



HAL
open science

Caractéristiques des réactions anaphylactiques biphasiques aux urgences : une étude rétrospective monocentrique

Hugo Latouche

► **To cite this version:**

Hugo Latouche. Caractéristiques des réactions anaphylactiques biphasiques aux urgences : une étude rétrospective monocentrique. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03700762

HAL Id: dumas-03700762

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03700762>

Submitted on 21 Jun 2022

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

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

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

UNIVERSITE DE NANTES

—

FACULTE DE MEDECINE

—

Année 2022

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Hugo LATOUCHE

—

Présentée et soutenue publiquement le 30 Mai 2022

—

**Caractéristiques des réactions anaphylactiques biphasiques aux urgences : une
étude rétrospective monocentrique**

—

Président : Monsieur le Professeur Éric BATARD

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Hugo DE CARVALHO

Remerciements

A Monsieur le Professeur Eric Batard, je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Hugo De Carvalho, merci de m'avoir encadré et aiguillé tout au long de ce travail. Merci de ta disponibilité.

A Monsieur le Docteur Luc Colas, Monsieur le Docteur François Javardin et Monsieur le Professeur Emmanuel Montassier, mes remerciements les plus sincères d'avoir accepté de juger mon travail.

Et enfin, merci à ma famille et à mes proches pour leur soutien permanent.

Serment médical

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

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

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

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

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

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Liste des Abréviations

AIA : Auto-injecteur d'adrénaline

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

NIAID/FAAN : National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network

IC : Intervalle de confiance

Ig : Immunoglobuline

IM : Intra-musculaire

IV : Intra-veineux

IVSE : Intraveineux seringue électrique

PAF : Patelet activating factor

SFMU : Société française de médecine d'urgence

UHCD : Unité d'hospitalisation de courte durée

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

Table des matières

Introduction.....	6
A. L'anaphylaxie.....	6
1/Définition.....	6
2/Epidémiologie de l'anaphylaxie.....	6
3/Facteurs de risques.....	7
4/Facteurs déclenchants.....	7
5/Physiopathologie.....	8
a) Mécanisme immunologique.....	9
b) Mécanisme non immunologique.....	9
6/Présentation clinique et diagnostic.....	9
7) Classification de la sévérité.....	13
8/ Bilan paraclinique.....	13
a) La tryptase.....	13
b) L'histamine.....	14
9/Prise en charge thérapeutique.....	14
a) l'Adrénaline, traitement de première intention.....	14
b) Mesures complémentaires.....	15
c) Traitements de seconde intention.....	16
d) Autres thérapeutiques en cas d'anaphylaxie réfractaire.....	17
10/Diagnostics différentiels.....	17
11/Evolution.....	17
B. La réaction anaphylactique biphasique.....	18
1/Définition.....	18
2/Incidence.....	18
3/Physiopathologie de la réaction biphasique.....	19
4/Facteurs de risques.....	19
5/Prise en charge thérapeutique.....	20
6/ Délai de survenue et durée d'observation.....	20
C. Justification de l'étude.....	21
Matériel et méthodes	22
A. Type d'étude.....	22
B. Sélection des patients.....	22
C. Recueil des données.....	22
D. Critères de jugement.....	23
E. Analyse statistique.....	24
Résultats.....	25
A. Caractéristiques de la population générale.....	25
B. Analyse univariée.....	27
Discussion.....	31
A. Analyse des résultats et principales conclusions.....	31
B. Forces et Limites de l'étude.....	32
C. En conclusion.....	33
Annexes.....	34
Bibliographie.....	36

Introduction

L'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité pouvant engager le pronostic vital. (1) On observe une augmentation mondiale de l'anaphylaxie ces dernières décennies toutes causes confondues. Le large éventail de signes cliniques et les mécanismes complexes sous-jacents de l'anaphylaxie ont longtemps contribué à la difficulté d'établir une définition et des critères diagnostics universellement acceptés par la communauté médicale.

La réaction biphasique est une complication redoutée de la gestion de l'anaphylaxie dans les services d'urgence et impose une période d'observation après résolution de l'épisode initial. Il est difficile de prédire quels patients développeront une réaction biphasique sur la base des connaissances scientifiques actuelles. Le dilemme auquel sont confrontés les médecins urgentistes est de déterminer la durée optimale de surveillance. La durée d'observation traditionnellement recommandée est de 6 heures minimum après la résolution complète des symptômes initiaux. Cependant, il existe peu de données sur les caractéristiques des patients nécessitant une surveillance prolongée. Il est possible qu'une période d'observation prolongée ne soit pas nécessaire pour certains patients. Une sortie précoce permettrait de réduire l'encombrement des services d'accueil des urgences.

A. L'anaphylaxie

1/Définition

L'anaphylaxie se définit comme une réaction d'hypersensibilité, sévère, généralisée ou systémique d'apparition rapide après un contact avec un allergène et pouvant menacer le pronostic vital. (2) Elle se caractérise par l'apparition brutale et potentiellement fatale d'une atteinte des voies aériennes supérieures, des voies aériennes inférieures ou d'une atteinte cardiovasculaire. Elle peut être accompagnée d'une atteinte cutanéomuqueuse et de signes systémiques notamment digestifs. La présence d'un tableau de « choc » cardiovasculaire est inconstante, y compris dans des cas d'anaphylaxie conduisant au décès. (3) Les différentes sociétés savantes préfèrent désormais le terme d'"anaphylaxie" à celui de "choc anaphylactique", reflétant ainsi des situations variées dépassant la seule atteinte cardiovasculaire. (3) (4)

2/Epidémiologie de l'anaphylaxie

Le manque de critères diagnostiques uniformes de l'anaphylaxie a entraîné des variations importantes des estimations de prévalence et d'incidence des différentes études épidémiologiques, limitant leur comparabilité. (5) De plus, la variabilité dans les pratiques de codage des épisodes et de recueil des données a pu entraîner une sous ou sur-déclaration de l'anaphylaxie. Enfin, une part de réactions anaphylactiques sont de résolution spontanée n'amenant pas à un contact médical en établissement de santé, entraînant une probable sous-estimation globale des épisodes les moins sévères. (6) Ainsi, l'incidence de l'anaphylaxie dans la population générale est probablement sous-estimée. (5)

Les estimations de prévalence de l'anaphylaxie augmentent ces dernières années, en particulier dans les pays dits développés. (7)

Une revue systématique réalisée à partir d'études européennes de 1992 à 2012 évalue une incidence qui varie de 1,5 à 7,9 pour 100 000 personnes/an, avec le constat d'une augmentation des admissions à l'hôpital pour anaphylaxie. (6) L'évaluation de la prévalence de l'anaphylaxie dans la population générale est complexe. En Europe, elle a été évaluée

dans une méta-analyse publiée en 2013 à 0,3 % (IC 95 %: 0,1-0,5), avec un taux de létalité très faible, inférieur à 0,001%. (5)

Aux Etats-Unis, une étude de 2013 a estimé la prévalence dans la population générale entre 1,6 et 5,1 %. (8) La variabilité importante de ces estimations peuvent être dues à des biais notamment dans le recueil des données. (8)

Malgré une tendance mondiale à la hausse des hospitalisations pour anaphylaxie toute cause confondue, le taux de létalité semble rester stable avec des estimations d'environ 0,5 à 1 % de décès lors d'hospitalisation pour anaphylaxie. (9) De la même façon aux Etats-Unis, malgré des chiffres d'hospitalisations en hausse sur la période de 1999 à 2009, les taux de létalité sont restés stables, aux alentours de 0,25 % à 0,33 % des présentations aux urgences pour anaphylaxie. (7)

En France, l'étude de Pouessel et al. (10), réalisée à partir des données de l'Inserm, a recensé 1603 cas d'anaphylaxies mortelles (dont 1564 adultes) entre 1979 et 2011, ce qui représente 50 décès en moyenne par an.

3/Facteurs de risques

Des facteurs de risques et cofacteurs ayant un impact sur le déclenchement et la gravité d'une réaction anaphylactique ont été décrits.

Les antécédents de maladie cardiovasculaire, d'asthme (en particulier s'il est sévère ou non contrôlé), de mastocytose augmentent le risque d'anaphylaxie sévère (5). L'atopie a été identifié comme facteur de risque, en particulier pour certains déclencheurs comme la nourriture, le latex, l'exercice physique (7).

Certaines tranches d'âges sont identifiées à risque d'anaphylaxie sévère. En premier lieu les adolescents et cela s'explique principalement par leurs comportements à risque plus fréquents (3). Les personnes âgées sont à risque augmenté d'anaphylaxie grave ou mortelle du fait de leurs comorbidités associées telles que les maladies cardiovasculaires et la bronchopneumopathie chronique obstructive (3).

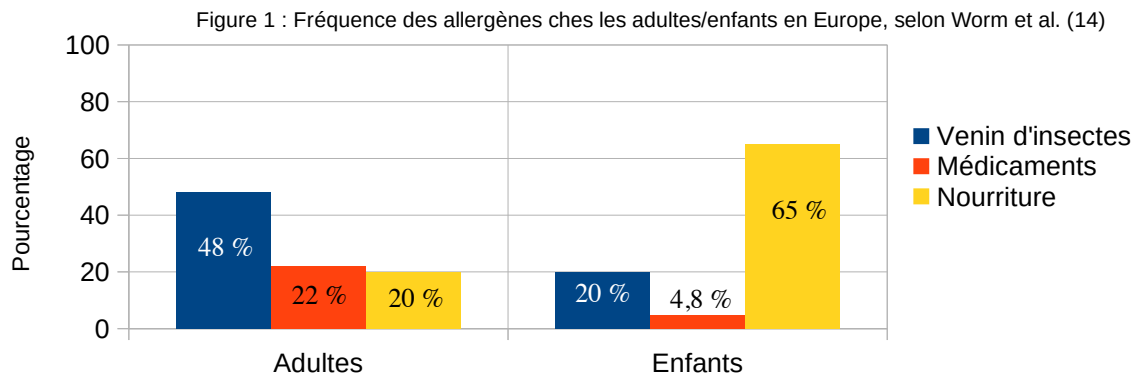
Parmi les médicaments, les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ont été identifiés comme pouvant augmenter le risque de réaction sévère, bien que le mécanisme physiopathologique ne soit pas clairement établi. (11) Ces résultants doivent toutefois être interprétés avec prudence car les quelques études mettant en évidence ce risque souffrent de plusieurs biais notamment une surreprésentation de patients atteints de pathologies cardiovasculaires.

Certains cofacteurs peuvent favoriser le déclenchement ou amplifier la réaction anaphylactique : l'exercice physique, la fièvre, une infection aiguë, un état prémenstruel, un stress émotionnel (3). Les mécanismes qui sous-tendent ces facteurs ne sont pas bien établis (12). De même, les AINS et l'alcool semblent aussi augmenter la fréquence des réactions anaphylactiques. Pour l'alcool, une des explications est l'augmentation de la perméabilité aux allergènes de l'épithélium intestinal. (12)

Des anomalies du métabolisme des médiateurs de l'anaphylaxie tels que des niveaux élevés de tryptase, retrouvés notamment dans le cas de mastocytoses, peuvent expliquer la sévérité de certaines formes (13).

4/Facteurs déclenchants

Les allergènes responsables de réactions anaphylactiques varient selon les groupes d'âge et la zone géographique. La nourriture, les médicaments et les venins d'hyménoptères sont les trois étiologies les plus fréquentes dans le monde (3). En Europe, les aliments sont en cause dans 65 % des anaphylaxies chez l'enfant, 20 % chez l'adulte ; le venin d'insectes représente 20 % chez l'enfant et 48 % chez l'adulte, et les médicaments : 4,8 % chez l'enfant et 22 % chez l'adulte. (14) (Figure 1)



Parmi les aliments, le plus fréquent est l'arachide, suivi du blé, de la noisette, de l'œuf de poule et du lait de vache. Concernant les médicaments, les plus fréquemment en cause sont les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens avec là encore avec des variations en fonction de l'âge et de la zone géographique. Parmi les antibiotiques, la classe des bêta-lactamines arrivent en tête car elles sont souvent prescrites en première intention (15). Les médicaments en général ont été mentionnés comme étant une cause principale de décès par anaphylaxie chez les adultes (3).

En l'absence de déclencheur identifié, des investigations supplémentaires à la recherche d'allergènes plus rares doivent être menées. Dans 20 % des cas d'anaphylaxie, aucun allergène n'est identifié, on parle alors d'anaphylaxie idiopathique. (3) (5)

5/Physiopathologie

Les données scientifiques concernant la physiopathologie de l'anaphylaxie sont encore limitées chez l'homme. Malgré l'expression de caractéristiques cliniques communes, les mécanismes physiopathologiques peuvent varier. On distingue les mécanismes immunologiques (dépendants ou non des IgE) des mécanismes non immunologiques (activation directe des mastocytes). Quel que soit le mécanisme ou l'allergène, les mastocytes et les basophiles initient et amplifient la réaction anaphylactique conduisant à une cascade de médiateurs, dont la tryptase et l'histamine.

a) Mécanisme immunologique

L'anaphylaxie IgE-médiée est considérée comme le mécanisme le plus fréquent. La réaction se déroule en 2 phases. Une première phase silencieuse, dite de sensibilisation, durant laquelle des IgE spécifiques sont synthétisées par les lymphocytes B en réponse à un premier contact avec l'allergène (généralement une protéine). Ces IgE vont ensuite se lier au récepteur membranaire de haute affinité (FcεRI) des mastocytes et des basophiles. Lors d'un contact ultérieur, l'allergène va se lier aux complexes IgE-FcεRI. Ce pontage entraîne l'activation des mastocytes et basophiles, avec dégranulation cellulaire et libération de médiateurs préformés (histamine, sérotonine, chémokines, tryptase, chymase). Il en résulte une production de médiateurs néoformés (notamment : leucotriènes, prostaglandines D2, thromboxane, Platelet Activating Factor (PAF), sérotonine), et plus tardivement des cytokines et facteurs de croissance.

L'allergie croisée constitue un sous-type particulier de cette réaction médiée par les IgE. Elle survient dès le premier contact avec l'allergène, et s'explique par la présence d'un épitope commun entre cet allergène et un précédent auquel l'organisme est déjà sensibilisé.

Les manifestations cliniques observées résultent des actions biologiques initiées par les nombreux médiateurs pro-inflammatoires libérés, notamment l'histamine qui joue un rôle majeur dans la symptomatologie (16). Ces médiateurs provoquent une contraction des muscles lisses bronchique induisant une bronchoconstriction, un œdème des voies aériennes et une hypersécrétion de mucus. La contraction des muscles lisses du tractus digestif entraînant la symptomatologie digestive (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées). Enfin, la vasodilatation associée à une augmentation de la perméabilité capillaire est responsable d'une extravasation plasmatique entraînant un œdème cutanéomuqueux et une réaction urticarienne (17).

D'autre part, on distingue des mécanismes indépendants des IgE. D'autres immunoglobulines, notamment des IgG seraient à l'origine de ces réactions anaphylactiques. Cela a été démontré dans une étude chez des modèles murins mais pas encore chez l'homme. Les immuns complexes ainsi formés activent le système du complément, libèrent des anaphylatoxines et déclenchent la production de leucotriènes et la dégranulation des cellules cibles (18).

Le mécanisme indépendant des IgE est cliniquement indiscernable de l'anaphylaxie IgE-médiée. (19)

b) Mécanisme non immunologique

Ce type d'anaphylaxie n'implique pas l'activation du système immunitaire, il n'est pas médié par des anticorps. Le mécanisme ici consiste en une activation directe des mastocytes et basophiles entraînant leur dégranulation. L'importance de l'histamine-libération et l'intensité des manifestations cliniques sont imprévisibles. Ces réactions ont été décrites pour certains médicaments tels que les opioïdes et la vancomycine. (19)

Des facteurs physiques comme l'exercice peuvent être impliqués dans le déclenchement d'anaphylaxie par ces mécanismes, qui aujourd'hui ne sont pas encore entièrement élucidés. (3)

6/Présentation clinique et diagnostic

L'anaphylaxie est un diagnostic clinique qui se fonde sur un faisceau de symptômes. Le diagnostic n'est pas toujours aisé à cause du large spectre de signes cliniques possibles, d'autant qu'il n'existe pas de marqueur biologique parfaitement sensible et spécifique.

Il s'agit d'une pathologie rapidement évolutive. Les symptômes s'installent dans un délai de quelques minutes à quelques heures après le contact avec l'allergène. Il n'y a pas de facteur prédictif de la sévérité de la réaction au début de son évolution (1). L'issue peut être grave quelque soit le symptôme inaugural.

Les manifestations cliniques sont dominées par les signes cutanéomuqueux (84 % des cas), suivi par les symptômes cardiovasculaires (72 % des cas), les symptômes respiratoires (68 % des cas), les signes digestifs (45 % des cas) et parfois des signes neurologiques (15 % des cas) (1) (5).

Les signes cutanéomuqueux sont fréquents et évocateurs mais peuvent toutefois être absents, ce qui peut retarder le diagnostic. Lorsqu'ils sont présents, ils sont souvent les premiers à apparaître. Ce sont les signes respiratoires et cardiovasculaires qui compromettent le pronostic vital.

Sur le plan respiratoire, l'œdème des voies aériennes supérieures se manifeste par une dysphonie, une dyspnée laryngée ou une toux. Les voies aériennes inférieures sont quant à elles le siège d'un bronchospasme dont l'expression clinique diffère selon la gravité. L'obstruction des voies aériennes peut conduire à l'arrêt cardiaque asphyxique.

Les signes cardiovasculaires les plus fréquents sont la tachycardie et l'hypotension. Un arrêt cardiaque inaugural est possible.

L'essentiel des signes cliniques et de leur fréquence est résumé dans le **Tableau 1 (1)** :

<p>Signes cutanéomuqueux (84 % des cas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Erythème ou rash cutané - Eruption maculopapuleuse, urticaire superficielle - Urticaire profonde (angio-œdème), souvent mieux visible sur les zones où la peau est fine (paupières, oreilles) - Paresthésies de l'oropharynx - Œdème des lèvres, de la langue ou de la luette - Larmoiement, hyperhémie conjonctivale
<p>Signes cardiovasculaires (72 % des cas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Tachycardie, bradycardie, arythmie, palpitations -Hypotension, collapsus, choc, perte de connaissance -Douleur thoracique, troubles de la repolarisation -Troubles de conduction -Arrêt cardiaque
<p>Signes respiratoires (68 % des cas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Voies aériennes supérieures : rhinorrhée, congestion nasale, toux sèche, éternuements, prurit et gêne pharyngés, dysphonie, enrouement, dyspnée laryngée, stridor -Voies aériennes inférieures : polypnée ou bradypnée, dyspnée, toux, bronchospasme, baisse du débit expiratoire de pointe, gêne thoracique, difficulté à parler -Cyanose, arrêt respiratoire
<p>Signes digestifs (45 % des cas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhées, dysphagie
<p>Signes neurologiques (15 % des cas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Confusion, modification du comportement, irritabilité, céphalées -Agitation, vertige -Altération de la vigilance, convulsions
<p>Signes subjectifs prodromiques et autres</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Sensation de malaise, d'angoisse, de chaleur ou de mort imminente -Goût métallique dans la bouche -Prurit palmoplantaire

Tableau 1 : Manifestations cliniques de l'anaphylaxie (1)

Dans un but d'homogénéiser les pratiques, des critères diagnostiques ont été établis par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) et la Food Allergy and Anaphylaxis Network (FAAN) en 2004. Ils ont été révisés en 2006 par Sampson et al. (2), puis repris par la suite par les recommandations internationales.

Selon ces critères, une anaphylaxie est probable lorsque l'une de ces trois situations cliniques apparaît brutalement (**Tableau 2**) :

1	Installation aiguë (minutes à quelques heures) d'une atteinte cutanéomuqueuse de type urticarienne ^a ET au moins un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte respiratoire^b • Hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d'organes^c
2	Au moins deux des éléments suivants apparaissant rapidement après exposition à un probable allergène pour ce patient (minutes à quelques heures) : <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte cutanéomuqueuse^a • Atteinte respiratoire^b • Hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion d'organes^c • Signes gastro-intestinaux persistants^d (douleurs abdominales, vomissements, etc.)
3	Hypotension artérielle après exposition à un allergène connu pour ce patient (minutes à quelques heures) : <ul style="list-style-type: none"> • De 1 mois à 1 an, PAS < 70 mmHg • De 1 à 10 ans, PAS < 70 + (2 × âge) mmHg • De 11 à 17 ans, PAS < 90 mmHg • Adulte, PAS < 90 mmHg ou baisse de plus de 30 % par rapport à sa valeur habituelle
PAS : pression artérielle systolique. ^a Éruption généralisée, prurit, flush, œdème des lèvres, de la langue ou de la luette, etc. ^b Dyspnée, bronchospasme, hypoxémie, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, etc. ^c Syncope, collapsus, hypotonie, incontinence. ^d Le groupe propose d'entendre par « persistant » une symptomatologie encore présente au moment du contact médical.	

Tableau 2 : Critères de Sampson et al. (2)

Les critères NIAID/FAAN ont été développés pour faciliter le diagnostic de l'anaphylaxie. Ils sont toujours largement utilisés actuellement et continuent de fournir un cadre utile pour aborder les patients atteints de symptômes allergiques, car le diagnostic et la prise en charge de l'anaphylaxie doivent être rapides. La pertinence de ces critères a été évaluée de manière prospective par Loprinzi Brauer et al. en 2014 ; ils ont une sensibilité de 95 % avec une spécificité de 71 % dans un service d'urgence (20).

On remarque que stricto sensu, une réaction allergique cutanéomuqueuse seule (localisée ou généralisée) ne constitue pas une anaphylaxie. Elle n'est toutefois pas à négliger car elle peut être inaugurale d'une authentique anaphylaxie. L'anaphylaxie peut être identifiée chez des patients dont l'hémodynamique n'est pas compromise, et chez ceux qui présentent des symptômes bénins (par exemple, une éruption cutanée et des vomissements persistants après une exposition à un déclencheur probable) (7).

7) Classification de la sévérité

Il est difficile de classer la gravité des réactions anaphylactiques. Différentes échelles existent pour renseigner la sévérité de la réaction, notamment la classification historique de Ring et Messmer qui est toujours actuellement la plus utilisée en France en allergologie (**Tableau 3**) (21). Elle classe les réactions d'hypersensibilité immédiate en quatre grades. Seuls les grades II, III et IV correspondent à la définition de l'anaphylaxie. En pratique, les différentes classifications n'ont pas d'utilité dans la prise en charge aiguë de l'anaphylaxie. Il n'y a pas de consensus international sur le système de classification le plus approprié parmi les nombreux publiés (3).

Tableau 3 : Classification de Ring et Messmer (21)

Grade I	Signes cutanéomuqueux : érythème, urticaire ± généralisée, avec/sans angioedème
Grade II	Atteinte multiviscérale modérée : signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux ± dyspnée ± signes digestifs
Grade III	Atteinte mono- ou multiviscérale sévère : collapsus cardiovasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs
Grade IV	Arrêt cardiaque

8/ Bilan paraclinique

Le diagnostic présumé de l'anaphylaxie est avant tout clinique. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire au diagnostic initial et ils ne doivent en aucun cas retarder la mise en route du traitement.

L'intérêt principal du dosage des marqueurs de dégranulation est d'étayer le diagnostic à postériori, notamment quand le tableau clinique est atypique. Le délai d'obtention des résultats est de plusieurs heures et est donc inaccessible dans les services d'urgences. Les taux varient en fonction de la sévérité de la réaction et de l'horaire de prélèvement. Ainsi un taux normal, quel que soit le marqueur biologique, ne permet pas d'exclure le diagnostic. Deux marqueurs, la tryptase et l'histamine, peuvent être utilisés en pratique courante dans cette situation.

a) La tryptase

La tryptase sérique est le reflet de la dégranulation mastocytaire. Lors de l'anaphylaxie, la tryptasémie est corrélée au taux basal de tryptase sérique et donc la cinétique des dosages est aussi importante que les valeurs brutes.

Le taux sérique de tryptase augmente de 15 minutes à 3 heures voire plus, après le début de l'anaphylaxie ; puis atteint son maximum 1 à 2 heures après. La « pic » de tryptase peut ne pas dépasser la valeur supérieure de référence du laboratoire (22). C'est en effet l'interprétation de la cinétique de variation de la tryptasémie qui peut apporter la preuve de la dégranulation mastocytaire contemporaine des symptômes d'anaphylaxie.

Il faut réaliser un premier prélèvement (« tryptase au pic ») entre 30 minutes et 2 heures, mais un dosage jusqu'à 4 heures reste acceptable. Un second prélèvement (« tryptase basale ») doit s'effectuer au moins 24 heures après la résolution des symptômes même si la concentration de tryptase pendant l'épisode reste dans la plage normale.

Bien que des taux élevés soutiennent le diagnostic d'anaphylaxie, des taux normaux n'excluent pas la survenue d'une anaphylaxie et seraient d'autant plus fréquents en cas de déclencheur alimentaire. (7) (15)

La mesure de la tryptase sérique peut servir pour confirmer des réactions peu claires ou pour étudier un éventuel trouble mastocytaire.

b) L'histamine

Son élévation est le témoin de la dégranulation des mastocytes et basophiles. L'histamine plasmatique atteint son pic dans les 5 à 10 minutes après l'apparition des symptômes, pour ensuite diminuer et revenir à son taux de base en 30 minutes environ. Par conséquent, son dosage doit être réalisé au début des symptômes ce qui n'est possible que pour une infime proportion de patients, étant donné que la majorité des réactions se produisent en dehors de l'hôpital. L'applicabilité de son dosage est donc limitée ; et il n'est pas à faire en routine. (1) Il y a corrélation entre la valeur du dosage de l'histamine et la gravité de l'anaphylaxie (22). Des taux normaux d'histamine n'excluent pas l'activation des mastocytes et à contrario, des résultats faussement positifs peuvent se produire en raison de l'ingestion d'aliments riches en histamine (exemples : charcuteries, fromages fermentés).

9/Prise en charge thérapeutique

L'anaphylaxie est une urgence médicale potentiellement mortelle pour laquelle une intervention rapide est essentielle. Les premières mesures reposent sur l'éviction rapide de l'allergène et l'administration sans retard d'adrénaline intramusculaire (IM). Il n'y a pas de contre-indication absolue à l'utilisation l'adrénaline, y compris chez les personnes âgées ou s'il y a une comorbidité cardiovasculaire associée (5).

Bien que ce soit le médicament de première ligne recommandé pour traiter l'anaphylaxie, l'utilisation de l'adrénaline IM reste sous-optimale (23). La mise en œuvre d'un protocole d'anaphylaxie augmente significativement le taux d'utilisation d'adrénaline dans les services d'urgence. (4)

a) l'Adrénaline, traitement de première intention

Bien qu'aucune étude prospective randomisée n'ait prouvé son efficacité, les recommandations internationales s'accordent à dire que l'adrénaline constitue le traitement de première intention de l'anaphylaxie (4) (7). Elle est à administrer au plus vite en raison de ses propriétés pharmacologiques. Son délai d'action est rapide. L'administration tardive d'adrénaline est un facteur de risque présumé de décès (7).

L'adrénaline est un agoniste non sélectif de tous les récepteurs adrénérgiques. L'effet alpha-1 agoniste est vasoconstricteur. Il diminue l'urticaire et l'oedème à l'origine de l'obstruction des voies aériennes. Il permet aussi d'augmenter les résistances vasculaires périphériques luttant ainsi contre l'hypotension et le choc. L'effet beta-1 adrénérgique est inotrope et chronotrope positif. L'effet beta-2 agoniste est bronchodilatateur (13).

Il a également été démontré que l'adrénaline active les récepteurs adrénérgiques beta-2 des mastocytes et basophiles et empêche la libération supplémentaire d'histamine et d'autres médiateurs. Ainsi, l'adrénaline traite non seulement tous les symptômes associés à l'anaphylaxie mais peut également prévenir l'escalade des symptômes (4).

La voie d'administration recommandée est la voie intramusculaire (IM) au niveau du tiers-moyen de la cuisse, dans la face antéro-latérale. La dose d'adrénaline IM recommandée est de 0,01 mg/kg, avec une dose maximale de 0,5 mg chez l'adulte et 0,3 mg chez l'enfant. Pour faciliter l'administration, il existe des auto-injecteurs d'adrénaline (AIA) qui permettent un gain de temps et sécurisent la dose délivrée. La dose des AIA est de 0,15 mg pour les enfants de 7,5 kg à 25-30 kg ; de 0,3 mg pour les enfants supérieurs à 25-30 kg. Pour les adolescents et les adultes, il est recommandé des AIA d'au moins 0,3 mg. Les recommandations diffèrent au sujet d'utiliser des AIA de 0,3mg ou 0,5mg chez l'adulte ; il n'y a pas de consensus, la dose optimale n'est pas connue et les dispositifs de 0,3 mg se sont avérés efficaces chez la plupart des patients (15). Le dosage à 0,5 mg peut être préférable chez les patients en surpoids ou ayant déjà connu un épisode d'anaphylaxie potentiellement mortelle (15). L'utilisation des AIA n'est pas un acte médical, et l'injection peut être réalisée par le patient ou un témoin.

En fonction de la réponse à l'injection initiale, la dose peut être répétée toutes les 5 à 15 minutes. L'adrénaline IM est généralement bien tolérée. Les effets indésirables possibles sont la pâleur, des palpitations, de la tachycardie, des vertiges, nausées et céphalées. Une réponse clinique favorable est obtenue pour la majorité des patients après une à deux injections IM (1).

L'administration intraveineuse (IV) d'adrénaline n'est pas recommandée en première intention dans l'anaphylaxie, même en milieu médical, en raison du risque d'effets indésirables cardiaques tels que l'arythmie et l'infarctus du myocarde. Cependant, lorsque les symptômes sont réfractaires à l'adrénaline intramusculaire, alors la voie IV doit être utilisée et est susceptible d'être plus efficace. Elle doit être administrée par un personnel médical entraîné, ayant l'expérience de la voie IV, chez des patients surveillés par monitoring strict et en continu. Elle se réalise de préférence sous forme de perfusion intraveineuse via une pompe à perfusion plutôt que par bolus discontinus. (3) (7)

L'adrénaline nébulisée peut s'envisager en cas d'obstruction des voies aériennes supérieures. Cette utilisation ne fait pas l'objet d'un consensus par les différentes recommandations européennes et internationales. (4) L'absorption systémique de l'adrénaline inhalée est négligeable et elle ne doit être utilisée qu'en complément de la voie IM (ou IV) (15).

b) Mesures complémentaires

Conjointement à l'administration d'adrénaline IM, il doit s'opérer une stratégie globale de prise en charge du patient. Il s'agit de mesures qui font immédiatement suite à l'injection d'adrénaline, ou pouvant être réalisées en même temps dès lors qu'elles ne retardent pas l'injection de cette dernière.

Le premier réflexe est d'arrêter le contact avec l'allergène présumé lorsque cela est possible (exemple : arrêt d'un médicament ou d'une thérapeutique IV). Il ne faut pas essayer de provoquer des vomissements en cas d'anaphylaxie d'origine alimentaire.(1) Il faut évaluer rapidement l'état clinique du patient (avec notamment l'évaluation des voies aériennes, de l'hémodynamique, de l'état neurologique) et mesurer les paramètres vitaux.

La plupart des patients doivent être placés en décubitus dorsal, sauf en cas de détresse respiratoire, auquel cas la position assise peut optimiser l'effort respiratoire. Si la patiente est enceinte, elle doit être placée en décubitus latéral gauche. Les avantages de la surélévation des membres inférieurs sont controversés (3). En cas de troubles de conscience, le patient doit être placé en position latérale de sécurité.

La liberté des voies aériennes doit être assurée et il faut administrer de l'oxygène à haut débit par masque facial à tous les patients ayant une symptomatologie respiratoire ou cardiovasculaire.

S'il y a une instabilité cardiovasculaire, un remplissage vasculaire doit être réalisé car l'adrénaline peut ne pas être efficace sans restauration du volume circulatoire. Les cristalloïdes sont les solutés de choix et doivent être administrés en bolus de 20 ml/kg, à adapter ensuite en fonction de la réponse hémodynamique (3) (5).

En cas de bronchospasme associé, les β_2 -mimétiques d'action rapide peuvent être administrés, en complément de l'adrénaline IM (3).

c) Traitements de seconde intention

Les recommandations internationales s'accordent sur le fait que les antihistaminiques et les glucocorticoïdes sont des médicaments de seconde ligne, voire de troisième ligne dans l'anaphylaxie. Ce ne sont pas des traitements de l'urgence. Ils ne doivent en aucun cas remplacer ou retarder l'administration d'adrénaline.

1) Les antihistaminiques

Les antihistaminiques H1 et H2 sont souvent utilisés pour le traitement de l'anaphylaxie, sans que des preuves n'étayent leur efficacité, en particulier pour les antihistaminiques H2 (7).

Grâce à leur mécanisme d'action, les antihistaminiques sont efficaces pour traiter les symptômes cutanés associés à l'anaphylaxie ; ils peuvent donc être utilisés pour traiter l'urticaire et le prurit, pour améliorer le confort. Un effet est possible sur les symptômes cardiovasculaire et respiratoire mais reste non confirmé (3) (7) (15).

De plus, lorsqu'ils sont administrés par voie orale, ils n'agissent pas avant au moins une trentaine de minutes et sont donc inadaptés à la nature rapide et potentiellement fatale de l'anaphylaxie.

L'administration intraveineuse d'antihistaminiques H1 est possible dans un cadre médical ; elle ne doit jamais remplacer l'administration d'adrénaline IM, mais elle peut jouer « un rôle d'appoint » dans le traitement après l'administration d'adrénaline (7). L'effet secondaire principal des antihistaminiques IV est l'hypotension.

2) Les glucocorticoïdes

Dans la pratique courante, les glucocorticoïdes sont fréquemment utilisés dans l'anaphylaxie comme traitement d'appoint ou en première intention. Leur usage découle de leurs mécanismes d'action qui s'opposent aux processus physiopathologiques de l'anaphylaxie, et aussi par extrapolation de leur efficacité dans d'autres maladies telles que les exacerbations aiguës d'asthme (24).

A ce jour, il n'y a aucune preuve de l'efficacité des corticoïdes dans la gestion aiguë de l'anaphylaxie. Les recommandations ne préconisent pas leur utilisation. Ils agissent principalement par modulation de l'expression des gènes, donc nécessitent 4 à 6 heures pour que leurs effets se manifestent, ce qui est incompatible avec la gestion aiguë de l'anaphylaxie (7).

Des études récentes chez l'animal avancent que les corticoïdes ont aussi des effets non génomiques rapides (dans les 5 à 30 minutes) qui pourraient agir dans l'anaphylaxie mais cela reste à prouver chez l'homme (7) (25).

Les glucocorticoïdes sont habituellement utilisés dans l'anaphylaxie car ils préviendraient les symptômes prolongés et éventuellement les réactions biphasiques, mais sans que cela n'ait jamais été démontré (3) (15).

Le rôle des corticoïdes reste donc limité et leur utilisation controversée.

d) Autres thérapeutiques en cas d'anaphylaxie réfractaire

D'autres thérapeutiques peuvent être utilisées, de façon exceptionnelle, lors d'anaphylaxie réfractaire à l'adrénaline :

- Le glucagon : malgré des preuves limitées, le glucagon par voie parentérale est proposé en cas d'hypotension sévère et résistante, en particulier chez les patients sous traitements bêta-bloquants (1) (3).

- Les catécholamines : en cas d'hypotension réfractaire à de fortes doses d'adrénaline, d'autres agents vasoconstricteurs peuvent être utilisés telle que la noradrénaline.

- Le Bleu de méthylène : il est proposé, de façon expérimentale, d'utiliser le bleu de méthylène pour lutter contre la vasoplégie (1).

10/Diagnostics différentiels

Etant donné le nombre d'organes touchés et les symptômes divers, beaucoup de diagnostics différentiels de l'anaphylaxie peuvent être évoqués, notamment :

- une attaque de panique, qui se présente avec une dyspnée, une tachycardie, une sensation de mort imminente. Il n'y a dans ce cas ni urticaire ni angioœdème, ni bronchospasme ni hypotension.

- une insuffisance respiratoire aiguë (crise d'asthme ou exacerbation de BPCO), pouvant porter initialement à confusion, mais dans ce cas les signes cutanés et cardiovasculaires seront absents.

- toute cause de choc (hypovolémique, septique, cardiogénique) ou un malaise vagal/une syncope, qui peuvent orienter à tort vers l'anaphylaxie en raison de l'atteinte hémodynamique.

- la famille des angioœdèmes non allergiques (ou angioœdème bradykinique), acquis ou héréditaires, se caractérisant par un œdème localisé de la peau ou des muqueuses, non érythémateux, non prurigineux, évoluant par crises qui durent 48 à 72 heures, et récidivant selon une fréquence variable. Le diagnostic peut être difficile s'il s'agit de la première crise ou s'il n'a jamais été établi auparavant. Cet angioœdème se différencie de l'origine allergique par sa clinique évocatrice et l'absence de réponse au traitement par adrénaline. Le pronostic peut être grave en cas d'atteinte laryngée et donc le diagnostic doit être rapide.

11/Evolution

Bien que la plupart des réactions anaphylactiques se résolvent rapidement après un traitement adéquat, elles évoluent parfois différemment :

-L'anaphylaxie persistante :

Une anaphylaxie persistante est définie comme une réaction prolongée où les symptômes persistent pendant au moins 4 heures. Le seuil de 4 heures a récemment été décidé par un panel d'expert dans une étude par la méthode Delphi. (26)

La définition de « persistante » est indépendante de la gestion de la réaction initiale.

-L'anaphylaxie réfractaire :

On parle d'anaphylaxie réfractaire lorsque les symptômes d'anaphylaxie persistent après au moins trois doses appropriées d'adrénaline, associé à une prise en charge médicale adaptée. La définition de « réfractaire » dépend donc du nombre de doses d'adrénaline et non de la durée des symptômes. (26)

-L'anaphylaxie biphasique :

Cette entité fait l'objet de cette étude et est détaillée dans la partie suivante.

-L'anaphylaxie létale :

La réaction anaphylactique peut évoluer vers l'arrêt cardio-respiratoire et le décès mais cela est rare voire exceptionnel.

B. La réaction anaphylactique biphasique

1/Définition

L'anaphylaxie biphasique est une complication potentielle de l'anaphylaxie. Elle se définit comme une récurrence des symptômes d'anaphylaxie après une amélioration complète, sans réexposition à l'allergène. Elle a lieu dans les 1 à 72 heures après le début de la réaction anaphylactique initiale, bien qu'une limite à 48h ait récemment été suggérée (26). Elle doit être cliniquement différenciée d'une réaction qui ne répond pas complètement au traitement initial ou d'une réaction persistante. Les symptômes de la réaction initiale et de la réaction biphasique doivent répondre aux critères NIAID/FAAN.

La définition de l'anaphylaxie biphasique est indépendante de la prise en charge de la réaction initiale. Ainsi, il n'est pas nécessaire de traiter la réaction initiale avec de l'adrénaline pour que les symptômes récurrents soient identifiés comme réaction biphasique (26).

La prévalence des réactions biphasiques est difficile à évaluer. La réaction peut avoir lieu en dehors d'une structure médicale ; elle peut être de résolution spontanée sans recours à une intervention médicale. De plus, comme les symptômes apparaissent plus tard, ils peuvent être reconnus comme étant non liés à la réaction initiale.

2/Incidence

Dans la littérature, plusieurs études antérieures aux critères NIAID/FAAN ont examiné l'incidence des réactions biphasiques dans les services d'urgences. Les conclusions quant à leur incidence variaient considérablement, allant de 0,5% à 20% (27). Une des raisons de cette hétérogénéité est probablement la grande variété de définitions utilisées pour l'anaphylaxie et la réaction biphasique. Dans certaines études, toutes les réactions biphasiques, qu'elles répondaient ou non aux critères NIAID/FAAN étaient classées comme anaphylaxie biphasique. Parfois, mêmes des réactions légères pouvaient être qualifiées de biphasiques. (7) (26) (27)

Des études plus récentes, utilisant les critères de diagnostic du NIAID/FAAN ou des critères similaires pour le diagnostic des réactions initiales et biphasiques, retrouvent des taux plus faibles de réactions biphasiques de l'ordre de 4 à 4,5 %. (7) (28)

L'incidence est faible néanmoins des issues graves sont possibles (29). Les cas de décès apparaissent cependant extrêmement rares.

La sévérité de la réaction biphase par rapport à la réaction initiale fait débat, tout ayant été décrit dans la littérature, avec différentes études retrouvant des résultats discordants. (29) (30)

3/Physiopathologie de la réaction biphase

On connaît peu la physiopathologie de la réaction biphase. Il existe plusieurs théories sur les facteurs qui peuvent l'expliquer. Le large éventail d'intervalles de temps laisse supposer que les réactions biphases sont probablement dues à différents mécanismes.

Une survenue précoce suggère une "expiration d'efficacité" du traitement, c'est à dire que la réapparition des symptômes ne serait pas attribuable à une véritable réaction biphase mais représenterait la réapparition d'une réaction initiale prolongée et temporairement interrompue, attribuable à un traitement approprié mais peut-être insuffisant (31). D'autre part, une des explications serait une absorption secondaire ou prolongée de l'antigène, notamment dans le cas de l'ingestion de l'allergène (32). Cette explication seule n'est pas suffisante car des réactions biphases ont été observées avec de nombreux autres types d'exposition, notamment après administration parentérale (31) (33).

A l'opposé, certains supposent que les réactions biphases qui surviennent plus tardivement, après 12 à 24 heures pourraient être une réponse en phase tardive de la réaction initiale médiée par les IgE (24). Il est également évoqué que des médiateurs tel que le facteur d'activation plaquettaire, pourraient être recrutés et libérés tardivement après l'événement initial, et serait responsable de réaction biphase (33).

4/Facteurs de risques

Les preuves sont controversées quant à l'existence de caractéristiques identifiables permettant de prédire la réaction biphase, car de nombreuses études rétrospectives menées de manière similaire aboutissent à des conclusions différentes. Ces incohérences rendent la généralisation des résultats très discutable. Aucun facteur prédictif clair et à fort niveau de preuve n'a été identifié.

A l'heure actuelle, les deux facteurs indépendants les plus souvent cités dans la littérature sont la sévérité de la présentation initiale et la nécessité de doses répétées d'adrénaline (7) (33) (34). Une des études les plus robuste a été publiée en 2013 par Brown et al. (16). Dans leur étude de cohorte prospective d'adultes, la gravité initiale (en particulier l'hypotension) était associée à une « détérioration tardive » (définie comme toute aggravation de la réaction pendant l'observation aux urgences).

Plusieurs études mettent en évidence qu'un délai retardé avant la première injection d'adrénaline est associé statistiquement à la survenue d'une réaction biphase (33) (35) (36) (37). Cela est soutenu par le fait que d'autres études rapportent qu'un retard de présentation à l'hôpital est un facteur de risque d'anaphylaxie biphase (25) (28) (34) (35).

Plus simplement, l'absence d'utilisation d'adrénaline dans le traitement initial a été rapporté comme associé aux réactions biphases (30) (38).

Les autres facteurs de risques cités dans la littérature sont :

- une résolution plus longue des symptômes de la phase initiale (30),
- une apparition retardée des premiers symptômes après le contact avec l'allergène (32),
- une hypotension initiale (39),
- les symptômes cutanés (29),

- les symptômes digestifs (32) (diarrhées (29), douleurs abdominales (40)),
- un antécédent d'anaphylaxie (29),
- un allergène inconnu (29) (39),
- l'arachide comme allergène (32),
- un allergène médicamenteux chez les personnes de moins de 18 ans. (7)

Certaines de ces associations peuvent être dues à des biais ou facteurs de confusions, et la très faible certitude des preuves remettant en question l'applicabilité de ces facteurs en pratique. L'intégration des signes cutanés dans une décision d'observation prolongée est limitée car ils sont extrêmement fréquents dans l'anaphylaxie. Un déclencheur inconnu apparaît comme un facteur de risque mais on ne peut pas exclure la possibilité d'une réexposition au déclencheur une seconde fois plutôt qu'une réelle anaphylaxie biphasique.

De façon similaire, une étude rétrospective pédiatrique datant de 2015 a mis en évidence une association statistique entre réaction biphasique et les caractéristiques suivantes : âge de 6 à 9 ans, retard de présentation aux urgences supérieur à 90 minutes, score de gravité plus élevé au triage, pression artérielle différentielle élevée, plusieurs doses d'adrénaline traitant pour la réaction initiale, détresse respiratoire initiale nécessitant des beta-agonistes inhalés. (34)

5/Prise en charge thérapeutique

Bien qu'il n'y ait pas de données probantes pour éclairer les approches de traitement de l'anaphylaxie biphasique, le traitement de la seconde phase est similaire à celui de la phase initiale ; l'administration rapide d'adrénaline étant la pierre angulaire de la prise en charge (7).

Il n'est pas démontré que l'administration de corticostéroïdes à la phase initiale prévient la survenue d'une réaction biphasique. L'étude prospective de Ellis et Day (30) suggérait une incidence plus faible de réaction biphasique chez les patients traités par glucocorticoïdes. Une étude rétrospective menée de 2007 à 2014 à Séoul soutenait également cette hypothèse (41). Mais plusieurs revues de littérature et méta-analyse n'ont pas réussi à confirmer cette corrélation (24) (39).

De même, l'utilisation des anti-histaminiques ne semble pas prévenir l'anaphylaxie biphasique (7).

6/ Délai de survenue et durée d'observation

La durée optimale de surveillance après une anaphylaxie est difficile à déterminer. Cela s'explique, comme évoqué précédemment, par le manque de prédicteurs solides de réaction biphasique. D'autant plus que l'on constate dans les études un large éventail de délais de survenue de réaction biphasique. Par exemple, une étude prospective réalisée à Bangkok en 2011 rapporte des délais qui s'étendent de 4,5 à 47 heures (40). Une méta-analyse de 2014 combinant les résultats de 27 études rapporte une moyenne de 9,9 heures avec une étendue allant de 1 à 72 heures (39).

Ainsi, de nombreuses réactions biphasiques auraient donc lieu après le temps d'observation recommandé par des différents sociétés savantes, décrit plus bas.

Le dilemme est de trouver un juste-milieu entre garder en surveillance inutilement un patient et libérer sans surveillance un patient qui présentera une réaction biphasique grave. A cela s'ajoute le fait qu'une observation prolongée engendre des coûts supplémentaires et la mobilisation de personnel médical et paramédical. Cela participe à accroître la surcharge de patients aux urgences et altérer la qualité des soins et la sécurité des patients.

Une récente méta-analyse réalisée dans le but de déterminer un temps d'observation pratique a conclu au résultat suivant : une observation d'1 heure est associée à une valeur prédictive négative (VPN) de 95 % d'anaphylaxie biphasique, alors qu'une durée d'observation de 6 heures ou plus était associée à une VPN de 97,3 % (42).

La VPN d'une réaction biphasique augmente avec une durée d'observation plus longue ; mais la VPN augmente à un rythme plus lent à partir de 6 heures d'observation. En pratique, cette étude propose une durée d'observation de 6 à 12 heures, pouvant être ajustée en fonction de facteurs cliniques (42).

Les différentes recommandations actuelles proposent des temps d'observation adaptés en fonction des facteurs de risques sus-cités :

- les guidelines américaines admettent qu'1 heure d'observation est raisonnable pour un patient sans facteur de risque et sans comorbidité. En cas de facteurs de risques (principalement la gravité initiale et la nécessité de plusieurs doses d'adrénaline) ou de patient fragile (comorbidités, difficultés d'accès aux soins), une observation prolongée jusqu'à 6 heures ou plus est recommandée (7)
- les recommandations européennes suggèrent que les patients soient surveillés pendant 6 à 8 heures en cas d'atteinte respiratoire et au moins 12-24 heures en cas d'hypotension (15)
- la World Allergy Organization, dans son dernier rapport de 2020, ne préconise pas explicitement une durée de surveillance. Elle insiste sur le fait que l'observation est nécessaire chez les patients initialement graves et/ou qui requièrent plusieurs doses d'adrénaline (3).

Pour les recommandations françaises : « La durée de surveillance de l'anaphylaxie est de 6 heures au minimum après résolution de l'épisode. En cas d'atteinte respiratoire sévère ou cardiovasculaire, la surveillance est prolongée, allant de 12 à 24 heures ». (1)

Les preuves manquent pour déterminer la période exacte d'observation nécessaire. L'absence de consensus international entraîne des durées de surveillance variables. Il est donc difficile de tirer une conclusion définitive sur la durée d'observation. En pratique, la durée dépend aussi du jugement du clinicien, de la fiabilité du patient, de l'accès aux soins d'urgence ultérieurs et de la décision partagée avec le patient.

C. Justification de l'étude

Actuellement plusieurs zones d'ombres existent sur la réaction anaphylactique biphasique. Nous avons estimé qu'il était pertinent de s'intéresser à sa prévalence, son délai de survenue et sur l'existence potentielle de facteurs de risques pouvant prédire sa survenue.

Matériel et méthodes

A. Type d'étude

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes. Les patients ont été sélectionnés sur la période du 01/09/2015 au 31/03/2021.

B. Sélection des patients

Les patients éligibles ont été recrutés à partir de la base de données des dossiers médicaux informatisé du CHU de Nantes à l'aide des diagnostics de la Classification Internationale des Maladies CIM-10. Pour chaque patient admis aux urgences du CHU, le diagnostic est posé par un médecin du service et enregistré informatiquement selon un ou plusieurs codes de la CIM-10. Nous avons sélectionnés parmi la CIM-10 les diagnostics pouvant correspondre à une réaction anaphylactique (**Annexe 1**).

Tous les dossiers de patients correspondants ont été examinés.

Les patients ont été inclus selon les critères suivants :

- patients âgés de plus de 15ans et 3mois,
- admis aux urgences pour une anaphylaxie qui répond aux critères du National Institute of Allergy and Infectious Disease and the Food Allergy and Anaphylaxis Network (NIAID/FAAN).

Les critères d'exclusion étaient :

- Réaction allergique initiale ne répondant pas aux critères NIAID/FAAN.
- Anaphylaxie en rapport avec traitement de chimiothérapie, injection de produit de contraste d'examen d'imagerie, protocole de désensibilisation, anaphylaxie dans le cadre d'une tentative de suicide ou intoxication médicamenteuse volontaire.
- Doute avec un autre diagnostic médical (notamment angio-œdème bradykinique, angio-œdème dans le cadre d'urticaire chronique, intolérance alimentaire).
- Dossiers avec données incomplètes.
- Décès au cours de la prise en charge de l'anaphylaxie initiale.

Si le patient sortait contre avis médical, avant la durée de surveillance jugée nécessaire par le médecin, celui-ci était inclus.

C. Recueil des données

Le recueil de données a été réalisé à l'aide de l'ensemble des données disponibles dans le dossier médical (observation médicale des urgences, rapport d'ambulance ou du SAMU/SMUR, consultations d'allergologie ultérieures).

Pour qu'une réaction anaphylactique soit classée comme biphasique, elle devait répondre aux critères suivants : (1) la réaction anaphylactique initiale devait être suivie d'une période de résolution d'au moins une heure, pendant laquelle il

n'y avait pas de nouveaux symptômes ni de traitement administré ; (2) cette période devait être suivie d'une seconde réaction anaphylactique non causée par une réexposition à l'antigène ; et (3) ces symptômes devaient répondre aux critères NIAID/FAAN.

Le formulaire de recueil (**Annexe 2**) comprenait :

- l'âge du patient, le sexe, les antécédents d'allergie, d'anaphylaxie et de maladie atopique, le type d'allergène s'il était identifié,
- le temps écoulé entre l'exposition à l'allergène et le début des symptômes, les signes vitaux enregistrés au triage et les manifestations cliniques de l'épisode initial,
- les traitements administrés (adrénaline avec délai avant injection, corticostéroïdes, antihistaminiques, oxygène),
- la durée de résolution des symptômes initiaux, la durée de séjour,
- la survenue ou non d'une réaction biphasique pendant la surveillance aux urgences ou dans les 72 heures suivantes, identifiée par l'analyse des passages aux urgences suivant la consultation initiale, avec l'heure d'apparition, les manifestations cliniques et interventions thérapeutiques.

Si une nouvelle visite avait lieu, nous avons vérifié qu'elle était bien liée à la réaction initiale.

Nous avons décidé d'analyser la survenue de réaction « rebond » (toute réaction d'allure allergique même si les symptômes ne répondaient pas aux critères NIAID/FAAN) et la survenue d'authentique réaction biphasique (répondant aux critères NIAID/FAAN).

Pour la suite de la rédaction, nous parlerons de « réaction biphasique » ou « authentique réaction biphasique » pour désigner une réaction qui survient après l'épisode initial et qui répond aux critères d'anaphylaxie selon le NIAID/FAAN. Nous parlerons de « réaction rebond » pour désigner une réaction bénigne qui ne répond pas aux critères NIAID/FAAN. Le terme de « réaction secondaire » regroupe les 2 entités « réactions biphasique » et « réaction rebond ».

Le recueil de données à été réalisé via le logiciel Excel.

Cette étude s'inscrivant hors loi Jardé, elle est exemptée d'avis d'un comité de protection des personnes.

D. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est d'évaluer la prévalence de la réaction biphasique chez les patients ayant une réaction anaphylactique.

Les critères d'évaluation secondaires sont :

- la prévalence de réactions secondaire bénignes dites « rebonds » (ne répondant pas aux critères d'anaphylaxie NIAID/FAAN),
- l'association de facteurs prédictifs avec la réaction biphasique ou la réaction rebond,
- le délai de survenue des réactions biphasiques et rebonds.

E. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel en ligne pvalue.io, basé sur le logiciel R.

Les variables quantitatives ont été décrites en terme de moyenne \pm écart-type lorsque les distributions pouvaient être considérées comme normales. Dans le cas contraire, elles étaient décrites en terme de médiane et d'intervalle interquartile. Les variables catégorielles ont été décrites selon leur effectif et pourcentage.

Une analyse univariée a été réalisée pour étudier notre population et pour analyser l'association entre toutes les variables prédictives et le résultat dichotomique : réaction uni/biphasique.

Les tests utilisés étaient :

- Le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour comparer les variables catégorielles.
- Le test de Student ou le Mann-Whitney pour comparer les variables quantitatives, suivant la normalité ou non des distributions.

Nous avons considéré à 5 % le seuil de significativité statistique pour l'ensemble des tests.

Il n'y a pas eu d'imputation des valeurs manquantes.

Nous avons considéré la possibilité de réaliser une analyse multivariée pour éviter les facteurs de confusions potentiels.

Il n'y avait pas d'intérêt à le faire en raison du faible nombre d'évènement secondaire (i.e de réactions secondaires).

Il n'était pas nécessaire de réaliser une correction à propos de l'inflation du risque alpha (due à la multiplication des tests statistiques) car aucune donnée comparée n'a donné de significativité statistique.

Résultats

A. Caractéristiques de la population générale

Entre Septembre 2015 et Mars 2021, parmi les 1550 dossiers examinés, 274 patients ont été inclus. Les caractéristiques de ces patients sont rapportées dans le **Tableau 4**. L'âge moyen était de $43,3 \pm 18,9$ ans, avec une majorité d'hommes ($n=147$, 54%). Un antécédent d'allergie était constaté chez 57 % des patients et d'anaphylaxie chez 25 % ($n=69$). Il y avait 26 % des patients avec un antécédent d'atopie.

Le facteur déclenchant le plus fréquent était alimentaire (37 % des cas, $n=101$), suivi des médicaments (30%, $n=82$) et des piqûres d'insectes (20 %, $n=56$). Dans 11 % des cas (31 patients), l'allergène n'a pas été identifié.

Le début de la réaction anaphylactique avait lieu en moyenne 36,1 minutes ($\pm 58,3$) après le contact avec l'allergène. Cette durée diffère en fonction du type d'allergène : pour les piqûres d'insectes, elle était en moyenne de 15,4 ($\pm 22,6$) minutes tandis qu'elle était plus longue pour la nourriture et les médicaments, respectivement de 36,1 ($\pm 57,0$) et 44,5 ($\pm 63,7$) minutes.

Concernant les manifestations cliniques, les signes cutanéomuqueux étaient très largement présents, chez 99 % des patients ($n=271$). Les symptômes respiratoires étaient également fréquents (85 % des patients), suivi des symptômes digestifs et cardiovasculaires (41 % et 35 % respectivement).

Sur le plan thérapeutique, plus de la moitié des patients ont reçu de l'adrénaline (55 %, $n=152$). Parmi eux, la voie intramusculaire était majoritaire, pour 86% des cas (131/152 patients). Concernant les autres voies d'administration, 31 patients ont reçu de l'adrénaline en intra-veineux, 1 seul par voie IVSE et 4 par voie sublinguale.

La durée moyenne avant la première dose d'Adrénaline est de 73,7 ($\pm 58,2$) minutes avec une médiane de 60 minutes [35,0 ; 90,0].

L'utilisation d'adrénaline en aérosol n'a pas été comptabilisée dans la catégorie « Adrénaline » étant donné l'absorption systémique négligeable. Elle a concerné 34 patients (12%).

Par ailleurs, une grande majorité de patients ont reçu des corticoïdes et anti-histaminiques, respectivement 210/274 (77%) et 222/274 (81%).

La durée de résolution complète des symptômes après début du traitement (quelque soit le traitement administré) était en moyenne de 110 ($\pm 82,1$) minutes. La résolution des symptômes a été spontanée chez 21 patients (7,7%).

La durée de séjour était en moyenne de 14 ($\pm 9,34$) heures avec une médiane de 12 heures [7,62 ; 18,0].

Caractéristiques de la population	Total (n=274)
Âge (années) moyenne m (écart-type σ)	43,3 \pm 18,9
Sexe masculin, n (%)	147 (54 %)
Antécédents n (%)	
d'allergie	155 (57%)
d'anaphylaxie	69 (25%)
d'atopie	70 (26%)
Antigène n (%)	
Inconnu	31 (11%)
Nourriture	101 (37%)
Médicament	82 (30%)
Piqures d'insectes	56 (20%)
Autres	4 (1,5%)
Temps de début de la réaction initiale après contact à l'allergène (minutes) m (σ)	36,1 (\pm 58,3)
Caractéristiques cliniques, m (σ)	
Tension artérielle systolique (mmHg)	115 (\pm 29,4)
Tension artérielle diastolique (mmHg)	69 (\pm 18,7)
Fréquence cardiaque (/min)	95,7 (\pm 22,2)
Fréquence respiratoire (/min)	20,5 (\pm 5,24)
Saturation en oxygène (%)	95,6 (\pm 4,73)
Signes cliniques n (%)	
Cutanéomuqueux	271 (99%)
Respiratoire	233 (85%)
Cardiovasculaire	97 (35%)
Digestif	111 (41%)
Traitement n (%)	
Oxygène	74 (27%)
Adrénaline (voie IM ou IV ou IVSE ou Sublingual)	152 (55%)
Dose d'adrénaline >1	32 (12%)
Adrénaline aérosol	34 (12%)
Corticoïdes	210 (77%)
Anti-histaminiques	222 (81%)
Temps avant la première dose d'adrénaline (minutes) m (σ)	73,7 (58,2)
Durée résolution symptômes après le début du traitement (minutes) m (σ)	110 (82,1)
Résolution spontanée des symptômes sans traitement n (%)	21 (7,7%)
Durée de séjour (heures) m (σ)	14 (9,34)
Réaction « secondaire » n (%)	11 (4%)
dont « vraie réaction biphasique » n (%)	4 (1,46%)

Tableau 4 : Caractéristiques de l'ensemble des patients inclus. m : moyenne σ : écart-type

Allergène	Effectif n/total	Temps début réaction initiale (moyenne en minutes \pm σ)
Aliment	101/274	36,1 (\pm 57,0)
Médicament	82/274	44,5 (\pm 63,7)
Piqure d'insecte	56/274	15,4 (\pm 22,6)
Autres	4/274	152 (\pm 139)

Tableau 5 : Temps écoulé avant le début de la réaction initiale en fonction de l'allergène

B. Analyse univariée

Du fait de la faible prévalence des authentiques réactions biphasiques dans notre étude, nous avons réalisé notre analyse statistique en comparant les deux groupes « réactions uniphasiques » et « réactions secondaires »

Nous avons observé une réaction secondaire chez 11 patients (4%). Parmi eux, 7 réactions rebonds simples (2,55%) et 4 authentiques réactions biphasiques (1,46%) répondant aux critères NIAID/FAAN.

Comparaison des groupes de patients « réaction uniphasique » et « réaction secondaire » (Tableau 6)

L'âge moyen du groupe « réaction secondaire » était de 44 ans [31,5; 51,5]. Il y avait 7 hommes et 4 femmes. La durée médiane de séjour était légèrement plus longue, de 14,5 heures [12,0;17,8] versus 12,5 heures [7,25 ;18,0] pour le groupe uniphasique (p=0,22).

Il n'y avait pas de différence significative sur la proportion de patient ayant des antécédents d'anaphylaxie et d'allergie entre les 2 groupes. On note une proportion augmentée de patients atopiques dans le groupe « réaction secondaire » (45 % versus 25 %, p=0,16) sans que cela soit significatif.

L'ensemble des paramètres vitaux (tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, saturation en oxygène) ne variaient pas de manière significative entre les deux groupes. Il n'avait pas non plus de différence à propos des manifestations cliniques des patients à leur arrivée aux urgences.

Le type d'allergène en cause ne différait significativement pas entre les 2 groupes. Il y a deux patients du groupe « réaction secondaire » pour lesquels le déclencheur était inconnu.

Il n'y avait pas de différence à propos du temps d'apparition de la réaction initiale après l'exposition à l'allergène : la médiane dans les 2 groupes était de 15 minutes (groupe uniphasique 15,0 [10;30] vs 15,0 [10;20] groupe réaction secondaire, p=0,87)

S'agissant du traitement de la phase initiale, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes dans la proportion de patients ayant reçus de l'adrénaline, des corticoïdes, des anti-histaminiques ou de l'oxygène.

Parmi les patients ayant reçus de l'adrénaline, on note un temps médian avant la première dose d'Adrénaline plus long dans le groupe biphasique (90 minutes [77,5; 95,0] versus 60 minutes [35,0; 90,0], p=0,22) sans que cela soit significatif. Il n'y avait pas de différence statistique à propos des voies d'administration de l'adrénaline entre les 2 groupes.

La durée médiane de résolution des symptômes de la phase initiale était légèrement plus longue dans le groupe biphasique (100 minutes [77,5 ;180] versus 90 minutes [60,0 ;120], p=0,5) sans que cela soit significatif.

Tableau 6 : Analyse univariée : comparaison groupe uniphasique/groupe réaction secondaire

Caractéristiques des patients		Groupe uniphasique (n=263)	Groupe réaction secondaire (n=11)	n	p	Test
Âge (médiane)		42,0 [27,0; 57,0]	44 [31,5;51,5]	274	0,77	Mann-Whitney
Sexe	Masculin	140 (53%)	7 (64%)	147	0,5	Chi2
	Féminin	123 (47%)	4 (36%)	127		
Antécédent d'allergie	non	116 (44%)	3 (27%)	119	0,36	Fisher
	oui	147 (56%)	8 (73%)	155		
Antécédent d'anaphylaxie	non	199 (76%)	6 (64%)	205	0,15	Fisher
	oui	64 (24%)	5 (36%)	69		
Antécédent d'atopie	non	198 (75%)	6 (55%)	205	0,16	Fisher
	oui	65 (25%)	5 (45%)	69		
Allergène	inconnu	29 (11%)	2 (18%)	31	0,36	Fisher
	identifié	234 (89%)	9 (82%)	243		
Allergène alimentaire	non	166 (63%)	7 (64%)	171	1	Fisher
	oui	97 (37%)	4 (36%)	101		
Allergène : médicament	non	183 (70%)	9 (82%)	192	0,51	Fisher
	oui	80 (30%)	2 (18%)	82		
Allergène : piqure d'insecte	non	210 (80%)	8 (27%)	218	0,7	Fisher
	oui	53 (20%)	3 (27%)	56		
Allergène autre	non	259 (98%)	11 (100%)	270	1	Fisher
	oui	4 (1,5%)	0 (0%)	4		
Temps de début de la réaction initiale après contact à l'allergène (minutes), médiane		15,0 [10 ;30]	15,0 [10 ;20]	245	0,87	Mann-Whitney
TAS (mmHg)		118 [92; 136]	110 [84,5;124]	274	0,51	Mann-Whitney
TAD		70,0 [58; 82,5]	76 [54,5;80,5]	274	0,9	Mann-Whitney
Fréquence cardiaque (/min)		93 [80; 110]	98 [85;111]	274	0,69	Mann-Whitney
Fréquence respiratoire (/min)		20,0 [17; 23]	20 [17,5;20]	274	0,75	Mann-Whitney
SaO2 (%)		97 [93,5; 99]	98 [96,5;98,5]	274	0,5	Mann-Whitney
Signes cutanéomuqueux	non	3 (1,1%)	0 (0%)	3	1	Fisher
	oui	260 (99%)	11 (100%)	271		
Signes respiratoires	non	41 (16%)	0 (0%)	41	0,38	Fisher
	oui	222 (84%)	11 (100%)	233		
Signes cardiovasculaires	non	170 (65 %)	7 (64%)	177	1	Fisher
	oui	93 (35%)	4 (36%)	97		
Signes digestifs	non	157 (60%)	6 (55%)	163	0,76	Fisher
	oui	106 (40%)	5 (45%)	111		
Adrénaline (IM, IV, IVSE ou sublingual)	non	118 (45%)	4 (36%)	122	0,76	Fisher
	oui	145 (55%)	7 (64%)	152		
Adrénaline IM	non	138 (52%)	5 (45%)	143	0,65	Chi2
	oui	125 (48%)	6 (55%)	131		
Dose d'adrénaline >1	non	233 (89%)	9 (82%)	242	0,62	Fisher
	oui	30 (11%)	2 (18%)	32		
Corticoïdes	non	62 (24%)	2 (18%)	64	1	Fisher
	oui	201 (76%)	9 (82%)	120		
Anti-histaminiques	non	51 (19%)	1 (9,1%)	52	0,7	Fisher
	oui	212 (81%)	10 (91%)	222		
Oxygène	non	192 (73%)	8 (73%)	200	1	Fisher
	oui	71 (27%)	3 (27%)	74		
Temps avant la première dose d'adrénaline (minutes), médiane		60 [35,0 ; 90,0]	90 [77,5 ; 95,0]	155	0,22	Mann-Whitney

Durée résolution symptômes après le début du traitement (minutes), médiane	90 [60,0 ;120]	100 [77,5 ;180]	273	0,5	Mann-Whitney
Résolution spontanée des symptômes sans traitement	oui non	243 (92%) 20 (7,6%)	10 (91%) 1 (9,1 %)	253 21	0,59 Fisher
Durée de séjour (heure), médiane	12 [7,25 ;18,0]	14,5 [12,0 ;17,8]	274	0,22	Mann-Whitney

Le délai entre la résolution de la phase initiale et l'apparition de la phase secondaire variait de 1 à 46 heures avec une moyenne de 11 heures (\pm 13,4). Neuf réactions secondaires sur 11 sont survenues dans les 12 heures après résolution initiale.

Et l'intervalle de temps moyen entre le début de la réaction initiale et le début de réaction secondaire était de 14,1 heures (\pm 12,9). Huit réactions sur 11 (72,7%) sont survenues dans les 12 heures après le début de la réaction initiale.

Concernant la gravité de la réaction secondaire, les 11 réactions étaient de gravité moindre ou similaire. Aucune n'était plus sévère que la réaction initiale. Seulement 3 patients ont nécessité de l'adrénaline. Quatre patients (36%) n'ont eu aucun traitement.

Concernant les manifestations cliniques, les signes cutanés et respiratoires étaient présent chez 100 % des réactions secondaires. Sept patients (64%) avaient des symptômes cardiovasculaires et 6 patients (55%) des symptômes digestifs.

Tableau 7 : Détails des réactions secondaires (n=11)

	n (%)
- Réaction rebond simple	7 (64%)
- Réaction biphasique vraie	4 (36%)
Allergène :	
identifié	9 (82%)
inconnu	2 (18%)
Délai survenue de la réaction secondaire après résolution de la phase initiale	
- 0-12 heures	9 (82%)
- >12-24 heures	1 (9 %)
- Plus de 24 heures	1 (9%)
Survenue	
- Avant la sortie des urgences	9 (82%)
- Après la sortie des urgences	2 (18%)
Signes cutanéomuqueux	11 (100%)
Signes respiratoires	11 (100%)
Signes cardiovasculaires	7 (64%)
Signes digestifs	6 (55%)
Traitement de la réaction secondaire	
- Aucun traitement	4 (36%)
- Adrénaline	3 (27%)
- Corticoïdes	0
- Anti-histaminiques	5 (45%)

Au sujet des 4 authentiques réactions biphasiques :

Trois ont eu lieu **avant la sortie** des urgences :

Patiente n°1 :

Patiente âgée de 62ans, sans antécédent d'atopie ni anaphylaxie. L'allergène était inconnu. La réaction initiale a eu lieu dans la nuit avec une addition de symptômes sur plusieurs heures : urticaire, vomissements puis hypotension à 70/50mmHg. L'hémodynamique s'est résolue spontanément lors du premier contact médical. Des antihistaminiques per os uniquement ont été administrés, puis la patiente est restée en surveillance.

La réaction biphasique a eu lieu 12 heures après l'épisode initial. Le tableau clinique associait une hypotension à 70/40mmHg avec sensation de malaise et bouffées de chaleur. La patiente a immédiatement été traitée par un bolus de 50 microgrammes d'adrénaline IV et remplissage vasculaire, avec une évolution rapidement favorable.

Patiente n°2 :

Patiente de 44 ans aux antécédents d'allergie et anaphylaxie. L'allergène coupable était un AINS, consommé 2 jours de suite. Environ 15 minutes après la seconde prise d'AINS, sont apparues une éruption généralisée urticarienne et une dyspnée, avec une hémodynamique conservée. Après appel du 15, la patiente a été transportée en ambulance. Le tableau clinique était inchangé à l'arrivée aux urgences. La patiente a été traitée par Polaramine IV et corticoïdes.

La réaction biphasique a eu lieu au bout de 12 heures. Il s'agissait d'une éruption urticarienne avec gêne rétrosternale et dyspnée sans désaturation. Le médecin a vraisemblablement jugé qu'il n'y avait pas de gravité et donc aucun traitement n'a été administré. La résolution des symptômes a été spontanée et rapide.

Patient n°3 :

Le patient était un homme âgé de 46 ans, avec un antécédent d'allergie mal documentée. L'allergène était inconnu. Le tableau initial était un choc anaphylactique nécessitant un remplissage vasculaire, de l'adrénaline à 2 reprises (IM puis IV), des corticoïdes et antihistaminiques par voie veineuse. Le patient a été ensuite transféré dans le service de réanimation médicale.

La réaction biphasique est survenue au bout de 18 heures : un nouvel épisode hypotensif est survenu durant son séjour en réanimation, traité par remplissage vasculaire et adrénaline IVSE.

Une réaction a eu lieu **après la sortie** des urgences :

Patient n°4 :

Patient de 42 ans avec notion d'antécédent d'anaphylaxie à l'aspirine.

Une trentaine de minutes après avoir mangé au restaurant sont apparus un urticaire du tronc, une dysphagie et dysphonie avec oedème laryngé modéré. Le traitement associait adrénaline IM, corticoïdes IV et antihistaminique per os.

Après un délai de 12 à 18 heures après la réaction initiale, il a eu plusieurs recrudescences d'urticaire traitées à domicile par corticoïdes et antihistaminiques per os.

Puis 48 heures après l'épisode initial est survenue la réaction biphasique avec un tableau clinique associant un urticaire généralisé avec oedème laryngé, une dyspnée avec frein expiratoire et des douleurs abdominales. Ce patient s'est présenté de nouveau aux urgences et a été traité avec de l'adrénaline par voie IM et aérosol, et des anti-histaminiques per os.

Au sujet des 7 réactions rebond :

- Six ont eu lieu avant la sortie des urgences. Les manifestations cliniques étaient des urticaires localisés ou généralisés. Trois patients ont été traités avec des anti-histaminiques per os, dont un qui a également reçu un aérosol d'adrénaline. Un patient a reçu des anti-histaminiques IV. Pour les deux derniers patients, aucun traitement n'a été administré.

- Une réaction a eu lieu après la sortie des urgences, 24 heures après la réaction initiale. Il s'agissait d'une éruption urticarienne qui n'a pas nécessité de traitement supplémentaire.

Discussion

A. Analyse des résultats et principales conclusions

D'après notre étude, 1,46 % des patients qui connaissent un épisode d'anaphylaxie développent une authentique réaction biphasique. Et plus globalement, 4 % développent une réaction secondaire (réaction biphasique authentique ou réaction rebond simple).

Ce faible taux d'incidence de réaction biphasique est en accord avec les chiffres rapportés dans la littérature. En effet, les études rétrospectives les plus récentes retrouvent une incidence aux alentours de 4 à 4,5 %. (32) (33) (36). Une revue systématique et méta-analyse publiée en 2015 par Lee et al. retrouve un taux de 4,6 %. (39)

On observe donc que l'incidence globale des réactions secondaires est faible. En outre, les réactions biphasiques cliniquement significatives sont rares.

Dans notre étude, le délai médian de survenue pour l'ensemble des réactions secondaires est de 12 heures (avec une étendue de 2 à 48 heures). Les quatre authentiques réactions biphasiques ont eu lieu à 12 heures (pour deux d'entre elles), 18 heures et 48 heures de surveillance. L'hétérogénéité de ces délais de survenue est concordante avec la littérature. Plusieurs études mettent en évidence des délais médians sensiblement similaires au notre (30) (39).

Certaines études rapportent que la majorité des réactions surviennent dans les 8 à 12 heures après résolution de l'épisode initial (32) (43). Notre étude retrouve un résultat comparable avec 9 réactions sur 11 qui ont lieu dans les 12 heures.

Parmi les 11 réactions secondaires, on observe que seulement 3 patients ont reçu de l'adrénaline pour traiter la réaction secondaire, ce qui est extrêmement faible. Et 4 patients n'ont nécessité aucun traitement.

Deux réactions secondaires ont eu lieu après la sortie des urgences : une authentique réaction biphasique et une réaction rebond bénigne. Malgré leur survenue après la sortie de l'hôpital, aucune n'a porté préjudice au patient.

Au sujet des manifestations cliniques de la phase secondaire, les patients de cette étude présentaient des symptômes et des signes cliniques impliquant des systèmes organiques similaires à ceux de la phase initiale. L'étude rétrospective de Ellis et Day (30), et l'étude prospective de Lee et al. (29), retrouvent également que la majorité des réactions biphasiques sont cliniquement semblables à la réaction initiale.

Et en ce qui concerne la sévérité de réaction secondaire, nous avons observé qu'elle était inférieure ou similaire à celle de la réaction initiale. Cela va dans le sens de plusieurs études rétrospectives publiées dans la littérature, notamment celle de Nomura et al. publiée en 2020 (44), et des deux études citées précédemment. (29) (30)

Parmi les facteurs étudiés comme pouvant potentiellement prédire la réaction biphasique, aucune significativité statistique ne ressort de cette étude aux effectifs réduits. Malgré tout, certains résultats sont en accord avec les données de la littérature.

Tout d'abord, le temps médian de résolution de la phase initiale était plus long dans le groupe « réaction secondaire » par rapport au « groupe uniphasique » (100 minutes vs 90 minutes, $p=0,5$). Il s'agit d'un élément rapporté à plusieurs reprises dans la littérature. Dans l'étude prospective de *Ellis et Day* publiée en 2006, le temps nécessaire à la résolution des symptômes initiaux était significativement plus long pour les patients avec réaction biphasique (112 vs 133 minutes ; $p=0,03$) (30).

Le délai médian avant la première injection d'Adrénaline était plus long dans le groupe « réaction secondaire » (90 minutes vs 60 minutes, $p=0,3$). Plusieurs études antérieures ont suggéré que l'administration précoce d'adrénaline peut

réduire le risque de réaction biphasique (33) (35). L'étude de cohorte prospective de Liu et al. publiée en 2019 retrouve qu'un délai d'administration supérieur à 30 minutes est statistiquement associé à la survenue de réaction biphasique (37). Alqurashi et al (34) ont rapporté qu'un délai d'administration d'adrénaline supérieur à 90 minutes à partir du début de la réaction initiale était significativement associé à une réaction biphasique chez les enfants.

Le taux d'utilisation d'adrénaline dans notre étude est assez faible : 55 % des réactions anaphylactiques initiales (145/274 patients). Cela peut s'expliquer en partie par l'appréciation propre à chaque médecin. Certaines réactions anaphylactiques peuvent être évaluées avec une faible gravité apparente et donc n'encouragent pas à administrer de l'adrénaline.

La littérature scientifique fait le constat d'une sous-utilisation de l'adrénaline dans les services d'urgence (14). L'étude de Grabenhenrich et al. publiée en 2018 évaluant les pratiques de traitement sur dix années, réalisée à partir du Registre européen des anaphylaxies, retrouve un taux d'utilisation d'adrénaline de 27,1 % chez les patients pris en charge par un professionnel de santé. (23) L'utilisation d'adrénaline dans notre étude n'est donc pas optimale mais elle est malgré tout meilleure que la moyenne européenne.

Parmi les 4 authentiques anaphylaxies biphasiques de cette étude, seulement 2 patients ont eu de l'adrénaline pour traiter la réaction initiale.

Les glucocorticoïdes et les antihistaminiques ont largement été utilisés chez les patients de cette étude, respectivement dans 77 % (210/274 patients) et 81 % des cas (222/274). Cela confirme leur utilisation commune et répandue, malgré des preuves faibles de leur efficacité dans le traitement aiguë de l'anaphylaxie (7). Leur utilisation est même ici supérieure en proportion à l'adrénaline qui devrait avoir une priorité plus élevée.

B. Forces et Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites.

Malgré un screening assez dense d'environ 1550 patients sur six années, nous n'avons réussi qu'à inclure 274 patients correspondant aux critères. Les critères d'inclusion étaient sélectifs, en témoigne la définition assez stricte de l'anaphylaxie selon le NIAID/FAAN. Le nombre d'évènement d'intérêt, c'est à dire de réaction biphasique est par conséquent faible. Il en résulte une faible puissance de l'étude. Cela peut expliquer en partie la non-significativité statistique des résultats.

La prévalence de l'anaphylaxie dans la population générale est faible, en conséquence celle de l'anaphylaxie biphasique l'est encore plus. L'étude de cette pathologie nécessite donc une cohorte importante de patients.

La nature rétrospective de l'étude est également une limite. Le recueil des données a été réalisé à partir des observations rédigées par les médecins urgentistes, seniors et internes. Nous sommes donc limité à la retranscription des faits, à des erreurs de saisie ou lacunes d'information. Par exemple, l'estimation des durées et intervalles de temps, à la lecture du dossier médical, n'était pas toujours aisée. De même, l'heure de résolution complète des symptômes de la phase initiale pouvait être mal évaluée par manque de traçabilité. Il est donc possible qu'il y ait eu un biais d'information. Cela est d'autant plus vrai que certains symptômes de l'anaphylaxie sont subjectifs tels que la dyspnée, les douleurs thoraciques, abdominales, la gêne pharyngée et donc leur traçabilité est soumise au ressenti du patient.

Egalement, l'identification des patients éligibles peut avoir été limité par le système de codage de la CIM-10. Les patients ont été recensés à partir d'une liste sélectionnée de codes CIM-10. Il est fort probable qu'une part de dossiers médicaux de patients soit mal codée et donc non recrutée dans cette étude.

Certains patients ont pu développer des réactions biphasiques après leur sortie d'hôpital sans consulter aux urgences. Il est possible qu'ils se soient rendus dans un autre hôpital, ou même qu'ils n'aient pas reconsulté estimant que la réaction était légère.

Par ailleurs, on note que deux patients du groupe « réaction secondaire » n'avaient pas de déclencheur identifiable. Nous ne pouvons pas exclure une réexposition au déclencheur.

Le caractère monocentrique de l'étude est également un biais et affecte la généralisation des résultats. Il est en effet possible que notre échantillon ne reflète pas strictement la population générale.

Malgré ces limites et à notre connaissance, il s'agit de la première étude rétrospective portant sur l'incidence et les caractéristiques de la réaction biphasique dans un service d'urgences en France.

C. En conclusion

La prévalence de la réaction biphasique est faible. Les réactions biphasiques cliniquement significatives notamment celles menaçant le pronostic vital sont rares. Cette étude n'a pas permis d'identifier des prédicteurs fiables de réaction biphasique. La durée de la période d'observation après résolution d'un épisode anaphylactique n'a pas pu être définie dans cette étude. Il existe probablement deux populations, l'une à risque de récurrence nécessitant une surveillance prolongée, l'autre sans risque de nouvelle réaction anaphylactique et dont la sortie des urgences pourrait être précoce.

Il manque actuellement dans la littérature des preuves solides au sujet des prédicteurs de la réaction biphasique. Il semble raisonnable de personnaliser la période d'observation en fonction de la sévérité de la réaction initiale et de la nécessité de doses répétées d'adrénaline. Une sortie précoce est envisageable à condition d'un plan d'action d'urgence fiable, notamment la disponibilité à l'adrénaline auto-injectable, la proximité d'un établissement de soins et la fiabilité du patient. Une étude multicentrique prospective, de grande envergure est souhaitable.

Annexes

Annexe 1 : Liste des codes CIM 10 utilisés pour extraire les patients éligibles

- D690 : Purpura allergique
- J393 : Réaction anaphylactique des voies respiratoires supérieures, localisation non précisée
- L500 : Urticaire allergique
- T63 : Effet toxique d'un contact avec un animal venimeux
- T78 : Effets indésirables, non classés ailleurs
- T886 : Choc anaphylactique dû à des effets indésirables d'une substance médicamenteuse appropriée et correctement administrée
- T887 : Effet indésirable d'un médicament, sans précision
- W57 : Morsure ou piqûre non venimeuse d'insectes et autres arthropodes
- X23 : Contact avec des frelons, guêpes et abeilles
- Y57 : Effets indésirables des substances médicamenteuses, autres et sans précision
- Y40 : Effets indésirables des antibiotiques systémiques

Annexe 2 : Données recueillies pour chaque patient éligible

- Numéro d'anonymat
- Age
- Date d'admission
- Sexe : Masculin/Féminin

- ATCD d'allergie 0=non ; 1=oui
- ATCD d'anaphylaxie 0=non ; 1=oui
- ATCD de maladie atopique 0=non ; 1=oui

- Allergène identifié : 0=non ; 1=oui
 - aliments 0=non ; 1=oui
 - médicaments 0=non ; 1=oui
 - piqûres insectes 0=non ; 1=oui
 - autre 0=non ; 1=oui

Signes vitaux au triage :

- Tension artérielle systolique (mmHg)
- Tension artérielle diastolique (mmHg)
- Fréquence cardiaque (battements par min)
- Fréquence respiratoire (cycle/min)
- Saturation en oxygène (%)

Manifestation cliniques

- signes cutanéomuqueux (urticaire, rash cutané, angio-oedème, prurit) 0=non ; 1=oui
- signes gastro-intestinaux (douleur abdominale, vomissements, diarrhées) 0=non ; 1=oui
- signes cardiovasculaires (hypotension, arrêt cardiaque, palpitations, douleur thoracique) 0=non ; 1=oui
- signes respiratoires (dyspnée, wheezing, stridor, hypoxémie) 0=non ; 1=oui

- Temps entre exposition à l'allergène et le début des symptômes (minutes)

Traitement :

- Adrénaline (dose : 0, 1 ou >1)
- Adrénaline IM 0=non ; 1=oui
- Adrénaline sublinguale 0=non ; 1=oui
- Adrénaline IV 0=non ; 1=oui
- Adrénaline IVSE 0=non ; 1=oui
- Temps entre début des symptômes et première injection d'Adrénaline (minutes)
- Adrénaline aérosol 0=non ; 1=oui

- Corticoïdes 0=non ; 1=oui
- Antihistaminiques 0=non ; 1=oui
- Oxygène 0=non ; 1=oui

- Durée résolution complète des symptômes initiaux après début du traitement (excepté l'éruption urticarienne)
- Durée de séjour aux urgences ou soins continus ou UHCD (en heures)

Réaction biphasique : 0=non ; 1=oui

- répondant ou non aux critères NIAID/FAAN 0=non ; 1=oui
- délai d'apparition après la 1ère phase (heure)
- Avant/Après sortie des urgences
- manifestations cliniques (cutané/gastro/cardiaque/respiratoire)
- traitement

Bibliographie

1. Les membres de la commission des référentiels de la SFMU, et experts de la SFA, du GFRUP et de la SP2A, Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). *Ann Fr Médecine Urgence*. sept 2016;6(5):342-64.
2. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2006;117(2):391-7.
3. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organ J*. oct 2020;13(10):100472.
4. Simons FER, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 30 mai 2014;7(1):9.
5. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Rivas MF, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-45.
6. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. nov 2013;68(11):1353-61.
7. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2020;145(4):1082-123.
8. Wood RA, Camargo CA, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2014;133(2):461-7.
9. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology : In Practice*. Avril 2020;8(4):1169-76. Disponible : <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.027>
10. Pouessel G, Claverie C, Labreuche J, Dorkenoo A, Renaudin J-M, Eb M, et al. Fatal anaphylaxis in France: Analysis of national anaphylaxis data, 1979-2011. *J Allergy Clin Immunol*. août 2017;140(2):610-612.e2.
11. Tejedor-Alonso MA, Farias-Aquino E, Pérez-Fernández E, Grifol-Clar E, Moro-Moro M, Rosado-Ingelmo A. Relationship Between Anaphylaxis and Use of Beta-Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. mars 2019;7(3):879-897.e5.
12. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol*. 26 sept 2017;8:1193.
13. Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 28 oct 2015;8.
14. 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*. Oct 2014;69(10):1397-404.
15. . Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guideline: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. sept 2021;all.15032.
16. Brown SGA, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: Clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2013;132(5):1141-1149.e5.
17. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. août 2017;140(2):321-33.

18. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* août 2017;140(2):335-48.
19. Montañez MI, Mayorga C, Bogas G, Barrionuevo E, Fernandez-Santamaria R, Martin-Serrano A, et al. Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis of Drug-Induced Anaphylaxis. *Front Immunol.* 29 mai 2017;8:614.
20. Loprinzi Brauer CE, Motosue MS, Li JT, Hagan JB, Bellolio MF, Lee S, et al. Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* nov 2016;4(6):1220-6.
21. Ring J, Messmer K. INCIDENCE AND SEVERITY OF ANAPHYLACTOID REACTIONS TO COLLOID VOLUME SUBSTITUTES. *The Lancet.* févr 1977;309(8009):466-9.
22. Sala-Cunill A, Cardona V. Biomarkers of anaphylaxis, beyond tryptase. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* août 2015;15(4):329-36.
23. Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, Renaudin J-M, Scherer K, Pfoehler C, et al. Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 nov 2018;6(6):1898-1906.e1.
24. Alqurashi W, Ellis AK. Do Corticosteroids Prevent Biphasic Anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract.* sept 2017;5(5):1194-205.
25. Liyanage CK, Galappatthy P, Seneviratne SL. Corticosteroids in management of anaphylaxis; a systematic review of evidence. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* sept 2017;49(05):196.
26. Dribin TE, Sampson HA, Camargo CA, Brousseau DC, Spergel JM, Neuman MI, et al. Persistent, refractory, and biphasic anaphylaxis: A multidisciplinary Delphi study. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2020;146(5):1089-96.
27. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* juill 1986;78(1 Pt 1):76-83.
28. Smit DV, Cameron PA, Rainer TH. Anaphylaxis presentations to an emergency department in Hong Kong: incidence and predictors of biphasic reactions. *J Emerg Med.* mai 2005;28(4):381-8.
29. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Campbell RL. Predictors of biphasic reactions in the emergency department for patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Juin 2014;2(3):281-7.
30. Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* janv 2007;98(1):64-9.
31. Tole JW, Lieberman P. Biphasic anaphylaxis: review of incidence, clinical predictors, and observation recommendations. *Immunol Allergy Clin North Am.* mai 2007;27(2):309-26, viii.
32. Kraft M, Scherer Hofmeier K, Ruëff F, Pfoehler C, Renaudin J-M, Bilò MB, et al. Risk Factors and Characteristics of Biphasic Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* nov 2020;8(10):3388-3395.e6.
33. Pourmand A, Robinson C, Syed W, Mazer-Amirshahi M. Biphasic anaphylaxis: A review of the literature and implications for emergency management. *Am J Emerg Med.* août 2018;36(8):1480-5.
34. Alqurashi W, Stiell I, Chan K, Neto G, Alsadoon A, Wells G. Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* sept 2015;115(3):217-223.e2.
35. Lertnawapan R, Maek-a-nantawat W. Anaphylaxis and Biphasic Phase in Thailand : 4-year Observation. *Allergology International.* 2011;60(3):283-9. Disponible : <https://doi.org/10.2332/allergolint.10-0a-0256>
36. Lee S, Peterson A, Lohse CM, Hess EP, Campbell RL. Further Evaluation of Factors That May Predict Biphasic Reactions in Emergency Department Anaphylaxis Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* sept 2017;5(5):1295-301.
37. Liu X, Lee S, Lohse CM, Hardy CT, Campbell RL. Biphasic Reactions in Emergency Department Anaphylaxis Patients: A Prospective Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* avr 2020;8(4):1230-8.

38. Oya S, Kinoshita K, Daya M, Kinoshita H. Characteristics of Anaphylactic Reactions: A Prospective Observational Study in Japan. *J Emerg Med.* déc 2020;59(6):812-9.
39. 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.* mai 2015;3(3):408-416.e2.
40. What clinical factors are associated with biphasic anaphylaxis in Thai adult patients ? *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* [En ligne]. 2014. Disponible : <https://doi.org/10.12932/ap0477.33.1.2015>
41. Ko BS, Kim WY, Ryoo SM, Ahn S, Sohn CH, Seo D-W, et al. Biphasic reactions in patients with anaphylaxis treated with corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* oct 2015;115(4):312-6.
42. Kim T-H, Yoon SH, Hong H, Kang H-R, Cho S-H, Lee S-Y. Duration of Observation for Detecting a Biphasic Reaction in Anaphylaxis: A Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179(1):31-6.
43. Oya S, Nakamori T, Kinoshita H. Incidence and characteristics of biphasic and protracted anaphylaxis: evaluation of 114 inpatients. *Acute Med Surg.* 19 mai 2014;1(4):228-33.
44. Nomura T, Sekii H, Sugita M, Nakahara S. Association between biphasic reactions and the systems of symptoms and treatment in patients with anaphylaxis hospitalized from the emergency department. *Acute Medicine & ; Surgery* [En ligne]. Jan 2020;7(1). Disponible : <https://doi.org/10.1002/ams2.599>

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

Titre de Thèse : Caractéristiques des réactions anaphylactiques biphasiques aux urgences : une étude rétrospective monocentrique

RESUME

Introduction : La réaction anaphylactique biphasique est une récurrence des symptômes d'anaphylaxie après résolution complète de l'épisode initial sans réexposition à l'allergène. On estime qu'elle survient dans 4-5 % des cas d'anaphylaxie. L'existence de facteurs prédictifs de réaction biphasique est sujette à débat et ses délais de survenue sont variables. Il est difficile d'établir une durée optimale d'observation après résolution de l'épisode initial ; cette durée diffère selon les recommandations internationales.

L'objectif de cette étude est d'identifier des facteurs prédictifs de réaction biphasique chez les adultes. L'objectif secondaire est d'évaluer la prévalence et les délais de survenue de réaction biphasique.

Matériel et méthodes : nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective au CHU de Nantes sur la période de Septembre 2015 à Mars 2021. Les patients inclus étaient les adultes admis aux urgences pour une anaphylaxie répondant aux critères diagnostiques du NIAID/FAAN. Nous avons évalué la survenue d'authentique réaction biphasique (répondant aux critères NIAID/FAAN) et de réaction rebond bénigne (récidive de symptômes allergiques). Les facteurs prédictifs de la réaction biphasique ont été analysés à l'aide d'une analyse univariée.

Résultats : 274 épisodes d'anaphylaxie ont été inclus. Onze patients (4,01%) ont développé une réaction secondaire dont quatre (1,46%) réactions biphasiques et sept (2,55 %) réactions rebond. Neuf réactions secondaires sur 11 ont eu lieu avant la sortie des urgences. Le délai moyen d'apparition de la réaction secondaire était de 14,1 heures. Nous n'avons pas trouvé de facteur prédictif de survenue de réaction secondaire ; on observe cependant une administration d'adrénaline plus retardée et un temps allongé de résolution de la phase initiale, mais sans significativité statistique.

Conclusion : la fréquence de la réaction biphasique apparaît faible ; les réactions menaçant le pronostic vital sont rares. Ses délais d'apparition sont variables. Cette étude n'a pas permis d'identifier des facteurs de risques significatifs de réaction biphasique.

MOTS-CLES

anaphylaxie, biphasique