » présentait une allergie à l'Augmentin.

3.5 Capacité du grade clinique, des prélèvements immunologiques et des tests cutanés à prédire une allergie

Nous avons voulu évaluer la capacité du grade clinique, des prélèvements immunologiques et des tests cutanés à prédire une allergie dans notre étude, concernant l'année 2012 et 2014 confondues (Tableau 10) (Tableau 11) (Tableau 12) (Tableau 13). Les patients ayant permis cette analyse étaient les patients qui avaient eu un diagnostic formel d'allergie ou non après une consultation d'allergo-anesthésie.

	Pas d'allergie	Allergie	Total	
Grade I	1	1	2	VPP = 50%
Grade II	5	6	11	VPP = 55%
Grade III	4	11	15	VPP = 73%
Grade IV	0	2	2	VPP = 100%
Total	10	20	30	

Tableau 10. Valeur Prédictive Positive (VPP) des grades cliniques. Les résultats sont exprimés en nombre.

	Pas d'allergie	Allergie	Total	
Tryptase négative	10	4	14	VPN = 71%
Tryptase positive	0	16	16	VPP = 100%
Total	10	20	30	
	Sp = 100%	Se = 80%		

Tableau 11. Sensibilité (Se), Spécificité (Sp), Valeur Prédictive Négative (VPN) et Valeur Prédictive Positive (VPP) du dosage de la tryptase avec un seuil à 11 µg/L. Les résultats sont exprimés en nombre. Les 4 faux négatifs étaient 2 patients dont la valeur de la tryptase était inférieure au seuil de positivité mais dont la cinétique était évocatrice d'une

réaction IgE médiée. Les 2 autres patients avaient une tryptase négative et étaient diagnostiqués allergiques au Latex pour l'un et au Sufentanil pour l'autre.

	Pas d'allergie	Allergie	Total	
Histamine négative	2	5	7	VPN = 29%
Histamine positive	5	12	17	VPP = 71%
Total	7	17	24	
	Sp = 29%	Se = 71%		

Tableau 12. Sensibilité (Se), Spécificité (Sp), Valeur Prédictive Négative (VPN) et Valeur Prédictive Positive (VPP) du dosage de l'histamine avec un seuil à 9 nmol/L. Les résultats sont exprimés en nombre.

	Pas d'allergie	Allergie	Total	
Test cutané négatif	10	2	12	VPN = 83%
Test cutané positif	0	15	15	VPP = 100%
Total	10	17	27	
	Sp = 100%	Se = 88%		

Tableau 13. Sensibilité (Se), Spécificité (Sp), Valeur Prédictive Négative (VPN) et Valeur Prédictive Positive (VPP) des tests cutanés. Les résultats sont exprimés en nombre. Les 2 faux négatifs étaient des patients pour lesquels la clinique et les résultats des dosages de tryptase étaient en faveur d'une réaction IgE médiée mais pour lesquels les tests cutanés étaient négatifs malgré la répétition de ces tests à distance.

3.6 Données des patients de 2012 et 2014

Patient	Age (années)	Homme	Antécédent d'allergie anaphylactique	Prémédication par anti-histaminique	Administration d'un erroré	Délais d'apparition (minutes)	Grade	Décès	Remplissage (mL)	Administration d'adrénaline	Trypsase (IU) (µg/L)	Trypsase H2 (µg/L)	Trypsase (µg/L)	Histamine (pH/L)	IgE positive	Patient adressé en CAA	Patient vu en CAA après rappel par nous	Tests cutanés	Allergie	Médicament en cause	Histamine-libération non spécifique	Autre
1	54	Non	Non	Oui	Oui	55	3	Non	500	Oui	10,3	4,2	4,5	> 450	Non	Oui	Non	Positif	Oui	PENCILLINE	Non	Non
2	44	Non	Non	Non	Oui	1	2	Non	500	Non	76,4	98,1	6,1	61,8	Oui	Oui	Non	Positif	Oui	SUXAMETHONIUM	Non	Non
3	34	Oui	Non	Oui	Oui	10	3	Non	500	Non	2,3	2,5	NR	4,36	Non	Oui	Non	Négatif	Non	0	Oui	Non
4	3	Oui	Non	Non	Oui	300	1	Non	1300	Non	4,9	3	1,1	NR	Non	Non	Non	NR	NC	0	NC	NC
5	63	Oui	Non	Oui	Oui	1	3	Non	500	Non	1,7	NR	NR	NR	Non	Non	Oui	Négatif	Non	0	Oui	Non
6	73	Oui	Non	Oui	Oui	5	2	Non	5000	Oui	218	NR	5,3	NR	Oui	Non	Oui	Positif	Oui	ATRACURIUM	Non	Non
7	36	Non	Non	Non	Oui	1	3	Non	500	Oui	22,3	10,2	< 1	146	Non	Oui	Non	Négatif	Oui	ATRACURIUM REMBENTANIL KETAMINE DIPRIVAN FLACTYL	Non	Non
8	65	Non	Non	Non	Oui	5	2	Non	1500	Non	30,8	17,4	2,7	7,49	Non	Non	Oui	Positif	Oui	CEFAZOLINE	Non	Non
9	46	Non	Non	Non	Oui	15	3	Non	500	Non	17,4	21,7	5,4	> 450	Oui	Oui	Non	Positif	Oui	ATRACURIUM CISATACURIUM	Non	Non
10	75	Oui	Non	Oui	Oui	30	3	Non	2800	Oui	19,6	8,4	1,1	< 4,5	Oui	Non	Oui	NR	Oui	TRANSFUSION	Non	Non
11	31	Non	Non	Oui	Non	40	3	Non	1000	Oui	2,7	3,5	2,8	NR	Non	Oui	Non	Négatif	Non	0	Non	Surveillance anc.A1
12	49	Non	Non	Non	Oui	30	3	Oui	500	Oui	166	119	2	42	Oui	Non	Non	NR	NC	0	NC	NC
13	31	Non	Non	Non	Non	1	1	Non	1000	Non	7,7	8,5	6,8	NR	Non	Non	Non	NR	NC	0	NC	NC
14	76	Non	Non	Non	Non	95	3	Non	500	Oui	6,8	3,5	NR	< 4,5	Non	Non	Non	NR	NC	0	NC	NC
15	71	Oui	Non	Oui	Oui	50	2	Non	750	Oui	19	15	4	NR	Non	Oui	Non	NR	Oui	TRANSFUSION	Non	Non
16	16	Non	Non	Non	Non	10	2	Non	500	Non	1,8	1,5	1,8	27,8	Non	Oui	Non	Négatif	Non	0	Oui	Non
17	40	Non	Non	Oui	Oui	33	3	Non	500	Oui	45,9	52,5	2,2	NR	Oui	Oui	Non	Positif	Oui	SUXAMETHONIUM	Non	Non
18	66	Non	Oui	Non	Non	135	1	Non	500	Non	17,7	15	NR	27,3	Non	Oui	Non	Négatif	Oui	AMOXICILLINE VANCOMYCINE	Non	Non
19	39	Non	Oui	Non	Non	65	1	Non	500	Non	3,8	NR	NR	28,3	Non	Oui	Non	Négatif	Non	0	Oui	Non
20	13	Oui	Non	Oui	Non	90	3	Non	500	Non	27,7	26,6	5,7	7	Non	Oui	Non	Positif	Oui	MIDAZOLAM	Non	Non
21	63	Non	Non	Non	Oui	30	4	Oui	1000	Oui	181	90,7	7,1	> 450	Oui	Non	Non	NR	NC	0	NC	NC
22	78	Oui	Non	Oui	Oui	10	4	Oui	1000	Oui	4,5	NR	NR	< 4,5	Non	Non	Non	NR	NC	0	NC	NC
23	33	Non	Non	Non	Non	30	2	Non	500	Non	6	23,9	NR	< 4,5	Non	Non	Non	NR	NC	0	NC	NC
24	73	Oui	Non	Non	Oui	20	4	Non	2000	Oui	181	238	77,2	> 450	Non	Non	Oui	Positif	Oui	PROTAMINE	Non	Non
25	25	Non	Non	Non	Non	44	3	Non	500	Non	1,9	2,8	NR	< 4,5	Non	Non	Non	NR	NC	0	NC	NC
26	65	Oui	Non	Non	Oui	15	3	Non	500	Oui	14	14,3	4,9	16,9	Non	Non	Oui	NR	Oui	TRANSFUSION	Non	Non

Tableau 14. Données des patients 2012 : « avant ». CAA : Consultation d'allergo-anesthésie, NR : Non réalisé, NC : Non connu.

Patient	Age (années)	Homme	Antécédent d'allergie	Terrain atopique	Prémédication par anti-histaminique	Administration d'un curare	Délais d'apparition (minutes)	Grade	Décès	Remplissage (mL)	Administration d'adrénaline	Trypase H0 (µg/L)	Trypase H2 (µg/L)	Trypase H24 (µg/L)	Histamine (nM/L)	IgE positive	Patient adressé en CAA	Tests cutanés	Allergie
1	56	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	30	3	Non	500	Oui	3,4	3,28	NR	6,1	Non	Non	NR	NC
2	65	Oui	Non	Non	Oui	Oui	20	3	Non	250	Oui	20,2	7,7	2,7	16	Oui	Oui	Positifs	Oui
3	67	Oui	Non	Non	Oui	Oui	1	4	Non	500	Oui	9,2	5,5	<1	19,1	Oui	Oui	Positifs	Oui
4	48	Oui	Non	Non	Non	Oui	10	1	Non	500	Non	3,8	3,9	NR	9,95	Non	Non	NR	NC
5	63	Non	Non	Non	Oui	Oui	1	3	Non	250	Oui	2,4	NR	NR	5,1	Non	Non	NR	NC
6	71	Non	Non	Non	Oui	Oui	1	2	Non	1000	Non	18,3	11	2,6	8	Oui	Oui	Positifs	Oui
7	1	Oui	Non	Non	Non	Oui	30	3	Oui	200	Oui	2,2	NR	NR	NR	Non	Non	NR	NC
8	34	Oui	Non	Non	Non	Non	30	3	Non	500	Oui	3,1	NR	NR	NR	Non	Non	NR	NC
9	56	Non	Non	Non	Oui	Oui	1	2	Non	250	Non	5,5	7,5	NR	NR	Non	Oui	Négatifs	Non
10	53	Non	Oui	Non	Non	Oui	75	2	Non	500	Non	4,4	5,1	4,3	168	Non	Oui	Négatifs	Non
11	55	Oui	Non	Non	Non	Non	55	3	Non	500	Oui	3,5	6,4	4,6	19,5	Non	Oui	Positifs	Oui
12	41	Non	Oui	Non	Oui	Oui	95	2	Non	1000	Non	2,6	1,7	1,4	8	Non	Non	NR	NC
13	33	Oui	Non	Non	Non	Non	15	2	Non	500	Oui	3,7	5,4	2,5	51,9	Non	Oui	Négatifs	Non
14	45	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	10	2	Non	250	Non	7,6	6,7	6,3	8	Non	Non	NR	NC
15	60	Oui	Non	Non	Oui	Oui	60	3	Non	1000	Oui	10,9	11,7	10,1	8	Non	Non	NR	NC
16	43	Non	Non	Oui	Non	Oui	10	3	Non	1000	Oui	4,21	4,08	1,73	22,5	Non	Oui	Négatifs	Non
17	57	Non	Oui	Non	Oui	Non	15	2	Non	800	Non	11,6	18	4,4	89,6	Non	Non	NR	NC
18	23	Oui	Non	Non	Oui	Oui	5	2	Non	250	Oui	4,4	3,5	4,6	8	Non	Oui	Négatifs	Non
19	25	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	120	2	Non	1000	Non	2,4	2,9	1,6	8	Non	Non	NR	NC
20	58	Oui	Oui	Non	Oui	Non	20	3	Non	500	Oui	4,13	4,12	2,93	8	Non	Oui	Positifs	Oui
21	51	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	330	1	Non	1500	Non	4,7	3,75	1,63	7,1	Non	Oui	NR	NC
22	70	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	5	3	Non	1000	Oui	1,34	81,9	2,25	162	Oui	Oui	Positifs	Oui
23	27	Non	Non	Non	Oui	Non	5	2	Non	0	Non	4,8	5,15	2,2	6,1	Non	Oui	NR	NC
24	18	Oui	Non	Oui	Oui	Non	5	2	Non	250	Oui	11,2	3	2,8	125	Non	Oui	Positifs	Oui

Tableau 15. Données des patients 2014 : « après ». CAA : Consultation d'allergo-anesthésie, NR : Non réalisé, NC : Non connu.

4. Discussion

Nous recherchions à évaluer le respect des pratiques professionnelles concernant la prise en charge du choc anaphylactique per-opératoire au CHU de Bordeaux, avant puis après la mise en œuvre d'un plan d'amélioration des pratiques professionnelles. Le plan d'amélioration a permis d'améliorer les pratiques professionnelles entre 2012 et 2014, concernant tous les critères majeurs de la prise en charge que nous avons définis (Tableau 3) (Graphique 2). En 2012, 8 patients très fortement suspects d'allergies ont été perdus de vue, contre 1 seul patient en 2014 (Tableau 9).

Cette étude évalue pour la première fois les différentes étapes de la prise en charge du choc anaphylactique per-opératoire. En effet, une étude récente évaluait la prise en charge du choc anaphylactique mais se s'intéressait qu'à l'utilisation de l'adrénaline pour les grades IV (113).

Elle présente un intérêt en pratique clinique, puisqu'elle intervient directement dans la prise en charge du patient présentant un choc anaphylactique en per-opératoire.

Résultats principaux

Nous avons d'abord constaté que malgré l'actualisation des RFE par la SFAR en 2011, les pratiques recommandées concernant la prise en charge du choc anaphylactique per-opératoire n'étaient pas respectées pour la majorité des patients en 2012 (Tableau 3). Ces résultats sont liés en partie au fait que la prise en charge d'un choc anaphylactique est d'autant plus délicate qu'il s'agit d'un événement rare dans la carrière d'un anesthésiste et grave avec des conditions difficiles de prise en charge liées à l'urgence (1) (2). La particularité dans le cadre de l'anesthésie est la difficulté à évoquer une allergie. En effet, la clinique peut être trompeuse, avec des signes cliniques souvent incomplets, associée aux effets hémodynamiques de l'anesthésie (8). Une réaction d'hypersensibilité de grade I, associée à des manifestations hémodynamiques liées aux produits anesthésiants, est alors difficile à différencier d'un grade II. Cette distinction est pourtant fondamentale puisque la prise en charge qui en découle est radicalement différente : vigilance de l'anesthésiste et surveillance de l'évolution clinique pour la première, et administration d'adrénaline et réalisation

d'investigations à visée diagnostique pour l'autre (3). Après plusieurs entretiens avec des anesthésistes suivant les résultats de l'année 2012, nous avons constaté que la plupart d'entre eux ignorait qu'ils avaient la responsabilité directe d'orienter le patient vers une consultation d'allergo-anesthésie 4 à 6 semaines après la réaction d'hypersensibilité immédiate. Nous avons pu constater par ailleurs que si le patient n'avait pas été adressé à une consultation d'allergo-anesthésie par l'anesthésiste l'ayant pris en charge au moment du choc anaphylactique, il n'était pas revu par la suite en consultation d'allergo-anesthésie. Nous avons également pu constater qu'en l'absence de consultation d'allergo-anesthésie, des conclusions erronées étaient notifiées dans les dossiers médicaux informatisés des patients.

Le plan d'amélioration des pratiques a été réalisé au cours de l'année 2013. L'intérêt de ce plan était de sensibiliser les anesthésistes de l'ensemble des hôpitaux du CHU de Bordeaux toutes spécialités confondues. Il concernait également les internes d'anesthésie ainsi que les IADE et les cadres de santé responsables des blocs opératoires. Il impliquait des spécialistes de l'allergie et de l'allergo-anesthésie. En effet, le Docteur Anne Sarrat, immunologiste au laboratoire d'immunologie de l'hôpital Pellegrin du CHU de Bordeaux, le Docteur Maryline Bordes-Demolis et le Docteur Christelle Pellerin, allergo-anesthésistes de l'hôpital Pellegrin du CHU de Bordeaux, ont accepté de participer au plan d'amélioration des pratiques durant ces 12 mois. Il comportait un volet enseignement mais aussi un plan d'action directement sur le terrain au sein des différents blocs opératoires. Le signalement de tous les patients ayant un dosage de tryptase par le laboratoire d'immunologie à la consultation d'allergo-anesthésie présentait l'avantage d'éviter les patients perdus de vue. Mais cette démarche est discutable car elle ne s'intègre pas dans une démarche de responsabilisation de l'anesthésiste. Les notifications qui apparaissent maintenant avec les résultats immunologiques informatisés, permettent de rappeler à l'anesthésiste la nécessité d'adresser le patient à la consultation d'allergo-anesthésie. Mais ces résultats n'apparaissent que quelques jours après la réalisation des prélèvements et nécessitent que l'anesthésiste qui a pris le patient en charge les consulte.

Nous avons ensuite constaté une amélioration globale des pratiques concernant la prise en charge du choc anaphylactique per-opératoire en 2014 (Tableau 3) (Graphique 2).

Nous avons remarqué une faible augmentation de l'administration de l'adrénaline lors d'une

réaction d'hypersensibilité immédiate entre 2012 et 2014 (Tableau 3) (Graphique 2). En effet, en 2014, l'adrénaline est administrée pour tous les grades III et IV, mais dans seulement 27% des cas pour les grades II (Tableau 5) (Tableau 6) (Tableau 7). La tachycardie présentée par le patient lors du choc anaphylactique est une des causes limitant l'administration de l'adrénaline par les anesthésistes. Cette différence peut également s'expliquer par le recours à d'autres sympatomimétiques comme l'éphédrine et la néosynéphrine, dont l'administration est facile, rapide (seringues pré-remplies) et efficace pour les faibles grades cliniques. Il est cependant important de nuancer l'efficacité de l'éphédrine et de la néosynéphrine lors de leur utilisation pour les faibles grades. En effet, ces dernières permettent une restauration temporaire de l'hémodynamique mais n'ont aucune action sur la cascade inflammatoire de l'anaphylaxie. L'adrénaline est non seulement inotrope positive, chronotrope positive et vasoconstrictrice, mais elle permet aussi de diminuer le relargage des médiateurs de l'anaphylaxie et l'extravasation. Son utilisation, même pour les grades II, est donc recommandée, car elle agit directement sur la cascade inflammatoire de l'anaphylaxie et permet d'éviter que la réaction anaphylactique en cours ne s'aggrave (13).

Nous avons également remarqué une augmentation très modérée du nombre de consultations d'allergo-anesthésie demandées par l'anesthésiste dans les suites d'une réaction d'hypersensibilité immédiate entre 2012 et 2014 (Tableau 3) (Graphique 2). On observe une augmentation des patients prélevés par excès en 2014, au décours de situations très peu évocatrices d'allergie (anesthésiques locaux...) probablement liée à la sensibilisation des anesthésistes durant le plan d'amélioration de 2013 (Tableau 13) (Tableau 14). Ces patients ont eu des prélèvements immunologiques per-opératoires mais n'ont pas été adressés en consultation d'allergo-anesthésie. Si l'on s'intéresse uniquement aux patients dont les dosages de tryptase étaient positifs et donc très fortement suspects d'allergie, on remarque qu'en 2012, 8 patients n'ont pas été adressés à la consultation d'allergo-anesthésie et n'ont donc pas eu de diagnostic formel d'allergie avec un risque potentiellement léthal lors d'une prochaine anesthésie (Tableau 8). Parmi ces 8 patients, 5 ont pu être convoqués par nos soins et ont eu un diagnostic d'allergie avérée : une allergie à l'Atracrium, une allergie à la céfazoline, une allergie à la protamine et 2 allergies à la transfusion (Tableau 9). Les 3 patients perdus de vue avaient tous une forte suspicion d'allergie à un curare. En 2014, 1 seul patient avec un dosage de tryptase positive n'a pas été adressé en consultation d'allergo-anesthésie. Le patient a pu être convoqué par nos soins, et diagnostiqué allergique à l'Augmentin. (Tableau 8). Il existe

donc une nette amélioration concernant les demandes de consultations d'allergo-anesthésie par l'anesthésiste dans les suites d'une réaction d'hypersensibilité immédiate en 2014.

Données épidémiologiques

Nous avons analysé, concernant les données épidémiologiques de l'étude, l'ensemble des patients des années 2012 et 2014 confondues. Dans notre étude, 48% des patients suspects d'une réaction allergique présentaient une réaction IgE médiée, ce qui est proche des estimations nationales (3). On retrouvait au CHU de Bordeaux, une incidence des réactions allergiques per-opératoires entre 1/3 800 et 1/7 100 anesthésies, ce qui est comparable aux incidences retrouvées dans les dernières publications du GERAP en France (4). On ne retrouvait cependant pas de différence significative entre l'incidence des réactions allergiques chez les hommes et chez les femmes, ceci étant probablement lié au manque de puissance de l'étude (Tableau 1).

On retrouvait une mortalité élevée, à 8%, presque le double de la mortalité en France estimée par la pharmacovigilance en 2012 (1). Celle-ci est probablement surestimée, lié à l'absence d'exhaustivité des réactions allergiques comptabilisées. Elle peut également s'expliquer par un biais de sélection des patients opérés au CHU, peut-être plus fragiles que dans la population générale. En effet, une étude récente a retrouvé comme facteur de risque de mortalité des chocs anaphylactiques aux curares le sexe masculin, un traitement par bêtabloquant, mais aussi les antécédents cardio-vasculaires, l'obésité et le caractère urgent de l'intervention (113). Les curares représentaient dans notre étude 54% des réactions allergiques (Tableau 2), ce qui correspond aux résultats estimés en France (1).

Le nombre de prélèvements immunologiques réalisés lors de suspicion de réactions allergiques était plus important dans les blocs opératoires de la maternité et d'orthopédie pour les années 2012 et 2014 confondues (Graphique 1). Ces données correspondent à celles pressenties, liées à une utilisation plus fréquente de la Succinylcholine et du Rocuronium dans les blocs de la maternité lors des inductions en séquence rapide des femmes enceintes. Nous pouvons également supposer que les anesthésistes de ces blocs opératoires étaient plus

sensibilisés à la prise en charge du choc anaphylactique. De façon surprenante, le bloc opératoire des urgences n'a pas réalisé de prélèvements immunologiques plus fréquemment que dans les autres blocs opératoires. Il faut cependant rappeler que le pourcentage exprimé est fonction du nombre total des prélèvements réalisés dans les autres blocs opératoires et n'est pas proportionnel aux nombres d'anesthésies réalisées dans chaque bloc.

Capacité du grade clinique, des prélèvements immunologiques et des tests cutanés à prédire une allergie

Notre étude confirme l'incapacité du grade clinique à prédire seul la nature allergique ou non de la réaction anaphylactique (7), même si sa probabilité augmente avec la gravité clinique : la valeur prédictive positive est de 55% pour les grades II versus 73% pour les grades III. (Tableau 10). Tous les patients présentant un grade clinique supérieur ou égal à II doivent donc faire l'objet d'investigations allergologiques (3).

Les dosages de tryptasémie dans notre étude (Tableau 11) confirment sa très bonne valeur prédictive positive décrite dans la littérature (80). La tryptase présente une faible valeur prédictive négative lorsqu'elle est interprétée uniquement par rapport à une valeur seuil (78), ce qui est également confirmé dans notre étude (VPN à 73%). Une autre hypothèse avancée pour expliquer les faux négatifs serait le remplissage réalisé avant les prélèvements sanguins qui diluerait la tryptasémie. Ces résultats confirment la nécessité de réaliser les 3 dosages sanguins afin de connaître la cinétique de la tryptase. Ils mettent également en avant la difficulté d'interprétation du dosage de la tryptase, qui ne peut donc se faire que dans le cadre d'une consultation d'allergo-anesthésie (3).

Les dosages de l'histamine dans notre étude montrent de façon surprenante une faible valeur prédictive négative de l'histamine (Tableau 12). Ce résultat soulève les difficultés du dosage de l'histamine. Sa demi-vie courte complique la réalisation des prélèvements, réalisés souvent trop tardivement par rapport au pic sérique d'histamine suivant la réaction allergique (83). Sa conservation une fois prélevée est également difficile, avec des faux négatifs liés au temps d'acheminement des tubes au laboratoire. Son dosage est cependant encore recommandé (3). En effet, il permet de confirmer la dégranulation des basophiles lors de réactions allergiques de bas grade au cours desquelles la tryptase n'augmente que très faiblement. Il permet également lors d'une réaction d'hypersensibilité immédiate non IgE médiée, de diagnostiquer une histamino-libération non spécifique à l'origine de la réaction présentée au bloc opératoire par le patient (77). La faible valeur prédictive positive de l'histamine est liée au fait que la libération d'histamine n'est pas spécifique de la réaction allergique puisqu'elle est également positive en cas d'histamino-libération non spécifique.

Les tests cutanés réalisés pour les patients suspects d'allergie, lors de la consultation d'allergo-anesthésie à l'hôpital Pellegrin au CHU de Bordeaux en 2012 et 2014, retrouvaient

une très bonne valeur prédictive positive ainsi qu'une très bonne valeur prédictive négative de ces tests (Tableau 13), ce qui correspond aux données de la littérature (93) (94). Ceci confirme la nécessité d'adresser le patient en consultation d'allergo-anesthésie pour la réalisation de ces derniers.

Notre étude confirme l'incapacité du grade clinique, des dosages immunologiques et des tests cutanés à prédire une allergie lorsqu'ils sont pris séparément. Seul l'anesthésiste spécialisé en allergologie peut interpréter, lors de la consultation d'allergo-anesthésie, le tryptique associant les signes cliniques présentés par le patient, les résultats des prélèvements sanguins et les résultats des tests cutanés, et conclure ou écarter le diagnostic d'allergie (3).

Analyse de la prise en charge en fonction du grade clinique

Les prélèvements semblaient mieux réalisés et la consultation d'allergo-anesthésie était plus souvent demandée par l'anesthésiste lorsqu'il s'agissait d'un grade II que d'un grade III (Tableau 4) (Tableau 5) (Tableau 6) (Tableau 7). Ces résultats pourraient être liés aux difficultés de prise en charge inhérentes aux situations d'urgence.

Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude dont l'effectif est très réduit. Ceci est directement lié au fait qu'il s'agit d'évènements rares. De ce fait, les résultats exposés ne sont pas statistiquement significatifs. Ils ont cependant une signification clinique non négligeable : en effet, après le plan d'amélioration des pratiques, il ne restait plus qu'un patient fortement suspect d'allergie perdu de vue contre 8 patients en 2012 (Tableau 9).

Une autre limite est le critère d'inclusion dans l'étude des patients. Nous avons inclus tous les patients ayant eu un dosage de tryptase au cours d'une anesthésie au bloc opératoire, à partir d'une base de donnée des dosages de tryptase réalisés au laboratoire d'immunologie de l'hôpital Pellegrin du CHU de Bordeaux. Notre étude ne prend donc pas en compte les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate pour lesquels l'anesthésiste n'a pas réalisé d'explorations immunologiques. Nos résultats sous-estiment donc le nombre de patients pour lesquels la prise en charge d'une réaction anaphylactique n'a pas été

respectée. Ceci conforte la légitimité de notre étude avec la mise en place du plan d'amélioration des pratiques durant l'année 2013, et la nécessité de poursuivre ce travail pour les années à venir.

Notre étude a donc permis de soulever le fait que la prise en charge des réactions anaphylactiques per-opératoires au CHU de Bordeaux ne respectait pas les recommandations de la SFAR de 2011 pour la majorité des patients en 2012. Le plan d'amélioration des pratiques mis en place durant l'année 2013 a permis d'améliorer la prise en charge globale des réactions anaphylactiques per-opératoires en 2014, selon les critères majeurs de prise en charge que nous avons définis. La sensibilisation des anesthésistes au sujet de la prise en charge des chocs anaphylactiques doit également se poursuivre à plus long terme.

5. Conclusion

Le choc anaphylactique est une urgence médicale à laquelle tout anesthésiste peut être confronté. Sa présentation clinique peut être trompeuse au cours d'une anesthésie et sa prise en charge est variable selon le grade clinique. La consultation d'allergo-anesthésie doit être systématiquement demandée par l'anesthésiste et permet d'établir le diagnostic d'allergie. Nous avons évalué le respect des pratiques professionnelles concernant la prise en charge du choc anaphylactique per-opératoire au CHU de Bordeaux avant puis après la mise en œuvre d'un plan d'amélioration des pratiques. Nous avons d'abord constaté que les pratiques recommandées n'étaient pas respectées pour la majorité des patients en 2012. Puis, après la mise en œuvre du plan d'amélioration, nous avons observé une amélioration globale des pratiques en 2014. Ces pratiques peuvent cependant encore être optimisées, en poursuivant les mesures mises en place au cours de l'année 2013 et en continuant la sensibilisation des internes d'anesthésie et des anesthésistes à ce sujet.

6. Bibliographie

1. Mertes PM, Petitpain N, Malinovsky J-M, Gillet P. Allergie et curares : évolution de l'épidémiologie (podcast). *Prat En Anesth Réanimation*. 2014 Jun;18(3):158–63.
2. Mertes PM, Volcheck GW. Anaphylaxis to Neuromuscular-blocking Drugs: All Neuromuscular-blocking Drugs Are Not the Same. *Anesthesiology*. 2015 Jan;122(1):5–7.
3. Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar), Société française d'allergologie (SFA). [Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text. Société française d'anesthésie et réanimation. Société française d'allergologie]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2011 Mar;30(3):212–22.
4. Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, Hasdenteufel F, Malinovsky JM, GERAP. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005-2007). *Minerva Anesthesiol*. 2012 Aug;78(8):868–78.
5. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;128(2):366–73.
6. 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 Anesthésie Réanimation*. 2011 Mar;30(3):223–39.
7. Davidson J, Zheng F, Tajima K, Barthel G, Alb I, Tabarna A, et al. Anaphylactic shock decreases cerebral blood flow more than what would be expected from severe arterial hypotension. *Shock Augusta Ga*. 2012 Oct;38(4):429–35.
8. Laxenaire MC, Mertes PM, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth*. 2001 Oct;87(4):549–58.
9. Mertes PM, De Blay F, Dong S. [Allergic risk in anaesthesia]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2013 Mar;42(3):269–79.
10. Watkins J. Adverse reaction to neuromuscular blockers: frequency, investigation, and epidemiology. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1994;102:6–10.
11. 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. 2013 Jun;110(6):981–7.

12. Reddy JI, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, Hannam JA, Fitzharris P, Mitchell SJ. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium. *Anesthesiology*. 2015 Jan;122(1):39–45.

13. Magnan A, Pipet A, Bérard F, Malinovsky J-M, Mertes P-M. [Mechanisms of allergic reactions occurring during anaesthesia]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2011 Mar;30(3):240–5.

14. Gaspard I, Guinépain MT, Laurent J, Bachot N, Kerdine S, Bertoglio J, et al. IL-4 and IFN-gamma mRNA induction in human peripheral lymphocytes specific for beta-lactam antibiotics in immediate or delayed hypersensitivity reactions. *J Clin Immunol*. 2000 Mar;20(2):107–16.

15. Cornejo-Garcia JA, Fernandez TD, Torres MJ, Carballo M, Hernan I, Antunez C, et al. Differential cytokine and transcription factor expression in patients with allergic reactions to drugs. *Allergy*. 2007 Dec;62(12):1429–38.

16. Didier A, Cador D, Bongrand P, Furstoss R, Fourneron P, Senft M, et al. Role of the quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol*. 1987 Apr;79(4):578–84.

17. Antúnez C, Fernández T, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Canto G, et al. IgE antibodies to betalactams: relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response. *Allergy*. 2006 Aug;61(8):940–6.

18. 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*. 2005 Apr;49(4):437–44.

19. Hopkins JE, Naisbitt DJ, Humphreys N, Dearman RJ, Kimber I, Park BK. Exposure of mice to the nitroso metabolite of sulfamethoxazole stimulates interleukin 5 production by CD4+ T-cells. *Toxicology*. 2005 Jan 15;206(2):221–31.

20. Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 2008 Aug 15;112(4):946–56.

21. Mertes PM, Pinaud M. [What are the physiopathological mechanisms? How can severe anaphylactoid reactions be explained]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2002 May;21 Suppl 1:55s – 72s.

22. Garbarg M, Schwartz JC. The histamine H3 receptor: pharmacology and potential therapeutic applications. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 1993;12(2):114–5.

23. Cooper DJ, Thompson CR, Walley KR, Gillis RP, Wolinski-Walley PE, Schellenberg RR. Histamine decreases left ventricular contractility in normal human subjects. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1992 Dec;73(6):2530–7.
24. De Backer D. Inhibition du monoxyde d'azote dans le choc septique. *Réanimation*. 2006 Apr;15(2):145–9.
25. Landry DW, Oliver JA. The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med*. 2001 Aug 23;345(8):588–95.
26. Mitsuhashi H, Saitoh J, Takeuchi H, Hasome N, Horiguchi Y, Shimizu R. Production of nitric oxide in anaphylaxis in rabbits. *Shock Augusta Ga*. 1994 Nov;2(5):381–4.
27. Saitoh J, Mitsuhashi H, Takeuchi H, Hasome N, Shimizu R. In vivo production of nitric oxide in the canine heart in IgE-mediated anaphylaxis. *Shock Augusta Ga*. 1996 Jul;6(1):66–70.
28. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002 Aug;2(4):301–5.
29. Dong S, Acouetey DS, Guéant-Rodriguez R-M, Zmirou-Navier D, Rémen T, Blanca M, et al. Prevalence of IgE against neuromuscular blocking agents in hairdressers and bakers. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;43(11):1256–62.
30. 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*. 2010 Apr;65(4):498–502.
31. 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*. 2011 Jul;66(7):955–60.
32. 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*. 1984 May;60(5):482–4.
33. Kapin MA, Ferguson JL. Hemodynamic and regional circulatory alterations in dog during anaphylactic challenge. *Am J Physiol*. 1985 Aug;249(2 Pt 2):H430–7.
34. Yamaguchi Y, Shibamoto T, Hayashi T, Saeki Y, Tanaka S. Hepatic vascular response to anaphylaxis in isolated canine liver. *Am J Physiol*. 1994 Jul;267(1 Pt 2):R268–74.
35. Assem ES. Anaphylactic reactions affecting the human heart. *Agents Actions*. 1989 Apr;27(1-2):142–5.
36. Petsas AA, Kotler MN. Electrocardiographic changes associated with penicillin

anaphylaxis. *Chest*. 1973 Jul;64(1):66–9.

37. Booth BH, Patterson R. Electrocardiographic changes during human anaphylaxis. *JAMA*. 1970 Jan 26;211(4):627–31.

38. Wagdi P, Mehan VK, Bürgi H, Salzmann C. Acute myocardial infarction after wasp stings in a patient with normal coronary arteries. *Am Heart J*. 1994 Oct;128(4):820–3.

39. Delage C, Mullick FG, Irely NS. Myocardial lesions in anaphylaxis. A histochemical study. *Arch Pathol*. 1973 Mar;95(3):185–9.

40. Druck MN, Johnstone DE, Staniloff H, McLaughlin PR. Coronary artery spasm as a manifestation of anaphylactoid reaction to iodinated contrast material. *Can Med Assoc J*. 1981 Nov 15;125(10):1133–5.

41. Felix SB, Baumann G, Berdel WE. Systemic anaphylaxis--separation of cardiac reactions from respiratory and peripheral vascular events. *Res Exp Med Z Für Gesamte Exp Med Einschl Exp Chir*. 1990;190(4):239–52.

42. Felix SB, Baumann G, Niemczyk M, Ahmad Z, Hashemi T, Berdel WE. Effects of platelet-activating factor on beta- and H2-receptor-mediated increase of myocardial contractile force in isolated perfused guinea pig hearts. *Res Exp Med Z Für Gesamte Exp Med Einschl Exp Chir*. 1991;191(1):1–9.

43. Felix SB, Baumann G, Hashemi T, Niemczyk M, Ahmad Z, Berdel WE. Characterization of cardiovascular events mediated by platelet activating factor during systemic anaphylaxis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990 Jun;15(6):987–97.

44. Correa E, Mink S, Unruh H, Kepron W. Left ventricular contractility is depressed in IgE-mediated anaphylactic shock in dogs. *Am J Physiol*. 1991 Mar;260(3 Pt 2):H744–51.

45. Barthel G, Zheng F, Demoulin B, Davidson J, Montémont C, Gaburro J, et al. Biphasic airway-lung response to anaphylactic shock in Brown Norway rats. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 Oct 1;189(1):47–51.

46. Dewachter P, Jouan-Hureau V, Franck P, Menu P, de Talancé N, Zannad F, et al. Anaphylactic shock: a form of distributive shock without inhibition of oxygen consumption. *Anesthesiology*. 2005 Jul;103(1):40–9.

47. Kounis NG. Hymenoptera stings, anaphylactic shock and the kounis syndrome. *North Am J Med Sci*. 2013 Feb;5(2):159–60.

48. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2000 Aug;30(8):1144–50.

49. Dewachter P, Raëth-Fries I, Jouan-Hureau V, Menu P, Vigneron C, Longrois D, et al.

A comparison of epinephrine only, arginine vasopressin only, and epinephrine followed by arginine vasopressin on the survival rate in a rat model of anaphylactic shock. *Anesthesiology*. 2007 May;106(5):977–83.

50. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2010 Oct;81(10):1219–76.

51. Longrois D, Lejus C, Constant I, Bruyère M, Mertes P-M. [Treatment of hypersensitivity reactions and anaphylactic shock occurring during anaesthesia]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2011 Mar;30(3):312–22.

52. Magder S. Balanced versus unbalanced salt solutions: what difference does it make? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014 Sep;28(3):235–47.

53. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care Lond Engl*. 2012;16(3):R94.

54. 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*. 2012 Jul 12;367(2):124–34.

55. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012 Nov 15;367(20):1901–11.

56. Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2013;346:f839.

57. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013 Feb 20;309(7):678–88.

58. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2247–56.

59. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014 Apr

10;370(15):1412–21.

60. Tsugane S, Suzuki Y, Takayasu M, Shibuya M, Sugita K. Effects of vasopressin on regional cerebral blood flow in dogs. *J Auton Nerv Syst*. 1994 Sep;49 Suppl:S133–6.
61. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008 Feb 28;358(9):877–87.
62. Schummer C, Wirsing M, Schummer W. The pivotal role of vasopressin in refractory anaphylactic shock. *Anesth Analg*. 2008 Aug;107(2):620–4.
63. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Chamos C, Konstantopoulos D, Ntaidou T, Papastylianou A, et al. Vasopressin, steroids, and epinephrine and neurologically favorable survival after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jul 17;310(3):270–9.
64. Rocq N, Favier J-C, Plancade D, Steiner T, Mertes P-M. Successful use of terlipressin in post-cardiac arrest resuscitation after an epinephrine-resistant anaphylactic shock to suxamethonium. *Anesthesiology*. 2007 Jul;107(1):166–7.
65. Dewachter P, Jouan-Hureau V, Lartaud I, Bello G, de Talancé N, Longrois D, et al. Comparison of arginine vasopressin, terlipressin, or epinephrine to correct hypotension in a model of anaphylactic shock in anesthetized brown Norway rats. *Anesthesiology*. 2006 Apr;104(4):734–41.
66. Zheng F, Barthel G, Collange O, Montémont C, Thornton SN, Longrois D, et al. Methylene blue and epinephrine: a synergetic association for anaphylactic shock treatment. *Crit Care Med*. 2013 Jan;41(1):195–204.
67. McKinnon RP, Sinclair CJ. Angiotensinamide in the treatment of probable anaphylaxis to succinylated gelatin (Gelofusine). *Anaesthesia*. 1994 Apr;49(4):309–11.
68. Zhang Y, Beenakker KGM, Butala PM, Lin C-C, Little TDC, Maier AB, et al. Monitoring walking and cycling of middle-aged to older community dwellers using wireless wearable accelerometers. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2012;2012:158–61.
69. Leysen J, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Rocuronium-induced anaphylaxis is probably not mitigated by sugammadex: evidence from an in vitro experiment. *Anaesthesia*. 2011 Jun;66(6):526–7.
70. Clarke RC, Sadleir PHM, Platt PR. The role of sugammadex in the development and modification of an allergic response to rocuronium: evidence from a cutaneous model.

Anaesthesia. 2012 Mar;67(3):266–73.

71. Tsur A, Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia*. 2014 Nov;69(11):1251–7.
72. Menéndez-Ozcoidi L, Ortiz-Gómez JR, Olaguibel-Ribero JM, Salvador-Bravo MJ. Allergy to low dose sugammadex. *Anaesthesia*. 2011 Mar;66(3):217–9.
73. Masse MS, Caimmi D, Demoly P. A delayed reaction to oxaliplatin. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):372–3.
74. Gandhi R, Sharma B, Sood J. Severe anaphylaxis during general anaesthesia in a beta-blocked cardiac patient: considerations. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Apr;52(4):574.
75. Vitte J. Tryptase sérique : le sommet de l'iceberg. *Rev Fr Allergol*. 2011 Apr;51(3):183–5.
76. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani AM, Rasp G, Van der Zwan JK, et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol*. 1994 May;14(3):190–204.
77. Laroche D, Debaene B. [How to relate the observed event to anaphylaxis? Practice of diagnostic investigations]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2011 Mar;30(3):280–93.
78. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol*. 2015 Jan;63(1):18–24.
79. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest*. 1989 May;83(5):1551–5.
80. Brown SGA, Blackman KE, Heddle RJ. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australas EMA*. 2004 Apr;16(2):120–4.
81. Li L, Li Y, Reddel SW, Cherrian M, Friend DS, Stevens RL, et al. Identification of basophilic cells that express mast cell granule proteases in the peripheral blood of asthma, allergy, and drug-reactive patients. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1998 Nov 1;161(9):5079–86.
82. Fisher MM, Baldo BA. Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br J Anaesth*. 1998 Jan;80(1):26–9.
83. Laroche D, Dubois F, Lefrançois C, Vergnaud MC, Gérard JL, Soufarapis H, et al. [Early biological markers of anaphylactoid reactions occurring during anesthesia]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 1992;11(6):613–8.
84. Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase.

Anesthesiology. 1991 Dec;75(6):945–9.

85. Baylin SB, Beaven MA, Krauss RM, Keiser HR. Response of plasma histaminase activity to small doses of heparin in normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest*. 1973 Aug;52(8):1985–93.

86. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinovsky J-M, Mertes PM. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia. *Anesthesiology*. 2014 Aug;121(2):272–9.

87. Guttormsen AB, Johansson SGO, Oman H, Wilhelmsen V, Nopp A. No consumption of IgE antibody in serum during allergic drug anaphylaxis. *Allergy*. 2007 Nov;62(11):1326–30.

88. Didier A, Benzarti M, Senft M, Charpin D, Lagier F, Charpin J, et al. Allergy to suxamethonium: persisting abnormalities in skin tests, specific IgE antibodies and leucocyte histamine release. *Clin Allergy*. 1987 Sep;17(5):385–92.

89. 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*. 1992 Oct;47(5):471–6.

90. Porri F, Lemiere C, Birnbaum J, Guilloux L, Lanteaume A, Didelot R, et al. Prevalence of muscle relaxant sensitivity in a general population: implications for a preoperative screening. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 1999 Jan;29(1):72–5.

91. Hemery M-L, Arnoux B, Rongier M, Barbotte E, Bousquet J, Demoly P. Correlation between former and new assays of latex IgE-specific determination using the K82 and K82 recombinant allergens from the Pharmacia Diagnostics laboratory. *Allergy*. 2005 Jan;60(1):131–2.

92. Lavaud F, Mouton C, Ponvert C. [Skin tests to diagnose hypersensitivity reactions occurring during anaesthesia]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2011 Mar;30(3):264–79.

93. Société française d'anesthésie et de réanimation. [Prevention of perianesthetic allergic risk]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2001 Apr;20(4):f56–69.

94. Louvier N, Chomel A, Collet E, Juniot A, Pillet M. [Allergy investigations after two cases of adverse reactions to a neuromuscular blocking agent and management for subsequent general anaesthesia]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2003 Jan;22(1):54–7.

95. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Pertek J-P, Boudaa C, Mertes P-M. [Value of skin tests for the choice of a neuromuscular blocking agent after an anaphylactic reaction]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2005 May;24(5):543–6.

96. Kelly KJ, Kurup V, Zacharisen M, Resnick A, Fink JN. Skin and serologic testing in the

- diagnosis of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1993 Jun;91(6):1140–5.
97. Liss GM, Sussman GL, Deal K, Brown S, Cividino M, Siu S, et al. Latex allergy: epidemiological study of 1351 hospital workers. *Occup Environ Med.* 1997 May;54(5):335–42.
98. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 May;103(5 Pt 1):918–24.
99. Polk RE, Israel D, Wang J, Venitz J, Miller J, Stotka J. Vancomycin skin tests and prediction of “red man syndrome” in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Oct;37(10):2139–43.
100. Le Pabic F, Sainte-Laudy J, Blanchard N, Moneret-Vautrin DA. First case of anaphylaxis to iodinated povidone. *Allergy.* 2003 Aug;58(8):826–7.
101. Gaudy-Marqueste C, Jouhet C, Castelain M, Brunet P, Berland Y, Grob JJ, et al. Contact allergies in haemodialysis patients: a prospective study of 75 patients. *Allergy.* 2009 Feb;64(2):222–8.
102. Garvey LH, Krøigaard M, Poulsen LK, Skov PS, Mosbech H, Venemalm L, et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Aug;120(2):409–15.
103. Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes P-M, Nicolas J-F, Benoit Y, Didier A, et al. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Jul;18(7):595–601.
104. Indications of neuromuscular blockade in anaesthesia. Short text. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 2000 Sep;19 Suppl 2:352s – 355s.
105. Allmers H, Schmengler J, Skudlik C. Primary prevention of natural rubber latex allergy in the German health care system through education and intervention. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Aug;110(2):318–23.
106. Malinovsky J-M, Lavaud F, Demoly P, Mertes P-M, Plaud B. [Prevention of hypersensitivity reactions occurring during anaesthesia. Choice of agents and anaesthetic techniques]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* 2011 Mar;30(3):305–11.
107. Michel L, De Vos C, Rihoux JP, Burtin C, Benveniste J, Dubertret L. Inhibitory effect of oral cetirizine on in vivo antigen-induced histamine and PAF-acether release and eosinophil recruitment in human skin. *J Allergy Clin Immunol.* 1988 Jul;82(1):101–9.
108. Kaliner M, Shelhamer JH, Ottesen EA. Effects of infused histamine: correlation of plasma histamine levels and symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 1982 Mar;69(3):283–9.

109. Kaliner M, Sigler R, Summers R, Shelhamer JH. Effects of infused histamine: analysis of the effects of H-1 and H-2 histamine receptor antagonists on cardiovascular and pulmonary responses. *J Allergy Clin Immunol*. 1981 Nov;68(5):365–71.
110. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SGA, Simons FER. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*. 2007 Aug;62(8):830–7.
111. Kurek M. [Allergy and hypersensitivity to drugs: anaphylaxis]. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek*. 2003 Jun;14(84):587–92.
112. Raut CP, Hunt KK, Akins JS, Daley MD, Ross MI, Singletary SE, et al. Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis: results of a surgical prospective clinical practice protocol. *Cancer*. 2005 Aug 15;104(4):692–9.
113. Reitter M, Petitpain N, Latache C, Cottin J, Massy N, Demoly P, et al. Fatal anaphylaxis with neuromuscular blocking agents: a risk factor and management analysis. *Allergy*. 2014 Jul;69(7):954–9.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.