



Utilisation de l'adrénaline dans les réactions anaphylactiques : taux de recours selon les intervenants, réponse au traitement et complications

Victoria Leblanc

► To cite this version:

Victoria Leblanc. Utilisation de l'adrénaline dans les réactions anaphylactiques : taux de recours selon les intervenants, réponse au traitement et complications. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01303789

HAL Id: dumas-01303789

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01303789>

Submitted on 18 Apr 2016

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.

ANNÉE 2016

N°

**THÈSE POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

PAR

LEBLANC Victoria

NÉE LE 21/03/1988 À LE HAVRE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 6 JANVIER 2016

Utilisation de l'adrénaline dans les réactions anaphylactiques : taux de recours selon les intervenants, réponse au traitement et complications.

PRÉSIDENT DE JURY : Professeur Benoît VEBER

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Cédric DAMM

MEMBRES DU JURY : Professeur Bertrand DUREUIL

Professeur Vincent COMPERE

Professeur Luc-Marie JOLY

Docteur Yannick MEUNIER

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MÉDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :

Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoît VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre jusqu'au 01/11/15</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHO	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHO	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfano DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie cardio-vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastroentérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Épidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastroentérologie

Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie maxillo faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie digestive
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEURS AGRÉGÉS OU CERTIFIÉS

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie générale et minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques

Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIÉ

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHÉS TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZ	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MÉDECINE GÉNÉRALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS - MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Mr Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Lucille PELLERIN	UFR	Médecine générale
-----------------------------	-----	-------------------

Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale
---------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)

Physiologie (ADEN)

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie informatique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (phar)

Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (phar)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (phar)

Chirurgie expérimentale

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mme Isabelle **TOURNIER** (phar)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de Bois-Guillaume

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Benoît Veber,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je tiens à vous remercier de la bienveillance que vous m'avez témoignée, et je vous prie d'accepter toute ma reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Bertrand Dureuil,

Vous avez accepté de vous intéresser à mon travail et de l'évaluer., pour cela ainsi que pour votre engagement dans notre formation, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Vincent Compère,

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse. Merci pour la qualité de ton enseignement et pour ta disponibilité.

Je te prie d'accepter mes plus sincères et respectueux remerciements.

À Monsieur le Professeur Luc-Marie Joly,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Je tiens à vous exprimer ma gratitude et mes sentiments les plus respectueux.

À Monsieur le Docteur Yannick Meunier,

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse. Merci pour ton aide inestimable et tes précieux conseils, ainsi que pour ton accueil chaleureux en consultation d'allergo-anesthésie. Je te prie d'accepter mes plus sincères et respectueux remerciements.

À Monsieur le Docteur Cédric Damm,

Pour avoir accepté de diriger ce travail. Ce fut un plaisir de travailler avec toi. Merci pour tout le temps que tu m'as consacré, pour tes remarques si judicieuses, pour ta patience et ta confiance. Je te prie d'accepter mes plus sincères et respectueux remerciements.

A mes parents qui sont toujours là pour moi et à qui je dois tout. Les mots me manquent pour vous exprimer à quel point je vous aime.

Maman : je t'admire tellement, tu es forte, intelligente, belle, déterminée : tu es un vrai modèle pour moi.

Papa : tu es un père exceptionnel : patient, inventif, si gentil et attentif, un papa de rêve !

Je ne vous remercierais jamais assez de tout ce que vous avez fait pour moi. Vous m'avez tout donné, vous m'avez tout appris et vous m'avez toujours soutenue.

Je suis si fière et heureuse d'être votre fille, je vous aime plus que tout au monde.

A Hubert, mon adorable et brillant petit frère : je suis tellement fière de la personne que tu es devenue et je suis admirative de ta réussite (mais tu resteras toujours mon bébé !).

A Andrée, mon autre modèle : tu es lumineuse, pétillante, pleine d'esprit. Il me suffit de penser à toi pour me sentir pleine d'énergie.

A ma Nounou : pour ta gentillesse, ton écoute et ton souci des autres, et parce que tu es toujours là pour moi.

A Diana : Ты блестящая - яркая, смелая - трудолюбивая, решительная и невероятно талантливая. Желанная в нашей семье

A mon grand-père : j'aurais tellement aimé que tu sois là aujourd'hui. Tu me manques énormément. Je pense à toi tout le temps.

A Mémé : Tu es toujours avec nous, je ne t'oublie pas.

A Nolwenn et Rebecca : Que de chemin parcouru depuis la 4^e ! De l'Espagne à l'Inde, en passant par l'Angleterre et les Etats-Unis, galères, délires, fou-rires; j'ai tellement de souvenirs de nos 15 ans d'amitié. Je vous aime et vous me manquez énormément.

A mon oncle Patrick, dont je suis si admirative du dynamisme, de la réussite et du courage.

A Fanny, pour ton énergie contagieuse, la soirée scrapbooking de thèse en réa chir et pour m'avoir aidée quand ça a été mon tour.

To Vivian and Neil, I am so happy to share this special day with you !

A toute ma famille ainsi qu'à ceux que j'aime et qui se reconnaîtront : Simone, la famille Lenay, la famille Cormont, Marie-Charlotte, Chantal, Géraldine, Philippe, Annie, Patrick, Michel, Valérie, Thierry, Françoise, Christian, Olga, Sonia, Darina, Noëlle, Laurent, Christine, Elise et mon parrain David.

A mes co-internes : Lucile, Juliette, Lydian, Antoine, Arlette, Jordan, Céline, Anne, Geoffrey, Hélène, Julien et Edouard, pour tous les bons moments passés en stage.

A Nancy tout particulièrement : je te dois beaucoup ces dernières semaines. A Vanessa qui m'a permis de choisir mon sujet de mémoire !

A tous ceux des plus vieux qui m'ont donné plein de conseils et qui m'ont si gentiment ménagé du temps pour travailler.

Aux médecins du Belvédère : Audrey, Anne-Sophie, Samuel, à l'équipe du bloc d'ambulatoire, à Amandine, Cynthia, Béa et Morgane et aux infirmières et aides-soignantes du service qui m'ont fait passer d'excellents moments ces dernières semaines, alors que j'étais complètement stressée par cette thèse.

Aux réanimateurs du Havre qui les premiers m'ont donné envie de faire de ce métier.

A Jalal, Alina et Chloé qui m'ont appris tellement de choses pendant 2 semestres.

Aux IADE et aux équipes médicales et paramédicales du CHU, du Havre et de Dieppe avec qui j'ai tant de plaisir à travailler et à apprendre. Aux secrétaires médicales qui ont été adorables et qui m'ont vraiment aidée, que ce soit pendant la rédaction de cette thèse mais aussi lors de mes débuts en consultation (Sylvie, Claudine, Axelle...)

Je remercie également le Docteur Véronique Merle, le Docteur Nathalie Massy, le Docteur Hervé Daubert, et le docteur Phillipe Cepitelli pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée et sans qui je n'aurais pu réaliser ce travail.

A Maxime. Pour ton esprit et ta justesse. Quel bonheur et quelle chance d'avoir trouvé mon âme-sœur. Je suis si bien à tes côtés.

Je t'aime et je veux passer le reste de ma vie avec toi.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFSSAPS - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

EAACI - Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique

ERC - European Resuscitation Council

GERAP - Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Per-anesthésiques

HAS - Haute Autorité de Santé

ICON - International Consensus On Anaphylaxis

IG - Immunoglobuline

IM - Intramusculaire

IV - Intraveineux

NO - Monoxyde d'azote

NORA - Network Of Severe Allergic Reaction

PAF - Platelet activating factor

PAM - Pression artérielle moyenne

PGD2 - Prostaglandine D2

SFAR - Société Française d'Anesthésie Réanimation

USI - Unité de soins intensifs

UVIH - Urgences vitales intra-hospitalières

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	18
REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	19
I. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RÉACTION ANAPHYLACTIQUE.....	19
A. Nomenclature et définitions.....	19
B. Physiopathologie.....	20
1) Hypersensibilité allergique et non allergique.....	20
2) Cellules et médiateurs impliqués.....	21
3) Physiopathologie des signes cliniques observés.....	23
4) Choc anaphylactique.....	24
II. PRISE EN CHARGE IMMÉDIATE D'UNE RÉACTION ANAPHYLACTIQUE.....	25
A. Diagnostic de gravité.....	25
B. Prise en charge thérapeutique.....	26
1) Objectifs de traitement.....	27
2) Mesures générales.....	27
3) Adrénaline.....	27
4) Expansion volémique.....	29
5) Traitements adjuvants.....	29
6) Situations particulières.....	30
7) Choc réfractaire à l'adrénaline.....	31
III. PRISE EN CHARGE SECONDAIRE.....	33
A. Surveillance et réaction biphasique.....	33
B. Diagnostic de la réaction d'hypersensibilité.....	33
1) Bilan biologique.....	33
2) Consultation d'allergologie.....	35
C. Pharmacovigilance.....	35
D. Prescription de dispositif auto-injectable et éducation du patient.....	36
IV. ÉPIDÉMIOLOGIE ET DONNÉES SUR LES PRATIQUES ACTUELLES.....	37
A. Données générales.....	37
B. Épidémiologie hors contexte per-anesthésique.....	37
C. Épidémiologie en contexte per-anesthésique.....	38
D. Recours à l'adrénaline.....	38
E. Complications liées à l'utilisation d'adrénaline.....	38
ÉTUDE SUR LA PRISE EN CHARGE DES RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES.....	40
I. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	40
A. Type d'étude, population et critères d'inclusion.....	40
B. Recueil des données.....	40
C. Données recueillies.....	41
D. Analyse statistique.....	44

II. RÉSULTATS.....	45
A. Données générales et incidence des réactions anaphylactiques.....	45
1) Données générales.....	45
2) Incidence des réactions anaphylactiques per-anesthésiques au CHU de rouen	47
3) Incidence des réactions anaphylactiques hospitalières hors contexte per-anesthésique au CHU de rouen.....	47
4) Décès.....	48
B. Réactions anaphylactiques per-anesthésiques.....	49
1) Population et étiologie.....	49
2) Données cliniques.....	51
3) Prise en charge thérapeutique immédiate et évolution clinique.....	52
4) Prise en charge secondaire et surveillance.....	54
C. Réactions anaphylactiques hors contexte per-anesthésique.....	55
1) Population et étiologie.....	55
2) Données cliniques.....	58
3) Prise en charge thérapeutique immédiate et évolution clinique.....	59
4) Prise en charge secondaire et surveillance.....	63
5) Arrêts cardio-respiratoires.....	65
D. Complications après administration d'adrénaline.....	66
DISCUSSION.....	68
I. RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES PER-ANESTHÉSQUES, PRISE EN CHARGE IMMÉDIATE ET ÉVOLUTION.....	68
II. RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES HORS CONTEXTE PER-ANESTHÉSIQUE, PRISE EN CHARGE IMMÉDIATE ET ÉVOLUTION.....	71
III. SURVEILLANCE DES PATIENTS ET RÉACTIONS BIPHASIQUES.....	76
IV. PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE : BILAN BIOLOGIQUE ET CONSULTATION.....	77
V. PRESCRIPTION DE DISPOSITIFS AUTO-INJECTABLES D'ADRÉNALINE.....	80
VI. MORTALITÉ.....	80
VII. LIMITES DE L'ÉTUDE.....	81
VIII. PERSPECTIVES.....	83
CONCLUSION.....	87
ANNEXES.....	88
BIBLIOGRAPHIE.....	93

INTRODUCTION

L'anaphylaxie est un événement rare mais particulièrement redouté par les médecins. Son caractère imprévisible, sa faible incidence et son diagnostic parfois difficile en font une entité clinique mal connue des praticiens alors que son évolution peut rapidement être fatale, faute de prise en charge adaptée.

L'adrénaline est actuellement le traitement de référence des réactions d'hypersensibilité immédiates sévères grâce à son action symptomatique et curative sur les manifestations de l'anaphylaxie. Néanmoins, l'adrénaline reste peu connue par les médecins non formés à l'urgence et sa mauvaise utilisation peut entraîner des effets secondaires graves.

Peu d'études se sont intéressées aux différences de prise en charge et au recours à l'adrénaline dans les réactions anaphylactiques, selon le contexte et l'intervenant.

Ce travail a pour but d'étudier l'incidence des réactions anaphylactiques et leur prise en charge thérapeutique et diagnostique au CHU de Rouen et à l'hôpital du Havre de juin 2011 à juin 2015.

L'objectif principal est d'analyser les modalités d'utilisation de l'adrénaline par les praticiens selon leur formation et le contexte de survenue. Nous avons également recueilli les données concernant l'évolution clinique des patients en fonction de la prise en charge ainsi que les complications. Nous nous sommes enfin intéressés à la surveillance et à la prise en charge diagnostique du patient à distance de l'événement.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RÉACTION ANAPHYLACTIQUE

A. Nomenclature et définitions

Les mécanismes induisant les réactions allergiques sont multiples et le vocabulaire y étant associé doit être précisé:

- **Hypersensibilité :** La nouvelle classification de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI) propose d'utiliser le terme «*hypersensibilité*» qu'elle définit comme «*des symptômes ou des signes objectivement reproductibles, provoqués par l'exposition à un stimulus précis, à une dose tolérée par des sujets normaux, faisant évoquer l'allergie*» [1].

On distingue :

- Les réactions d'hypersensibilité non allergiques, anciennement nommées réactions anaphylactoïdes. Elles entraînent une histamino-libération non spécifique, une activation du complément et du système kinine-kallikréine conduisant à une production excessive d'histamine, de médiateurs du complément et de bradykinine, responsables des signes cliniques observés [2].

- Les réactions d'hypersensibilité allergiques. Elles sont d'origine immunologique et sont médiées par les immunoglobulines de classe E (IgE).

Au sein de ce groupe il existe deux types de réactions en fonction du délai d'apparition :

- 1- Les réactions d'hypersensibilité de type immédiat, médiées par les anticorps. Elles surviennent dans la demi-heure qui suit l'introduction de l'allergène, chez un individu sensibilisé à cet allergène.
- 2- Les réactions d'hypersensibilité de type retardée, à médiation cellulaire par les lymphocytes T activés.

- **L'anaphylaxie ou réaction anaphylactique :** décrit une réaction grave d'hypersensibilité immédiate, médiée par les IgE ou non. L'anaphylaxie est une réaction allergique sévère, d'installation rapide pouvant entraîner le décès du patient.

- **Le choc anaphylactique :** syndrome consécutif à une réaction d'hypersensibilité grave, caractérisé par l'incapacité du système cardiovasculaire à assurer un débit sanguin et un transport d'oxygène adaptés avec comme résultat une hypoperfusion tissulaire et un dysfonctionnement d'abord cellulaire, puis d'organe.

B. Physiopathologie

1) Hypersensibilité allergique et non allergique

- Les réactions d'hypersensibilité allergiques

- **Médiées par les IgE :**

Lors du premier contact, l'allergène est internalisé par les cellules présentatrices d'antigènes, telles que les cellules dendritiques, qui activent alors les lymphocytes T. Ceux-ci activent à leur tour les lymphocytes B qui vont sécréter des anticorps solubles et des IgE qui reconnaissent l'antigène allergénique incriminé. Ces IgE vont se fixer sur les basophiles, les mastocytes, les éosinophiles, les macrophages, les plaquettes et les lymphocytes B.

Cette phase de sensibilisation est asymptomatique et peut durer 1 à 2 semaines.

Lors d'une réintroduction de l'allergène ce dernier se lie aux IgE, elles-mêmes fixées sur les différentes cellules précédemment mentionnées. Il s'ensuit une cascade d'événements intracellulaires qui conduit à l'exocytose de granules contenus dans ces cellules et à la synthèse et la libération de médiateurs anaphylatoxiques. Ce sont ces derniers qui sont responsables des signes cliniques de l'allergie.

- **Médiées par les IgG :**

D'autres immunoglobulines et en particulier des immunoglobulines de classe G peuvent être à l'origine de réactions allergiques. Les complexes immuns formés peuvent activer le système du complément et la libération des anaphylatoxines.

- Les réactions d'hypersensibilité non allergiques :

- **L'histamino-libération non-spécifique :**

Il s'agit d'une activation directe de la libération d'histamine et de tryptase par les mastocytes et par les basophiles au contact d'une substance exogène. In vivo,

l'importance de cette histamino-libération non spécifique et l'intensité des manifestations cliniques sont imprévisibles. In vitro, elles sont dépendantes des associations médicamenteuses, de leur osmolarité et de la vitesse d'injection et de la dose [2].

2) Cellules et médiateurs impliqués

- Basophiles et mastocytes :

Ces cellules libèrent des médiateurs préformés, stockés dans les granules intracytoplasmiques et synthétisent des médiateurs néoformés qui sont libérés en réponse à une activation cellulaire.

Les basophiles contiennent de l'histamine et sécrètent des protéoglycanes et des leucotriènes.

Les mastocytes contiennent de l'histamine et de la tryptase préformée et produisent des prostaglandines D2 [3].

- L'histamine :

Ce médiateur préformé une fois libéré diffuse dans tout l'organisme et provoque entre autre via l'activation des récepteurs H1 une contraction des muscles lisses respiratoires et digestifs, une vasodilatation artériolaire et une augmentation de la perméabilité capillaire. L'activation des récepteurs H2 provoque une sécrétion de mucus au niveau des voies aériennes et de sécrétions gastriques acides. Elle a également un effet inotrope et chronotrope positif sur le myocarde. L'activation des récepteurs H3 inhibe la sécrétion de noradrénaline.

L'histamine entraîne au niveau cutané une vasodilatation, une rougeur et une augmentation de la perméabilité capillaire responsable d'un œdème interstitiel.

Au niveau pulmonaire elle provoque une bronchoconstriction, une vasodilatation des artères pulmonaires et une augmentation des sécrétions bronchiques.

Au niveau vasculaire, l'histamine induit une vasodilatation artériolaire et une augmentation de la perméabilité capillaire [4,5].

- La tryptase :

Cette enzyme préformée stockée dans les granules des mastocytes est libérée en même temps que l'histamine. La tryptase participe à l'activation du complément, dont l'activité anaphylatoxique potentialise les effets de l'histamine [6].

- Les leucotriènes :

Synthétisés par les mastocytes après un contact cellulaire, ils ont un pouvoir de bronchoconstriction 1000 fois plus important que celui de l'histamine. Ils entraînent également une vasoconstriction intense des artères coronaires ainsi qu'un effet inotrope négatif [7,8].

- Les prostaglandines :

Elles sont synthétisées par les mastocytes pulmonaires et ont pour effet d'augmenter la perméabilité vasculaire. Les prostaglandines modulent la contraction des fibres musculaires lisses vasculaires, bronchiques et utérines. La prostaglandine D2 (PGD2) entraîne une broncho-constriction, une vasodilatation et majore la libération d'histamine par les basophiles. Le thromboxane A2 induit une bronchoconstriction, une vasoconstriction pulmonaire et une agrégation plaquettaire.

- Le facteur d'agrégation plaquettaire (PAF) :

Le PAF est produit par les mastocytes, les plaquettes, les macrophages alvéolaires et les polynucléaires neutrophiles. Il entraîne une agrégation plaquettaire, une vasodilatation, une bronchoconstriction et une augmentation de la perméabilité capillaire [7,8].

- Le monoxyde d'azote (NO) :

La production augmente pendant les 5 premières minutes suivant l'induction du choc et se prolonge jusqu'à une heure, entraînant une vasodilatation artérielle [9].

L'effet de l'ensemble de ces médiateurs s'additionnent et se potentialisent, renforçant et entretenant la vasodilatation, le bronchospasme et les signes cutanés.

3) Physiopathologie des signes cliniques observés

- Signes cutané-muqueux :

Ils sont la conséquence de la vasodilatation et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire induite par l'histamine, le PAF et les prostaglandines. Ils siègent principalement sur la tête, le cou et le thorax, régions riches en mastocytes. Les signes cutané-muqueux sont souvent les premiers à apparaître et sont retrouvés dans 70% des cas. Leur reconnaissance oriente le diagnostic de réaction d'hypersensibilité.

En cas de collapsus cardio-vasculaire d'installation rapide, ces signes peuvent être absents et n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.

Les manifestations vont des signes cutanés simples tels que l'exanthème, le prurit ou l'éruption papulo-maculeuse à l'œdème cutané-muqueux qui peut être gravissime en fonction de sa localisation. Lorsqu'il touche la face et/ou la sphère pharyngo-laryngée on parle d'«Œdème de Quincke». Lorsqu'elle touche le pharynx et surtout le larynx cette infiltration peut compromettre la perméabilité des voies aériennes supérieures. Outre l'œdème, l'obstruction se traduit cliniquement par des troubles de la déglutition, une hyper salivation, une dysphonie et une dyspnée sifflante, signes d'alarme particulièrement préoccupants.

Ces symptômes sont imprévisibles et évoluent par poussées [8,10].

- Signes respiratoires :

Outre l'œdème laryngé précédemment décrit, l'atteinte respiratoire peut être liée à un bronchospasme, de sévérité variable, qui entraîne hypoxie et hypercapnie.

Ce bronchospasme est principalement provoqué par les leucotriènes et le PAF, dont les effets sont plus puissants et durables que ceux de l'histamine [8].

Ce bronchospasme se manifeste par une dyspnée sifflante et une toux sèche. Dans les cas de chocs sévères un œdème aigu du poumon peut également être retrouvé, conséquence de la dysfonction cardiaque et dans une moindre mesure de l'altération de la perméabilité capillaire.

- Signes cardio-vasculaires :

L'ensemble des médiateurs de l'allergie provoque une vasodilatation artérielle s'étendant au secteur veineux en l'absence de traitement. Cette vasodilatation entraîne une hypotension et une tachycardie réflexe. Une bradycardie est également possible en cas d'effondrement des pressions de remplissage ou par stimulation vagale.

Des troubles du rythme et de la perfusion coronaire liés à l'hypoxie et à l'effet vasoconstricteur coronaire de l'histamine et des PG2 peuvent être observés. Dans ce cas, une atteinte de la fonction myocardique avec ischémie, troubles de la conduction et de la repolarisation peut également être retrouvée.

Un arrêt cardiaque inaugural est possible, souvent lié à un désamorçage cardiaque ou à une anoxie consécutive à un bronchospasme intense [7,11].

- Signes gastro-intestinaux :

Ils sont la conséquence de la contractilité exacerbée des muscles lisses au niveau digestif, en réponse à la libération d'histamine. Nausées, vomissements et diarrhées peuvent être retrouvés.

- Signes neurologiques :

Ils sont la conséquence de l'hypoxie et/ou du bas débit cérébral. Ils sont aspécifiques : convulsions et troubles de la vigilance peuvent être retrouvés, même pour des hypotensions peu sévères. Une étude animale montrait que le choc anaphylactique provoquait une baisse du débit sanguin et une hypoxie cérébrale bien plus importantes que ce que la profondeur de l'hypotension ne le laissait présager [12].

4) Choc anaphylactique

Le choc anaphylactique est la conséquence la plus grave de l'hypersensibilité, allergique ou non. C'est un syndrome caractérisé par l'incapacité du système cardiovasculaire à assurer un débit sanguin et un transport d'oxygène adapté avec comme résultante une hypoperfusion tissulaire et un dysfonctionnement d'abord cellulaire puis d'organe.

Le choc anaphylactique évolue en trois phases successives :

- La première correspond à un choc hypovolémique hyperkinétique. Les résistances vasculaires artérielles systémiques s'effondrent. Les pressions de remplissage ventriculaire restent inchangées et le débit cardiaque s'élève du fait de l'apparition d'une tachycardie, favorisée par la décharge de catécholamines.

- Dans un second temps, après quelques minutes sans traitement, la vasodilatation s'étend au secteur veineux capacitif et la chute du retour veineux entraîne une baisse des pressions de remplissage et une diminution du débit cardiaque.

- Enfin apparaît un tableau de choc hypovolémique hypokinétique (diminution des pressions de remplissage ventriculaires, effondrement du débit cardiaque et résistances vasculaires systémiques élevées), secondaire à l'extravasation plasmatique transcapillaire [13].

II. PRISE EN CHARGE IMMÉDIATE D'UNE RÉACTION ANAPHYLACTIQUE

A. Diagnostic de gravité

Le diagnostic d'une réaction d'hypersensibilité immédiate repose sur l'association de signes cliniques, le dosage de médiateurs et la réalisation d'un bilan allergologique à distance. Le diagnostic d'une réaction d'hypersensibilité au moment de sa survenue est donc un diagnostic de présomption.

Ce diagnostic est particulièrement difficile en contexte anesthésique ou les effets des médicaments et drogues employés voire certaines complications chirurgicales, peuvent mimer la symptomatologie anaphylactique et retarder la prise en charge spécifique d'une réaction d'hypersensibilité.

La majorité des réactions surviennent dans les minutes suivant l'introduction de l'allergène dans l'organisme. La réaction anaphylactique est caractérisée entre autre par sa brutalité et sa rapidité d'installation. Plus le délai entre la réaction et le contact avec l'allergène est court, plus cette réaction risque d'être sévère [14].

Plusieurs systèmes de classification existent pour qualifier la sévérité d'une réaction d'hypersensibilité. La classification initiale revient à Ring et Messmer [15]. Elle a été adaptée par Sampson [16] et cette classification est celle le plus souvent employée.

- **GRADE I** : Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème.

- **GRADE II** : Atteinte multi viscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension artérielle (chute systolique >30%) et tachycardie (>30% de la fréquence cardiaque de base),

hyper réactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire, sibilants), signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées...).

- **GRADE III** : Atteinte multi-viscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme, signes digestifs. Les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.

- **GRADE IV** : Arrêt cardio-respiratoire.

Les réactions anaphylactiques correspondent aux réactions de grade $\geq$ II.

Cette classification est recommandée par la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) qui l'a adaptée pour ses recommandations de prise en charge d'une réaction d'hypersensibilité per-anesthésique [17] :

- **GRADE I** : Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème.

- **GRADE II** : Atteinte multi viscérale modérée (au moins 2 fonctions atteintes).

- **GRADE III** : Atteinte multi viscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique.

- **GRADE IV** : Arrêt circulatoire et/ou respiratoire.

L'Académie Européenne d'Allergologie propose une classification en trois grades de réactions anaphylactiques: léger, modéré et sévère [1] qui correspondent respectivement aux grades I, II et III.

B. Prise en charge thérapeutique

Les stratégies de prise en charge des réactions anaphylactiques n'ont pas été validées par des études prospectives cliniques et sont basées sur la physiopathologie, des essais animaux et un consensus professionnel [18].

En France, le traitement du choc anaphylactique, fondé sur la reconnaissance du grade de la réaction, a fait l'objet d'une mise à jour de recommandations formalisée d'experts par la SFAR en 2010 [annexe 1]. Au niveau international l'European Resuscitation Council (ERC) a

publié en octobre 2015 des recommandations sur la prise en charge des arrêts cardiaques survenant en contexte anaphylactique. L'ERC reprecise également à cette occasion les principes de traitement du choc anaphylactique [67].

1) Objectifs de traitement

C'est une urgence thérapeutique. Cette prise en charge se base sur le principe ABCDE (Airways/**B**reathing/**C**irculatory competence/**D**isability/**E**xposure) et a pour but de rétablir les fonctions vitales par une libération des voies aériennes supérieures, une oxygénothérapie et une restauration de l'hémodynamique par l'utilisation d'adrénaline.

La prise en charge doit être rapide, tout retard thérapeutique diminue l'efficacité du traitement par l'adrénaline [19].

2) Mesures générales

La prise en charge commence par une éviction immédiate ou un arrêt complet d'administration du produit suspecté si cela est possible. L'intervenant, si il est seul doit également demander de l'aide.

Il faut rapidement s'assurer de la liberté des voies aériennes supérieures. En cas d'œdème laryngé obstructif rapidement progressif, il est nécessaire d'anticiper une potentielle intubation difficile justifiant l'appel d'un médecin compétent pour ce geste.

Une oxygénothérapie de fort débit à l'aide d'un masque à haute concentration doit être mise en place. Un monitoring doit être ensuite instauré avec surveillance rapprochée de la pression artérielle, de la SpO2 et du rythme cardiaque.

3) Adrénaline

C'est actuellement le traitement de choix du choc anaphylactique, bien que son efficacité n'ait jamais été démontrée par des études cliniques prospectives chez l'homme [20]. Elle permet un traitement symptomatique et partiellement curatif de l'anaphylaxie.

L'adrénaline est une catécholamine qui, par la stimulation des récepteurs α -adrénergiques, entraîne une vasoconstriction artérielle. Elle corrige ainsi l'hypotension et diminue l'œdème cutanéomuqueux

La stimulation des récepteurs β -adrénergiques a des effets inotropes, chronotropes, dromotropes et lusitropes positifs.

La stimulation des récepteurs β 2-adrénergiques entraîne un effet bronchodilatateur et une réduction de la libération des médiateurs inflammatoires par les mastocytes et les basophiles. En effet, la stimulation des récepteurs β 2-adrénergiques entraîne une augmentation du contenu en Adénosine Monophosphate Cyclique (AMPc) dans les cellules effectrices du système immunitaire qui participent à la réaction anaphylactique. Cette augmentation d'AMPc inhibe notamment la dégranulation mastocytaire [22].

Ensemble, ces effets contribuent à interrompre le processus anaphylactique et à améliorer les signes cutanés, respiratoires et cardiovasculaires.

Les recommandations de la SFAR préconisent une administration d'adrénaline par voie intraveineuse (IV). La dose initiale est fonction de la sévérité du choc : 10 à 20 μ g pour les grades II, 100 à 200 μ g pour les grades III, à répéter toutes les 1 à 2 minutes jusqu'à restauration d'une pression artérielle moyenne suffisante (PAM > 65mmHg). En cas de persistance ou de majoration des symptômes les doses seront progressivement augmentées [17].

En cas d'indisponibilité de la voie IV, l'adrénaline peut être administrée par voie intramusculaire (IM) dans la partie antéro-latérale de la cuisse à une dose initiale de 0,01 mg/kg (dose maximale totale de 0,5 mg). Une injection est renouvelable toutes les 5 à 15 minutes selon la réponse du patient aux doses précédentes [1].

Certains patients dont les symptômes persistent peuvent avoir besoin de doses répétées d'adrénaline. La décision d'administrer une dose répétée d'adrénaline repose sur la réponse au traitement.

L'administration répétée d'adrénaline ne comporte cependant pas d'avantage démontré pour améliorer une hypotension persistante liée à l'anaphylaxie [11]. Elle peut être utile en attendant de débiter une perfusion d'adrénaline à une dose de 0,1 μ g/kg/min à 1 μ g/kg/min en titrant graduellement la perfusion pour obtenir une pression artérielle correcte. Les perfusions titrées d'adrénaline IV semblent assurer une amélioration plus soutenue de la tension artérielle, tandis que des bolus intermittents d'adrénaline IV ont un effet immédiat mais de courte durée. De plus, les bolus répétés peuvent entraîner des troubles du rythme cardiaque.

4) Expansion volémique

La correction de l'hypovolémie doit être rapide, débutée conjointement à l'injection d'adrénaline. Les solutés d'expansion volémique à utiliser sont les cristalloïdes isotoniques pour éviter le risque allergique engendré par les colloïdes. La volémie centrale peut être augmentée en mettant le patient en position de Trendelenburg ou en lui surélevant les jambes.

5) Traitements adjuvants

- Antihistaminiques :

En France ils ne font pas partie des recommandations mais sont néanmoins très fréquemment utilisés. Ils sont efficaces sur les réactions allergiques mineures d'expression purement cutanées. Ils ne conviennent pas au traitement immédiat de la réaction anaphylactique. Les antihistaminiques ont une action lente, sont sédatifs et peuvent provoquer des troubles du rythme [22]. Leur efficacité dans les réactions anaphylactiques n'a jamais été prouvée [23]. Ils peuvent toutefois être administrés après contrôle de la réaction, avec prudence, pour soulager les symptômes cutanés.

- Corticoïdes :

Les corticoïdes font partie intégrante du traitement de plusieurs maladies liées aux allergies, y compris l'asthme et la rhinite allergique.

Les corticoïdes bloquent la formation des leucotriènes et de prostaglandines en inhibant la libération de l'acide arachidonique nécessaire à leur formation. Ils diminuent la production de NO via la suppression de l'expression du gène de la NO synthase 2. Cependant, leur délai d'action est de 4 à 6h [16] et leur efficacité à la phase aiguë des réactions anaphylactiques n'a jamais été prouvée [24]. Les corticoïdes ne font donc pas partie des recommandations françaises actuelles. Malgré tout, les experts préconisent une corticothérapie après contrôle de la réaction, dans l'optique de prévenir les réactions biphasiques [16]. Dans ce cas, la prednisone par voie orale peut être administrée à une dose de 1 mg/kg (dose unique maximale de 75 mg) ou, en cas de réactions plus graves, on peut administrer de la méthylprednisolone à une dose de 1 mg/kg IV (dose unique maximale de 125 mg).

- Aérosols :

En cas de bronchospasme sans obstruction haute ni hypotension associée, il faut administrer des agonistes β 2-adrénergiques inhalés. En cas de résistance ou de forme d'emblée sévère, la voie IV peut être utilisée (salbutamol en bolus de 100 à 200 μ g suivi d'une perfusion continue de 5 à 25 μ g/min). Les formes les plus graves relèvent d'une perfusion continue d'adrénaline.

Les patients qui présentent un stridor peuvent être soulagés par de l'adrénaline en aérosol, mais aucune étude n'a démontré l'efficacité clinique de l'adrénaline administrée par cette voie pour traiter l'obstruction des voies aériennes supérieures induite par l'anaphylaxie. L'adrénaline par voie IV ou IM demeure le traitement de première ligne contre les symptômes d'obstruction des voies aériennes, le salbutamol jouant un rôle de soutien et l'adrénaline en aérosol n'étant actuellement pas recommandée.

6) Situations particulières

- Arrêt cardio-respiratoire :

Les mesures préconisées lors d'une inefficacité circulatoire s'appliquent.

L'adrénaline est injectée à la dose de 1mg toutes les 2 minutes puis 5mg à partir de la 3^e injection. [17].

- Patients traités par bêta bloquants :

Il est recommandé d'augmenter la posologie d'adrénaline et, en cas d'inefficacité, d'administrer du glucagon. Ce dernier active l'adénylate cyclase indépendamment du β -récepteur et augmente la concentration intracellulaire d'AMPc, qui elle-même diminue la formation des médiateurs de l'anaphylaxie. La reproductibilité et l'importance de cet effet sont inconnus [16].

La posologie est de 1 à 2 mg IV à renouveler toutes les 5 minutes.

- Femmes enceintes :

Elles doivent bénéficier des mêmes modalités de traitement de la réaction anaphylactique qu'en dehors de la grossesse.

Il faut installer la patiente en décubitus latéral gauche ou surélever la hanche droite avec un coussin afin d'améliorer le retour veineux et d'augmenter le débit cardiaque.

- Enfants :

Les principes de traitement du choc anaphylactique de l'enfant sont les mêmes, avec une adaptation des doses thérapeutiques. L'adrénaline doit être administrée en bolus de 1µg/kg, jusqu'à 5 à 10µg/kg. En cas d'arrêt circulatoire, la dose du bolus est de 10µg/kg sans dépasser 1mg.

Les bolus itératifs d'adrénaline peuvent être relayés par une perfusion continue débutée à 0,1 µg/kg/min [17].

- Prise en charge en pré-hospitalier :

Il faut rapidement perfuser le patient pour pouvoir effectuer une expansion volémique et administrer le traitement. Néanmoins, en cas d'accès veineux difficile ou impossible l'administration d'adrénaline ne doit pas être retardée et la voie IM doit être utilisée. La voie intra-osseuse est également utilisable.

- Prise en charge en per-anesthésique :

Il est recommandé d'arrêter, dans la mesure du possible, l'administration des drogues et de les remplacer par des médicaments peu histamino-libérateurs. Une concertation doit avoir lieu avec l'équipe chirurgicale pour discuter de l'abstention, de la simplification, de l'accélération ou de l'arrêt du geste chirurgical [17].

7) Choc réfractaire à l'adrénaline

Des cas de chocs anaphylactiques réfractaires à un traitement pourtant correctement conduit ont été rapportés. Ils sont actuellement définis par la persistance des symptômes malgré un remplissage adapté et des doses cumulées supérieures à 10 mg d'adrénaline. Les situations associées à un échec de l'adrénaline sont le retard d'administration et un traitement par β-bloquants [21]. La SFAR recommande dans ce cas l'utilisation de noradrénaline en perfusion continue. La physiopathologie de ces chocs réfractaires n'est pas encore parfaitement comprise. Des thérapeutiques alternatives ont été rapportées :

- Vasopressine et terlipressine :

L'effet de la vasopressine dans le choc anaphylactique serait double : elle permettrait de restaurer la pression artérielle par activation des récepteurs vasculaires non adrénergiques de type V1, qui entraînent une vasoconstriction. Elle diminuerait les

concentrations intracellulaires de NO via son action sur la guanosine monophosphate cyclique.

Une étude animale montrait que l'injection de vasopressine chez des rats présentant un choc anaphylactique permettait de restaurer une pression artérielle correcte.

Cet effet était cependant très temporaire et au final, le taux de mortalité chez les rats ayant reçu de la vasopressine était de 100%. De plus, chez les rats, à restauration comparable de la pression artérielle, l'oxygénation cérébrale après administration de vasopressine était significativement moindre qu'après administration d'adrénaline [26]. La littérature décrit pourtant des cas de chocs anaphylactiques réfractaires résistants à l'adrénaline évoluant favorablement après administration de vasopressine [27].

La vasopressine n'est pas commercialisée en France, c'est un de ses analogues, la terlipressine, qui est disponible. Expérimentalement, la terlipressine ne permet pas de restaurer la pression artérielle dans le choc anaphylactique [28].

- Bleu de méthylène :

Expérimentalement, il inhibe l'action du NO sur la guanylate cyclase et entraîne une vasoconstriction. Dans le choc anaphylactique, les données sont actuellement contradictoires. L'inhibition du NO pourrait avoir des effets bénéfiques sur certains organes comme le cœur et délétères sur d'autres comme le cerveau.

Chez le rat, le bleu de méthylène en association à l'adrénaline aurait une action neuroprotectrice en diminuant le risque d'ischémie cérébrale lors d'un état de choc anaphylactique [29]. Ce produit peut cependant être lui-même allergisant et en raison d'un nombre important de réaction anaphylactique, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) interdit depuis mars 2012 l'emploi de plasma traité au bleu de méthylène.

- Assistance circulatoire extra-corporelle :

Lorsque l'inefficacité circulatoire persiste malgré une réanimation bien conduite, la mise en place d'une circulation extra corporelle peut être envisagée. Elle permet d'assurer une circulation et une pression de perfusion myocardique. Son intérêt a été validé en cas d'arrêt cardiaque réfractaire, mais seuls quelques cas dans la littérature démontrent une efficacité dans le cas des chocs anaphylactiques [30].

III. PRISE EN CHARGE SECONDAIRE

A. Surveillance et réaction biphasique

Les réactions biphasiques sont définies comme une récurrence des symptômes d'hypersensibilité après la résolution initiale. Elles peuvent se produire entre 1 et 72 heures après la première apparition des symptômes. Selon les études 4 % à 20 % des patients présentent une réaction biphasique après une réaction d'hypersensibilité. L'existence de facteurs prédictifs de ces réactions et leur nature sont débattus. Une méta-analyse de 2015 incluant 192 patients ayant présenté une réaction biphasique retrouvait comme facteurs prédictifs de leur survenue l'existence d'une hypotension dans la présentation clinique initiale et l'impossibilité d'identifier l'élément déclencheur de la réaction [31].

Il est actuellement recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS) de surveiller le patient ayant présenté une réaction anaphylactique pendant au moins 6 heures. Toutefois, les symptômes pouvant se représenter jusqu'à 72 heures de la présentation initiale, il est nécessaire d'avertir le patient de la possibilité d'une récurrence.

B. Diagnostic de la réaction d'hypersensibilité

Le diagnostic de choc anaphylactique est, au moment des faits, un diagnostic de présomption basé sur l'histoire clinique et les symptômes du patient. Le diagnostic formel d'anaphylaxie est une triade comprenant :

- une symptomatologie clinique évocatrice
- la mesure de la concentration plasmatique des médiateurs de l'anaphylaxie
- les résultats des tests cutanés

1) Bilan biologique

Le bilan doit être fait dès que la situation clinique est maîtrisée. L'association des dosages d'histamine et de tryptase augmente la sensibilité diagnostique. Il est recommandé par la SFAR de pratiquer un dosage d'histamine et de tryptase avant 30 minutes et entre 1 à 2 h de la réaction allergique, un dosage de tryptase à 24h, puis des IgE spécifiques dans les 24h suivant la réaction.

- Histamine :

L'augmentation du taux plasmatique confirme une histamino-libération in vivo. Son pic est immédiat après la réaction anaphylactique et il existe une corrélation entre le taux mesuré et la gravité clinique. La demi-vie d'élimination est ensuite de 15 à 20 minutes. Le seuil de significativité est de 9 nmol/l. Pour un seuil de 18 nmol/L, la sensibilité est de 70% et la spécificité de 93%. Le dosage du taux plasmatique doit être fait le plus rapidement possible, surtout en cas de réaction peu sévère. Le délai idéal se situe à moins de 15 minutes pour les réactions cutanéomuqueuses isolées, à moins de 30 minutes pour les réactions de grade II et avant 2h pour les réactions de grade III. Certaines situations cliniques sont associées à des faux négatifs, liés à des perturbations de la quantité de diamine-oxydase, enzyme dégradant l'histamine. A partir du 2^e trimestre, la femme enceinte synthétise de la diamine-oxydase en quantité 1000 fois supérieure à la normale, ce qui entraîne une dégradation de l'histamine rapide. Chez les patients sous héparine à forte dose, la diamine-oxydase est augmentée proportionnellement à la dose d'héparine reçue [32].

- Tryptase :

Un taux élevé de tryptase dans le sérum est la preuve d'une dégranulation des mastocytes et l'augmentation franche de la tryptase sérique (>25 µg/L) est en faveur d'un mécanisme IgE dépendant. Ces concentrations sont normales ou peu augmentées pour les réactions de grade I et II. Un échantillon à distance est nécessaire pour interpréter les faibles augmentations. Il existe de rares faux positifs en cas de mastocytose systémique ou de leucémie aiguë myéloïde. La concordance avec l'augmentation des concentrations d'histamine est généralement bonne, mais certains patients ont uniquement une augmentation de la concentration d'histamine et d'autres, uniquement de tryptase. L'histamine apparaît plus sensible que la tryptase dans les réactions modérées. L'association des dosages d'histamine et de tryptase augmente la sensibilité diagnostique [33].

- IgE spécifiques :

La recherche des IgE spécifiques est utile pour interpréter des tests cutanés négatifs ou douteux alors que les signes cliniques étaient évocateurs. Elles peuvent être dosées immédiatement ou à distance, leur concentration restant élevée jusqu'à 6 semaines après la réaction. Il est intéressant de les doser à distance, car elles peuvent avoir été

complètement consommées au cours de la réaction anaphylactique. Leur dosage n'est pas disponible pour tous les allergènes.

2) Consultation d'allergologie

Il est actuellement recommandé par l'HAS d'adresser une information écrite sur l'épisode anaphylactique suspecté au médecin traitant et à l'allergologue le plus rapidement possible [36]. L'histoire clinique et le bilan complet sont interprétés en consultation d'allergologie, avec réalisation de tests cutanés pour compléter le diagnostic. L'objectif est de déterminer le mécanisme de l'allergie et d'identifier l'agent responsable, en vue d'une éviction future.

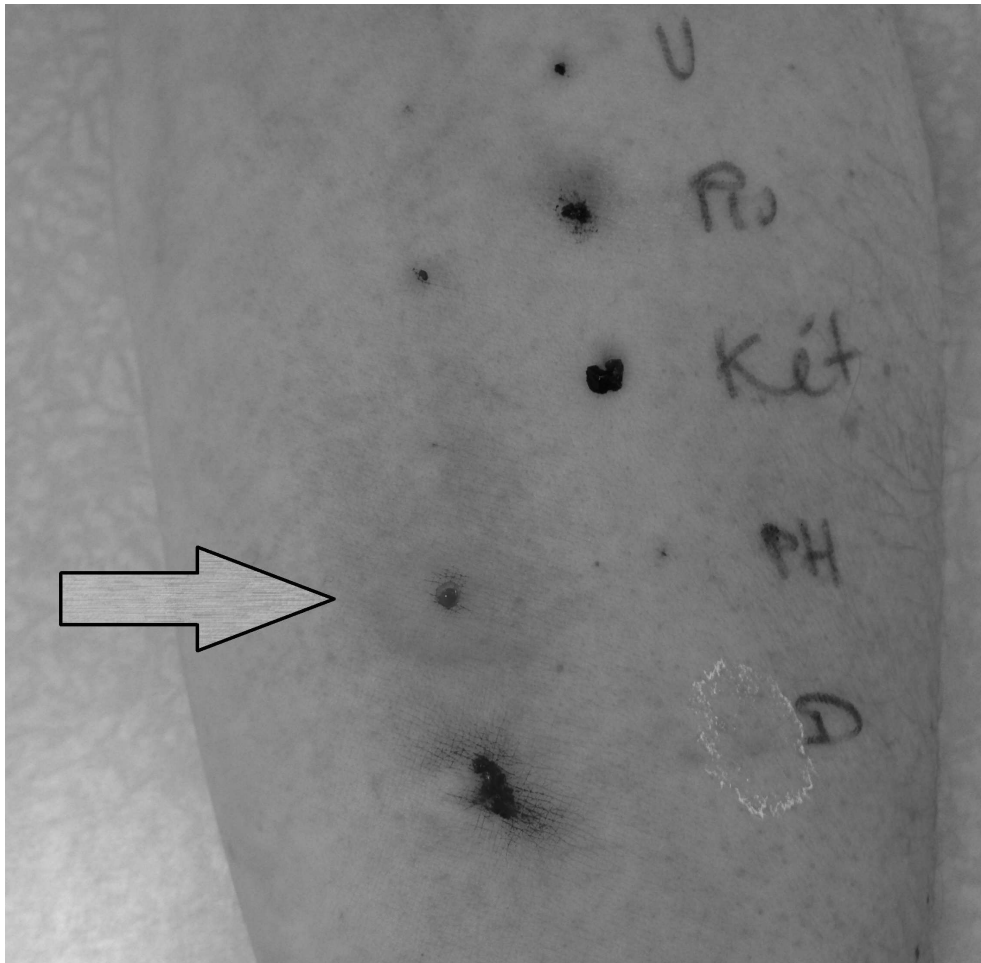
- Tests cutanés :

Réalisés par l'allergologue, les tests cutanés sont la référence pour le diagnostic des allergies IgE-dépendantes, mais ne sont réalisables que 4 à 6 semaines après la réaction, le temps que le stock intracellulaire d'histamine se reconstitue. Les prick-tests consistent en une piqure de la partie supérieure de l'épiderme au centre d'une goutte de produit à tester. Le critère de positivité est l'apparition après 20 minutes d'un œdème de diamètre supérieur à 3mm à celui obtenu pour le témoin négatif ou de diamètre égal ou supérieur à la moitié du diamètre de l'œdème obtenu avec le témoin positif [34]. En cas de négativité, les tests sont poursuivis avec la réalisation d'intradermo-réactions, consistant en l'injection sous-cutanée à des concentrations croissantes du produit à tester [photo 1 -annexe 2].

C. Pharmacovigilance

Depuis le décret du 13 mars 1995, tout professionnel de santé constatant un effet indésirable lié à une substance médicamenteuse a l'obligation de notifier l'événement à la pharmacovigilance. Ces notifications sont ensuite colligées au niveau national. Elles permettent d'alerter en cas de fréquence anormalement élevée de déclaration d'effets indésirables et d'agir en conséquence. Par exemple, l'augmentation des déclarations de réactions allergiques à la succinylcholine entre 2005 et 2011 a fait suspecter un potentiel rôle sensibilisateur des ammoniums quaternaires présents dans les sirops antitussifs à la pholcodine. Ceux-ci ont ainsi été retirés de la vente libre depuis mai 2011 [35].

Photo 1 Intradermo-réaction positive à la pholcodine



D. Prescription de dispositif auto-injectable et éducation du patient

Une seringue auto-injectable d'adrénaline doit être prescrite au patient à sa sortie de l'hôpital et son utilisation enseignée, avec une démonstration si possible. Des informations écrites sont à remettre par le professionnel de santé au patient sur le mécanisme et les symptômes de la réaction anaphylactique, y compris le risque de réaction biphasique. La conduite à tenir en cas de réaction anaphylactique doit également être explicitée (utiliser la seringue auto-injectable d'adrénaline et appeler le SAMU - centre 15 ou le 112).

Si un allergène possible a été identifié, la stratégie d'éviction du ou des allergènes suspectés doit être expliquée au patient. Ce dernier doit être orienté vers un service d'allergologie et/ou un allergologue ainsi que vers une association de patients [36].

L'HAS a mis à disposition des praticiens une check-list mentionnant les différentes étapes diagnostiques d'un choc anaphylactique ainsi que les mesures de prévention et d'éducation du patient [annexe 3].

IV. ÉPIDÉMIOLOGIE ET DONNÉES SUR LES PRATIQUES ACTUELLES

A. Données générales

Les réactions d'anaphylaxie sont sous-diagnostiquées et sous-déclarées, il est donc difficile d'obtenir une incidence précise et fiable de leur survenue.

En France et dans le monde, leur fréquence est en augmentation. Cette augmentation peut cependant être liée à une meilleure déclaration [37].

L'anaphylaxie est une urgence qui reste peu fréquente. Elle est estimée entre 1 à 3 pour 10 000 habitants/an. Les décès sont rares : 1,03 morts par million d'habitants [38] mais ils sont peu acceptés du fait de leur caractère potentiellement évitable.

B. Épidémiologie hors contexte per-anesthésique

Les données européennes du NORA (Network Of Severe Allergic Reaction) publiées en 2014 retrouvaient que 27% des réactions anaphylactiques avaient lieu chez les moins de 18 ans. Dans cette population, les réactions étaient causées à 65% par la nourriture, à 20% par les piqûres d'insecte et à 5% par les médicaments. Chez les adultes les piqûres d'insectes représentaient 48% des réactions, suivies par les médicaments (22%) et par les aliments (20%) [39].

La littérature retrouve pour les réactions anaphylactiques une mortalité allant de 0,6% à 2% des patients, mais ces chiffres ne prennent pas en compte les réactions non médiées par les IgE [40].

Des études retrouvent une stabilité du taux de décès au cours des années, avec une diminution de la mortalité des chocs anaphylactiques liés aux allergies alimentaires ou aux piqûres d'hyménoptères chez des patients mieux pris en charge. Parallèlement, l'incidence de la mortalité liée aux réactions induites par les médicaments augmente. Une étude américaine rapportait ainsi une augmentation d'incidence des décès suite à un choc anaphylactique médicamenteux de 200% sur 12 ans [41].

Il n'existe pas actuellement d'étude évaluant l'incidence et les étiologies de l'anaphylaxie médicamenteuse intra-hospitalière, hors contexte anesthésique. Les études retrouvées s'intéressent à la survenue de réactions cutanées ou à la survenue d'effets indésirables graves sans préjuger du mécanisme [42].

C. Épidémiologie en contexte per-anesthésique

Une étude menée en France par le GERAP (Groupe d'Etude des Réactions Anaphylactoïdes Per-anesthésiques) sur 8 ans et 42 centres hospitaliers retrouvait une incidence des réactions allergiques de 1/13 000 anesthésies [43]. Ces réactions allergiques représentaient 72% des réactions d'hypersensibilité.

La 10^e enquête du GERAP réalisée sur les années 2011 et 2012 retrouvait que les curares représentaient 62% des réactions et les antibiotiques 19%. Les produits incriminés retrouvés sont ensuite pour 5% les colorants et pour 5% le latex [44].

D. Recours à l'adrénaline

Dans les réactions anaphylactiques l'adrénaline est largement sous-employée, comme le montre la littérature : en 2008 une étude américaine réalisée sur 34 services d'urgence retrouvait que seulement 19% des patients recevaient de l'adrénaline au cours d'une réaction de grade II ou III d'origine alimentaire [46]. Une revue de la littérature de 2007 retrouvait des taux de recours à l'adrénaline aux urgences allant de 15% en Italie à 67% à Hong-Kong, toutes étiologies de réactions anaphylactiques confondues [47]. Il semble pourtant y avoir un lien évident entre sous-utilisation d'adrénaline et mortalité. Une étude faite au Royaume-Uni en 2000 montrait ainsi que sur 55 arrêts cardiaques après réaction anaphylactique médicamenteuse, seuls 16 % des patients avaient reçu de l'adrénaline avant l'arrêt [21].

Très peu d'études se sont intéressées au recours à l'adrénaline dans les réactions d'anaphylaxie en dehors des services d'urgence.

E. Complications liées à l'utilisation d'adrénaline

Elles sont peu décrites dans la littérature. Les surdosages d'adrénaline proviennent souvent d'erreurs de posologie et/ou de voie d'administration. Une méta-analyse de 2013 relève 13 cas de réactions anaphylactiques entre 2005 et 2013 ayant présenté des complications secondaires

à l'injection d'adrénaline, à type d'ischémie myocardique et de choc cardiogénique sur dysfonction ventriculaire gauche. Sur ces 13 cas, 11 provenaient d'administration d'adrénaline en IV, un en IM et un en aérosols [48]. L'adrénaline à forte dose peut provoquer des symptômes cardiovasculaires à type d'hypertension maligne, de troubles du rythme ou de syndrome coronarien.

ÉTUDE SUR LA PRISE EN CHARGE DES RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES

I. MATÉRIEL ET MÉTHODES

A. Type d'étude, population et critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude de type descriptive. La population incluse concernait les cas de réactions anaphylactiques pris en charge par un médecin du Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen ou du Centre Hospitalier du Havre entre janvier 2011 et juin 2015. Ont été incluses les réactions présumées d'hypersensibilité immédiates de grades II, III ou IV selon la classification de Sampson [16].

Un diagnostic d'hypersensibilité devait avoir été évoqué au moment de la réaction et cette dernière devait avoir été traitée en tant que telle. La réaction devait avoir une indication à recevoir de l'adrénaline selon les recommandations de la SFAR ou devait avoir reçu de l'adrénaline.

Ont été exclus les patients pris en charge initialement dans d'autres hôpitaux et/ou n'ayant eu recours qu'à la consultation d'allergo-anesthésie et les patients dont la réaction anaphylactique était résolue lors de la prise en charge médicale. Étaient également exclues les réactions de grade I sauf celles ayant reçu de l'adrénaline et les réactions ayant été diagnostiquées au moment de la prise en charge comme étant des angio-œdèmes ou des chocs au ciment.

B. Recueil des données

Les cas ont été recensés par les deux techniques suivantes :

- Les dossiers du CHU de Rouen et du CH du Havre comprenant un des codes diagnostics CIM10 suivant ont été analysés :

- T 78.2 Choc anaphylactique
- T 78.0 Choc anaphylactique dû à une intolérance alimentaire
- T 78.2 Effets indésirables, non classés ailleurs
- T 88.6 Choc anaphylactique dû à des effets indésirables d'une substance
médicamenteuse appropriée et correctement administrée
- T 80.5 Choc anaphylactique dû au sérum

- Les dossiers recensés par la pharmacovigilance comme ayant fait une réaction d'hypersensibilité immédiate n'ayant pas déjà été précédemment analysés.

Les données ont ensuite été extraites des dossiers informatiques et/ou papier des patients.

Le nombre d'anesthésies annuelles du CHU de Rouen et le nombre d'hospitalisations ont été recueillis auprès du département d'information médicale afin de calculer l'incidence de survenue des réactions anaphylactiques.

C. Données recueillies

- Les données démographiques et antécédentes allergiques

- Sexe et âge. Les patients ont été classés en population pédiatrique (moins de 16 ans) et adulte.
- Les antécédents allergiques : l'existence d'allergie connue s'il existait un antécédent d'allergie au produit incriminé et si le patient avait déjà présenté une réaction anaphylactique antérieurement quel que soit le produit.

- Lieu de survenue

Classé en pré-hospitalier ou en hospitalier, cette catégorie comprenant elle-même: service (incluant les lieux d'imagerie), bloc opératoire, soins intensifs/réanimation. La salle de naissance était associée à un lieu de soins intensifs.

- Produit suspecté

En cas d'identification formelle à posteriori en consultation, ce paramètre était actualisé.

- Premier intervenant

Il correspondait au médecin constatant la réaction d'hypersensibilité et prenant en charge initialement le patient. Les intervenants étaient classés en 2 catégories : médecins habitués à prendre en charge les urgences du fait de leur spécialité ou de leur cadre d'exercice et médecins non spécialisés de l'urgence. Étaient donc considérés comme spécialisés les

médecins travaillant en anesthésie, en réanimation, aux urgences et/ou au SAMU. Les médecins intervenant dans les réactions anaphylactiques après test de provocation orale étaient dans ce contexte assimilés à des médecins spécialisés de l'urgence.

Dans les chocs anaphylactiques pré-hospitaliers si la réaction était initialement constatée par un médecin non spécialisé de l'urgence (médecin généraliste) le médecin du SMUR était considéré comme le premier intervenant.

-Clinique

La réaction anaphylactique était gradée selon la classification de Sampson [16].

Les signes cliniques étaient également recueillis et classés en cutanéomuqueux, cardiovasculaires, respiratoires, neurologiques et/ou digestifs.

-Prise en charge initiale

Le détail du traitement de la réaction une fois celle-ci évoquée était ensuite recueilli. Il était recherché si de l'adrénaline avait été faite, à quelle dose et par quelle voie d'administration.

L'administration de corticoïdes, d'anti histaminiques, de B2 mimétiques, d'autres amines était recueillie. Il était aussi recherché si une expansion volémique supérieure à 500mL/kg (20mL/kg pour les enfants) avait été effectuée.

-Évolution

Celle-ci était évaluée après titration d'adrénaline et/ou dans les 5 minutes suivant la mise en place des autres thérapeutiques.

Elle était jugée favorable en cas de régression complète des symptômes autres que cutanés et défavorable en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes nécessitant une nouvelle titration d'adrénaline ou la mise en place de nouvelles thérapeutiques.

En cas d'évolution défavorable pour les médecins non spécialisés dans l'urgence l'appel à un autre intervenant était également recherché.

-Surveillance

Étaient notés le lieu d'hospitalisation après résolution et la durée d'hospitalisation. Cette hospitalisation et sa durée ne devaient être liées qu'à la réaction anaphylactique et à ses

conséquences (étaient exclus les patients déjà hospitalisés pour un autre motif dans le service où avait lieu la surveillance). Cette durée était exprimée en 4 tranches : moins de 6h, de 6 à 24h, de 24 à 48h et plus de 48h.

- Bilan

Était noté la réalisation d'un prélèvement sanguin en vue d'un dosage de tryptase ou d'histamine dans les 2h suivant le choc. Le bilan était considéré comme complet en cas de dosage de tryptase et d'histamine avant 30 minutes et d'un 2nd entre 1 et 2h après la réaction. En cas de non-conformité et de non analyse par le laboratoire du bilan celui-ci était quand même considéré comme ayant été fait.

En cas de récurrence de réaction anaphylactique chez un patient présentant des antécédents explorés de réaction d'hypersensibilité au produit incriminé, la réalisation d'un bilan n'était pas recherchée.

- Mesures de prise en charge secondaires

Étaient notés la déclaration à la pharmacovigilance pour les produits médicamenteux, la prescription d'un dispositif auto-injectable d'adrénaline dans le cas des chocs alimentaires / environnementaux / inconnus / au venin d'hyménoptères.

Était recherchée une recommandation de consultation d'allergologie ou d'allergo-anesthésie (consultation inscrites dans le dossier, document remis au patient et/ou mention dans le compte rendu adressé au médecin traitant de la nécessité d'une telle consultation).

- Réaction biphasique

Elle était définie comme l'apparition ou la réapparition de symptômes alors que ceux-ci avaient disparu après prise en charge et survenant dans les 24h après la réaction.

- Complications

Étaient recherchées la survenue de manifestations cardio-vasculaires survenant après l'injection d'adrénaline et la nature de ces complications.

- Décès

Ils étaient recueillis quand ils étaient la conséquence directe de la réaction anaphylactique. Ils pouvaient survenir au décours immédiat de la réaction ou dans les jours suivants. Dans ce cas, le décès devait être imputable aux complications du choc.

D. Analyse statistique

Les données anonymisées ont été relevées dans un tableur. Les variables qualitatives étaient décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables quantitatives étaient décrites en termes de moyenne, d'écart-type et d'intervalle de confiance à 95% ou de médiane et d'intervalle interquartile

Les caractéristiques socio-démographiques des patients, les données cliniques, les descriptions des prises en charge et des réactions per-anesthésiques étaient analysées selon une méthode statistique descriptive : les données quantitatives étaient exprimées en moyenne $\pm$ déviation standard et les données qualitatives en nombres et pourcentages.

Les comparaisons de pourcentages ont été effectuées par les tests du Chi2 de Pearson et par le test exact de Fisher selon les conditions d'applications. La comparaison de données qualitatives a été effectuée par le test de Student.

Toutes les hypothèses ont été testées de façon bilatérale au seuil α de 5%. L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel SAS[®] version 9 (SAS Institute, Cary, NC) et du site BiostaTGV[®].

II. RÉSULTATS

A. Données générales et incidence des réactions anaphylactiques

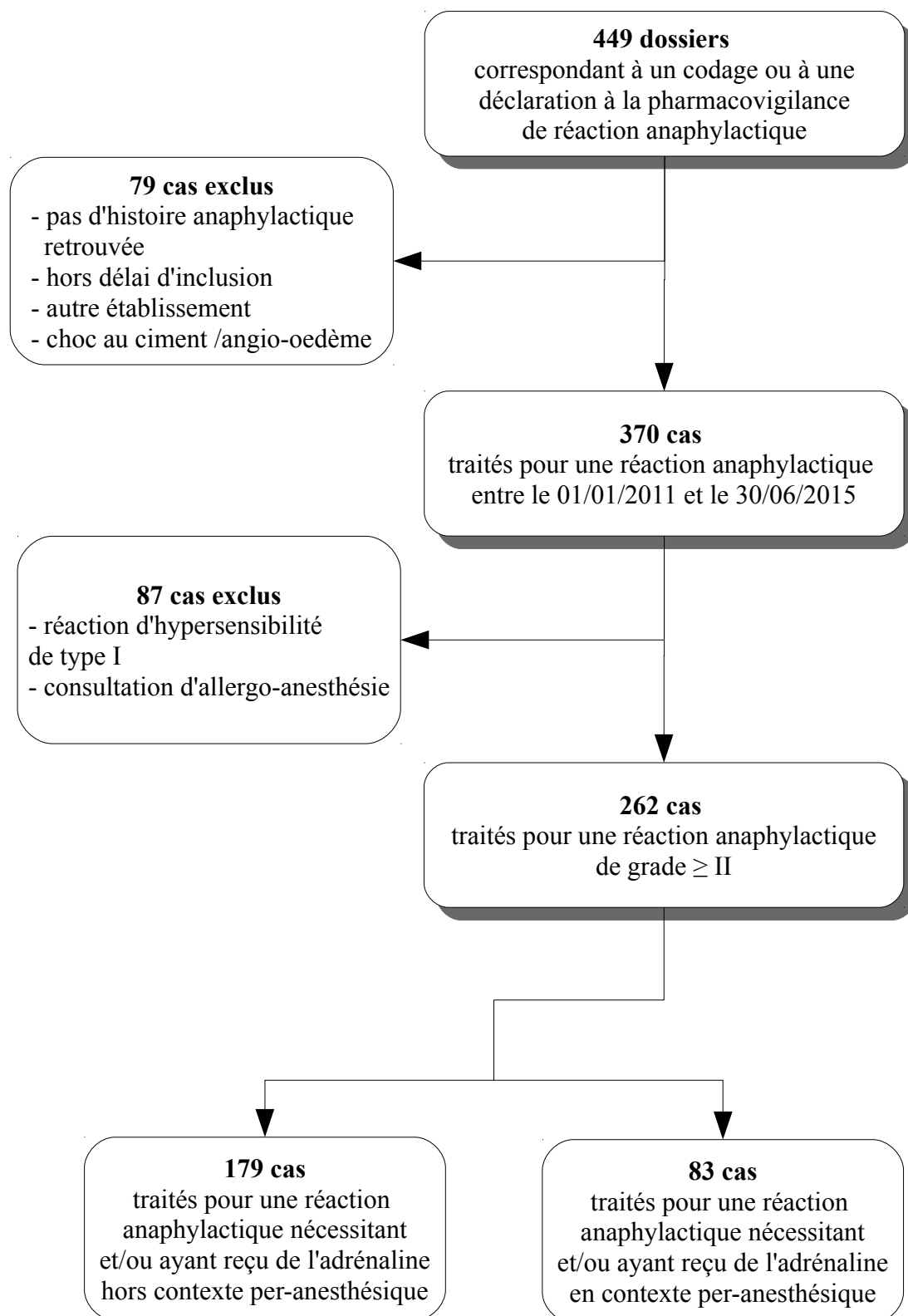
1) Données générales

La figure 1 présente le flow-chart de l'inclusion des patients.

Deux cent soixante-deux patients ont été inclus entre le 1^{er} janvier 2011 et le 20 juin 2015.

- Quatre-vingt-trois (32%) de ces 262 réactions anaphylactiques ont eu lieu en contexte per-anesthésique et ont été prises en charge par un médecin anesthésiste.
- Cent soixante-dix-neuf (68%) ont eu lieu hors contexte per-anesthésique :
 - Cent une (38%) de ces réactions anaphylactiques ont été prises en charge par un médecin spécialisé dans l'urgence dans un contexte de survenue en pré-hospitalier, en service ou en soins intensifs/réanimation.
 - Soixante-dix-huit (30%) ont été prises en charge par des médecins non spécialisés dans l'urgence dans un contexte de survenue en service.

Figure 1. Flow-chart de l'inclusion des patients

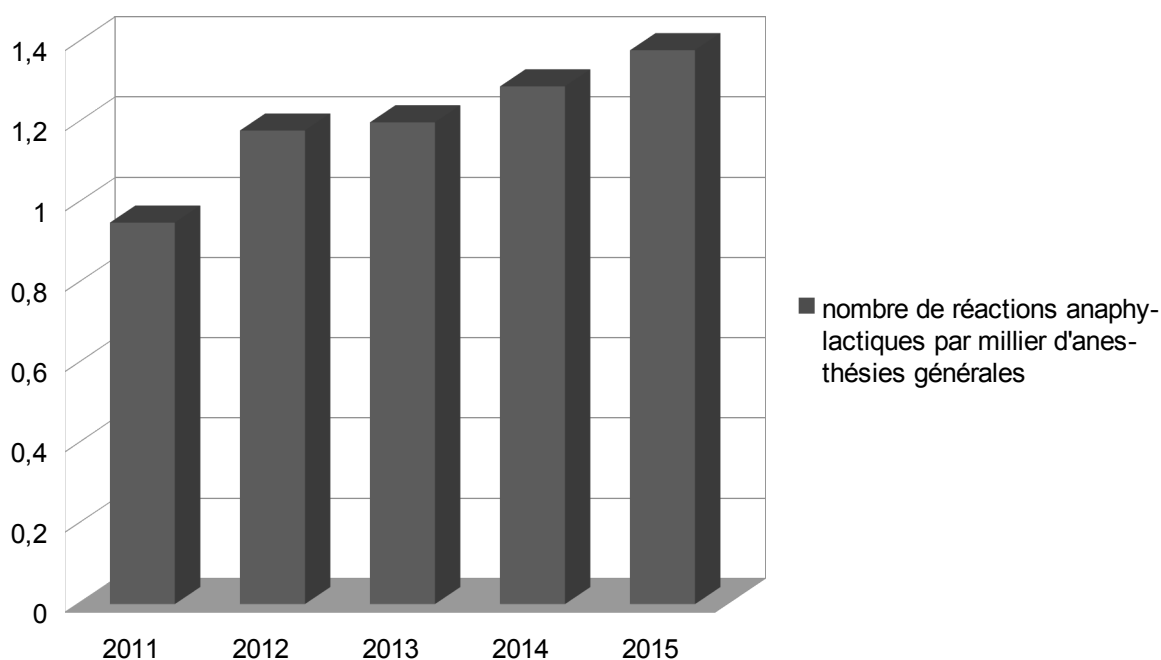


2) Incidence des réactions anaphylactiques per-anesthésiques au CHU de rouen

La figure 2 représente l'évolution du nombre de réactions anaphylactiques par millier d'anesthésies générales au CHU de Rouen de janvier 2011 à juin 2015. L'incidence passe de 1/1 050 anesthésies générales en 2011 à 1/720 anesthésies générales pour le premier semestre de 2015. Sur ces 4,5 années l'incidence moyenne est de 1 réaction anaphylactique toutes les 840 anesthésies générales (nombre d'anesthésies générales = 61 320 entre janvier 2011 et juin 2015).

Calculée sur le nombre total d'anesthésies générale et loco-régionales entre 2011 et 2014, cette incidence est de 1 réaction anaphylactique toutes les 970 anesthésies (nombre d'anesthésies loco-régionales = 6 499).

Figure 2. Évolution de l'incidence des réactions anaphylactiques per-anesthésiques au CHU de Rouen entre 2011 et juin 2015

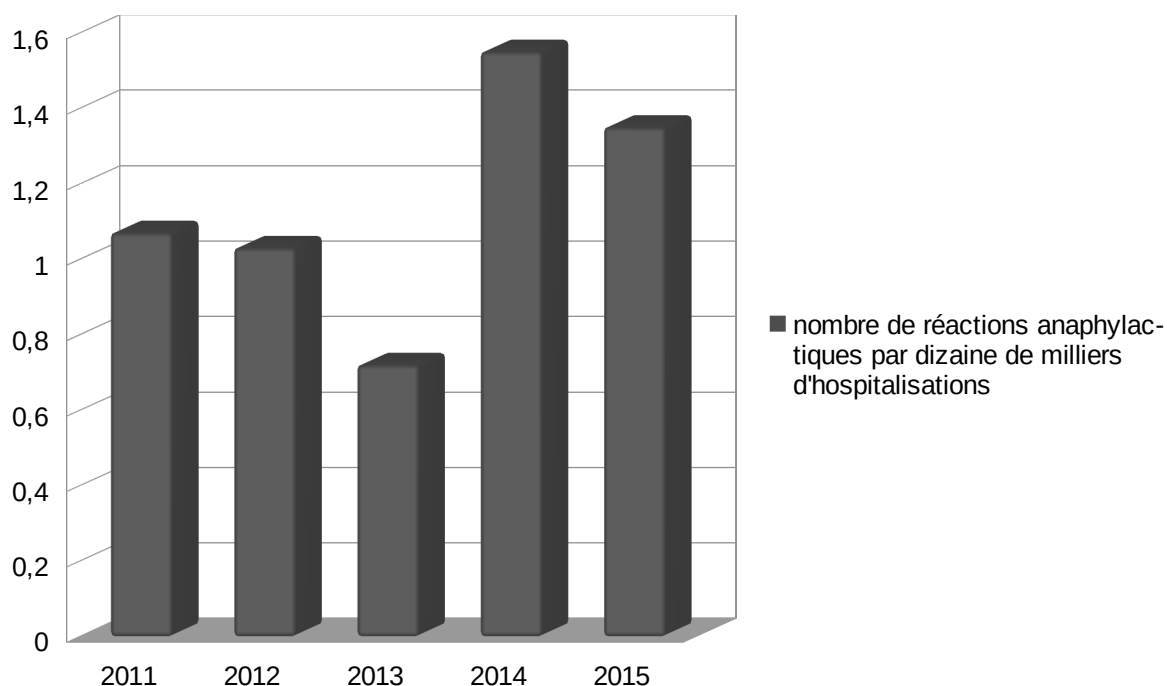


3) Incidence des réactions anaphylactiques hospitalières hors contexte per-anesthésique au CHU de rouen

Au total, hors contexte per-anesthésique, 69 réactions ont eu lieu en cours d'hospitalisation au CHU de Rouen.

La figure 3 représente l'évolution du nombre de réactions anaphylactiques par dizaine de millier d'hospitalisations au CHU de Rouen de janvier 2011 à juin 2015. L'incidence passe de 1/9 400 hospitalisations en 2011 à 1/7 400 pour le premier semestre 2015. Sur ces 4,5 années l'incidence moyenne est de 1 réaction anaphylactique toutes les 7 800 hospitalisations (nombre d'hospitalisations = 617 614).

Figure 3. Évolution de l'incidence des réactions anaphylactiques intra-hospitalières au CHU de Rouen entre 2011 et juin 2015



4) Décès

Au total 3 (1,1%) patients sont décédés sur les 262 inclus, 1 à la suite d'une réaction per-anesthésique et 2 à la suite d'une réaction hors contexte per-anesthésique.

Deux sont décédés au décours du choc anaphylactique et un des conséquences directes du choc. Cela porte la mortalité des réactions anaphylactiques de grade $\geq$ II à 1,2% en per-anesthésique et à 1,1% en hors-contexte per-anesthésique.

B. Réactions anaphylactiques per-anesthésiques

1) Population et étiologie

Quatre-vingt-trois patients ont été inclus entre janvier 2011 et juin 2015.

Les données démographiques des patients inclus sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Données démographiques des patients ayant présenté un choc per-anesthésique.

Sexe	
- femmes	45 (54)
- hommes	38 (46)
Adultes*	81 (97)
Age moyen	56 [$\pm$ 17] ans
Terrain allergique	
- antécédents allergiques	21 (25)
- antécédents de réaction anaphylactique	3 (4)
Chirurgie programmée	57 (69)

Les valeurs sont exprimées en chiffre absolu avec entre parenthèse les pourcentages.

** âge >16 ans*

Le plus jeune patient avait 7 mois et le plus âgé 84 ans.

Aucun des patients n'avait d'antécédent d'allergie connu au produit incriminé dans la réaction anaphylactique.

Le tableau 2 présente les produits responsables des réactions anaphylactiques, que le produit soit fortement suspecté ou formellement identifié.

Les cas «autres» de la catégorie «autres médicaments» correspondent respectivement à une réaction à la kétamine, au Tissucol®, au paracétamol et à une transfusion de plaquettes.

Il n'a pas été retrouvé de cas d'allergie au latex.

Tableau 2. Produits incriminés dans la réaction anaphylactique per-anesthésique (n = 83).

Curares	55 (66)
- suxamethonium	- 38 (46)
- atracrium	- 8 (10)
- cisatracurium	- 3 (4)
- vecuronium	- 4 (5)
- rocuronium	- 1 (1)
Autres	14 (17)
- gélatine	- 4 (5)
- protamine	- 6 (7)
- autre	- 4 (5)
Antibiotiques	8 (10)
Non identifié*	7 (8)

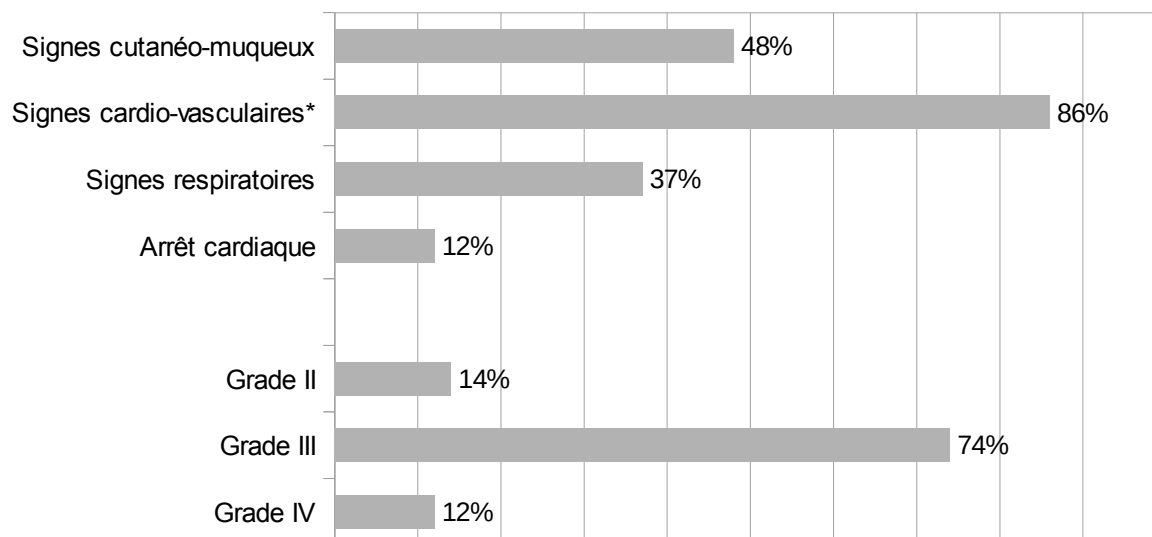
Les valeurs sont exprimées en chiffre absolu avec entre parenthèse les pourcentages.

** Plusieurs produits suspectés ou produit non identifié après consultation allergologique.*

2) Données cliniques

Les signes cliniques observés et le grade de la réaction anaphylactique des 83 patients sont présentés dans la figure 4.

Figure 4. Signes cliniques observés et grade des réactions anaphylactiques per-anesthésiques (n = 83)

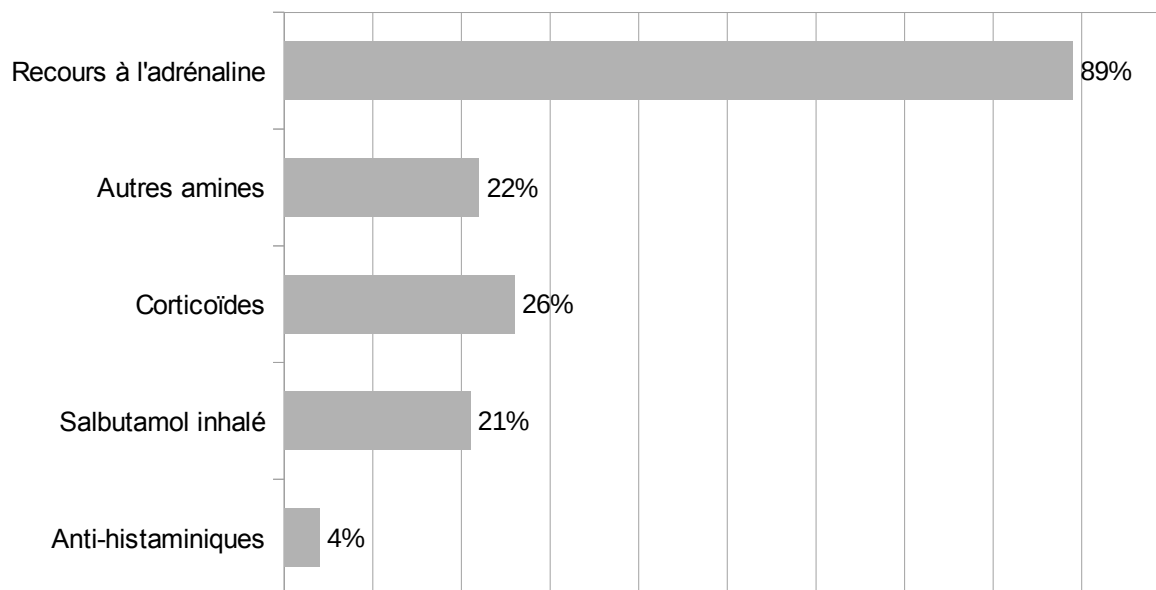


* Diminution de la pression artérielle systolique < 90 mmHg et/ou diminution de 30% de la pression artérielle de base et/ou tachycardie et/ou bradycardie, sans arrêt cardio-circulatoire.

3) Prise en charge thérapeutique immédiate et évolution clinique

La figure 5 présente la prise en charge thérapeutique pour les 73 patients ayant fait une réaction anaphylactique per-anesthésique hors arrêt cardio-circulatoire. Tous les patients ont reçu un remplissage de 500mL ou plus de cristalloïdes ou de colloïdes. Tous les patients ont reçu de l'oxygène à une fraction inspirée supérieure à 0,8.

Figure 5. Prise en charge des réactions anaphylactiques de grade II et III : recours à l'adrénaline et autres thérapeutiques (n = 73).



Soixante-trois des 65 patients ayant reçu de l'adrénaline l'ont reçu par voie IV, 1 en a reçu par voie inhalée et 1 en a reçu par voie IV et inhalée.

Le tableau 3 présente les différents schémas d'administration des amines utilisées à partir du diagnostic de réaction anaphylactique de grade II ou III.

Tableau 3. Détail des amines utilisées selon l'ordre d'administration (n = 73).

Éphédrine et/ou néosynéphrine IV seules	6 (8)
Ephédrine puis adrénaline	9 (12)
Ephédrine puis noradrénaline IVSE	1 (1)
Adrénaline seule	55 (75)
Adrénaline puis noradrénaline IVSE	1 (1)

Les valeurs sont exprimées en chiffre absolu avec entre parenthèse les pourcentages.

Aucun patient n'a reçu de glucagon.

- Arrêt cardio-circulatoire

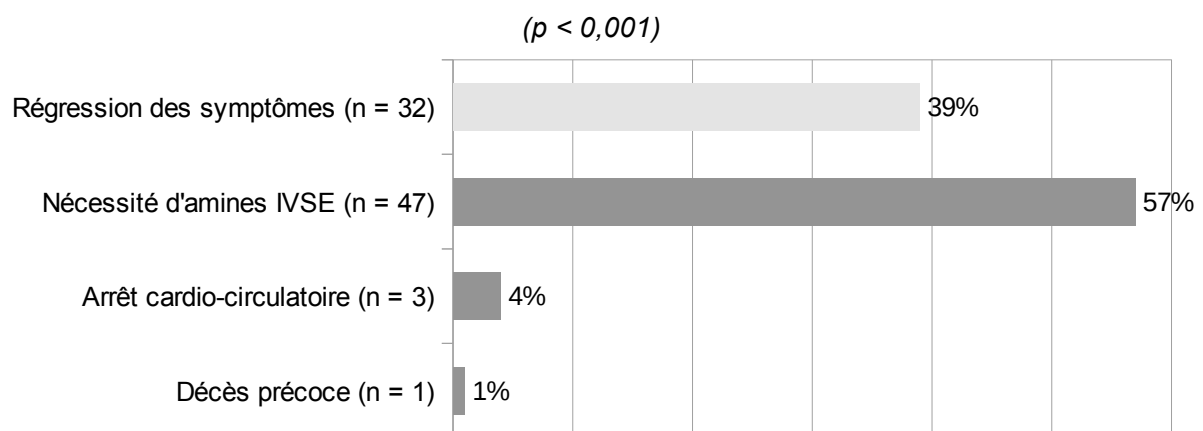
Les 10 cas d'arrêt cardio-circulatoire ont tous reçu des bolus d'adrénaline IV et un massage cardiaque externe. Deux patients ont présenté une fibrillation ventriculaire et ont reçu un ou plusieurs chocs électriques externes.

- Évolution clinique

Dans les réactions de grade II et III parmi les 8 patients n'ayant pas reçu de titration d'adrénaline, 6 ont présenté une régression complète des symptômes et 2 ont présenté une hypotension persistante nécessitant la mise en place de noradrénaline en IVSE.

La figure 6 présente l'évolution clinique des patients après prise en charge de la réaction anaphylactique par titration d'amines et/ou mise en place de mesures thérapeutiques associées.

Figure 6. Évolution clinique après prise en charge de la réaction anaphylactique par titration d'amines et/ou mise en place de mesures thérapeutiques associées (n=83).



Neuf des 10 patients ayant présenté un arrêt cardio-circulatoire précoce ont récupéré une activité cardio-circulatoire, le dixième est décédé au bout de 1h45 de réanimation.

Trois (4%) des 83 patients ont présenté un arrêt cardio-circulatoire pendant la prise en charge du choc anaphylactique. Tous ont reçu un massage cardiaque externe et des bolus d'adrénaline IV. Les 3 patients ont récupéré une activité cardio-circulatoire après réanimation.

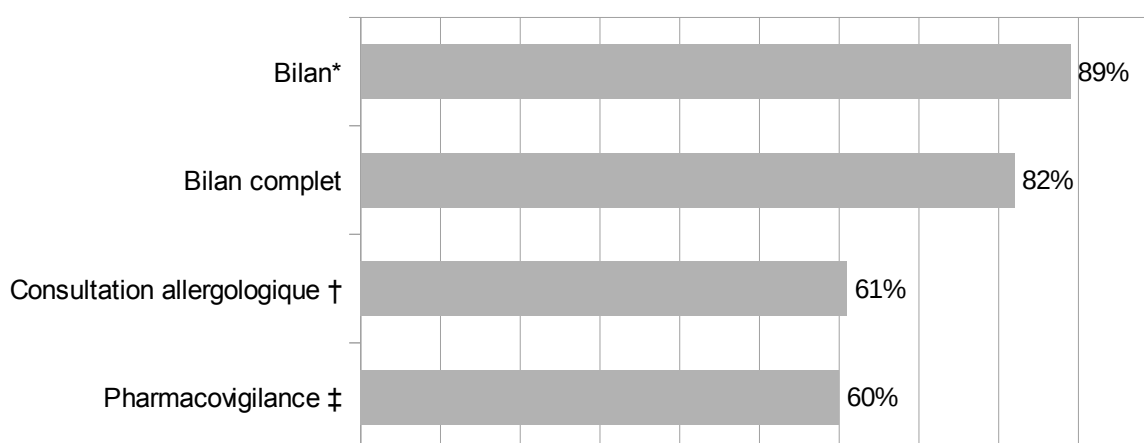
4) Prise en charge secondaire et surveillance

Pour les réactions anaphylactiques per-anesthésiques, deux patients étaient déjà hospitalisés en réanimation avant le choc et 1 est décédé au cours de la réanimation. Cinquante-neuf (72%) des 80 patients restants ont ensuite été hospitalisés en réanimation ou unité de soins intensifs. Vingt-deux patients sont repartis en service de chirurgie après passage en salle de surveillance post-interventionnelle.

Les durées de séjour en réanimation/soins intensifs allaient de 16h à 8 jours. Sur les 59 séjours 35 (59%) représentaient des durées de 6 à 24h, 18 (31%) des durées de 24 à 48h et 6 (10%) des durées de plus de 48h.

La figure 7 présente le taux de réalisation des explorations diagnostiques et de notification de la réaction anaphylactique à la pharmacovigilance.

Figure 7. Réalisation du bilan diagnostique et déclaration des réactions anaphylactiques per-anesthésiques à la pharmacovigilance.



*Excluant les patients décédés précocement et les cas de récurrence évidents.

† Excluant les patients décédés avant la sortie de l'hôpital et les cas de récurrence chez les patients déjà suivis.

‡ Dans le cas des réactions anaphylactiques secondaires à un produit médicamenteux.

Aucun des patients n'a présenté de réaction biphasique.

- Mention du grade de la réaction

Le grade de la réaction était évoqué dans 45 cas (54%) des cas de réaction anaphylactique per-anesthésique.

C. Réactions anaphylactiques hors contexte per-anesthésique

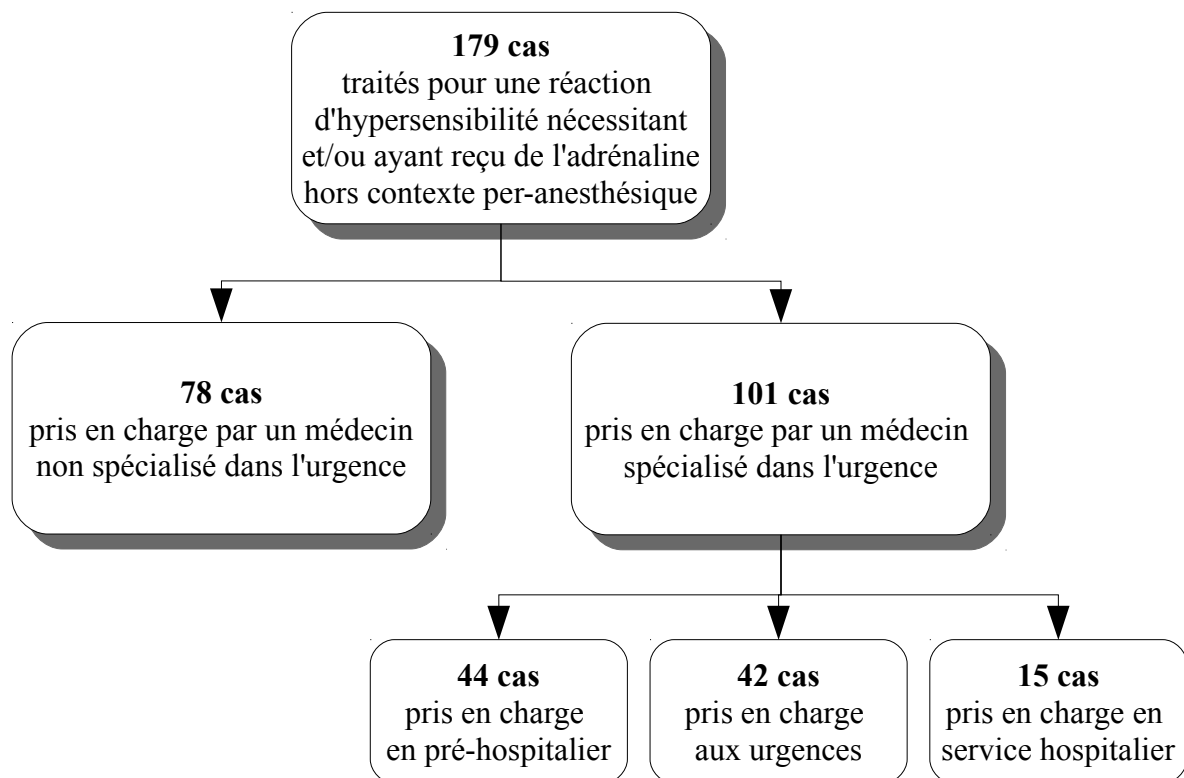
1) Population et étiologie

Cent soixante-dix-neuf cas de réactions anaphylactiques survenant hors contexte per-anesthésique ayant reçu ou nécessitant de l'adrénaline ont été inclus entre janvier 2011 et juin 2015.

- Cent un (56%) ont été initialement pris en charge par un médecin spécialisé dans l'urgence.
- Soixante-dix-huit (44%) ont été pris en charge par des médecins non spécialisés dans l'urgence.

Le contexte de prise en charge est présenté dans la figure 8.

Figure 8. Contexte de prise en charge des patients ayant présenté des réactions anaphylactiques hors-contexte per-anesthésique



Les données démographiques des patients inclus sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4. Données démographiques des patients ayant présenté une réaction anaphylactique hors contexte per-anesthésique selon l'intervenant.

	Médecin non spécialisés n = 78	Médecins spécialisés n = 101	p
Sexe			
- hommes	42 (54)	60 (59)	ns
Age			
- adultes	66 (85)	75 (74)	ns
- âge moyen	56 [±19] ans	50 [±17] ans	ns
- enfants < 16 ans	12 (15)	26 (26)	ns
- âge moyen	8 [±5] ans	8 [±5] ans	ns
Terrain allergique			
- antécédents allergiques	22 (28)	42 (42)	ns
- antécédents de réaction anaphylactique de grade $\geq$ II	11 (14)	18 (18)	ns

Les valeurs sont exprimées en chiffre absolu avec entre parenthèse les pourcentages.

Dans 2 (3%) des 78 cas pris en charge par un médecin non spécialisé dans l'urgence l'allergie était déjà connue.

Dans 10 (10%) des 101 cas pris en charge par un médecin spécialisé l'allergie était déjà connue.

Le tableau 5 présente les étiologies des réactions anaphylactiques selon l'intervenant la prenant en charge et l'âge du patient.

Tableau 5. Produits incriminés dans la réaction anaphylactique selon l'intervenant et l'âge du patient ($p < 0,001$).

	Médecins non spécialisés	Médecins spécialisés
Adultes	n = 66	n = 75
- aliment	1 (1)	10 (13)
- venin d'hyménoptère	0	11 (15)
- antibiotiques	19 (29)	32 (43)
- autres médicament	45 (58)	14 (14)
- produit de contraste	- 15 (23)	- 2 (3)
- chimiothérapie / immunosuppresseurs	- 21 (31)	- 1 (1)
- médicaments divers	- 9 (14)	- 11 (15)
- autre	0	2 (3)
- non identifié*	3 (4)	4 (5)
Enfants	n = 12	n = 26
- aliment	0	20 (77)
- venin d'hyménoptère	0	1 (4)
- antibiotiques	4 (33)	1 (4)
- autres médicament	8 (67)	1 (4)
- produit de contraste	- 0	- 0
- chimiothérapie / immunosuppresseurs	- 5 (42)	- 0
- médicaments divers	- 3 (25)	- 0
- autre	0	1 (4)
- non identifié*	0	2 (8)

Les valeurs sont exprimées en chiffre absolu avec entre parenthèse les pourcentages.

** Plusieurs produits suspectés ou produit non identifié après consultation allergologique.*

Pour les patients pris en charge par un intervenant non spécialisé dans l'urgence les produits de la catégorie «médicament divers» correspondaient ici aux produits suivants : Actilyse®, aspirine, cordarone, paracétamol, Privigen®, produits sanguins labiles, xylocaïne pour les adultes et phénytoïne et produits sanguins labiles pour les enfants.

Dans 3 cas l'allergie du patient au produit était connue.

Pour les adultes pris en charge par un médecin spécialisé dans l'urgence les produits de la catégorie « médicaments divers » correspondaient ici aux produits suivants : acetyl-cystéine, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, bisoprolol, suxamethonium, ésomeprazole, Gelofusine®, Micardis® et produits sanguins labiles.

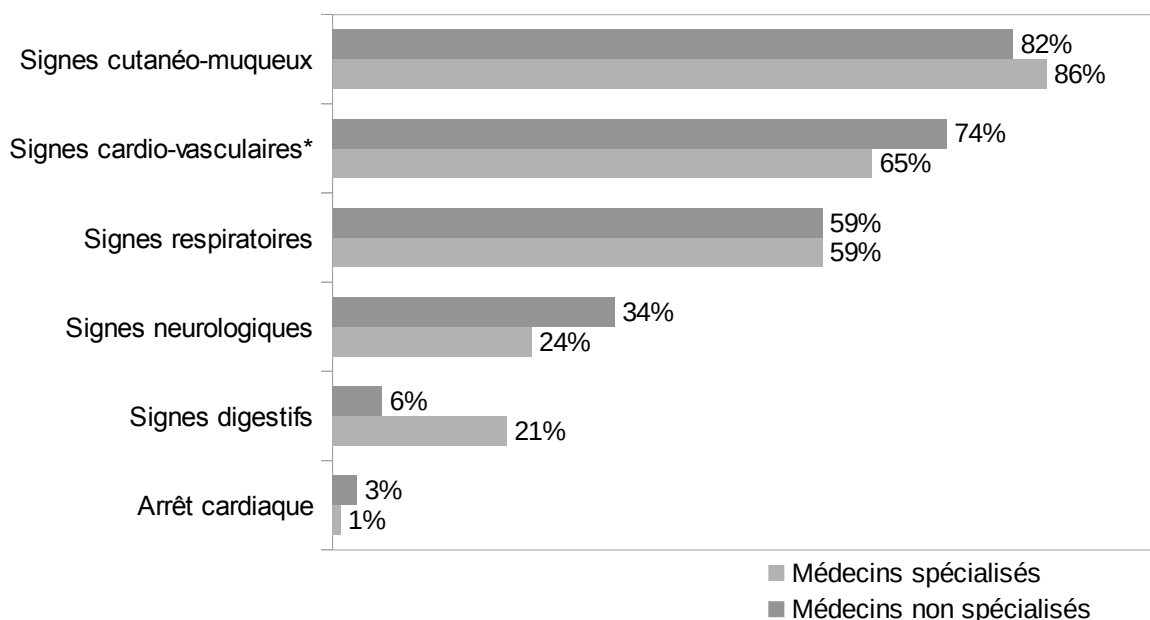
Pour les patients pris en charge par un intervenant spécialisé dans l'urgence les cas « autres » correspondaient ici aux produits suivants : cosmétiques et produit d'entretien pour les adultes et cosmétiques pour les enfants.

Dix des 26 cas (39%) d'enfants pris en charges par des médecins spécialisés étaient des récurrences d'allergies connues. Neuf étaient des récurrences d'allergie alimentaire et un était une récurrence de réaction d'étiologie non retrouvée.

2) Données cliniques

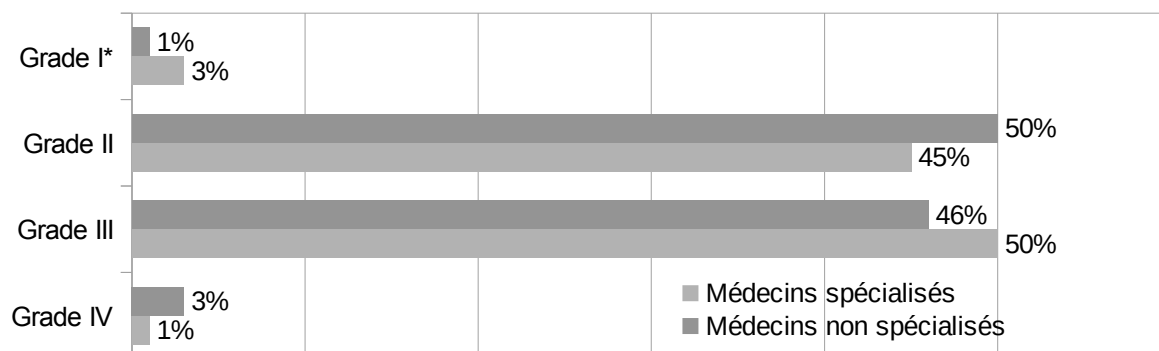
Les signes cliniques observés et le grade de la réaction anaphylactique des 179 patients sont présentés dans les figures 9 et 10.

Figure 9. Signes cliniques observés selon les intervenants



* Diminution de la pression artérielle systolique < 90 mmHg et/ou diminution de 30% de la pression artérielle de base et/ou tachycardie et/ou bradycardie, sans arrêt cardio-respiratoire.

Figure 10. Grade des réactions anaphylactiques selon les intervenants (p=ns)



* Réactions d'hypersensibilité de grade I ayant reçu de l'adrénaline.

3) Prise en charge thérapeutique immédiate et évolution clinique

Les médecins non spécialisés ont administré de l'adrénaline dans 13 (17%) des 76 réactions de grade II et III qu'ils ont pris en charge. Les médecins spécialisés en ont administré dans 50 (52%) des 96 réactions qu'ils ont prises en charge ($p = 0,001$). Le détail du recours à l'adrénaline selon l'intervenant, l'âge du patient et le grade de la réaction est présenté dans le tableau 6.

Quatre (33%) des 12 enfants et 9 (14%) des 64 adultes pris en charge par un médecin non spécialisé dans l'urgence ont reçu de l'adrénaline.

Treize (54%) des 24 enfants et 37 (51%) des 72 adultes pris en charge par un intervenant spécialisé ont reçu de l'adrénaline.

Tableau 6. Prise en charge initiale des réactions anaphylactiques de grade II et III : recours à l'adrénaline selon l'âge du patient et l'intervenant.

a l'adrénaline selon l'âge du patient et l'intervenant.								
	Médecins non spécialisés			p	Médecins spécialisés			p
	Grade II	Grade III	Total		Grade II	Grade III	Total	
Adrénaline								
- adulte	3/26	6/38	9/64 (14)	ns	11/36	26/36	37/72 (51)	0.004
- enfant	1/8	3/4	4/12 (33)		8/15	5/9	13/24 (54)	

Les valeurs sont exprimées en chiffre absolu avec entre parenthèse les pourcentages.

Les intervenants non spécialisés ont utilisé de l'adrénaline dans 6% des réactions de grade II et dans 12% des réactions de grade III.

Les intervenants spécialisés ont utilisé de l'adrénaline dans 37% des réactions de grade II et dans 69% des chocs de grade III.

Quarante-six (26%) des 136 adultes présentant une réaction anaphylactique de grade II et III ont reçu de l'adrénaline contre 17 (47%) des 36 enfants.

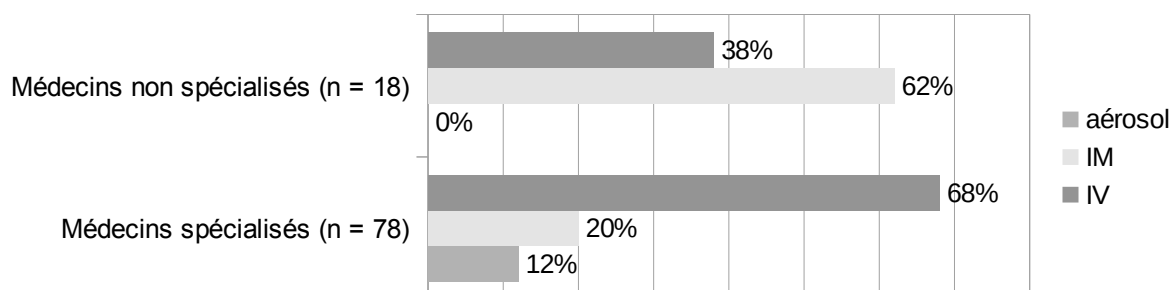
Quatre patients présentant des réactions de grade I pris en charge par des intervenants spécialisés ont reçu de l'adrénaline. Deux étaient des enfants de respectivement 5 et 6 ans ayant tous deux reçu 0,15mg d'adrénaline par voie IM. Deux étaient des adultes et ont reçu 0,1 et 0,05 mg d'adrénaline par voie IV.

- Voie d'administration

Au total, 96 administrations uniques ou titrations d'adrénaline ont été faites au cours de la prise en charge initiale et en cas d'évolution défavorable. Dix-huit ont été faites par des médecins non spécialisés et 78 par des médecins spécialisés. La voie IV représentait au total 60 (62%), la voie IM 27 (28%) et les aérosols 9 (10%) des 96 administrations.

La figure 11 présente la voie d'administration de l'adrénaline selon l'intervenant et l'âge du patient.

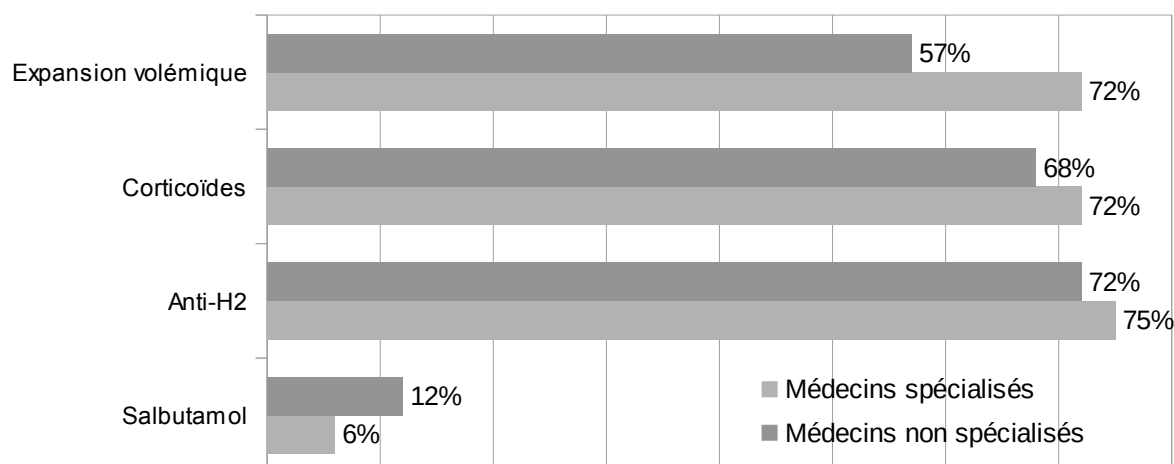
Figure 11. Voie d'administration de l'adrénaline selon l'intervenant. ($p = 0,02$).



Au total 55 (87%) des 63 adultes et 5 (20%) des 24 enfants recevant de l'adrénaline la recevait par voie IV.

Les autres thérapeutiques utilisées seules ou en association avec l'adrénaline sont présentées dans la figure 12.

Figure 12. Autres thérapeutiques dans les réactions anaphylactiques de grade II et III (p = ns).



Aucun patient n'a reçu de glucagon.

Le tableau 7 présente l'évolution clinique des patients ayant présenté une réaction anaphylactique selon le recours ou non à l'adrénaline.

Tableau 7. Évolution clinique selon le recours à l'adrénaline et le grade de la réaction anaphylactique.

	Adrénaline reçue				Adrénaline non reçue			
	Grade I	Grade II	Grade III	Total	Grade I	Grade II	Grade III	Total
Evolution favorable	4	21	32	57 (85)	0	45	27	72 (66)
Evolution défavorable	0	2	8	10 (15)	0	17	20	37 (34)
- persistance	0	2	6	8 (12)	0	7	14	21 (19)
- majoration	0	0	2	2 (3)	0	10	2	12 (11)
- arrêt cardio-respiratoire	0	0	0	0	0	0	4	4 (4)

Les valeurs sont exprimées en chiffre absolu avec entre parenthèse les pourcentages.

Trente-quatre pour-cent des patients n'ayant pas reçu d'adrénaline ont évolué défavorablement contre 15% des patients en ayant reçu (p = 0.005) (OR = 2,9 IC 95% [1,3; 7,1]).

Deux (3%) des 67 patients ayant reçu de l'adrénaline et 5 (5%) des 109 n'en ayant pas reçu ont présenté une réaction biphasique.

Dans les 67 réactions d'hypersensibilité traitées par adrénaline, 10 (15%) patients ont présenté une persistance des symptômes nécessitant une nouvelle titration d'adrénaline et/ou changement de voie et/ou la mise en place d'adrénaline IVSE.

Les figures 13 et 14 présentent le détail de l'évolution clinique selon l'intervenant prenant en charge la réaction.

Figure 13. Évolution clinique des réactions prises en charge par les médecins non spécialisés selon le recours à l'adrénaline ($p = 0,03$).

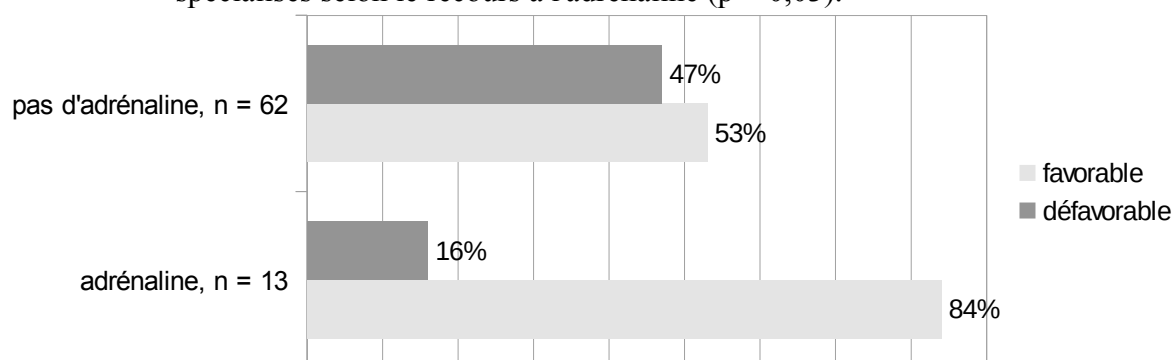
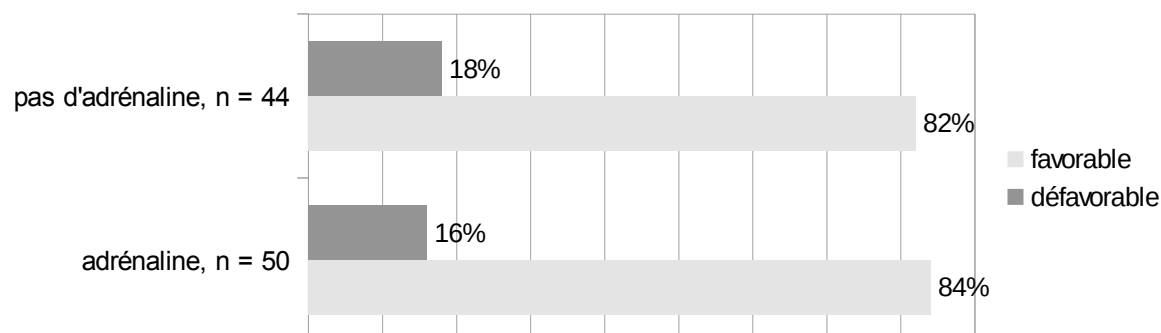


Figure 14. Évolution clinique des réactions prises en charge par les médecins spécialisés selon le recours à l'adrénaline ($p = ns$).

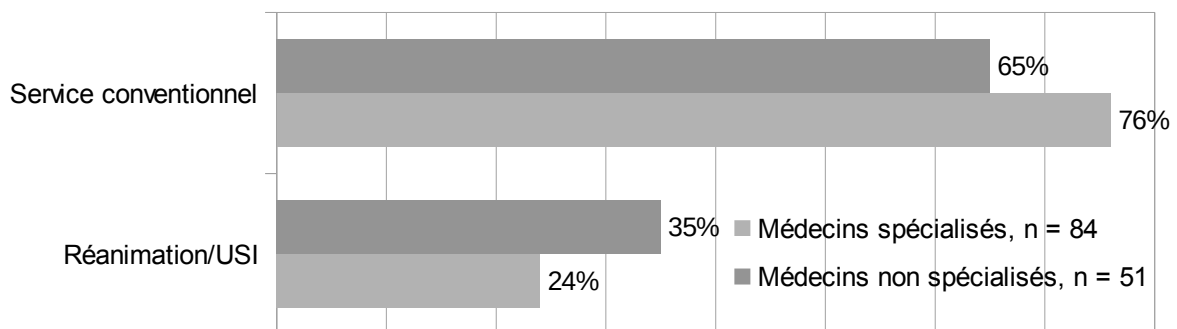


4) Prise en charge secondaire et surveillance

- Lieu de surveillance

La figure 15 présente les durées et les lieux d'hospitalisation liés à la prise en charge et à la surveillance des réactions anaphylactiques hors contexte per-anesthésique, selon l'intervenant, à l'exclusion de 44 patients dont le séjour était déjà en cours ou prévu dans ce service.

Figure 15. Lieux d'hospitalisation liés à la prise en charge et à la surveillance des réactions anaphylactiques selon l'intervenant, hors contexte per-anesthésique.



- Durée de surveillance

Parmi les 97 patients surveillés en service conventionnel, 13 ont été surveillés moins de 6h, 68 entre 6 et 24h, 14 entre 24 et 48h et 2 plus de 48h.

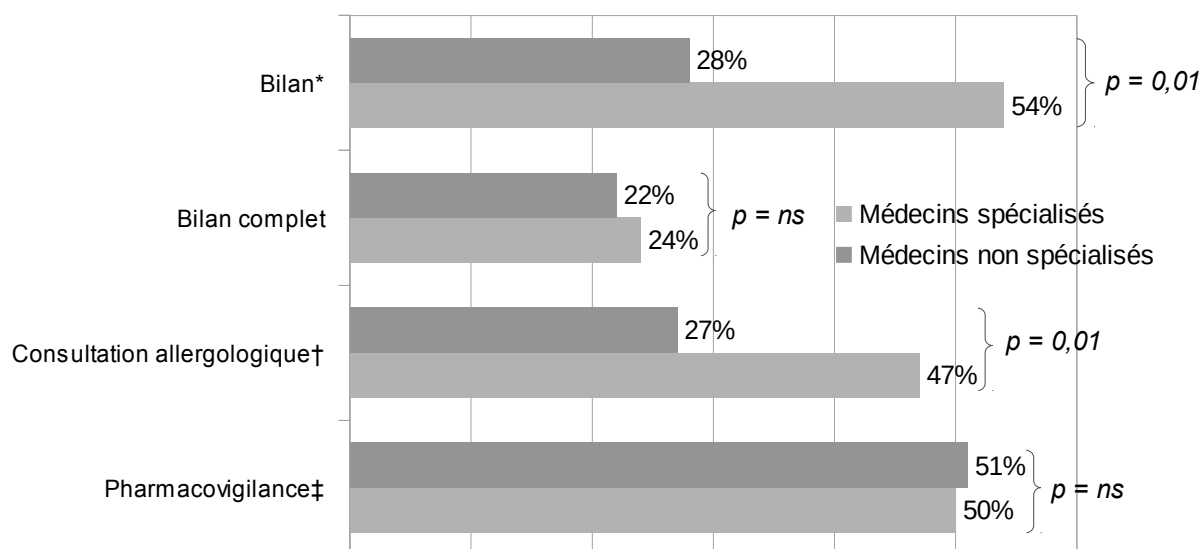
Parmi les 38 patients surveillés en réanimation/USI, 0 ont été surveillés moins de 6h, 25 entre 6 et 24h, 8 entre 24 et 48h et 5 l'ont été plus de 48h.

- Réaction biphasique

Sept (4%) des 171 patients ayant fait une réaction hors contexte per-anesthésique ont présenté une réaction biphasique dans les 24h suivant la réaction initiale. Ces réactions consistaient en la réapparition de signes cutanéomuqueux, avec pour 2 des cas des signes respiratoires associés.

La figure 16 présente le taux de réalisation du bilan diagnostique, comprenant les prélèvements per-réaction anaphylactique et le bilan à distance ainsi que les mesures de suivi entreprises selon les intervenants, patients décédés exclus.

Figure 16. Réalisation du bilan diagnostique et déclaration à la pharmacovigilance selon les intervenants.



* Excluant les patients décédés précocement et les cas de récurrence évidents.

† Excluant les patients décédés avant la sortie de l'hôpital et les cas de récurrence chez les patients déjà suivis.

‡ Dans le cas des réactions anaphylactiques secondaires à un produit médicamenteux.

Trente-huit (71%) des 55 patients ayant fait une réaction anaphylactique d'origine alimentaire, au venin d'hyménoptère ou d'étiologie non retrouvée ont bénéficié d'une prescription d'adrénaline auto-injectable.

Ces prescriptions ont été faites par des médecins spécialisés, aucun médecin non spécialisé n'ayant été confronté à une réaction alimentaire, au venin d'hyménoptère ou d'étiologie non retrouvée.

- Mention du grade de la réaction

Le grade de la réaction était évoqué dans 9 (12%) des 78 cas pris en charge par les médecins non spécialisés et dans 26 (26%) des 101 cas pris en charge par les médecins spécialisés ($p = 0,04$).

5) Arrêts cardio-respiratoires

- Précoces

Dans les 78 cas pris en charge par des médecins non spécialisés, 2 patients ont présenté des arrêts cardio-respiratoires précoces. Ces 2 cas sont survenus après injection de produit de contraste.

L'un des patients a bénéficié d'un massage cardiaque externe par les intervenants initiaux et une titration d'éphédrine, permettant de récupérer une activité circulatoire avant l'arrivée de médecins spécialisés.

L'autre patient a reçu un massage cardiaque externe seul, dispensé par les premiers intervenants. Une deuxième équipe de médecins non spécialisés appelée en attendant l'arrivée du SAMU a administré de l'adrénaline. Le patient a reçu au total 7mg d'adrénaline et a reçu 2 chocs électriques externes. Il a été déclaré décédé après une réanimation de durée inconnue.

En l'absence d'autre cause évidente le diagnostic de choc anaphylactique a été porté, mais n'a pas été confirmé biologiquement.

Dans les 101 cas pris en charge par des intervenants spécialisés, 1 patient a présenté un arrêt cardio-respiratoire précoce évoluant favorablement après massage cardiaque externe, administration d'adrénaline et intubation. Ce patient avait reçu des corticostéroïdes, des antihistaminiques et une expansion volémique. Il n'avait pas reçu d'adrénaline.

- En cours de prise en charge

Dans les 78 réactions prises en charge par des intervenants non spécialisés, 4 patients ont présenté des arrêts cardio-respiratoires en cours de prise en charge. Trois patients avaient été pris en charge par corticostéroïdes, antihistaminiques et expansion volémique, 1 par antihistaminiques et expansion volémique. Aucun n'avait reçu d'adrénaline au cours de la prise en charge initiale.

Ils ont ensuite bénéficié de manœuvres de réanimation comprenant massage cardiaque externe, bolus d'adrénaline et intubation pour 3 d'entre eux. Ces manœuvres ont été entreprises par les intervenants non spécialisés rapidement rejoint par des intervenants spécialisés. Les 4 patients ont récupéré une activité cardio-respiratoire au cours de la réanimation. Un des patients est décédé d'une défaillance multi-viscérale consécutive au choc.

Aucun des patients pris en charge par un intervenant spécialisé n'a présenté d'arrêt cardio-respiratoire au cours de la prise en charge, et aucun patient n'est décédé directement ou des conséquences du choc anaphylactique.

D. Complications après administration d'adrénaline

Quatre patients ont présenté des complications au décours de l'injection de doses importantes d'adrénaline.

- Cas N°1

Un patient de 57 ans a présenté une réaction anaphylactique de grade III per-anesthésique avec signes cardio-vasculaires, après injection de suxaméthonium. Le patient a reçu 2mg d'adrénaline (4 x 0,5mg) en bolus IV, relayé par de l'adrénaline IVSE (3mg/h) et de la noradrénaline IVSE (7mg/h).

Le lendemain de son admission en réanimation le patient a présenté un nouvel épisode hypotensif réfractaire. Une échographie cardiaque retrouvait une akinésie antéro-septo-apicale et calculait une fraction d'éjection du ventricule gauche à 21%. Une coronarographie ne montrait qu'une sténose modérée de la coronaire droite et la ventriculographie retrouvait un aspect compatible avec une myocardite de stress, probablement liée aux fortes doses d'adrénaline reçues. L'évolution était favorable au bout de 4 jours de réanimation.

- Cas N°2

Une patiente de 29 ans a présenté une réaction anaphylactique de grade III avec signes cardio-vasculaires, respiratoires et cutanéomuqueux après une injection de produit de contraste au scanner. Les radiologues ont réalisé une expansion volémique et mis en place une oxygénothérapie. Devant la persistance des symptômes ils ont fait appel aux urgentistes qui ont administré un traitement par 2 bolus de 1mg suivis de 0,1mg d'adrénaline par voie IV. L'évolution initiale était favorable, puis 5 minutes après la patiente a présenté un tableau d'hypertension, de céphalées puis de récurrence de dyspnée et de désaturation. Un diagnostic clinico-radiologique et échographique d'œdème aigu du poumon cardiogénique a été porté, s'aggravant malgré ventilation en pression positive continue. La patiente a été transférée en réanimation et l'évolution a été favorable après administration de furosémide.

- Cas N°3

Une patiente de 40 ans a été prise en charge à domicile par le SMUR pour une réaction anaphylactique de grade III après prise d'un somnifère avec signes respiratoires, cardio-vasculaires, cutanéomuqueux et digestifs. Elle a reçu 2 bolus IV de 0,5 puis 1mg d'adrénaline. Elle a ensuite présenté au décours immédiat une hypertension, une tachycardie, des céphalées et une douleur thoracique dont l'évolution a été favorable au bout de 24h.

- Cas N°4

Un patient de 68 ans a été pris en charge en service conventionnel pour une réaction de grade III après administration d'antibiotiques avec signes cardiovasculaires, cutanéomuqueux et respiratoires. Il lui a été administré 1,25 mg d'adrénaline en IM suivi 2 minutes plus tard de 0,25mg par voie IV par un médecin non spécialisé. Le patient a présenté au décours immédiat une arythmie complète par fibrillation auriculaire rapide, avec signes d'insuffisance cardiaque gauche. L'évolution est devenue favorable avec réduction spontanée de la fibrillation auriculaire dans les heures suivantes.

Deux patients ont présenté des complications au décours de l'injection d'adrénaline à des doses conformes aux recommandations :

- Cas n°5

Un patient de 59 ans a été pris en charge pour un choc anaphylactique de grade III après piqûre d'hyménoptère, avec signes cardio-vasculaires et respiratoires. Il lui a été administré un bolus de 0,1mg d'adrénaline en IV. Le patient a présenté au décours une douleur thoracique et une majoration des symptômes cardio-vasculaires. La douleur persistait après restauration d'une hémodynamique normale et un syndrome coronarien aigu ST- a été diagnostiqué. Le patient a été traité par double anti-agrégation plaquettaire et anti-coagulation à dose curative. Il a ensuite été transféré dans le service de soins intensifs cardiologiques d'un établissement privé.

- Cas n°6

Un patient de 48 ans a été pris en charge pour un choc anaphylactique de grade II après prise d'antibiotiques, avec signes cardio-vasculaires. Il lui a été administré un bolus de 0,1mg d'adrénaline en IV. Le patient a présenté au décours une douleur thoracique avec sous-décalage du segment ST à l'ECG et élévation des troponinémies. L'évolution a été favorable après restauration d'une hémodynamique correcte.

DISCUSSION

Notre étude met en évidence que l'utilisation de l'adrénaline par les médecins anesthésistes en cas de réaction anaphylactique per-anesthésique est élevée (89%). Hors contexte per-anesthésique, les médecins spécialisés dans l'urgence ne sont plus que 53% à recourir à l'adrénaline. Ce recours chute à 17% pour les médecins non spécialisés confrontés à une réaction anaphylactique survenant dans l'hôpital.

Or, sans adrénaline, les évolutions défavorables sont significativement plus nombreuses (34% contre 16%). Des complications sévères liées à l'injection de doses inappropriées d'adrénaline ont également été retrouvées. Hors contexte per-anesthésique l'adrénaline est donc peu et mal utilisée. Nous avons enfin observé d'importantes disparités dans la prise en charge globale et notamment diagnostique des patients.

I. RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES PER-ANESTHÉSQUES, PRISE EN CHARGE IMMÉDIATE ET ÉVOLUTION

Notre étude a mis en évidence une incidence croissante du nombre de réactions anaphylactiques suspectées. Elle passe en effet de 1/1 050 anesthésies générales en 2011 à 1/721 anesthésies générales pour le premier semestre 2015. Il est actuellement difficile de savoir si il s'agit d'une véritable augmentation d'incidence ou d'une meilleure déclaration des réactions.

Une étude menée en France par le GERAP sur 8 ans et 42 centres hospitaliers nous permettait de calculer une incidence des réactions anaphylactiques tous mécanismes confondus, de 1 pour 10 200 anesthésies [44]. C'est dix fois moins que l'incidence retrouvée dans notre étude, qui est de 1 réaction pour 970 anesthésies.

Notre incidence est probablement surestimée car calculée sur le nombre de réactions suspectées cliniquement, alors que l'enquête du GERAP se base sur des réactions confirmées par bilan allergo-anesthésique. Néanmoins, même une fois ces biais envisagés, notre incidence reste probablement beaucoup plus élevée que celle du GERAP. Une fois encore se pose la question d'une véritable augmentation d'incidence ou d'une meilleure déclaration des réactions.

Nous n'avons retrouvé que 2 enfants sur 83 réactions déclarées. Dans l'enquête du GERAP les enfants ne représentent que 10% des réactions d'hypersensibilité per-anesthésique. En effet, les enfants sont moins fréquemment opérés que les adultes et moins susceptibles d'être sensibilisés aux produits de l'anesthésie. Les anesthésies pédiatriques se font également souvent sans curares [69].

Dans notre étude, les principaux agents en cause étaient les curares (66%) suivi par les antibiotiques (10%) la protamine (7%) et les gélatines (5%). Ces résultats sont en cohérence avec ceux du GERAP pour les curares et les antibiotiques qui représentent respectivement 62% et 19% des réactions. Les produits incriminés retrouvés par le GERAP sont ensuite pour 5% les colorants et pour 5% le latex. Nous n'avons nous-mêmes retrouvé aucune déclaration de réaction au latex, les environnements des blocs opératoires du CHU de Rouen et de l'hôpital du Havre étant «latex-free». Dans notre étude, la protamine représente 7% des réactions alors qu'elle ne représente que 0,16% des réactions dans l'étude du GERAP. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il existe un centre de chirurgie cardiaque au CHU de Rouen avec par conséquent une forte utilisation de protamine, ce qui n'est pas le cas de tous les centres du GERAP.

Les cas inclus sont d'emblée graves avec 74% de réactions de grade III et 12% d'arrêts cardiaques. Les signes cardio-vasculaires sont au premier plan et constants (98%). Seuls 48% des cas présentaient des signes cutanés, soulignant la difficulté diagnostique d'une réaction anaphylactique pour l'anesthésiste. En effet, nombreux sont les facteurs confondants en anesthésie responsables d'une hypotension et d'une élévation des pressions ventilatoires. La sévérité de l'hypotension et son absence de réponse à l'éphédrine sont souvent des éléments déclencheurs de la suspicion d'anaphylaxie chez l'anesthésiste.

Hors arrêt cardio-respiratoire, une fois le diagnostic d'anaphylaxie posé, 20% des médecins anesthésistes décidaient de continuer une titration d'éphédrine. Ils réussissaient à traiter le choc dans 8% des cas et décidaient d'utiliser de l'adrénaline dans les autres. Au total 89% des patients présentant une réaction de grade II ou III recevait de l'adrénaline. Une étude danoise de 2011 retrouvait un recours à l'adrénaline de 82% pour les réactions per-anesthésiques sévères, mais seulement de 30% pour les réactions de gravité moyenne [49].

Alors que 44% des patients présentaient un bronchospasme, seuls 21% ont reçu des β_2 -mimétiques inhalés. Ceci s'explique probablement par le fait que les signes cardio-vasculaires étant plus préoccupants, les intervenants tentent en premier de rétablir une

hémodynamique correcte au moyen de l'adrénaline. Cette dernière permettrait dans un même temps de traiter le bronchospasme rendant par la suite la nébulisation de β_2 -mimétiques inutile.

Des corticoïdes étaient administrés dans 26% des cas et des antihistaminiques dans 4% des cas. Ce taux comparé aux 89% de cas ayant reçu de l'adrénaline montre que les corticoïdes et les antihistaminiques ne sont pas considérés comme des traitements de première ligne par les médecins anesthésistes. Ces médicaments n'apparaissent d'ailleurs pas dans les recommandations actuelles [17]. Il pourrait cependant être utile d'administrer des corticostéroïdes après la phase aiguë dans le but de prévenir une réaction biphasique.

Dans 63% des cas des réactions de grade II et III une perfusion continue d'adrénaline était nécessaire pour maintenir une hémodynamique correcte. Le retard d'administration d'adrénaline a souvent été évoqué pour expliquer cette dépendance à l'adrénaline, mais peu d'études existent sur le sujet. Dans l'étude danoise précédemment citée, les patients ayant reçu de l'adrénaline moins de 10 minutes suivant le début des symptômes étaient 10% à nécessiter une perfusion continue d'adrénaline. Ceux d'entre eux qui en avaient reçu plus de 10 minutes après le début des symptômes étaient cette fois 34% à nécessiter une perfusion continue. Le retard d'administration d'adrénaline serait donc associé à la persistance des signes de choc chez les patients anesthésiés [49]. Un relargage prolongé des médiateurs de l'inflammation chez les patients non traités ou traités tardivement pourrait expliquer la persistance des symptômes.

Ce retard d'administration d'adrénaline pourrait être une des causes des 3 cas d'arrêt cardio-respiratoire de notre étude, survenus en cours de prise en charge. Une étude française de 2013 analysant 31 cas de patients décédés de choc anaphylactique aux curares montrait cependant qu'au moins 15 de ces patients avaient reçu de l'adrénaline moins de 5 minutes après le début des symptômes. Malgré cette administration précoce, ces patients ont rapidement présenté un arrêt cardiaque, entraînant leur décès [50]. Certaines évolutions défavorables sembleraient liées à un rôle insuffisant de l'adrénaline plutôt qu'à un retard de prise en charge. Ces chocs réfractaires à l'adrénaline sont décrits dans la littérature mais aucune explication physiopathologique n'a été proposée et aucun traitement n'a été évalué.

II. RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES HORS CONTEXTE PER-ANESTHÉSIQUE, PRISE EN CHARGE IMMÉDIATE ET ÉVOLUTION

Dans les réactions de grade II et III, 52% des médecins spécialisés et seulement 17% des médecins non spécialisés utilisaient de l'adrénaline alors que le diagnostic d'anaphylaxie était pourtant évoqué.

Bien qu'il n'y ait aucune évidence actuelle de leur intérêt dans la phase aiguë d'une réaction anaphylactique [22,24], 47% des médecins non spécialisés et 31% des médecins spécialisés utilisaient les antihistaminiques et les corticoïdes seuls comme traitement de première ligne.

Cette sous-utilisation d'adrénaline dans l'anaphylaxie au profit des antihistaminiques et des corticoïdes est bien identifiée dans la littérature. Les données européennes du NORA de 2014 retrouvaient un taux de recours à l'adrénaline de 21% alors que les corticoïdes et les antihistaminiques étaient le traitement de première intention dans 60 et 53% des réactions anaphylactiques [39].

Au total 34% des patients n'ayant pas reçu d'adrénaline ont évolué défavorablement contre 16% en ayant reçu. Ce résultat est cependant à nuancer. Chez les médecins spécialisés dans l'urgence, 18% des patients n'ayant pas reçu d'adrénaline ont évolué défavorablement contre 16% en ayant reçu. Dans ce sous-groupe il n'y a donc pas eu plus d'évolution défavorable sans adrénaline. Une hypothèse serait une meilleure évaluation du patient de la part des médecins spécialisés dans l'urgence. Ces derniers apprécieraient mieux la gravité et l'évolutivité de la réaction anaphylactique. Ils sélectionneraient ceux des patients dont l'état clinique et l'évolution laisse supposer une résolution rapide par simple traitement complémentaire. Ils seraient également plus compétents pour conduire une expansion volémique efficace. Une autre possibilité serait une plus grande fragilité des patients pris en charge par les médecins non spécialisés dans l'urgence. La réaction anaphylactique surviendrait chez des patients déjà hospitalisés pour une défaillance et donc peut-être plus susceptibles d'évoluer défavorablement sans traitement adapté.

Le lien entre absence d'administration d'adrénaline et évolution défavorable, indépendamment du terrain, est retrouvé dans plusieurs études. En 2014 une étude américaine mettait en évidence que sur 92 décès de choc anaphylactique, seulement 23% avaient reçu de l'adrénaline avant l'arrêt cardiaque [52]. Sur les 4 arrêts cardio-respiratoires de notre étude

survenant en cours de prise en charge, tous avaient reçu des corticostéroïdes et/ou des antihistaminiques mais aucun n'avait reçu d'adrénaline.

Les médecins ont pourtant la connaissance que l'adrénaline est le traitement de première ligne des réactions anaphylactiques. Un questionnaire de 2005 envoyé à des urgentistes anglais retrouvait que 100% de ceux-ci utiliseraient l'adrénaline en première intention d'une réaction anaphylactique [53]. En 2007 un questionnaire néo-zélandais envoyé à des urgentistes indiquait de manière similaire que 92% d'entre eux utiliseraient l'adrénaline en première intention [55]. Chez les intervenants non spécialisés, un questionnaire de 2009 interrogeant 253 radiologues nord-américains montrait également que 91% d'entre eux choisissaient l'adrénaline en première intention [60].

Malgré cette connaissance, la sous-utilisation d'adrénaline constatée évoque une vraie réticence de la part des médecins à l'utiliser. Dans notre étude 72 % des médecins non spécialisés préfèrent, en cas d'évaluation défavorable sans adrénaline, faire appel à un médecin-spécialisé plutôt que d'administrer eux-même de l'adrénaline.

Les études précédentes suggèrent que la méconnaissance et l'inexpérience de l'usage de l'adrénaline hors contexte d'arrêt-cardiaque serait la cause de cette réticence. Seuls 41% des radiologues, 13% des urgentistes anglais et 20% des urgentistes néo-zélandais interrogés connaissaient la dose d'adrénaline et la voie conformes aux recommandations locales [53,55,60].

De manière tout aussi inquiétante, cette méconnaissance peut se traduire par l'administration de fortes doses inappropriées d'adrénaline. Dans une des études précédemment citées, 17% des radiologues nord-américains interrogés choisissaient de délivrer une première dose d'adrénaline supérieure à 0,5mg en IV, soit 5 fois la dose recommandée pour une réaction de grade III [60]. L'étude néo-zélandaise rapportait que 20% des urgentistes interrogés administreraient d'emblée des doses de 1mg ou plus en IV direct en cas de réaction anaphylactique sévère [55].

Nous avons retrouvé dans notre étude 3 administrations de doses uniques de 1mg d'adrénaline IV chez des patients conscients. Ces doses trop élevées au regard des recommandations actuelles ont toutes entraîné des complications cardio-vasculaires sévères: arythmie complète par fibrillation auriculaire rapide mal tolérée, œdèmes aigus du poumon et syndromes

coronariens aigus. Une étude américaine portant sur des cas fatals de réaction anaphylactique montrait que des bolus d'adrénaline trop élevés (1-2,5mg IV) étaient même une cause directe de décès des patients [19].

La prise en charge des réactions anaphylactiques fait partie de la formation théorique initiale de tous les médecins, quelque soit leur spécialité future. Néanmoins, la rareté de survenue des réactions anaphylactiques entraîne un oubli des connaissances sur le sujet au fil du temps. Cet oubli engendre une perte de compétence et une prise en charge des réactions anaphylactiques inefficace voire dangereuse.

Outre la perte de compétence, ces surdosages sont parfois liés à des erreurs de prescriptions. En 2010 une étude rapportait 4 cas de complications cardio-vasculaires sur 166 administrations d'adrénaline suite à une réaction anaphylactique. Ces complications étaient liées à chaque fois à une erreur de voie d'administration avec des doses IM d'adrénaline passées en IV [56]. Nous n'avons pas pu retrouver dans notre étude si les fortes doses d'adrénaline étaient un choix délibéré ou correspondaient à des erreurs de prescriptions ou d'administration.

Même sans notion d'erreur de dosage, la voie IV semble pourvoyeuse de complications sévères. Une étude portant sur 301 cas de réaction anaphylactique recevant au total 361 bolus d'adrénaline retrouvait 4 cas de surdosages sur 30 injections IV, contre 0 sur 331 injections IM [57]. Dans notre étude, le seul cas de mauvaise tolérance liée à l'utilisation de la voie IM d'adrénaline concerne un patient ayant reçu une administration de 1,25mg d'adrénaline IM mais étant suivie d'une injection de 0,25mg en IV. Un patient a également reçu une dose unique de 3mg IM sans complication rapportée. L'adrénaline par voie IV semble donc moins bien tolérée que par voie IM et associée à un nombre accru de surdosages et de complications.

Deux patients de notre étude ont cependant présenté des manifestations à type de douleur thoracique et de syndrome coronarien aigu sans qu'un surdosage en adrénaline puisse être évoqué (doses respectives de 0,1mg et 2 fois 0,1mg IV). Ces patients n'avaient pas d'antécédents cardio-vasculaires connus. Une étude de 2015 décrivant des cas de cardiomyopathie de stress post-adrénergique mettait en évidence une grande variabilité de la sensibilité à l'adrénaline selon les individus. Certains cas survenaient ainsi après administration de doses considérées comme « usuelles » [54].

Ces supposées complications de l'administration d'adrénaline pourraient également correspondre à une manifestation cardiaque de l'anaphylaxie. Ce concept a émergé dans les années 90 avec la description par le Pr Kounis de l'angor allergique. L'actuelle définition du syndrome de Kounis est *«la survenue concomitante d'une douleur thoracique au cours d'une réaction allergique accompagnée des signes cliniques et biologiques d'un angor classique, causé par les médiateurs de l'inflammation relargués pendant l'agression allergique»*.

La cascade des médiateurs de l'allergie engendrerait un spasme coronarien intense qui à son tour entraînerait un véritable infarctus du myocarde. Les complications cardio-vasculaires précédemment rapportées pourraient donc être liées à une anaphylaxie cardiaque, plus ou moins aggravée par l'administration d'adrénaline, plutôt qu'à un surdosage de cette molécule. Pour traiter un syndrome de Kounis suspecté, certains auteurs proposent d'utiliser des vasodilatateurs coronaires et d'éviter autant que possible l'adrénaline. Cette dernière majorerait en effet les symptômes par son effet vasoconstricteur coronaire et par l'augmentation des besoins myocardiques en oxygène [58].

Néanmoins, jusqu'ici, une vingtaine de cas de syndrome de Kounis seulement ont été décrits. De plus, la littérature rapporte des complications cardio-vasculaires après utilisation d'adrénaline IV cette fois hors contexte anaphylactique. Une étude mettait en évidence que sur 220 cas de patients ayant reçu de l'adrénaline en IV pour un asthme sévère, sans notion de surdosage évident, 33 avaient présenté des effets secondaires allant de la tachycardie à l'ischémie myocardique et à la dysfonction ventriculaire gauche sévère [51].

En cas de manifestations cardiaques au décours d'une réaction anaphylactique il est donc difficile de faire la part entre une souffrance cardiaque liée à l'hypotension et à l'hypoxie, une complication liée à l'injection d'adrénaline et une anaphylaxie cardiaque, les mécanismes étant probablement intriqués. L'administration de doses inappropriées d'adrénaline IV semble cependant en grande partie responsable des complications cardio-vasculaires graves observées chez 4 des patients de l'étude.

En 2014, 4 des principales associations mondiales d'allergologie, la World Allergy Organization, l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology, l'American College of Allergy, Asthma and Immunology et l'American Academy of Allergy Asthma and Immunology ont publié le consensus ICON Allergy (**I**nternational **C**onsensus **O**f **A**llergy).

Ce consensus recommande la voie IM comme voie d'administration de première intention de l'adrénaline. Le consensus ICON recommande également de n'utiliser la voie IV qu'en cas d'échec de la voie IM, d'hypotension faisant d'emblée craindre un arrêt cardiaque, ou en cas d'arrêt cardio-respiratoire et si possible par des praticiens expérimentés [61]. En octobre 2015 l'ERC a émis des recommandations similaires concernant l'utilisation de la voie IV [67].

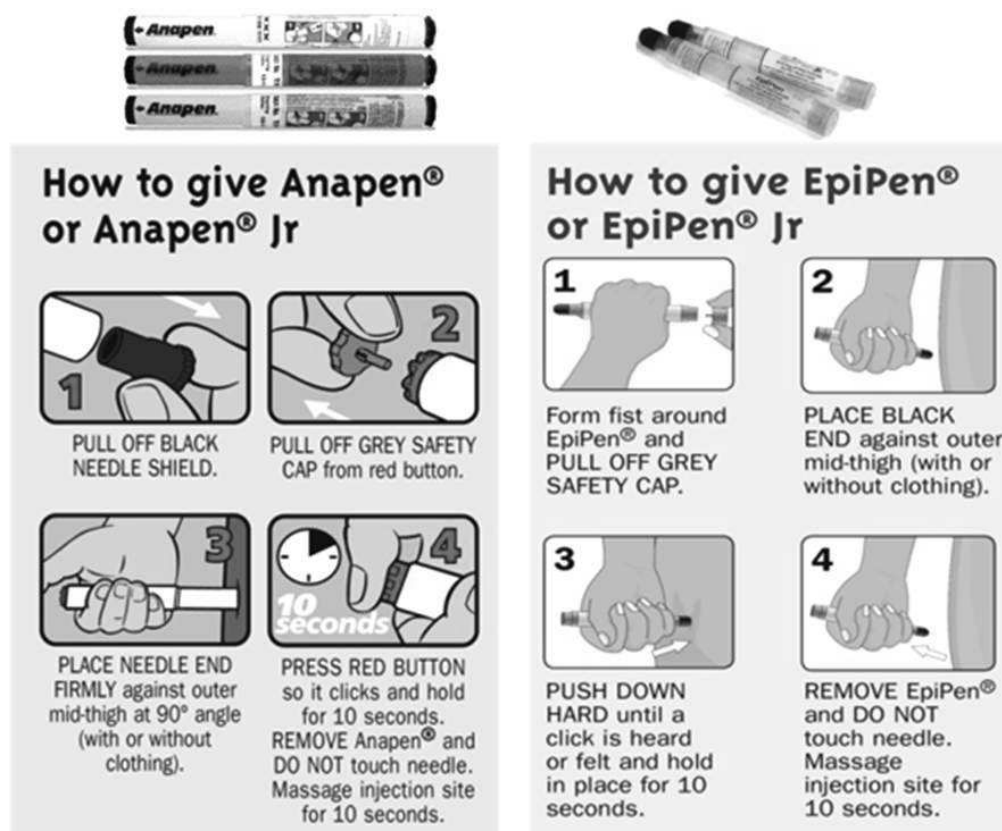
Il n'existe actuellement pas en France d'autres recommandations sur la prise en charge des réactions anaphylactiques que celles de la SFAR. Ces recommandations traitent de leur prise en charge en contexte per-anesthésique où la voie IV est la voie référence. Or, les pratiques à l'extérieur du bloc opératoire s'inspirent largement de ces recommandations, avec dans notre étude un recours massif à la voie IV (87%) chez les adultes, même pour les réactions peu sévères.

En pédiatrie les pratiques françaises s'inspirent par contre des recommandations pédiatriques européennes, où la voie IM est la voie recommandée en première intention [62]. Dans notre étude, 79% de l'adrénaline administrée aux enfants l'était ainsi par voie IM. A gravité équivalente les enfants de l'étude étaient 47% à recevoir de l'adrénaline contre seulement 26% des adultes. On pourrait traduire cette différence par une moindre réticence des médecins à administrer de l'adrénaline en IM, voie perçue à juste titre comme « moins dangereuse » que la voie IV. Aucune complication n'a d'ailleurs été rapportée chez les enfants ayant reçu de l'adrénaline. Aucun surdosage n'a non plus été retrouvé, alors que les doses en poids/kg peuvent être difficiles à calculer, notamment dans l'urgence.

Le service des urgences pédiatriques du CHU de Rouen est en effet équipé de dispositifs auto-injectables d'adrénaline, dans plusieurs dosages adaptés aux différents poids des enfants.

Ces dispositifs auto-injectables sont d'utilisation facile et permettent d'obtenir rapidement des concentrations plasmatiques d'adrénaline efficaces [63]. Ils fonctionnent par une injection automatique d'une dose prédéterminée d'adrénaline automatique dans la partie antéro-latérale de la cuisse [figure 17]. Le site et le type de l'injection sont importants. Une étude de 2011 montre que l'injection IM d'adrénaline dans la cuisse favorise de plus fortes concentrations plasmatiques que l'injection IM dans le deltoïde ou sous-cutanée dans le bras. La vasoconstriction locale causée par l'injection sous-cutanée inhibe l'absorption au foyer d'injection. L'injection d'adrénaline par voie IM dans partie antéro-latérale de la cuisse est actuellement la voie de référence du consensus ICON [63].

Figure 17. Utilisation d'un dispositif auto-injectable d'adrénaline [59]



Il existe cependant des limites à ces dispositifs qui sont la méconnaissance du site d'injection correct par les médecins [68]. Il n'existe pas non plus de dosage adapté aux enfants de moins de 15kg. Une autre limite est le temps de conservation, entre 21 et 24 mois selon les marques et dosages, sans dépasser une température de 25°C. Leur prix est également plus important qu'une ampoule d'adrénaline, une trentaine d'euros contre moins de 1 euro pour une ampoule de 5mg d'adrénaline. Le surcoût des dispositifs auto-injectables reste néanmoins à comparer avec celui des complications liées aux surdosages d'adrénaline.

III. SURVEILLANCE DES PATIENTS ET RÉACTIONS BIPHASIQUES

Bien que les réactions anaphylactiques soient rapidement réversibles et les récides rares, ces dernières peuvent être sévères. Elles peuvent survenir jusqu'à 72h après l'épisode initial. Les recommandations actuelles de l'HAS préconisent une surveillance d'au moins 6h au décours d'une réaction anaphylactique. Le choix de cette durée est basé sur un accord d'experts uniquement [36].

Pour les patients ayant fait une réaction anaphylactique hors contexte per-anesthésique, cette surveillance durait dans 13% des cas moins de 6h et dans 70% des cas entre 6 et 24h. En pratique, l'attitude retenue était de garder le patient en observation la nuit et de le laisser sortir le lendemain matin.

Aucun des patients ayant fait une réaction anaphylactique per-anesthésique n'a présenté de réaction biphasique, néanmoins 73% d'entre eux étaient hospitalisés en service de soins intensifs du fait de la nécessité de maintien d'une perfusion continue d'adrénaline.

Sept (4%) des 171 patients ayant fait une réaction hors contexte per-anesthésique ont présenté une réaction biphasique. Ces réactions consistaient en la réapparition de signes cutanéomuqueux, avec pour 2 des cas des signes respiratoires associés. L'existence de facteurs prédictifs de réactions biphasiques a été recherchée afin de cibler les patients à risques et de laisser sortir de l'hôpital les autres dès la résolution de la réaction. Une méta-analyse de 2015 incluant 192 patients ayant présenté une réaction biphasique retrouvait comme facteurs prédictifs de leur survenue l'existence d'une hypotension dans la présentation clinique initiale et l'impossibilité d'identifier l'élément déclencheur de la réaction. Or dans notre étude, 69% des patients ayant fait une réaction anaphylactique hors contexte per-anesthésique ont présenté des signes cardio-vasculaires à type d'hypotension et/ou de troubles du rythme, témoins ou compensateur d'une hypovolémie. Par conséquent, plus des 2/3 des patients pouvaient être considérés comme à risque de réaction biphasique. En l'absence de facteurs prédictifs discriminants identifiés, il ne semble pas encore possible de laisser sortir certains patients dès la résolution de la réaction anaphylactique.

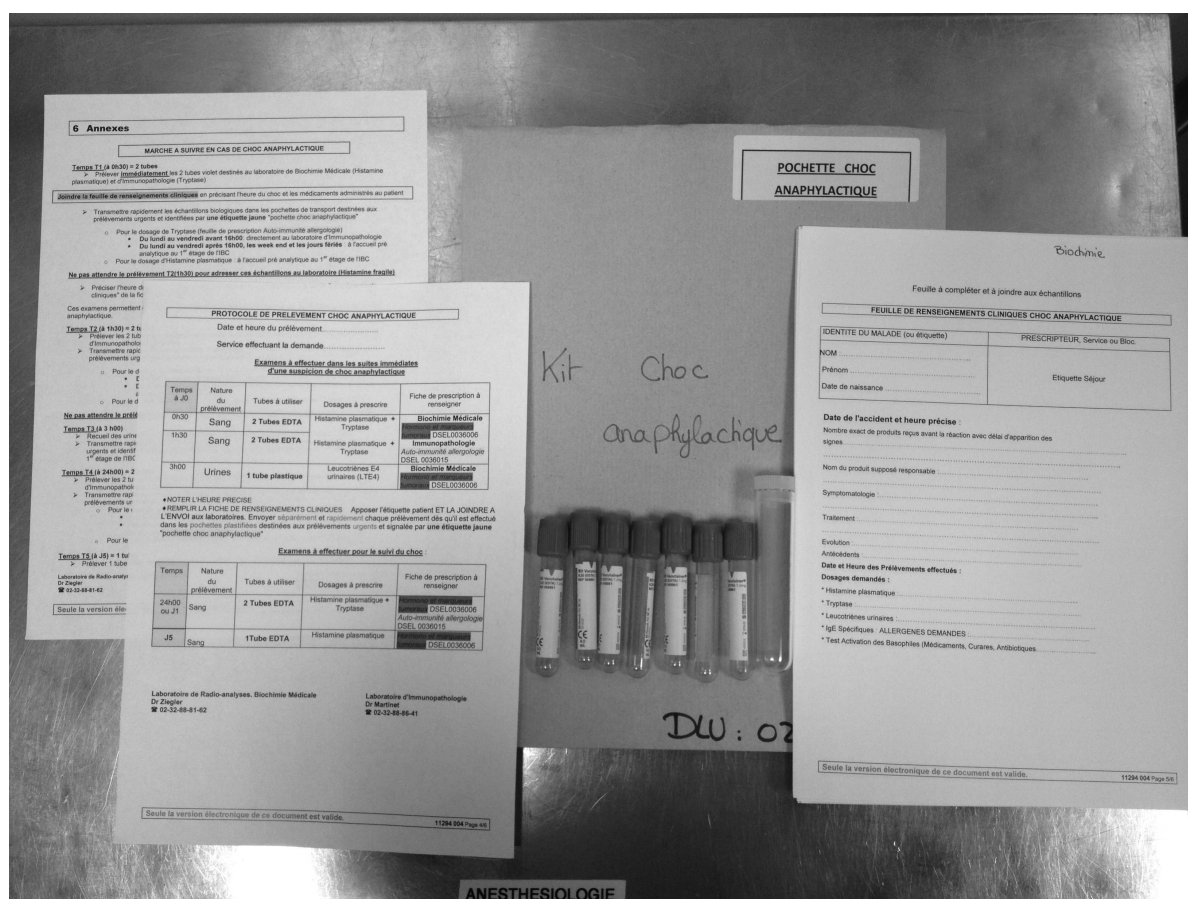
IV. PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE : BILAN BIOLOGIQUE ET CONSULTATION

A part en cas de récurrence évidente, il est difficile de distinguer cliniquement une réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE d'une réaction d'hypersensibilité qui ne l'est pas. Il est par ailleurs possible de confondre une hypotension liée à une hypovolémie sévère et une réaction d'hypersensibilité lors de l'induction d'une anesthésie. Le diagnostic d'anaphylaxie et son mécanisme vont alors s'établir sur des explorations complémentaires, comprenant entre autres un bilan biologique à prélever selon une chronologie précise.

Pour les réactions anaphylactiques per-anesthésiques, un bilan biologique était prélevé dans 88% des cas et complet dans 82% d'entre eux. Ce taux est supérieur à ceux retrouvés dans la littérature, qui retrouvait des taux de prélèvement de 74% [49]. Ceci s'explique par la mise en place de kits de prélèvements anaphylactiques dans les blocs opératoires du CHU de Rouen et du Havre [photo 2].

Ces kits comprennent des feuilles de renseignement sur les prélèvements à effectuer, la documentation à remettre au laboratoire et les tubes nécessaires aux prélèvements, comme le montre la photo 2. Ce résultat est à nuancer, car mesuré sur le nombre de prélèvements réalisés. En pratique, les prélèvements n'étaient pas tous analysés par les laboratoires, pour non-conformité des tubes.

Photo 2. Kit de prélèvement.



Pour les réactions anaphylactiques hors contexte per-anesthésique, 54% des patients pris en charge par des médecins spécialisés dans l'urgence étaient prélevés, mais seuls 24% avaient un bilan complet. Ce taux diminuait à seulement 28% de patients prélevés et 22% de bilans complets pour les médecins non spécialisés.

La 2^e étape diagnostique d'une réaction d'hypersensibilité est la consultation d'allergologie.

Pour les patients ayant présenté une réaction anaphylactique per-anesthésique, une consultation d'allergo-anesthésie est disponible au CHU de Rouen. Soixante-six pour-cent des réactions survenant au CHU de Rouen bénéficiaient de cette consultation. En revanche seulement 10% des cas survenant au Havre en avait eu une. Si cette consultation est bien signalée au niveau local, elle est probablement moins connue des médecins anesthésistes du Havre et la distance à parcourir (80 km) peut être un frein pour le patient.

Pour les patients ayant présenté une réaction anaphylactique hors-contexte per-anesthésique il était retrouvé dans 47% des cas vus par un médecin spécialisé la mention de la nécessité d'une consultation d'allergologie. Ce taux tombe à seulement 27% pour les réactions prises en charge par les médecins non spécialisés. Cette mention consistait en la trace d'une consultation dans le dossier du patient et/ou un courrier destiné à un allergologue et/ou une mention de la nécessité de cette consultation dans le compte rendu adressé au médecin traitant. Dans ces deux derniers cas nous n'avons pas pu vérifier si la consultation avait bien eu lieu, les taux réels de consultation sont probablement encore inférieurs à ceux évoqués.

Pourtant, cette consultation d'allergologie est capitale. Elle permet d'authentifier la réaction et d'en préciser le mécanisme, de chercher des allergies croisées et d'éduquer le patient. Bien que cela n'ait pas été explicitement recherché ni quantifié dans notre étude, plusieurs consultations concluaient, après explorations, à l'absence de réaction au produit initialement incriminé. D'autres concluaient à l'implication d'un tout autre produit que celui suspecté au départ. Dans les réactions d'origines médicamenteuses un antibiotique était suspecté dans 52% des cas et un immunomodulateur ou une chimiothérapie dans 22% des cas.

Ne pas recourir à une consultation d'allergologie c'est risquer de priver le patient d'un médicament dont les effets thérapeutiques auraient pu être bénéfiques et le restreindre à des alternatives thérapeutiques parfois moins efficaces. C'est également prendre le risque de méconnaître de possibles réactions croisées par exemple fréquentes pour les curares. Une étude australienne de 2013 retrouvait ainsi que chez les patients allergiques au rocuronium, 44% présentaient une allergie croisée avec la suxaméthonium et 40% avec le vécuronium [65].

Outre la méconnaissance des consultations disponibles, un des facteurs d'oubli de la consultation d'allergologie pourrait également être la perte d'informations sur le patient au cours de ses différents transferts inter-services.

V. PRESCRIPTION DE DISPOSITIFS AUTO-INJECTABLES D'ADRÉNALINE

La trace d'une prescription de dispositif auto-injectable était retrouvée dans 71% des cas d'anaphylaxie alimentaire, au venin d'hyménoptère, environnementale ou non retrouvée.

Ce chiffre est plutôt satisfaisant comparé aux données de la littérature qui retrouve des taux de prescription de dispositifs auto-injectables d'adrénaline de 64% [64]. Néanmoins, l'éducation thérapeutique qui doit être associée à cette prescription n'a pas été évaluée. Vingt-quatre pour-cent des cas pris en charge aux urgences ou en pré-hospitalier étaient des récidives d'allergie connue n'ayant pas reçu d'adrénaline avant la prise en charge médicale. Cela peut laisser penser que le patient ne possédait pas de dispositif auto-injectable ou qu'il ne s'en était pas servi.

De même, nous avons choisi de ne pas évaluer la prescription de dispositifs auto-injectables pour les allergies aux antibiotiques. Certaines molécules et leurs diverses présentations peuvent pourtant présenter des noms commerciaux différents et pourraient être prises par erreur par le patient, en contexte d'automédication par exemple.

VI. MORTALITÉ

Au total 3 (1,1%) patients sont décédés sur les 262 inclus, 2 au décours du choc et 1 des conséquences directes du choc. Cela porte la mortalité des réactions anaphylactiques présumées de grade $\geq$ II à 1,2% en per-anesthésique et à 1,1% hors contexte per-anesthésique. La littérature retrouve pour les réactions hors contexte per-anesthésique une mortalité allant de 0,6% à 2% des réactions d'hypersensibilité sévère, mais ne prenant pas en compte les réactions non médiées par les IgE [40].

Le taux de mortalité lié au choc anaphylactique est variable en fonction de la cause. L'allergie médicamenteuse est souvent plus grave que les autres. En 2014 une étude française retrouvait une mortalité de 4,1% dans les chocs per-anesthésiques aux curares [50].

Sur un recueil de 10 ans, une étude rapportait que sur 202 cas de chocs anaphylactiques mortels, 44% étaient attribués aux médicaments [21]. Cette incidence des décès secondaires à une réaction médicamenteuse augmente. En Australie, sur 112 décès secondaire à un choc anaphylactique, 58% étaient liés aux médicaments avec une augmentation de la mortalité de 300% sur 8 ans [66].

Nous avons vu précédemment que ce sont les médecins non spécialisés de l'urgence qui sont les plus confrontés à la prise en charge des chocs médicamenteux. La question se pose de savoir si les décès consécutifs aux réactions médicamenteuses sont liés à des réactions anaphylactiques plus graves ou à une prise en charge non optimale liée à leur contexte de survenue.

VII. LIMITES DE L'ÉTUDE

Nous avons choisi janvier 2011 comme date de début de l'étude, la nouvelle version des recommandations de la SFAR sur la prise en charge du choc anaphylactique ayant été publiée fin 2010.

Notre étude présente plusieurs limites.

La principale provient du caractère rétrospectif des données et de l'utilisation d'une base de données déclaratives.

Le nombre de cas déclarés est soumis à un biais de notification et est certainement inférieur à la réalité.

Notre recueil était basé sur les données issues du codage informatique et des déclarations faites à la pharmacovigilance. Or, au CHU de Rouen et au CH du Havre, seules les hospitalisations donnent lieu à un codage. Les patients pris en charge par le SAMU à l'extérieur de l'hôpital étant laissés à domicile, transférés dans un autre établissement ou décédés sur place ne génèrent pas de codage de choc anaphylactique. Les enfants consultant aux urgences pédiatriques du CHU de Rouen et non hospitalisés au décours ne génèrent pas non plus de codage informatique. On peut néanmoins penser que les cas ayant fait des réactions sévères ont été hospitalisés pour surveillance.

Sur le plan de la qualité des données, certaines telles que la clinique détaillée ainsi que l'évolution chronologique précise pouvaient manquer. La notion de grade de sévérité évaluée à posteriori est subjective.

Pour tenter de diminuer le nombre de données incomplètes ou imprécises nous avons choisi volontairement d'exprimer une grande partie de prise en charge en variables binaires. Pour cette partie nous avons eu peu de données manquantes, les prises en charges étant bien détaillées dans le dossier et/ou dans le dossier infirmier. La réaction anaphylactique, quand elle est d'origine iatrogène, est un événement potentiellement culpabilisant pour le médecin prescripteur du produit incriminé. Les dossiers de réaction anaphylactique d'origine médicamenteuse étaient ainsi souvent plus détaillés que les dossiers de réactions d'origine alimentaires.

Nous n'avons pas recueilli de données sur les antécédents ou la situation clinique du patient au moment de la réaction anaphylactique. Les patients pris en charge par des médecins non spécialisés étaient des patients déjà en cours d'hospitalisation, pour une probable défaillance. Partant de ce postulat, ces patients étaient peut-être plus fragiles que les patients non-hospitalisés ayant présenté une réaction anaphylactique à l'extérieur de l'hôpital et pris en charge par des médecins spécialisés. La fragilité de ces patients pourrait en partie expliquer leur plus grand nombre d'évolution défavorable indépendamment de la prise en charge thérapeutique.

Un autre biais est lié à la méthodologie de l'étude. Nous avons choisi d'inclure les patients traités pour une probable réaction anaphylactique. Or, ce diagnostic ne peut être confirmé au mieux que 4 à 6 semaines après la réaction, en consultation, avec la réalisation de tests cutanés et la relecture du dossier. Le diagnostic de réaction anaphylactique a ainsi pu être porté par excès. Bien que ce paramètre n'ait pas été explicitement recherché nous avons constaté que pour au moins 4 des patients, la consultation allergologique ne permettait pas de mettre en évidence une réaction au produit initialement suspecté. Ces consultations concluaient à des hypotensions profondes après injection de médicaments de l'anesthésie vasodilatateurs chez des patients hypovolémiques ou à des réactions vagues à l'injection de médicament. Cela a pu conduire à une surestimation de l'incidence des réactions anaphylactiques.

Cela souligne la grande difficulté du diagnostic clinique de réaction anaphylactique qui, au contraire, peut également ne pas être reconnue au moment de sa survenue. Lorsque les signes cutanés sont absents ou non-vus et/ou que les antécédents et les produits administrés au patient peuvent parfois à eux seuls justifier la clinique, la réaction anaphylactique peut ne pas être diagnostiquée, conduisant cette fois à une sous-estimation de son incidence.

VIII. PERSPECTIVES

- Prise en charge thérapeutique

Notre étude met en évidence que les médecins utilisent peu et parfois mal l'adrénaline en contexte de réaction anaphylactique.

Les médecins non spécialisés étant rarement confrontés à cette situation, il est inévitable qu'ils perdent une partie de leur connaissances et donc de leur compétence dans ce domaine. Actuellement il semble donc difficile de faire reposer la prise en charge des réactions anaphylactiques sur les seuls médecins non spécialisés.

Ne faudrait-il alors pas confier la gestion des réactions anaphylactiques aux seuls médecins ayant gardé une expertise dans le domaine, via des équipes dédiées d'urgences vitales intra-hospitalières (UVIH)? Sur le plan matériel et humain cette solution semble plus réaliste que de dispenser à tous médecins non spécialisés une réactualisation et un entretien des connaissances sur ce sujet. Cela nécessiterait en effet des formations répétées, difficiles à organiser en pratique et probablement peu rentables au vu de la faible incidence de l'urgence anaphylactique.

Néanmoins la solution d'une gestion par les équipes d'UVIH présente certaines limites. Certains site hospitaliers « annexes » ne comportent pas de service de réanimation, d'urgence ou de bloc opératoire et ne disposent donc pas de médecin spécialisé sur place. Les médecins spécialisés censé être « experts » dans ce domaine présentent également une perte de compétence avec seulement 52% de recours à l'adrénaline. De plus, les réactions anaphylactiques sont des urgences thérapeutiques où tout retard d'administration d'adrénaline est un facteur d'évolution défavorable. Les médecins non spécialisés dans l'urgence sont confrontés à l'hôpital à des réactions anaphylactiques d'origine médicamenteuse.

Or ces dernières sont celles qui évoluent le plus rapidement : une étude retrouvait un temps médian entre l'exposition allergénique et l'arrêt respiratoire et/ou cardiaque de 5 minutes pour les origines médicamenteuses, contre 15 minutes pour les origines venimeuses et 30 minutes pour les origines alimentaires [19].

Si l'appel de l'équipe d'UVIH doit être une priorité pour le médecin non spécialisé, il peut parallèlement être encouragé à démarrer le traitement en attendant leur arrivée. Un protocole sur la gestion des réactions anaphylactiques est ainsi en cours de mise en place dans le service Santé-Voyage du CHU de Rouen [annexe 4]. Il permet de guider les médecins non spécialisés dans la prise en charge tout en faisant de l'appel au médecin régulateur des UVIH une priorité. Les médecins non spécialisés bénéficient ainsi d'un conseil téléphonique sur la gestion de l'urgence anaphylactique, en attendant l'arrivée de l'équipe dédiée aux UVIH.

Un autre des enjeux est d'encourager les médecins, spécialisés ou non dans l'urgence, à utiliser de l'adrénaline, de la manière la plus précoce possible, tout en limitant le risque de surdose.

Une étude américaine de 2014 a expérimenté la mise en place de protocoles centrés sur l'utilisation de dispositifs auto-injectables d'adrénaline dans un service d'urgence adulte. Le taux de recours à l'adrénaline était significativement augmenté, passant de 33% à 51% après mise en place des protocoles et introduction des dispositifs auto-injectables [64].

Cette augmentation est cliniquement modeste, mais une telle mesure pourrait avoir plus d'impact sur des médecins non spécialisé dans l'urgence dont on a vu dans notre étude la préférence pour la voie IM. Des dispositifs auto-injectables d'adrénaline pourraient être rendus disponibles dans tous les services. Le protocole en cours de mise en place en service de Santé-Voyage intègre déjà leur utilisation [annexe 4]. Les médecins ont actuellement à disposition de l'adrénaline dans les chariots d'urgence, mais sous forme d'ampoules de 5mg. Ce dosage est adapté à la préparation rapide d'une dilution à 1mg/ml dans les d'arrêts cardiaques. Il nécessite d'être dilué parfois plusieurs fois dans le cadre du traitement d'une réaction anaphylactique, ce qui représente une source de confusion et d'erreur supplémentaire.

La généralisation de l'utilisation de dispositifs auto-injectables d'adrénaline permettrait d'éviter ces erreurs de dosage, que ce soit par manque de connaissance ou à cause d'une erreur de préparation ou d'administration. Ces seringues pré-remplies d'une dose adaptée aux réactions anaphylactiques de grade II et III ne nécessitent pas de préparation. Elles sont disponibles en 2 dosages, 0,3mg pour les adultes de plus de 50kg et 0,15mg pour les enfants

entre 15 et 50kg. Elles ne peuvent théoriquement pas être administrées délibérément par voie IV. Les dispositifs auto-injectables permettraient de surmonter en partie la perte de compétence des médecins non spécialisés dans l'urgence tout en limitant les risques de surdosage d'adrénaline et les complications graves.

Chez les médecins spécialisés dans l'urgence, le recours à l'adrénaline par voie IM pourrait également être encouragé dans les situations de gravité modérée. D'après les recommandations internationales la voie IV ne devrait être réservée qu'aux situations critiques. Cette modification des pratiques et la multiplication des différents dosages pourraient cependant être source d'erreur pour le médecin et de confusion entre les nouvelles prescriptions et la voie d'administration à laquelle est habitué le personnel infirmier. Ici encore l'utilisation de dispositifs auto-injectables pourrait permettre d'éviter de telles erreurs.

La réactualisation des connaissances des médecins spécialisés sur l'anaphylaxie et sur sa prise en charge devrait également tenir une place prépondérante dans l'amélioration des pratiques actuelles. Ainsi, le fort taux de recours à l'adrénaline en contexte per-anesthésique (89% des patients) est lié à l'extrême sévérité des réactions mais aussi à une bonne sensibilisation de ces praticiens. Le CHU de Rouen propose actuellement aux médecins anesthésistes-réanimateurs en formation des séances de simulation «haute fidélité». Il y est entre autre proposé un scénario apprenant aux médecins à utiliser de l'adrénaline en situation d'anaphylaxie per-anesthésique.

La pratique de ces séances de simulation pourrait être étendue aux autres praticiens. Un scénario spécifiquement basé sur la gestion du choc et sur l'utilisation de dispositifs auto-injectables en attendant l'arrivée de l'équipe d'UVIH pourrait être proposé aux médecins spécialisés. Ces formations cibleraient en priorité certaines spécialités susceptibles d'être plus exposées aux réactions anaphylactiques comme les radiologues ou les médecins travaillant en oncologie.

- Prise en charge diagnostique

Pour encourager la réalisation des bilans biologiques diagnostics, des «kits» de prélèvements biologiques semblables à ceux présents dans les blocs opératoires pourraient être rendus disponibles dans les autres services.

L'oubli de la consultation d'allergologie est en partie lié à la méconnaissance des consultations disponibles et à la perte d'informations sur le patient au cours des transferts interservices. Pour lutter contre cet oubli, le rendez-vous d'allergologie devrait être directement pris par le médecin prenant en charge la réaction anaphylactique. Dans ce but une fiche comprenant les informations pratiques nécessaires sur les consultations disponibles pourrait être intégrée au protocole précédemment évoqué, ainsi qu'un exemplaire papier de la déclaration de pharmaco-vigilance et la check-list de l'HAS [annexe 3].

Même si seulement 10 réactions anaphylactiques per-anesthésiques ont été déclarées à l'hôpital du Havre, la ville compte deux cliniques ayant une importante activité de chirurgie. Non loin de là, les hôpitaux de Fécamp et de Lillebonne sont également dotés de blocs opératoires où peuvent survenir des réactions anaphylactiques per-anesthésiques. Pour faciliter son accessibilité, une consultation d'allergo-anesthésie mensuelle pourrait donc être implantée au Havre, développée en réseau avec le CHU de Rouen.

CONCLUSION

L'anaphylaxie est un événement particulièrement redouté par les médecins, dont l'incidence est en constante augmentation. L'adrénaline est actuellement le seul traitement de première ligne unanimement recommandé. Son retard ou son absence d'administration peut entraîner une évolution défavorable voire fatale.

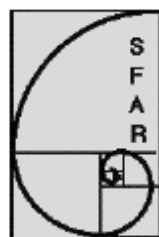
Si les médecins anesthésistes étaient 89% à recourir à l'adrénaline en cas d'anaphylaxie per-anesthésique, hors contexte per-opératoire l'adrénaline étaient sous-utilisée. Les médecins spécialisés dans l'urgence n'étaient que 53% à recourir à l'adrénaline. Chez les médecins non spécialisés confrontés à une anaphylaxie intra-hospitalière ce recours chutait à 17%, au profit des corticoïdes et des antihistaminiques. Nous avons pourtant vu dans notre étude que ces médecins étaient confrontés à des réactions anaphylactiques graves.

Cette sous-utilisation est liée à une mauvaise connaissance du maniement de l'adrénaline, entraînant une véritable réticence de la part des praticiens à l'utiliser et de graves erreurs de dosages. Des complications cardio-vasculaires graves liées à ces surdosages et une mauvaise tolérance de la voie IV ont été constatées. Aucune complication liée à l'utilisation de la voie IM n'a par contre été retrouvée.

Nous avons discuté de la place des équipes dédiées aux UVIH dans la prise en charge des réactions anaphylactiques. Nous proposons de rendre disponible dans les services un protocole centré sur l'utilisation de dispositifs auto-injectables d'adrénaline pour encourager l'usage d'adrénaline et limiter les erreurs de dosages. Nous proposons également de promouvoir l'utilisation de la voie IM pour les réactions survenant hors contexte per-anesthésique, en accord avec les recommandations internationales. Les connaissances des praticiens pourraient être réactualisées lors d'ateliers de simulation médicales haute fidélité reproduisant une situation typique d'anaphylaxie.

Nous avons observé d'importantes disparités dans la prise en charge globale et diagnostique des patients. Nous suggérons d'étendre les kits de prélèvements biologiques de réactions anaphylactiques présents dans les blocs opératoires à tous les services. Nous proposons enfin des mesures afin d'augmenter le recours et de faciliter l'accès aux consultations d'allergologie.

ANNEXES



www.sfar.org

2010

Prise en charge d'un choc anaphylactique

SIGNES CLINIQUES

GRADE I	Signes cutanéomuqueux généralisés.
GRADE II	Atteinte multiviscérale modérée (au moins 2 fonctions atteintes)
GRADE III	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique.
GRADE IV	Arrêt circulatoire et/ou respiratoires

Les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.

TRAITEMENT

- Appel aide urgente, et arrêt de l'injection du produit suspecté si possible
- Concertation médico-chirurgicale (abstention, simplification, accélération ou arrêt du geste chirurgical)
- Oxygène pur et contrôle rapide des voies aériennes
- Voie veineuse efficace

REMPLISSAGE VASCULAIRE : cristalloïdes isotoniques (30 mL·kg⁻¹) puis amidons (30 mL·kg⁻¹)

ADRENALINE IV par titration, toutes les 1 à 2 min, selon le grade de sévérité de la réaction

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

- Grade I : pas d'adrénaline
- Grade II : bolus de 10 à 20 µg
- Grade III : bolus de 100 à 200 µg
- Grade IV : traitement d'un arrêt circulatoire
 - MCE : massage cardiaque externe
 - BOLUS de 1 mg d'ADRENALINE toutes les 1 à 2 minutes puis 5 mg à partir de la 3^{ème} injection.

Les doses d'adrénaline doivent être augmentées, puis relayées par une perfusion continue de 0,05 à 0,1 µg·kg⁻¹·min⁻¹.

CAS PARTICULIERS

BRONCHOSPASME

salbutamol spray (Ventoline®) ou si forme d'emblée sévère salbutamol IV (Salbumol®)

- bolus 100 et 200 µg en perfusion continue (5 à 25 µg·min⁻¹)

adrénaline en perfusion continue dans les formes les plus graves

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)

ADRENALINE

- 1^{er} bolus de 100 à 200 µg IVD,
- renouvelé toutes les 1 à 2 minutes selon l'effet obtenu

ENFANT

Remplissage vasculaire : cristalloïdes (20 mL·kg⁻¹) puis colloïdes (10 mL·kg⁻¹).

ADRENALINE :

- 1^{er} bolus de 1 µg·kg⁻¹, jusqu'à 5 à 10 µg·kg⁻¹
- En cas d'arrêt circulatoire (grade IV), bolus de 10 µg·kg⁻¹.
- Les bolus itératifs d'adrénaline peuvent être relayés par une perfusion continue débutée à 0,1 µg·kg⁻¹·min⁻¹.

PATIENT TRAITE PAR β-BLOQUANTS

Augmenter la posologie d'adrénaline

En cas d'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

INVESTIGATIONS ALLERGOLOGIQUES

Prélèvements immédiats

Dosages	Tube	Prélèvement < 30 min	Prélèvement 1 à 2h	Prélèvement > 24 h
Histamine	EDTA	+	(+)	
Tryptase	EDTA/sec	+	+	+
IgE anti-AQ	Sec	+	(+)	(+)

+ : recommandé ; (+) : si non réalisé au moment de la réaction

Tests cutanés à distance

Quand ? 4 à 6 semaines après la réaction

Où ? Centre diagnostique d'allergo-anesthésie

Joindre les résultats des prélèvements immédiats, feuille d'anesthésie

Déclaration au centre régional de pharmacovigilance, en utilisant le formulaire disponible sur le site

Recommandations pour la pratique clinique – SFAR - édition 2010

Annexe 2.

Nom - Prénom

Date :

Date de naissance :

	PRICK			TESTS INTRADERMIQUES			
	1/100	1/10	PUR	1/10 000	1/1000	1/100	1/10
CURARES							
☐ NORCURON							
☐ PAVULON							
☐ ESMERON							
☐ MIVACRON							
☐ TRACRIUM							
☐ CELOCURINE 10 mg/ml							
☐ NIMBEX							
HYPNOTIQUES							
☐ PENTOTHAL							
☐ DIPRIVAN							
☐ KETALAR							
☐ NARCOZEP							
☐ HYPNOVEL							
☐ HYPNOMIDATE							
☐							
☐							
MORPHINIQUES							
☐ PHENOPERIDINE							
☐ FENTANYL							
☐ SUFENTA							
☐ RAPIFEN							
☐ ULTIVA							
☐							
☐							
LATEX							
>>>>>> Allerbio							
>>>>>> Stallergènes							
ANTIBIOTIQUES							
☐							
☐							
☐							
ANESTHESIQUES LOCAUX							
☐ MARCAINE							
☐ DURANEST							
☐ NAROPEINE							
☐							
☐							
AUTRES SUBSTANCES							
☐							
☐							
☐							
TEMOIN NEGATIF							
☐							
TEMOIN POSITIF							
☐							

Dr MEUNIER Y. Consultation d'Allergologie, clinique pneumologique - Hôp. Ch. Nicolle CHU de Rouen

CONCLUSION

Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie

Octobre 2013

Après avoir débuté le traitement d'urgence de la suspicion d'anaphylaxie, il est important de :		
→ noter les symptômes de l'épisode anaphylactique ¹ venant de se dérouler	OUI ☐	NON ☐
→ noter l'heure de début de survenue des symptômes	OUI ☐	NON ☐
→ noter les circonstances ayant précédé le début des symptômes pour aider à identifier un ou des possibles facteurs déclenchants ²	OUI ☐	NON ☐
→ réaliser un dosage sanguin de la tryptase ³ le plus tôt possible. Un deuxième échantillon est à prélever idéalement 1 à 2 heures après le début de l'épisode sans dépasser 4 heures	OUI ☐	NON ☐
→ adresser le patient vers une consultation d'allergologie pour une prise en charge diagnostique, thérapeutique et éducative	OUI ☐	NON ☐
→ prescrire un traitement par seringue auto-injectable d'adrénaline ⁴	OUI ☐	NON ☐
→ remettre des informations écrites sur le mécanisme et les symptômes de la réaction anaphylactique, y compris le risque de réaction biphasique (en deux temps)	OUI ☐	NON ☐
→ remettre des informations écrites sur la conduite à tenir en cas de réaction anaphylactique (utiliser la seringue auto-injectable d'adrénaline et appeler le SAMU – centre 15 ou le 112)	OUI ☐	NON ☐
→ remettre des informations écrites sur l'utilisation correcte de la seringue auto-injectable d'adrénaline (comprenant une démonstration de l'utilisation) et quand l'utiliser	OUI ☐	NON ☐
→ remettre des informations écrites sur la stratégie d'éviction du ou des allergènes suspectés	OUI ☐	NON ☐
→ remettre des informations écrites sur le service d'allergologie et/ou l'allergologue à contacter, ainsi que les associations de patients existantes	OUI ☐	NON ☐
→ adresser une information écrite sur l'épisode anaphylactique suspecté au médecin traitant et à l'allergologue le plus rapidement possible	OUI ☐	NON ☐

1. Associe de manière variable : des signes respiratoires (dyspnée et bronchospasme et/ou circulatoires (tachycardie et/ou hypotension, collapsus), le plus souvent des signes cutanés (urticaire), muqueux (œdème du pharynx et/ou du larynx). L'œdème est grave lorsqu'il touche le larynx). Pour les enfants : une léthargie, un malaise. Autres signes possibles : douleurs abdominales, diarrhée, vomissement.

2. Les insectes communs de l'ordre des hyménoptères sont les abeilles, les guêpes, les frelons et les fourmis.

3. L'augmentation franche de la concentration de tryptase sérique (> 25 µg, L-1) est en faveur d'un mécanisme anaphylactique (cf. le document de travail).

4. La HAS recommande de disposer de deux seringues ou stylos auto-injecteurs. Les modes d'emploi et les résumés des caractéristiques des produits des seringues auto-injectables d'adrénaline sont disponibles dans l'annexe 2 du document de travail.

PRISE EN CHARGE D'UN EVENEMENT POST-VACCINAL

Adulte & Enfant

BRADYCARDIE

POULS NORMAL OU TACHYCARDIE

ABSENCE DE POULS

ARRET CARDIAQUE

MALAISES ANAPHYLACTIQUES

SIGNES CUTANÉS

ÉTAT DE CHOC

Locaux
(Erythème)
Surveillance
20 min

Généralisés
(Prurit, urticaire)
+/- œdème des muqueuses
ORL
Constantes normales

• Gène respiratoire
• Hypotension <90mmHg
et tachycardie
• +/- urticaire
• +/- œdème des
muqueuses
• +/- vomissements

• Patient Inconscient, aréactif
• Pas de respiration ou gasps
(Libération VAS)

Malaise vagal

Surélévation des
Membres Inférieurs
Aucune absorption
Per Os

Surveillance Pouls-TA
sur 15-20 min
O₂ au masque

**APPEL 10 +
CHARIOT REA**

**APPEL 10 +
CHARIOT REA**

**APPEL 15 +
CHARIOT REA**

• O₂ au masque
• Surveillance Pouls-TA
• Surélévation des Membres Inférieurs
• Si sifflement :
Ventoline Spray
(Babyhaler chez l'enfant)
• Solumédrol et/ou

• O₂ au masque
• Surveillance Pouls-TA
• Surélévation des Membres Inférieurs
• ANAPEN en IM (adulte ou enfant)
• Solumédrol et/ou Polaramine en IM
sur conseil du médecin régulateur

• **Massage Cardiaque**
Externe continu (plan dur)
• **Défibrillateur**
• Ventilation au masque facial
O₂ 100% alterné avec MCE 2/30 si intervenant formé

BIBLIOGRAPHIE

1. Johansson S, Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al: A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001, 56: 813-24.
2. Magnan A, Pipet A, Berard F, Malinovsky JM, Mertes PM: Mechanisms of allergic reactions occurring during anaesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011, 30(3): 240-245.
3. P. Bruhns: IgG, their receptors and neutrophils: Actors of the anaphylactic reaction? *Revue Française d'Allergologie* Volume 52, Issue 4, June 2012, Pages 333–339.
4. Bakker RA, Timmerman H, Leurs R.: Histamine receptors: specific ligands, receptor, biochemistry and signal transduction. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17 : 27-64.
5. Laxenaire MC, Mertes PM. Accidents anaphylactiques. EMC Elsevier Masson SAS, Paris, Médecine d'Urgence, 25-020-A-30, 2007.
6. Laroche D. Tryptase, histamine. Allergie aux médicaments. Tests immuno-biologiques. Compte rendu du Séminaire 2006. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2006; pp.83-88
7. Mertes PM, Laxenaire MC, Martin C, Riou B, Vallet B. Physiologie humaine appliquée. Paris, Arnette Éditeur 2006; 959-76.
8. Christie PE, Henderson WR. Lipid inflammatory mediators: leucotrienes, prostaglandins, platelet-activating factor. *Clin Allergy Immunol* 2002; 16 : 233-54.
9. Evora PR, Simon MR. Role of nitric oxide production in anaphylaxis and its relevance for the treatment of anaphylactic hypotension with methylene blue. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007 Oct; 99 (4): 306-13.
10. Schwartz LB, Austen KF. Structure and function of the chemical mediators of mastcells. *Prog Allergy* 1984 ; 34: 271-321.
11. Brown SG. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: Implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 359–64.
12. Davidson J, Zheng F, Tajima K, Barthel G et al. Anaphylactic shock decreases cerebral blood flow more than what would be expected from severe arterial hypotension. *Shock*. 2012 Oct;38(4):429-35.
13. 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; 103: 40-9.

14. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115 Suppl 2: 483-523.
15. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloïd volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466-9.
16. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report- Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
17. Recommandations formalisées d'experts. Prévention du risque allergique per anesthésique. Texte court. Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR), Société française d'allergologie (SFA). *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2011 ; 30: 212-22
18. Simons, Arduoso, Bilò, El-Gamal, Ledford, Ring, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* févr 2011;4 (2):1337.
19. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1144-1150.
20. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE: Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2009, 64 (2): 204-212.
21. Pumphrey RS, Roberts IS: Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *Journal of clinical pathology* 2000, 53(4):273-276.
22. Andreae D, Andreae M. Should antihistamines be used to treat anaphylaxis? *BMJ*. 2009;339:b2489.
23. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systemic review. *Allergy*. 2007;62:830–7.
24. Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4
25. McLean-Tooke APC, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ : British Medical Journal*. 2003; 327(7427):1332-1335.
26. Zheng F, Collange O, Davidson J, Barthel G, Oulehri W, Thornton SN, Longrois D, Levy B, Audibert G, Malinovsky JM, Mertes PM. Epinephrine, compared with arginine vasopressin, is associated with similar haemodynamic effects but

- significantly improved brain oxygenation in the early phase of anaphylactic shock in rats: An experimental study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015 Aug;32(8):563-70.
27. Meng, L. and E. L. Williams. Case report: treatment of rocuronium-induced anaphylactic shock with vasopressin. *Can J Anaesth* 2008 55(7): 437-440
 28. Dewachter P, Jouan-Hureau V, Lartaud I, Bello G, de Talance N, Longrois D, Mertes PM: Comparison of arginine vasopressin, terlipressin, or epinephrine to correct hypotension in a model of anaphylactic shock in anesthetized brown Norway rats. *Anesthesiology* 2006,104(4):734-741.
 29. Zheng F, Barthel G, Collange O, Montemont C, Thornton SN, Longrois D, Levy B, Audibert G, Malinovsky JM, Mertes PM: Methylene blue and epinephrine: a synergetic association for anaphylactic shock treatment. *Critical care medicine* 2013, 41(1):195-204.
 30. Lafforgue E, Sleth JC, Pluskwa F, Saizy C: Successful extracorporeal resuscitation of a probable perioperative anaphylactic shock due to atracurium. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005, 24(5):551-555.
 31. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL: Time of onset and predictors of biphasic anaphylactic reactions: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 May-Jun;3(3):408-16.
 32. Laroche D, Dubois F, Gérard J, et al. Radioimmunoassay for plasma histamine: a study of false positive and false negative values. *Br J Anaesth* 1995; 74: 430-7. 2014;127(1 Suppl):S6-11.
 33. Gueant JL, Aimone-Gastin I, Laroche D, Pitiot V, Gerard P, Moneret-Vautrin DA, et al. Prospective evaluation of cell mediator release in anaphylaxis to anesthetic drugs. *Allergy Clin Immunol Int* 1996;8:120-2.
 34. Co Minh H, Demoly P, Diagnostic de l'allergie aux médicaments. *Méthodologie et préparation des tests cutanés : prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate*. John Libbey Eurotext, Paris 2005, pp. 41-52.
 35. Clement Dauthier. Choc anaphylactique a la succinylcholine : revue de la littérature, analyse descriptive d'une augmentation d'incidence. *Human health and pathology*. 2014.
 36. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/anaphylaxie_document_de_travail_message_cles.pdf
 37. Malinovsky, JM, Decagny S, et al. Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008 52(2): 175-181
 38. Tejedor A et al. Incidence of anaphylaxis in the city of Alcorcon (Spain): a population based study. *Clin Exp Allergy* 2012.

39. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014;69:1397-40.
40. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*. 2005;60:443-51.
41. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: Temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1318-28.
42. Bernard Y-H, Thong Teck-Choon Tan. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May; 71(5): 684–700.
43. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011, 128(2):366-373.
44. Tacquard C, Collange O, Gomis P, Petitpain N, Malinovsky JM, Steib A, Mertes PM. Réactions d'hypersensibilité immédiate per-anesthésiques en France entre 2011 et 2012: résultats de la 10ème enquête du GERAP. *J. Anesth*. 2015.07.098.
45. Chen W, Mempel M, Schober W, et al. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy* 2008;63:1418–27.
46. Ross MP, Ferguson M, Street D, Klontz K, Schroeder T, Luccioli S. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jan;121(1):166–71.
47. Wang J, Sampson HA: Food anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:651– 60.
48. Wood RA, Camargo CA Jr, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, Collins C, Tringale M, Wilkinson M, Boyle J, Simons FE. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133:461-7.
49. Garvey LH, Belhage B, Krøigaard M, Husum B, Malling HJ, Mosbech H. Treatment with epinephrine (adrenaline) in suspected anaphylaxis during anesthesia in Denmark. *Anesthesiology*. 2011 Jul;115(1):111-6.
50. Reitter M, Petitpain N, Latache C, Gillet P, Audibert G, Mertes PM. Décès par choc anaphylactique aux curares: analyse des facteurs de risque et de la prise en charge thérapeutique. *Ann Fr Mal Respir* 2014 Sep;33(2): A98.
51. Mark Putland, Debra Kerr, Anne-Maree Kelly, Adverse events associated with the use of intravenous epinephrine in emergency department patients presenting with severe asthma. *Ann Emerg Med*. 2006 Jun;47(6):559-63
52. Xu Y, Kastner M, Harada L, Xu A, Salter J, Wasserman. Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014; 10(1): 38.

53. Gompels LL, Bethune C, Johnston SL, Gompels MM: Proposed use of adrenaline (epinephrine) in anaphylaxis and related conditions: A study of senior house officers starting accident and emergency posts. *Postgrad Med J* 2002; 78:416 – 8.
54. Abraham J, Mudd JO, Kapur N, Klein K, Champion HC, Wittstein IS. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *JAm Coll Cardiol* 2009;53:1320-5.
55. Thain S, Rubython J: Treatment of anaphylaxis in adults: Results of a survey of doctors at Dunedin Hospital, New Zealand. *NZ Med J* 2007; 120:U2492
56. Kanwar M, Irvin CB, Frank JJ, et al. Confusion about epinephrine dosing leading to iatrogenic overdose: a life threatening problem with a potential solution. *Ann Emerg Med*.2010;55(4):341-344.
57. Campbell N, RL; et al. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *The Journal Of Allergy And Clinical Immunology. In Practice* Jan. 2015. 3,1, 76-80.
58. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract* 1991;45:121-8.
59. http://www.urgences-serveur.fr/IMG/jpg/epi_et_anna_pen.jpg
60. Lightfoot C, Abraham RJ, Mammen T, Abdoell M, Kapur S. Survey of Radiologists' Knowledge Regarding the Management of Severe Contrast Material– induced Allergic. *Radiology*. 2009 Jun;251(3):691-6.
61. Simons FER, Arduso LR, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *The World Allergy Organization Journal*. 2014;7(1):9.
62. EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62:857–871.
63. Simons FER, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:871–873.
64. Manivannan V, Hess EP, Bellamkonda VR, et al. A multifaceted intervention increases epinephrine use in adult emergency department anaphylaxis patients. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2014;2(3):294-299.
65. Sadleir PH, 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.
66. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:434-2.

67. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VR, Deakin CD, Bottiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 4 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:202-22
68. Hayman GR, Bansal JA, Bansal AS. Knowledge about using auto-injectable adrenaline: review of patient's case notes and interviews with general practitioners. *BMJ* 2003;327:1328
69. Constant I, Louvet N, Guye ML, Sabourdin N: General anaesthesia in children: a French survey of practices. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31:709-23
70. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(suppl 2): S161-S181.

RÉSUMÉ

Utilisation de l'adrénaline dans les réactions anaphylactiques : taux de recours selon les intervenants, réponse au traitement et complications.

Résumé

Au cours des réactions anaphylactiques, le recours à l'adrénaline et la prise en charge de l'anaphylaxie selon le contexte et la qualification du praticien sont mal connus.

Objectif

Réaliser une analyse descriptive sur le recours à l'adrénaline dans les réactions anaphylactiques, ainsi que sur l'évolution clinique du patient et les complications consécutives à son usage.

Matériel et Méthode

Les dossiers de réactions anaphylactiques de grade $\geq$ II survenues au CHU de Rouen et au CH du Havre entre 2011 et 2015 ont été analysés. Les réactions avaient lieu en contexte per-anesthésique ou non. En dehors du bloc opératoire, les intervenants étaient classés en médecins spécialisés dans l'urgence ou non. Les caractéristiques de prise en charge initiale et secondaire, l'évolution des patients et les complications liées à l'utilisation de l'adrénaline étaient recueillies.

Résultats

Deux cent soixante-deux patients ont été inclus, 83 ayant fait une réaction anaphylactique en contexte per-anesthésique, et 179 ayant fait une réaction hors contexte per-anesthésique. En contexte per-anesthésique, les médecins anesthésistes utilisaient l'adrénaline dans 89% des réactions. Hors contexte per-anesthésique, les médecins spécialisés dans l'urgence l'utilisaient dans 52% des cas et les médecins non spécialisés dans 17% ($p < 0,001$). Hors contexte per-anesthésique 34% des patients n'ayant pas reçu d'adrénaline ont évolué défavorablement contre 16% des patients en ayant reçu ($OR = 2,9$ IC95%[1.3; 7,1] $p=0.005$). Des complications à type d'œdème aigu du poumon, de troubles du rythme et de cardiomyopathie de stress ont été retrouvées après injections de fortes doses d'adrénaline IV.

Conclusion

Hors contexte per-anesthésique l'adrénaline reste peu et mal utilisée, en particulier par les médecins non spécialisés dans l'urgence. Ces derniers sont pourtant très exposés aux réactions anaphylactiques intra-hospitalières graves. Nous proposons des mesures pour encourager le recours à l'adrénaline tout en limitant le risque de surdosage.