



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

par

Marie REITTER

Le 12 juillet 2013 à Nancy

**DECES PAR CHOC ANAPHYLACTIQUE AUX CURARES : ANALYSE
DES FACTEURS DE RISQUE ET DE LA PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur AUDIBERT Gérard

Président du jury

Monsieur le Professeur GILLET Pierre

}

Monsieur le Professeur MERTES Paul-Michel

}

Juges

Madame le Docteur PETITPAIN Nadine

}

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE**

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
 Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
 Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
 Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
 Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX
 Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET
 Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET
 Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
 Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
 Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
 Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET
 Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert
UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel
WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René
ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)
Docteure Isabelle THAON
3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)
Docteur Laurent MARTRILLE
4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))
Docteure Lina BOLOTINE
3^{ème} sous-section : (Immunologie)
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4^{ème} sous-section : (Génétique)
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
Docteure Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)
Docteure Anne-Claire BURSZEJN
4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)
Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)
Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3^{ème} sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider notre jury de thèse et nous vous en sommes très reconnaissantes.

Vous nous avez accueillies dans votre spécialité et encouragées avec bienveillance tout au long de notre cursus.

Nous avons bénéficié au cours de notre internat de votre expérience et de votre enseignement clair et précis.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous apportez en nous laissant continuer de travailler à vos côtés dans les prochaines années à venir.

Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner notre gratitude et notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

Professeur de Pharmacologie fondamentale et Pharmacologie clinique
Responsable du centre de pharmacovigilance de Lorraine

Nous vous remercions sincèrement de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Sans nous connaître, vous nous faites l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de
ce travail.

Soyez assuré de notre profonde gratitude.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Paul Michel MERTES

Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale

Nous vous remercions de la confiance dont vous nous avez honorées en nous proposant ce sujet de thèse et pour votre aide précieuse dans sa réalisation.

Nous avons bénéficié de votre enseignement et de vos grandes connaissances en physiopathologie lors du DES d'Anesthésie-Réanimation et lors de notre passage en réanimation neurochirurgicale.

Nous espérons que ce travail réponde à votre attente.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Madame le docteur Nadine PETITPAIN

Praticien hospitalier en pharmacovigilance

Merci pour ton savoir, tes conseils, ton accompagnement et ta disponibilité dans la
réalisation de ce travail.

Tu m'as été d'une grande aide tout au long de sa réalisation.

J'espère que le résultat est à la hauteur de la qualité de notre collaboration.

A MES MAITRES D'INTERNAT

Merci aux Professeurs Meistelman, Bouaziz, Levy, Gerard, Fuchs-Buder et Lossier merci pour votre enseignement pendant ces 5 années d'internat.

Merci à toutes les personnes croisées au cours de mon internat et qui ont assuré ma formation médicale :

- les médecins et IADES des départements d'anesthésie-réanimation des hôpitaux de Brabois et de Central,
- Les équipes médicales et paramédicales des services de réanimation Neurochirurgicale, de la réanimation Chirurgicale de l'hôpital Central, de la réanimation médicale Brabois et de la réanimation Picard,
- Toute l'équipe de la maternité Sainte-Croix de Metz, le passage dans ce service en tant que « bébé interne » m'a énormément appris,
- L'ensemble de l'équipe de la Clinique Louis Pasteur à Essey qui a su m'accueillir à bras ouverts en tant que première interne de la clinique,

A MA FAMILLE ET AMIS

A mes **Parents**, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenu tout au long des ces années au prix de nombreux sacrifices, merci **Maman** d'avoir corrigé ce « chef d'œuvre », et de me supporter dans les périodes de stress et de fatigue. Merci **Papa**, tu me manques...

A mon frère **Gaétan** merci d'être toujours là pour moi quand j'en ai besoin et merci à ma toute nouvelle belle sœur **Loubna** : bienvenue dans la famille,

A mon Grand-père, **Papapa** : joyeux anniversaire !

A **Mammie**, **Papy** et **Mamama**...

A l'ensemble de ma **Famille**, désolée de ne pas être plus présente et d'avoir loupé bon nombre de réunions de familles. Dorénavant plus besoin de vous demander pour combien de temps j'en ai encore... ça y est mes études sont FINIES !!

A mes amies de toujours « **Les Manouches** » Carla, Mélanie et Sophie, vous m'avez permis de tenir bon pendant ces longues études. La distance nous a séparées mais heureusement ne nous a pas éloignées. Une pensée particulière à vos mini-pouces Charlotte, Arthur et Lisa. Sachez que vous serez toujours les bienvenues à L.A. !!

A « **Poch** », merci Gaïttha pour ta générosité et ton sens de l'accueil sans pareil. Impossible d'égaler tes soirées apéros « gastro », « légers » ou « huitres ». Et n'oublie pas, l'an prochain avec toi sur la colline et moi en bas...ca sera la Guerrrrre...

A **Val**, Valoche ou sexy girl, super cointerne de choc et de déchoc. Merci pour cette belle semaine de vacances passée ensemble....OULALA LALALAAAAA...et pour ton soutien des dernières semaines,

A **Popo**, surtout ne change pas et ne nous oublie pas après ton retour dans le chnord...allez on s'appelle et on se dit quoi !

A **Julie** et ses bonnes bouffes aux 5 desserts, merci d'avoir amélioré mes performances en SMS, heureusement que je t'ai rencontré qu'une fois les crédits illimités inventés, je serais ruinée autrement ! Tu vas me manquer...

A **Elo**, passes vite ta thèse qu'on puisse reprendre nos apéros,

A **Ingrid et Nico** mes bidasses préférées, on repart quand ensemble ? On a une chorégraphie sur l'air de Gunther à travailler... « hummmm my dingdingdong.... »

A **PP** « la faucheuse », je pense que je n'oublierai jamais cette garde horrible passée ensemble..., quand est ce que tu nous présentes enfin ta femme roumaine et tes 5 enfants chinois... ??

A ma belle promo « **les Z'anesth** » qui veut aller à EUROPAPARK ???

Et à la promo qui nous succède ; allez... on se refait une SFAR Barabarabaraberebere !!

Merci à ma famille nancéenne d'adoption :

A **Chef Marjo** l'exploratrice, toujours de bonne humeur et souriante, travaille un peu moins qu'on puisse se voir plus souvent !

A **Romina** blinbling et **Le Jean**, merci d'être comme vous êtes, vous me manquez ; Nice c'est trop loin, REVENEZ !

A **Marie**, après l'Amérique, l'Asie et l'Egypte....quelle sera notre prochaine destination ??

A **Gaëlle** notre triton d'or, après en avoir tant entendu parler j'ai hâte de venir découvrir Etretat !

Aux supers parents **Caro, Roro, Emilie** et **Baptiste** et les toutes belles Léa et Louise

A ma petite **Clairette**, 6 mois de petis déjà. en tête à tête nous ont permis de nous rapprocher

A ma super souscolleuse **Lauriane**, merci de ton soutien infailible, de tes blagues à deux balles et de m'accueillir à chaque fois à bras ouvert à Lyon

A maman **Miche**, merci de m'avoir fait tant rire pendant ces 6 années d'externat, grâce à toi j'ai toujours été au top des potins !

Un grand merci à mes supers co-internes actuels qui ont su accepter mes nombreuses absences de ce début de semestre ; **Feufeu** et son accent qui chante, Pegguy dit **Huguette** ou plutôt Huguette dit Pegguy, ma web designer **Caro, Pierre** l'homme enceinte et **Kévain** mon copain d'écho et sa cholécystite buccale...

Et à toutes les personnes rencontrées au décours des bancs de l'école et de la fac, d'un stage, d'un congrès ou d'une soirée ; Annette, Holger et la petite Emma, Paulette et Gaylord, Lolo et Jean-Luc, Alex, Damien et Cécile, Vincent, Julien, Manal, Thomas, Max, Aude, Laetitia, Charline, Jenifer...

Serment

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.
Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de
promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune
discrimination selon leur état ou leurs convictions.
J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité
ou leur dignité.
Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de
l'humanité.
J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs
conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité
des circonstances pour forcer les consciences.
Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer
par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à
l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à
corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas
abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je
n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les
perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes
promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

Liste des abréviations

AVP : Arginine vasopressine

ASA: American Society of Anesthesiologists

ATCD: Antecedent

CEC: Circulation Extracorporelle

ECMO : Extracorporelle Membrane Oxygénation

GMPC : Guanosine Monophosphate Cyclique

HTA : Hypertension Artérielle

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de Masse Corporelle

NO : Monoxyde d'azote

PAM : Pression artérielle moyenne

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	19
REVUE DE LA LITTERATURE.....	22
I. DEFINITIONS.....	23
II. PHYSIOPATHOLOGIE DU CHOC ANAPHYLACTIQUE:.....	25
III. INDICATIONS DES CURARES EN ANESTHESIE :	27
IV. DIAGNOSTIC:	29
A. Diagnostic clinique:	29
B. Diagnostic paraclinique:	31
1. Taux de tryptase sérique:.....	31
2. Taux d’histamine plasmatique:	31
3. IgE spécifiques:	31
4. Tests cutanés:	32
V. EPIDEMIOLOGIE:.....	33
A. Mortalité en Anesthésie:.....	33
B. Incidence de l’allergie peropératoire:	33
C. Taux de mortalité liée aux réactions anaphylactique en anesthésie :	35
D. Facteurs de risque de réaction allergique peropératoire :	35
VI. TRAITEMENTS RECOMMANDES POUR LA PRISE EN CHARGE D’UN CHOC ANAPHYLACTIQUE. 38	
A. L’ADRENALINE	39
B. TRAITEMENTS ADJUVANTS:	40
1. Remplissage vasculaire :.....	40
2. Agonistes beta 2-adrénergiques :	41
3. Les corticoides :	41
4. Les antihistaminiques :	41
C. NOUVELLES THERAPIES – TRAITEMENTS DU CHOC REFRACTAIRE	42
1. GLUCAGON	43
2. ARGININE VASOPRESSINE ET TERLIPRESSINE.....	43
3. BLEU DE METHYLENE.....	44
4. AGONISTES DE L’ANGIOTENSINE II:.....	45
5. ASSISTANCE CARDIO-CIRCULATOIRE PERCUTANEE:	45

ETUDE DE LA MORTALITE DES CHOCS ANAPHYLACTIQUES AUX CURARES	46
I. Matériels et méthodes	47
A. Analyse des facteurs de risque de décès :.....	47
B. Analyse descriptive de la prise en charge thérapeutique des cas mortels :	50
C. Analyse statistique :	50
II. Résultats	52
A. Analyse des facteurs de risques	52
1. Analyse descriptive :.....	52
2. Analyse bivariée :	55
3. Analyse multivariée :.....	57
4. Comparaison des réactions de grades IV et V :.....	57
B. Prise en charge thérapeutique des chocs anaphylactiques :	59
III. DISCUSSION	62
CONCLUSION	68
ANNEXES	70
BIBLIOGRAPHIE	78

INTRODUCTION

Les réactions anaphylactiques peropératoires préoccupent tous les anesthésistes. En France, les curares sont en cause dans 58% des cas de réactions allergiques peropératoire. Le mécanisme est le plus souvent immuno-allergique [1]. La réaction anaphylactique aux curares apparaît dans les minutes qui suivent l'injection, sa sévérité est variable pouvant aller d'un simple rash isolé à l'arrêt cardiaque non récupérable. L'adrénaline est recommandée en première ligne du traitement, malgré qu'aucune étude prospective n'ait été réalisée [2-6].

La mortalité liée au choc anaphylactique peropératoire est peu étudiée et les facteurs de risque n'ont à ce jour pas été clairement définis. Un retard d'administration d'adrénaline est souvent avancé pour expliquer le décès en cas de réaction anaphylactique non médicamenteux, cependant le choc aux curares survient dans un environnement différent de celui de l'allergie alimentaire ou au venin [7]. Dans ce milieu spécialisé, on peut supposer que le traitement est administré sans délai et donc que la cause du décès n'est pas liée à un défaut de prise en charge. Des cas de chocs aux curares réfractaires aux catécholamines ont déjà été observés dans la littérature.

Depuis 1985, la base de données du système de pharmacovigilance français recueille l'ensemble des effets indésirables liés aux médicaments, dont le décès. Cette base est quotidiennement alimentée par les 31 centres régionaux de pharmacovigilance qui enregistrent les notifications spontanées émanant des professionnels de santé et depuis peu des patients. Après chaque déclaration, une enquête de causalité est conduite par un spécialiste et une imputabilité est établie selon les critères de Moore et al. (qui combinent des critères sémiologiques et chronologiques) [8].

Nous avons ainsi colligé les cas de réactions anaphylactiques mortelles notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance entre 2000 et 2011 afin de réaliser une analyse descriptive et

de mettre en évidence des facteurs de risque de mortalité. Cette analyse a été complétée par une enquête ciblée sur la prise en charge thérapeutique des chocs dont l'évolution était fatale.

REVUE DE LA LITTERATURE

I. DEFINITIONS

- ✓ **REACTION ALLERGIQUE** : réaction immunologique pathologique lors d'un contact renouvelé avec un antigène survenant chez un individu sensibilisé. La période de sensibilisation préalable est silencieuse et prend au minimum dix jours. L'allergie ou hypersensibilité allergique est liée à la production d'anticorps IgE spécifiques (hypersensibilité immédiate) ou de cellules sensibilisées, les lymphocytes T (hypersensibilité allergique retardée).
- ✓ **REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE** : les réactions d'hypersensibilité immédiate peuvent être allergiques (habituellement liées à la présence d'IgE spécifiques, parfois IgG) ou non allergiques (anciennement appelées réactions anaphylactoïdes) le plus souvent par histaminolibération non spécifique). Les réactions d'hypersensibilité retardée allergiques surviennent après un intervalle libre excédant une à deux heures et sont le plus souvent d'expression cutanée.
- ✓ **ANAPHYLAXIE OU REACTION ANAPHYLACTIQUE** : terme réservé à une réaction grave d'hypersensibilité immédiate allergique ou non. L'anaphylaxie est une réaction allergique sérieuse, d'installation rapide et qui peut causer la mort.[9]
- ✓ **CHOC ANAPHYLACTIQUE** : syndrome caractérisé par l'incapacité du système cardiovasculaire à assurer un débit sanguin et un transport d'oxygène adaptés avec comme résultat une hypoperfusion tissulaire et un dysfonctionnement d'abord cellulaire, puis d'organe.
- ✓ **ATOPIE** : susceptibilité anormale d'un organisme à synthétiser des IgE spécifiques contre des antigènes naturels de l'environnement introduits par voies naturelles (asthme allergique aux pollens, allergie alimentaire, allergie au latex).
- ✓ **LA BASE DE DONNEES DU SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE FRANÇAIS** : regroupe l'ensemble des notifications spontanées réalisées par les

médecins à propos des effets indésirables médicamenteux. En France il existe 31 centres de pharmacovigilance qui recensent l'ensemble des déclarations d'effets indésirables. Après chaque déclaration, une enquête est réalisée par un spécialiste qui évalue la causalité en appliquant les critères de Moore et al. en analysant des critères chronologiques et séméiologiques [8].

II. PHYSIOPATHOLOGIE DU CHOC ANAPHYLACTIQUE:

Les manifestations primaires de l'anaphylaxie sont liées à la libération des médiateurs par des mécanismes antigènes-anticorps ou par des mécanismes non spécifiques. Elles consistent en une hypovolémie, une hypotension, une hypoperfusion d'organes, et en une hypoxémie secondaire à un œdème des voies aériennes et au bronchospasme. La persistance de ces manifestations conduit, par des boucles d'amplification, à des lésions secondaires à type d'hypoperfusion coronarienne, troubles du rythme cardiaque et arrêt cardiocirculatoire [10].

Les effets du choc anaphylactique sur les fonctions d'organes mentionnées ci-dessus sont la conséquence de la libération explosive de médiateurs comme l'histamine, le PAF, les leucotriènes, le TNF- α , les dérivés de l'acide arachidonique, et certaines enzymes telles que la tryptase, qui activent de multiples voies de signalisation cellulaire. Celles-ci incluent, entre autres, celle du monoxyde d'azote (NO).

Ces médiateurs possèdent un effet vasodilatateur à l'origine du collapsus initial et de la tachycardie réflexe. Ils induisent une perméabilité capillaire, à l'origine de l'urticaire et de l'œdème, et une bronchoconstriction à l'origine du bronchospasme [11].

Le choc anaphylactique évolue en trois phases successives :

- La première correspond à un choc hypovolémique hyperkinétique, on observe une baisse de la postcharge, avec diminution des résistances vasculaires systémiques. Les pressions de remplissage ventriculaire restent inchangées et le débit cardiaque s'élève du fait de l'apparition d'une tachycardie.
- Dans un second temps, en l'absence de traitement adapté, la vasodilatation s'étend au secteur veineux capacitif et conduit à un effondrement du retour veineux et à une diminution du débit cardiaque. A ce stade, toute augmentation de la pression intrathoracique (ventilation

artificielle) peut aggraver la baisse du débit cardiaque et induire un arrêt par désamorçage du cœur.

- Et enfin, apparaît un tableau de choc hypovolémique hypokinétique (diminution des pressions de remplissage ventriculaires, effondrement du débit cardiaque et résistances vasculaires systémiques élevées), secondaire à l'extravasation plasmatique transcapillaire[11].

Les mécanismes physiopathologiques qui conduisent au décès sont encore mal compris. Dans une étude autopsique portant sur 56 patients, environ la moitié décédait probablement d'une cause d'abord respiratoire par asphyxie et l'autre moitié d'une cause en relation avec un état de choc. Un œdème cérébral témoignant d'une hypoxie n'était retrouvé que chez 25% des patients [12].

Lors d'une anesthésie générale, la présence d'une sonde d'intubation élimine les problèmes d'obstruction des voies aériennes supérieures. Les mécanismes pouvant contribuer au décès pourraient donc être : l'obstruction bronchique, l'inefficacité cardiocirculatoire et les effets secondaires du traitement [10].

Donc lors d'un choc anaphylactique, ce sont des lésions potentiellement réversibles, comme la bronchoconstriction, l'hypovolémie, la vasodilatation et la dysfonction cardiaque, qui peuvent conduire au décès.

III. INDICATIONS DES CURARES EN ANESTHESIE :

En 2000, l'usage des curares au cours de l'anesthésie, en France, a fait l'objet de recommandations encadrant notre pratique [13]. Cette conférence de consensus définissait les indications possibles de l'utilisation de curares en anesthésie. Plusieurs situations cliniques étaient distinctes:

- En chirurgie programmée et en absence de difficulté prévisible d'intubation ;
 - Lorsque l'acte chirurgical ne nécessite pas de curarisation, l'intubation peut se faire avec ou sans curare.
 - L'intubation sans curare est recommandée chez les patients allergiques aux myorelaxants.
 - L'intubation sans curare est possible dans de bonnes conditions avec un hypnotique intraveineux associé à un morphinique ou avec le sévoflurane.
 - Pour les actes brefs, l'intubation peut être facilitée par l'injection de succinylcholine.
 - Si la curarisation peropératoire est nécessaire et la durée de l'acte supérieure à 30 minutes, l'intubation sera réalisée après administration d'un curare de durée intermédiaire.
 - L'utilisation du pancuronium est réservée aux interventions dont la durée excède deux heures ou quand la ventilation contrôlée est poursuivie après l'intervention.
- Chez le patient dont l'intubation trachéale est potentiellement difficile ;
 - L'anesthésie générale peut être pratiquée, mais il est recommandé de maintenir la ventilation spontanée du patient.

- L'utilisation d'un curare est possible à condition de respecter deux règles :
 - a) vérification de la possibilité de ventiler au masque avant l'injection de curare;
 - b) retour à la ventilation spontanée et réveil du patient obtenus rapidement en cas d'intubation impossible.
- Le curare recommandé dans ce cas est la succinylcholine (à la dose de 1 mg/kg)
- Lorsque l'intubation est jugée impossible lors de l'examen préopératoire, l'intubation doit être faite sous fibroscopie après anesthésie locale.
- Patient à l'estomac plein
 - Le protocole recommandé est l'induction en séquence rapide, qui associe un hypnotique et la succinylcholine.
 - Aucune étude ne permet de recommander l'intubation sans curare dans cette situation.

En 2000, une enquête de pratique sur l'utilisation des curares en France estimait que l'intubation trachéale était réalisée dans 34% des cas sans utilisation de curares, dans 58% des cas avec un curare non dépolarisant et dans 8% avec de la succinylcholine. Dans cette même enquête le curare le plus souvent utilisé était l'Atracrium (49%), suivi du Cisatracrium (44%), du Rocuronium (3%), du Vecuronium (2%) puis du Mivacrium (2%) [14].

IV. DIAGNOSTIC:

Le diagnostic d'une réaction d'hypersensibilité immédiate repose sur l'association des signes cliniques, le dosage des médiateurs et la réalisation d'un bilan allergologique à distance.

A. Diagnostic clinique:

La réaction anaphylactique est définie par « une réaction d'hypersensibilité généralisée ou systémique, sévère et mettant en jeu le pronostic vital » [4].

Elle est caractérisée par une réaction mettant en jeu rapidement le pronostic vital par atteinte des voies aériennes et respiratoires ou par des troubles hémodynamiques, habituellement associés à une atteinte cutanée.

Le diagnostic clinique est présomptif, l'histoire clinique est un élément important.

La présentation clinique de la réaction d'hypersensibilité immédiate peut affecter tous les organes : cutanéomuqueux (urticaire, angioœdème), cardiovasculaire (vasodilatation, hypotension, collapsus, arythmies, fibrillation ventriculaire, vasospasme coronarien...), respiratoire (toux, bronchospasme, rhinite, œdème des voies aériennes supérieures, œdème pulmonaire, cyanose...), digestif (nausées, vomissements, diarrhées,...) et autres (coagulation intravasculaire disséminée, fibrinolyse,...) [15].

Trois critères cliniques diagnostiques ont été décrits (Annexe 1) [9] :

- des signes cutanés : sont présents dans 80% des cas de réactions d'hypersensibilité immédiate,
- des troubles gastro-intestinaux : après exposition à un allergène potentiel chez un patient aux antécédents d'allergie,

- un épisode aigu d'hypotension artérielle après une exposition à un allergène connu.

Le diagnostic périopératoire d'anaphylaxie, peut être difficile. Les symptômes sont plus pauvres et peuvent être masqués par l'anesthésie, la chirurgie ou par les champs opératoires. Sous anesthésie générale certains signes cliniques sont masqués, comme la dyspnée, l'œdème laryngé, l'angoisse ou la perte de conscience. De plus, de nombreux produits utilisés en anesthésie sont injectés de façon simultanée et certains symptômes peuvent être considérés comme des effets secondaires ou une complication chirurgicale.

En période périopératoire, le diagnostic doit être évoqué devant l'installation rapide de signes cardiovasculaires (hypotension, collapsus, tachycardie, bradycardie voire arrêt cardiaque), de signes respiratoires (bronchospasme, augmentation des pressions d'insufflation, œdème pulmonaire), et cutanés (érythèmes, œdème du visage).

L'évaluation de la sévérité de la réaction est réalisée à l'aide du score de gravité de Ring and Messmer :

- Grade I : signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème.
- Grade II : atteinte multi viscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension artérielle (chute systolique $> 30\%$) et tachycardie ($>30\%$), hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire).
- Grade III : atteinte multi viscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.
- Grade IV : arrêt cardiocirculatoire et/ou respiratoire

B. Diagnostic paraclinique:

1. Taux de tryptase sérique:

L'augmentation franche de la concentration de tryptase sérique ($>25\mu\text{g/L}$) est en faveur d'un mécanisme immunologique IgE dépendant. Ses concentrations sont normales ou peu augmentées pour les réactions de grade I ou II. La positivité excède souvent six heures. Un échantillon à distance peut être nécessaire pour interpréter les faibles augmentations. Rarement il peut y avoir des faux positifs en cas de mastocytose systémique ou de leucémie myéloïde aigue.

2. Taux d'histamine plasmatique:

L'augmentation de la concentration d'histamine plasmatique peut être causée par un mécanisme d'hypersensibilité allergique et non allergique activant exclusivement les basophiles. Le pic de concentration est observé dès la première minute qui suit la réaction et il est d'autant plus élevé que la réaction est grave. Sa demi vie d'élimination est ensuite de 15 à 20 minutes. Le dosage du taux plasmatique d'histamine doit être effectué le plus précocement possible après le début de la réaction, surtout en cas de réaction peu sévère. Pour les réactions cutanéomuqueuses isolées (grade I), le délai idéal se situe moins de 15 minutes après la réaction, pour les réactions de grade II, avant 30 minutes et pour les réactions plus sévères, avant deux heures.

3. IgE spécifiques:

Pour le diagnostic de l'allergie aux curares la recherche des IgE dans le sérum du patient concerne uniquement les IgE spécifiques des ions ammoniums quaternaires. Mais dans le contexte peranesthésique, les IgE spécifiques du thiopental, des beta lactamines et du latex pourront également être retrouvés. La recherche de ces IgE spécifiques peut être utile pour

interpréter des tests cutanés négatifs ou douteux, alors que les signes cliniques étaient évocateurs. La présence d'IgE anti-ammonium quaternaire est détectable plusieurs années après une réaction d'hypersensibilité immédiate à un curare.

4. Tests cutanés:

Les tests cutanés sont la référence pour le diagnostic des allergies IgE-dépendantes. Ils ne sont réalisables qu'à partir de 4 à 6 semaines après la réaction.

Le critère de positivité d'un prick test est l'apparition après 20 minutes d'un œdème de diamètre supérieur de 3 mm à celui obtenu pour le témoin négatif ou de diamètre égal ou supérieur à la moitié du diamètre de l'œdème obtenu avec le témoin positif.

Cet examen n'est pas réalisable chez un patient décédé.

V. EPIDEMIOLOGIE:

A. Mortalité en Anesthésie:

En France, la mortalité liée partiellement ou totalement à l'anesthésie (générale ou locorégionale) a été estimée à 54 cas par million de procédures. Ce taux est réduit à 6,9 cas/million de procédures en cas de mortalité totalement liée à l'anesthésie.

La majorité de ces décès surviennent pour des patients dont le score de l'évaluation de l'état de santé préopératoire, score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) (Annexe 2) est élevé (pour les ASA 4 le taux de mortalité est de 550 cas /million de procédures alors qu'il n'est que de 4 cas/million concernant les ASA 1) [16].

Ce taux de mortalité varie d'un pays à l'autre, en Allemagne il est de 4 cas/million [17], 55 cas/million aux Etats-Unis [18] et 100 cas /million au Japon [19]).

B. Incidence de l'allergie peropératoire:

L'anesthésie représente un moment où le patient est exposé de façon concomitante à plusieurs produits susceptibles de provoquer une réaction anaphylactique et /ou anaphylactoïde, et ce pendant une période très brève.

Tous les produits utilisés lors de la période périopératoire peuvent être responsables mais en France les agents les plus souvent en cause sont les curares, (suxamethonium et rocuronium sont les plus incriminés) (réaction croisée dans 65 à 75% des cas), puis le latex, les les antibiotiques et les antibiotiques [10, 20, 21].

Il existe une variation du taux de fréquence des réactions d'hypersensibilité lors d'une anesthésie générale ou locorégionale en fonction du pays. En France ce taux est de 1 /5500

anesthésies [1], en Grande Bretagne il est de 1 / 3500 anesthésies [22], 1/6000 en Norvège [23, 24], 1 /7000 en Espagne [25], 1/5000-13000 en Nouvelle Zélande [26, 27], 1/5000 à 1/20000 en Australie [26-28], 1/10000 au Japon [29]. Cette variabilité est probablement liée aux différences de définitions de l'anaphylaxie, de conditions environnementales et d'utilisation des produits d'anesthésie d'un pays à l'autre.

Par ailleurs, des différences importantes concernant la fréquence des réactions allergiques impliquant les curares ont récemment été rapportées. Celles-ci représentaient en France près de 58% des réactions peropératoires, soit 1 réaction d'hypersensibilité aux curares pour 6500 anesthésies impliquant un curare, 90 % (1/5200) des réactions allergiques en Norvège, 11% aux Etats-Unis et de l'ordre de 8 % en Suède et au Danemark [30-32]. Ces différences peuvent être en partie expliquées par des différences de méthodes diagnostiques et notamment des différences d'utilisation des tests cutanés (concentrations, seuil positivité...) [30]. Mais aussi par une différence du mode de recueil des cas, en effet seuls quelques pays disposent d'une base de données systématisée ; en France l'ensemble des effets indésirables des médicaments est recensé par les centres de pharmacovigilance et les données spécifiques aux réactions d'hypersensibilité peropératoire sont recueillies par le groupe du GERAP (Groupe d'Etude des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques), en Norvège c'est le groupe NARA qui recueille ces cas.

L'absence de sensibilisation préalable nécessaire et la différence de l'incidence des réactions aux curares d'un pays à l'autre suggèrent qu'il existe une part environnementale à la sensibilisation. Plusieurs hypothèses concernant l'impact de ces facteurs environnementaux sur l'apparition d'IgE anti-ammonium quaternaire ont été discutées.

La sensibilisation pourrait se faire à partir de produits ménagers ou cosmétiques contenant des ammoniums quaternaires, structures également présentes à la surface des molécules de curares et reconnues par les IgE lors des réactions allergiques [11]. Une récente hypothèse, suspecte la pholcodine (substance antitussive présente dans certains sirops) d'être une source de sensibilisation aux curares [31, 33]. Cette hypothèse est discutée et plusieurs études sont en cours à ce sujet [34]. Ainsi la faible prévalence de l'allergie aux curares aux Etats-Unis pourrait s'expliquer par l'absence d'utilisation de la pholcodine dans ce pays [30].

C. Taux de mortalité liée aux réactions anaphylactique en anesthésie :

Le taux de mortalité lié à l'anaphylaxie en anesthésie varie de 3 à 9% selon le pays [5]. La morbidité est plus ou moins sévère, la séquelle d'anoxie cérébrale étant la morbidité la plus grave [10].

La mortalité liée à l'allergie aux curares a été très peu étudiée et les données sur le sujet sont rares dans la littérature. Au Japon, le taux de mortalité lié aux réactions allergiques peropératoires est de 4,76% [35]. Au Royaume-Uni, les effets indésirables médicamenteux sont recensés dans une base de données nommée "yellow card system". En 2006, d'après cette base, l'équipe de Light, rapportait un taux de mortalité lié aux curares, toutes causes confondues, de 9% dont 2% (19 cas /950) secondaires à une réaction allergique [36].

D. Facteurs de risque de réaction allergique peropératoire :

Contrairement à d'autres allergènes, les facteurs de risques de décès par réaction allergique peropératoire ont été peu étudiés.

Pour l'allergie alimentaire les facteurs de risques de décès qui ont été identifiés sont l' asthme, l'âge entre 11 et 30 ans, l'allergie aux noix ou aux arachides, l'absence ou le retard à l'utilisation d'adrénaline, et l'antécédent d'une réaction sévère anaphylactique [37].

Ces facteurs de risque ne peuvent pas être extrapolés à l'allergie médicamenteuse et en particulier à l'allergie aux curares, car il existe des différences importantes entre les deux. L'allergie aux curares survient généralement dans un environnement spécialisé, le délai de survenue est souvent très rapide et plus rapide que pour les autres et la réaction se manifeste le plus souvent par un collapsus tensionnelle. En cas d'allergie alimentaire ou liée aux insectes, la symptomatologie est plus progressive et principalement respiratoire [7].

Les facteurs de risque de réaction d'hypersensibilité immédiate peranesthésique connus à l'heure actuelle sont les suivants [10] :

- bilan allergologique préalable positif à un médicament ou produits susceptibles d'être administrés pour l'anesthésie,
- antécédents de manifestations cliniques évocatrices d'allergie lors d'une précédente anesthésie, ou lors d'une exposition au latex,
- enfants multi opérés, notamment pour spinabifida ou myéloméningocèle, du fait d'une fréquence importante de sensibilisation au latex et de l'incidence élevée de réactions au latex,
- antécédents de manifestations cliniques à l'ingestion d'avocat, kiwi, banane, châtaigne, sarrasin, etc., ou lors d'exposition au Ficus benjamina en raison de la fréquence élevée de sensibilisation croisée entre ces aliments ou plantes et le latex.

Une étude anglaise récente, obtenue à partir des données de la yellowcard, permettait de mettre en évidence une incidence de réactions aux curares plus importante chez les femmes, mais un taux de mortalité plus important chez les hommes. On observait également une

différence entre les différents types de curares. Ainsi les réactions chez les hommes seraient le plus souvent liées à l'atracrium alors que chez les femmes le suxamethonium serait le plus souvent en cause. De même le taux de mortalité lié au suxamethonium était plus important chez les femmes [36].

Aucun facteur de risque spécifique à l'allergie aux curares n'a été mis en évidence à l'heure actuelle, hormis un antécédent de manifestation allergique aux curares. L'absence d'exposition antérieure n'est toutefois pas un facteur protecteur, car il existe des cas de réactions allergiques aux curares chez des patients n'ayant jamais été exposés [1]

VI. TRAITEMENTS RECOMMANDES POUR LA PRISE EN CHARGE D'UN CHOC ANAPHYLACTIQUE

Les stratégies de prise en charge du choc anaphylactique n'ont pas été validées par des études cliniques prospectives. Elles sont fondées sur les données de physiopathologie, la pharmacologie et le raisonnement clinique [10].

Dès qu'une réaction d'hypersensibilité immédiate est suspectée, un traitement doit être rapidement débuté. Il est basé sur le principe ABC (Airways/Breathing/Circulatory competence) et consiste en un rétablissement rapide des fonctions vitales par une libération des voies aériennes supérieures, une oxygénothérapie et une optimisation de l'état circulatoire et hémodynamique [9].

La prise en charge doit être rapide, tout retard thérapeutique est un facteur de modification de la réponse à l'adrénaline [38, 39].

Le monitoring standard nécessaire à toute anesthésie doit être mis en place, de même que l'arrêt de l'administration du produit suspecté, l'information de l'équipe chirurgicale (en fonction de la situation : abstention, simplification, accélération ou arrêt du geste chirurgical) et l'administration d'oxygène pur.

L'arrêt de l'administration des agents anesthésiques généraux est recommandé ou la diminution des doses si l'anesthésie doit être poursuivie, car leurs effets hémodynamiques peuvent aggraver les effets cardiocirculatoires du choc. De plus du fait d'une baisse du débit sanguin contemporaine au choc, les concentrations des agents anesthésiques augmentent dans la circulation cérébrale et coronarienne. Seront à privilégier les agents non histaminolibérateurs et ayant peu d'effets hémodynamiques (desflurane, isoflurane, rémifentanyl par exemple) [10].

Les recommandations de prise en charge varient selon la gravité de la réaction (annexe 3):

- Grade I : mesures précédentes souvent suffisantes.
- Grade II et III : Oxygénation, contrôle rapide des voies aériennes, demande de l'aide de personnel compétent, surélévation des membres inférieurs.
- Grade IV : règle commune à la prise en charge d'un arrêt cardiaque : massage cardiaque externe, oxygénothérapie, bolus d'adrénaline de 1 mg toutes les une à deux minutes.

A. L'ADRENALINE

Bien qu'aucune étude humaine prospective ne l'ait démontré, l'adrénaline est le traitement de choix dans l'anaphylaxie. Elle active les récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques ainsi que les récepteurs α adrénergiques. L'adrénaline possède donc des effets inotropes, chronotropes, dromotropes et lusitropes positifs au niveau myocardique du fait de l'activation des récepteurs β_1 adrénergiques. La stimulation des récepteurs β_2 a des effets cardiaques modérés, mais entraîne un effet vasodilatateur périphérique et bronchodilatateur. La stimulation des récepteurs α adrénergiques est responsable d'une vasoconstriction et d'une augmentation de la pression artérielle diastolique et de la pression de perfusion coronarienne et cérébrale.

La transduction du signal par la stimulation des récepteurs β a comme résultat une augmentation du contenu en Adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dans plusieurs types cellulaires dont les cellules effectrices du système immunitaire qui participent à la réaction anaphylactique. Cela s'accompagne d'une diminution de la sécrétion des médiateurs de l'anaphylaxie [10].

Les concentrations d'adrénaline plasmatiques et tissulaires nécessaires en cas d'anaphylaxie ne sont pas définies. Il n'existe aucune études prospectives humaines permettant de définir la biodisponibilité et les doses optimales nécessaires d'adrénaline au cours du choc, ainsi que l'incidence des effets secondaires [40]. Les recommandations actuelles sont issues des données de physiopathologie, d'études animales, de l'expérience et des traditions.

Elle est administrée par voie intraveineuse en bolus à doses titrées. La dose initiale dépend de la gravité de l'hypotension : 10 à 20 µg pour les grades II, 100 à 200 µg pour les grades III. Le bolus est à répéter toutes les 1 à 2 minutes jusqu'à la restauration d'une pression artérielle suffisante (PAM = 60mmHg). En cas d'inefficacité, les doses seront augmentées de façon rapidement croissante. Une perfusion continue pourra être débutée.

En cas d'absence de voie veineuse efficace, la voie intramusculaire peut être utilisée (0,3 à 0,5 mg, à répéter après cinq à dix minutes). La voie intra trachéale peut être utilisée chez le patient intubé, mais seul un tiers de la dose parvient dans la circulation systémique [10].

B. TRAITEMENTS ADJUVANTS:

1. Remplissage vasculaire :

L'injection d'adrénaline doit être accompagnée d'un remplissage vasculaire rapide et agressif par cristalloïdes isotoniques, essentiellement lors des cinq à dix premières minutes. En effet lors des réactions sévères avec collapsus tensionnelle, il existe une hypovolémie relative par extravasation plasmatique lors des dix premières minutes (jusqu'à 35% du volume sanguin total) associée à une vasodilatation importante [9]. Les colloïdes peuvent substituer les cristalloïdes quand leur volume excède 30ml/kg, en évitant les produits suspectés être à l'origine de l'accident.

2. Agonistes beta 2-adrénergiques :

En cas de bronchospasme sans hypotension associée, il faut administrer des agonistes beta2-adrénergiques inhalés. En cas de résistance ou de forme d'emblée sévère, la voie intraveineuse peut être utilisée (salbutamol en bolus de 100 à 200 µg suivi d'une perfusion continue 5 à 25 µg/min). Les formes les plus graves peuvent relever d'une perfusion continue d'adrénaline.

3. Les corticoides :

En seconde intention dans les formes graves : les corticoïdes peuvent atténuer les manifestations tardives du choc mais du fait d'un long délai d'action, ils ne sont pas un traitement du choc en aigu (hemissuccinate d'hydrocortisone 200mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures).

4. Les antihistaminiques :

Les antihistaminiques sont, eux aussi, considérés comme traitement prophylactique de l'évolution tardive du choc anaphylactique. Ils possèdent un léger effet sur la pression artérielle, mais sont surtout utilisés pour le traitement symptomatique de l'urticaire, du prurit et de l'œdème.

Enfin une surveillance intensive devra être assurée pendant les 24 premières heures en raison d'un risque important d'instabilité tensionnelle et de récurrence du choc.

C. NOUVELLES THERAPIES – TRAITEMENTS DU CHOC REFRACTAIRE

Dans certains cas l'adrénaline est inefficace. Plusieurs causes d'inefficacité de l'adrénaline ont été rapportées : traitement chronique par bêtabloquant, administration tardive ou administration en bolus unique.

Mais il existe des cas où ces facteurs d'inefficacité ne sont pas retrouvés. Il s'agit de cas de réactions anaphylactiques dites réfractaires, définies par l'absence de réponse aux mesures thérapeutiques habituelles (expansion volémique qui corrige l'hémoconcentration et administration d'adrénaline à des doses cumulées supérieures à 10mg) et dont la physiopathologie est encore inconnue.

Pour ces cas un traitement alternatif à l'adrénaline doit être proposé.

Dans la littérature plusieurs alternatives ont été étudiées :

- Autres α -adrénergiques : noradrénaline, phényléphrine et métaraminol
- Glucagon
- Arginine vasopressine (AVP) et son dérivé la Terlipressine
- Bleu de méthylène
- Agonistes de l'angiotensine II
- Assistance cardiocirculatoire percutanée

1. GLUCAGON

Le glucagon est le traitement spécifique des intoxications par antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques.

Bien qu'aucune étude ne l'ait réellement démontrée, plusieurs cas cliniques ont rapportés qu'en cas de traitements par bêtabloquants, les doses d'adrénaline doivent être rapidement augmentées [41, 42]. En cas d'inefficacité de l'adrénaline, le glucagon peut alors être utilisé à la dose de 1 à 2 mg à renouveler toute les cinq minutes, plus ou moins suivi d'une perfusion continue (5-15 µg/min ou 0,3-1 mg/h). Le glucagon aurait une action sur l'hypotension réfractaire mais aussi sur le bronchospasme par activation de l'adenylate cyclase de façon indépendante des récepteurs β. Cependant la reproductibilité et l'importance de cet effet sont inconnus [9].

2. ARGININE VASOPRESSINE ET TERLIPRESSINE

L'effet de l'Arginine vasopressine (AVP) dans le choc anaphylactique est double :

- Elle permet de restaurer une pression artérielle moyenne par un effet vasoconstricteur médié par des récepteurs vasculaires non adrénérgiques type V1.
- Elle permet également de diminuer les concentrations intracellulaires de monoxyde d'azote (NO) via une action sur la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) [43].

En effet en cas de choc réfractaire, la synthèse de NO paraît augmenter ce qui pourrait contribuer à aggraver l'hypotension et entraîner une résistance aux catécholamines.

En cas de choc anaphylactique, contrairement à la phase aiguë des chocs septiques ou hémorragiques, la concentration plasmatique d'AVP endogène est diminuée. D'où l'intérêt probable d'un traitement par AVP exogène en cas de choc réfractaire.

Lors d'une étude sur des rats l'injection d'AVP exogène permettait de restaurer une pression sanguine en cas de choc anaphylactique [38]. L'injection d'AVP associée à de l'adrénaline a une efficacité comparable à l'injection d'adrénaline seule. Cependant l'AVP exogène utilisée seule n'améliore pas la survie [39].

En France, seule la terlipressine analogue de la vasopressine, est commercialisée.

Les recommandations actuelles de la prise en charge du choc anaphylactique proposent de réaliser une titration d'adrénaline jusqu'à la dose cumulée de 5 à 10 mg et en cas d'inefficacité, d'utiliser un α -agoniste pur (phényléphrine suivie de noradrénaline) puis la terlipressine (en absence de commercialisation en France de vasopressine) [10].

3. BLEU DE METHYLENE

Le bleu de méthylène agit via le NO sur la vasomotricité vasculaire. Il atténue l'activation de la GMPc activée par le monoxyde d'azote (NO) voie dont l'activation a été mise en évidence dans la physiopathologie du choc anaphylactique. Il pourrait donc améliorer l'hémodynamique en cas de choc.

Malgré l'effet dépresseur myocardique documenté du NO et les bénéfices potentiels liés à son inhibition, les effets de l'inhibition pharmacologique de la voie du NO sur la survie immédiate dans le choc anaphylactique restent contradictoires. Ils varient selon les modèles expérimentaux, les espèces animales et les inhibiteurs de la voie du NO utilisés. L'inhibition de la voie du NO pourrait avoir des effets bénéfiques sur certains organes (par exemple le cœur) et délétères sur d'autres (par exemple le cerveau).

Chez le rat, le bleu de méthylène en association à l'adrénaline aurait une action neuroprotectrice en diminuant le risque d'ischémie cérébrale lors d'un état de choc anaphylactique [44].

4. AGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II:

Dans la littérature, une observation rapporte l'intérêt de l'administration d'agonistes de l'angiotensine II tel l'angiotensinamide (indisponible en France) dans le traitement de l'hypotension artérielle réfractaire dans le cadre du choc anaphylactique. Dans ce cas une perfusion continue à la dose de 0,09 mg/kg par minute (environ 0,5 mg/h) administrée de manière conjointe à une perfusion de noradrénaline avait pu rétablir une pression de perfusion (PAM 60 mmHg) dans un choc anaphylactique à une gélatine [45].

5. ASSISTANCE CARDIO-CIRCULATOIRE PERCUTANEE:

Lorsque l'inefficacité circulatoire persiste, malgré une réanimation bien conduite, la mise en place d'une circulation extra corporelle (CEC) peut être envisagée. Elle permet d'assurer un débit cardiaque, une pression de perfusion myocardique et une bonne pression aortique. Son efficacité est jugée supérieure au massage cardiaque interne [46].

Son intérêt a été validé en cas d'arrêt cardiaque réfractaire, mais seuls quelques cas rapportés dans la littérature démontrent son effet dans le cas des chocs anaphylactiques [47, 48].

**ETUDE DE LA
MORTALITE DES CHOCS
ANAPHYLACTIQUES AUX
CURARES**

Les objectifs de cette étude étaient de réaliser une analyse descriptive et épidémiologique des réactions anaphylactiques liées aux curares, afin de mettre en évidence des facteurs de risque de mortalité. Mais également d'analyser la prise en charge thérapeutique des cas de chocs dont l'évolution était fatale, pour démontrer que le décès n'était pas lié à un défaut de prise en charge, mais qu'il existait bel et bien des cas de chocs réfractaires à l'adrénaline.

I. Matériels et méthodes

A. Analyse des facteurs de risque de décès :

La requête dans la base nationale de données du système de pharmacovigilance français a été effectuée le 30/05/2012 afin d'extraire l'ensemble des effets indésirables en relation avec un des sept curares utilisés en France, notifiés entre le 01/01/2000 et le 31/12/2011. Ces curares étaient : atracrium, cisatracrium, mivacrium, pancuronium, rocuronium, suxamethonium, vecuronium.

Les cas n'étaient retenus que si l'histoire de la maladie correspondait à une réaction allergique aux curares (symptômes cliniques d'allergie, survenant moins de 15 minutes après l'injection du produit ou du début de la procédure anesthésique).

Étaient exclus de l'analyse les cas pour lesquels les critères suivants étaient observés:

- absence d'augmentation du taux plasmatique de tryptase et/ou d'histamine,
- taux négatifs d'IgE spécifiques aux ammoniums quaternaires (sIgE QA <0,35 kU/l),
- tests cutanés aux curares négatifs (pricktests et tests intradermiques),
- les cas où l'imputabilité aux curares était moins forte que pour un autre produit (antibiotique, latex, hydroxylethylamidon...).

Les informations recueillies dans le commentaire réalisé lors des notifications de cas, étaient utilisées pour compléter la description de la réaction (sévérité et devenir) et les antécédents du patient.

Les données analysées étaient les suivantes :

- Caractéristiques épidémiologiques des patients : sexe, âge, indice de masse corporelle (IMC) ;
- Antécédents médicaux, chirurgicaux, anesthésiques et allergiques (antécédents d'accidents allergiques peranesthésiques, HTA, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires, diabète, allergie), traitements chroniques ;
- Contexte de la réaction allergique : type de chirurgie, intervention en urgence ou non, type de curare ;
- Caractéristiques cliniques de la réaction : symptômes et évolution clinique.

L'âge était reparti en différentes classes : moins de 12 ans, puis tous les 10 ans, et plus de 80 ans.

Les patients étaient considérés comme obèses si l'IMC calculé était supérieur ou égal à 30 kg/m² ou si une obésité était clairement mentionnée dans le commentaire.

Parmi les traitements chroniques, seuls les bêtabloquants, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, étaient retenus.

Le caractère urgent était retenu s'il était clairement mentionné dans le commentaire ou si l'intervention était réalisée pour les motifs suivants : péritonite, perforation intestinale, torsion testiculaire et en cas de sédation pour intubation orotrachéale en service de réanimation.

Le type de chirurgie était catégorisé en chirurgie cardiovasculaire, en chirurgie cutanée (notamment les abcès), ORL, endoscopique, génito-urologique, neurologique (incluant

l'ophtalmologie), orthopédique et viscérale (regroupant les chirurgies digestive, générale et thoracique). Les cas d'intubation orotrachéale réalisée en urgence en dehors du bloc opératoire étaient classés à part.

Les réactions anaphylactiques étaient classées selon la classification de Ring et Messmer modifiée, en 5 grades de sévérité selon leurs présentations cliniques :

- Grade I : signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire.
- Grade II : présence de symptômes cliniques modérés sans menace du pronostic vital (signes cutanéomuqueux, hypotension artérielle (chute systolique $> 30\%$) et tachycardie ($>30\%$), hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire).
- Grade III : atteinte multi viscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme sévère.
- Grade IV : inefficacité circulatoire, arrêt cardiocirculatoire et/ou respiratoire.
- Grade V : décès immédiat ou après mise en place d'une assistance cardiocirculatoire.

Cette classification dérivée de celle de Ring and Messmer permettait de séparer les cas de « décès précoces » survenant au moment du choc (grade V), des cas de « décès tardifs » qui correspondaient à l'évolution fatale d'une réaction de grade III ou IV.

Ainsi le « décès précoce » correspondait à un arrêt cardiaque réfractaire aux manœuvres de réanimation ou à la mise en place d'une assistance cardiocirculatoire.

Tandis que le « décès tardif » était lié aux complications secondaires du choc (défaillance multi viscérale à distance du choc).

B. Analyse descriptive de la prise en charge thérapeutique des cas mortels :

Un questionnaire était envoyé aux différents centres régionaux de pharmacovigilance afin d'obtenir des informations supplémentaires sur la prise en charge thérapeutique des réactions anaphylactiques peropératoires dont l'issue était fatale (Annexe 4). Les critères étudiés étaient les suivants :

- score ASA avant intervention,
- symptômes cliniques du choc (type, délais de survenu),
- injection d'adrénaline (délais, dose, séquence d'administration),
- manœuvres de réanimation de l'arrêt cardiaque (massage cardiaque externe, défibrillation, circulation extracorporelle),
- cause finale de décès.

De plus il était demandé de joindre la feuille de surveillance peranesthésique.

C. Analyse statistique :

Les caractéristiques sociodémographiques des patients, les données cliniques, les descriptions des procédures anesthésiques et des réactions peranesthésiques étaient analysées selon une méthode statistique descriptive : les données quantitatives étaient exprimées en moyenne \pm déviation standard, et les données qualitatives en nombres et pourcentages. L'analyse bivariée était réalisée en comparant les réactions anaphylactiques mortelles aux non mortelles. La comparaison des deux groupes était réalisée en utilisant le test du chi-square pour les variables catégorisables et le t-test de Student pour les variables continues. L'analyse multivariée était effectuée en utilisant un modèle de régression logistique, comme des variables dichotomiques, pour déterminer des facteurs associés au décès. Une procédure de sélection par palier

permettait de retenir les variables de l'analyse bivariée avec un p de significativité $\leq 0,20$. Dans un deuxième temps les facteurs de mortalité indépendants étaient retenus lorsqu'ils avaient un p de significativité $\leq 0,05$. La même analyse était conduite afin de comparer les réactions de grade IV aux réactions de grade V et de déterminer des facteurs de risques associés aux réactions de grade V.

Les analyses étaient conduites avec le logiciel SAS, version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

II. Résultats

A. Analyse des facteurs de risques

1. Analyse descriptive :

Entre le 01/01/2000 et le 31/12/2011, à partir de la base de données de pharmacovigilance, nous avons recensé 1931 cas correspondant à une réaction anaphylactique aux curares (Fig.1).

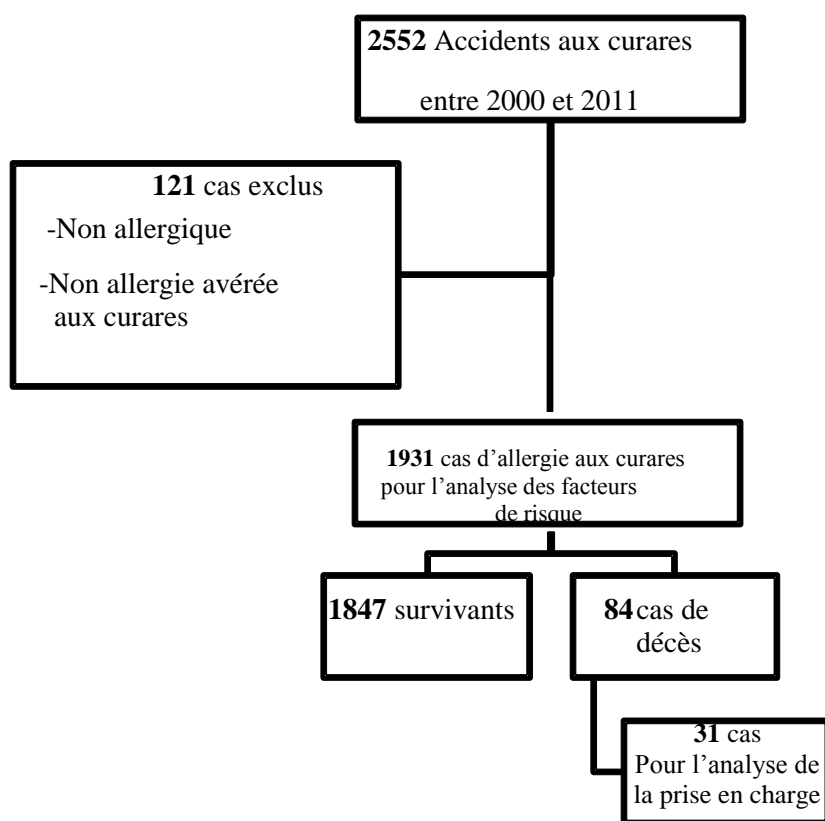


Figure 1 : Sélection des cas de réactions anaphylactiques à partir de la base de données de pharmacovigilance française.

Les patients concernés étaient 1231 femmes et 697 hommes (sexe ratio M/F 0,6). Pour 3 cas, le sexe n'était pas précisé.

L'âge moyen de la population était de 50,6 +/- 16 ans ; l'âge moyen des hommes était de 52,3 +/- 16,5 ans et celui des femmes était de 49,6 +/- 15,7 ans. La répartition des âges est représentée sur la figure 2.

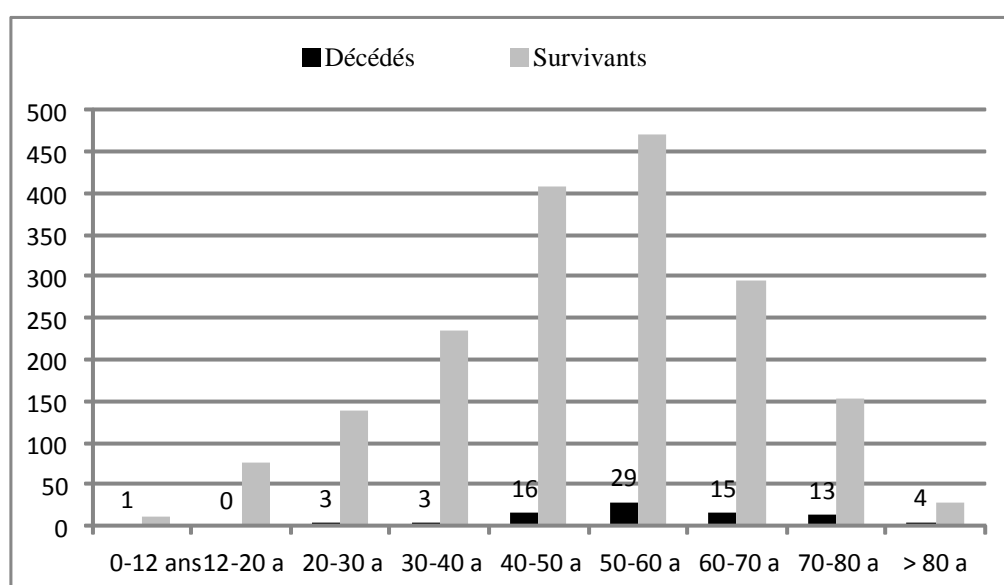


Figure 2: répartition des âges pour les 1847 cas atteints de réactions allergiques non mortels et pour les 84 cas de décès.

Du point de vue de la sévérité de la réaction, 177 patients étaient atteints de réactions anaphylactiques de grade I (9,6%), 452 de grade II (24,4%), 989 de grade III (53,4%), 190 de grade IV (10,3%) et 44 de grade V (2,4%). Dans 79 cas, les données descriptives étaient insuffisantes pour qualifier la sévérité, mais pour l'ensemble de ces cas, l'évolution était sans séquelles.

L'évolution était fatale dans 84 cas. Cela correspond à un taux de 4,4% de décès lors d'une réaction anaphylactique à un curare pour cette période de 2000 à 2011. Quarante-quatre

patients décédaient dans les suites d'une réaction de grade V. Vingt-quatre patients décédaient après une réaction de grade IV et 16 décès faisaient suite à une réaction de grade III.

Le type de geste chirurgical au moment de la réaction était documenté dans 1206 cas. Pour 520 cas (43,1%), il s'agissait de chirurgie viscérale , 198 cas (16,4%) de chirurgie orthopédique, 182 cas (15,1%) de chirurgie urogénitale, 76 cas (6,3%) de chirurgie dentaire et ORL, 72 cas (6%) de chirurgie cardiovasculaire, 54 cas (4,5%) de gestes endoscopiques, 39 cas (3,2%) de chirurgie cutanée et 38 cas (3,2%) en neurochirurgie ou ophtalmologie. Dans 27 cas (2,2%) la curarisation était réalisée pour une intubation oro-trachéale hors du bloc opératoire, dans le cadre d'une urgence.

Globalement un contexte d'urgence était présent dans 266 cas (13,8%).

Le curare utilisé majoritairement était le suxaméthonium dans 1104 cas (57,2%), suivi de l'atracium dans 387 cas (20%), le cisatracium dans 171 cas (8,9%), le rocuronium dans 163 cas (8,4%), le vecuronium dans 47 cas (2,4%), le mivacrium dans 34 cas (1,8%) et le pancuronium dans 25 cas (1,3%).

Parmi les antécédents médicaux observés, une hypertension artérielle (HTA) était notée dans 227 cas (11,8%), une autre pathologie cardiovasculaire dans 112 cas (5,8%), une obésité dans 96 cas (4,8%), un diabète dans 79 cas (4,1%), un cancer dans 77 cas (4%), un asthme dans 69 cas (3,6%) et une autre pathologie respiratoire dans 44 cas (2,3%).

Les pathologies cardiovasculaires autres que l'HTA, étaient les suivantes : fibrillation atriale (n=19), artériopathies (n=19), cardiomyopathie (n=18), coronaropathie et syndrome coronarien (n=29), accident vasculaire cérébral ischémique ou accident ischémique transitoire (n=11), valvulopathie (n=9), arythmies (n=9), angioplastie coronarienne ou périphérique (n=7), épanchement péricardique (n= 1), embolie pulmonaire (n=1), œdème pulmonaire (n=1), maladie vasculaire sans précision (n=1).

Une exposition antérieure à un curare était certaine pour 31 cas, exclue pour 31 cas et non documentée dans 1869 cas (96,8%).

Les traitements chroniques des patients étaient peu documentés : cependant on notait que 46 patients étaient traités par bêtabloquants, 13 par un inhibiteur de l'enzyme de conversion et 22 cas par un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II.

2. Analyse bivariée :

En analyse bivariée les variables sexe, âge, obésité, contexte d'urgence, type d'intervention chirurgicale, antécédents d'HTA ou de pathologie cardiovasculaire, antécédents de pathologies respiratoires et de diabète étaient associées significativement à la survenue d'un décès par choc anaphylactique ($p < 0,20$) (Tableau I).

Le type de curare (utilisé au moment de la réaction anaphylactique) est un facteur significativement associé au décès ($p = 0,0047$). On note également que le suxamethonium est le curare le plus souvent incriminé.

Enfin la mention d'un traitement par bêtabloquant ou par antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II était également significativement associée au décès ($p < 0,0001$ et $p = 0,0014$ respectivement).

		Cas non mortels N=1847		Cas mortels N=84		p
		N	%	N	%	
Sexe	Masculin	646	35	51	61,4	<0,0001
	Feminin	1199	65	32	38,6	
Age moyen (ans)		50,2		58,2		<0,0001
Obésité		82	4,4	11	13,1	0,0003
Exposition antérieure aux curares	Oui	28	1,5	3	3,6	0,3278
	Non	30	1,6	1	1,2	
	Non documentée	1789	96,9	80	95,2	
Antécédents	Diabète	70	3,8	9	10,7	0,0017
	HTA	194	10,5	33	39,3	<0,0001
	Autres pathologies cardiovasculaires	85	4,6	27	32,1	<0,0001
	Pathologies respiratoires	39	2,1	5	6	0,021
Contexte d'urgence		242	13,1	24	28,6	<0,0001
Type de chirurgie						<0,0001
	Cardiovasculaire	63	5,5	9	15,0	
	Cutanée	34	3	5	8,3	
	ORL et dentaire	70	6,1	6	10,0	
	Endoscopie	53	4,6	1	1,7	
	Génito-urinaire	177	15,4	5	8,3	
	Intubation hors bloc	17	1,5	10	16,7	
	Neurochirurgie/ophtalmologie	36	3,1	2	3,3	
	Orthopédie	192	16,8	6	10,0	
	Viscérale	504	44	16	26,7	
	<i>Non documenté</i>	701		24		
Curares						0,0047
	Atracrium	381	20,6	6	7,1	
	Cisatracrium	165	8,9	6	7,1	
	Mivacrium	34	1,8	0	0	
	Pancuronium	25	1,4	0	0	
	Rocuronium	159	8,6	4	4,8	
	Suxamethonium	1038	56,2	66	78,6	
	Vecuronium	45	2,4	2	2,4	
Traitement chronique						
	Betabloquant	34	1,8	12	14,3	<0,0001
	IEC	12	0,6	1	1,2	0,5533
	Antagoniste de l'angiotensine	18	1,0	4	4,8	0,0014

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

Tableau I : analyse bivariée des facteurs de risque de décès.

3. Analyse multivariée :

En analyse multivariée, les facteurs associés de façon indépendante à un risque de décès par choc anaphylactique étaient : le sexe (sexe féminin : OR : 0,4 ; IC : 95% 0,3-0,7 ; $p=0,0004$), l'administration du curare dans un contexte d'urgence (OR : 2,9 ; IC : 95% 1,7-5,0 ; $p<0,0001$), un antécédent d'HTA (OR : 4,3 ; IC 95% 2,4-7,7 ; $p<0,0001$) et un traitement chronique par bêtabloquant (OR : 4,6 ; IC95% 2,1-10,02 ; $p<0,0001$) (Tableau II).

	Odds Ratio	95% Intervalle de confiance	p
Sexe féminin	0.4	0.3-0.7	0.0004
Urgence	2.9	1.7-5.0	<0.0001
HTA	2.9	1.7-4.9	<0.0001
Pathologies cardiovasculaires	4.3	2.4-7.7	<0.0001
Bétabloquant	4.6	2.1-10.2	<0.0001

Tableau II : Facteurs de risque de décès par choc anaphylactique en analyse multivariée

4. Comparaison des réactions de grades IV et V :

Les facteurs de risque de décès immédiats ont été étudiés en comparant les caractéristiques des 44 cas de « décès précoces » (réactions de grade V) aux 190 cas de réactions de grade IV.

En analyse bivariée, le sexe, le type de chirurgie, l'antécédent de diabète, d'HTA ou d'autres pathologies cardiovasculaires et l'antécédent d'allergie médicamenteuse apparaissaient significativement associés à un décès précoce ($p<0,20$) (tableau III).

		Réaction grade IV N=190		Réaction grade V N=44		p
		N	%	N	%	
Sexe	masculin	95	50	29	67,4	0,039
	feminin	95	50	14	32,6	
Age moyen (ans)		54,7		55,2		0,854
Obésité		18	9,5	4	9,1	0,938
Exposition antérieure aux curares	Oui	5	2,6	2	4,5	0,414
	Non	1	0,5	1	2,3	
	Non documentée	184	96,8	41	93,2	
ATCD	diabete	8	4,2	5	11,4	0,0062
	hypertension	38	20	16	36,4	0,02
	cardiovasculaire	15	7,9	15	34,1	<0,0001
Contexte d'urgence		30	15,8	10	22,7	0,271
Type de chirurgie						0,002
	Cardiovasculaire	11	7,9	7	23,3	
	Dermatologique	1	0,7	4	13,3	
	ORL / dentaire	9	6,5	2	6,7	
	Endoscopie	7	5	1	3,3	
	Génito-urinaire	16	11,5	2	6,7	
	Intubation hors bloc	8	5,8	3	10,0	
	Neurochirurgie /ophtalmologie	2	1,4	1	3,3	
	Orthopedie	21	15,1	2	6,7	
	Viscérale	64	46	8	26,7	
	<i>Non précisée</i>	<i>51</i>		<i>14</i>		
Traitement habituel						
	Betabloquant	13	6,8	5	11,4	0,311
	IEC	2	1,1	0	0	0,494
	Antagoniste de l'angiotensine	3	1,6	2	4,5	0,22

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

Tableau III : Analyse bivariée des facteurs de risqué de « décès précoce ».

L'analyse multivariée, n'a permis en revanche de n'identifier uniquement le facteur antécédents de maladies cardiovasculaires autre que l'HTA comme facteur de risque indépendant de mortalité immédiate après un choc anaphylactique ($p<0,0002$).

B. Prise en charge thérapeutique des chocs anaphylactiques :

Les questionnaires additionnels permettaient d'analyser de façon ciblée la prise en charge de 31 cas d'évolution fatale. Les caractéristiques de ces 31 cas ne différaient pas des autres cas de décès, excepté une proportion plus importante de femme dans ce groupe ($p=0,13$) (13 hommes et 18 femmes).

Le score ASA des patients était de 1 dans 8 cas (26%), de 2 pour 15 cas (48%), de 3 dans 5 cas (16%) et 4 pour 2 cas (7%). Le score ASA était inconnu chez 1 patient.

Le premier symptôme d'anaphylaxie apparaissait moins de 5 minutes après l'injection de curare dans 83% des cas ($n=26$), entre 5 et 10 minutes pour 1 patient et entre 10 et 15 minutes pour 2 patients. Ce premier symptôme était dans 35% ($n=11$) un bronchospasme, un collapsus dans 19% des cas ($n=6$), un arrêt cardiorespiratoire d'emblée pour 16% des patients ($n=5$), un rash cutané pour 16% des cas ($n=5$), ou une hypotension artérielle dans 6% ($n=2$). Cette donnée était manquante chez 2 patients (6%).

Tous les patients recevaient de l'adrénaline en bolus par voie intraveineuse. Un seul patient recevait également de l'adrénaline par voie intra trachéale.

Le délai entre le premier symptôme et la première administration d'adrénaline était précisément établi pour 20 patients, avec un temps moyen de 4,5 minutes. Pour 15 patients l'adrénaline était injectée moins de 5 minutes après le premier symptôme, ce délai était compris entre 5 et 10 minutes pour 4 patients et entre 10 et 15 minutes pour un seul patient. Concernant les 11 autres cas, les données n'étaient pas assez précises pour établir un délai, mais dans tous les cas l'administration débutait moins de 15 minutes après la réaction anaphylactique.

Devant l'absence d'ETCO₂, l'hypothèse d'une intubation œsophagienne était retenue dans un premier temps pour 3 patients, avant de constater l'état de choc anaphylactique. Pour ces patients là, le délai d'administration de l'adrénaline était variable de 2 à 15 minutes.

L'adrénaline était injectée sous forme de bolus intraveineux initiaux de 1 à 2mg suivi d'une perfusion continue. La dose administrée sous forme de bolus variait de 1,3mg à 60mg, avec une moyenne de 13,4 mg.

Avant le recours à l'adrénaline, 6 patients recevaient de l'éphédrine et 2 avaient reçus des bronchodilatateurs (salbutamol). Pour 4 patients, des corticostéroïdes étaient injectés de façon préalable ou concomitante à l'adrénaline.

Des troubles du rythme cardiaque étaient observés avant ou après l'injection d'adrénaline, chez 16 patients pour lesquels des chocs électriques externes étaient réalisés.

Un remplissage vasculaire était réalisé chez tous les patients. Le volume perfusé était précisé pour 18 d'entre eux, et variait de 500 à 4500ml (moyenne= 1500ml).

Le décès était considéré comme « précoce » pour 23 patients (74%). Quatorze patients décédaient dans la salle d'opération et 9 en service de réanimation après mise en place d'une assistance cardiocirculatoire.

Le décès était « tardif » pour 8 patients (26%), avec apparition d'une défaillance multi viscérale progressive dans un délai de 8 à 1440 heures.

Les caractéristiques de la prise en charge thérapeutique des cas de décès « précoces » et « tardifs » sont comparées dans le tableau IV.

	Groupe total n=31	Décès précoce n=23	Décès tardif n=8
Dossier complet	29	21	8
Délai moyen entre l'injection et le premier symptôme (intervalle) (min)	3,37 (1;15)	4 (1;15)	1.75 (1;5)
Délai moyen entre premier symptôme et le bolus d'adrénaline (intervalle) (min)	4,55 (0;15)	5.4 (0;15)	2 (1;5)
Dose cumulée moyenne d'adrénaline en bolus (intervalle) (mg)	13,39 (1,3; 60)	13.24 (1.3;60)	13.9 (4.5;26)
Nombre de patient ayant eu un choc électrique externe	16	11	5
Délai moyen entre la réaction anaphylactique et le décès (intervalle) (heure)	88 (0,5;1440)	39.2 (0.5;336)	227.7 (8;1440)
- patients sous assistance cardiovasculaire (ECMO/CEC) (n=9)		85.7 (4;385)	NA
- patient sans assistance		1.16 (0.5;4)	NA

ECMO : Extracorporelle Membrane Oxygénation ; CEC : Circulation Extracorporelle

Tableau IV : caractéristiques comparées de la prise en charge thérapeutique du groupe « décès précoces » et groupe « décès tardifs »

III. DISCUSSION

Notre enquête permet de mettre en évidence trois points importants :

- En France entre 2000 et 2011, le taux de mortalité lié à un choc anaphylactique à un curare est de 4,4%.
- Les facteurs indépendants significativement associés à un risque de décès par choc anaphylactique aux curares en analyse multivariée sont : le sexe masculin, des antécédents cardio-vasculaires dont l'hypertension artérielle, la chirurgie en urgence et un traitement par bêtabloquants.
- les décès surviennent malgré une prise en charge optimale selon les recommandations internationales actuelles ce qui révèle la grande sévérité de ces chocs.

Cette étude est la première évaluation du taux de mortalité lié au choc anaphylactique aux curares réalisée en France. Entre 2000 et 2011 ce taux est de 4,4 %. Bien que ces accidents surviennent dans un milieu spécialisé au bloc opératoire et soient gérés par des personnels médicaux spécialisés et formés à cette situation, ce chiffre de mortalité est important. Il confirme une sévérité importante de cette pathologie avec une mortalité non négligeable même en cas de traitement bien conduit.

Les données sur la mortalité liée à l'allergie et notamment l'allergie aux curares, sont rares dans la littérature. Au Japon, le taux de mortalité lié aux réactions anaphylactiques peropératoires tout agent confondu, est de 4,76% [35]. Au Royaume-Uni, les effets indésirables médicamenteux sont recensés dans une base de données nommée "yellow card system". En 2006, à l'aide des données de cette base, l'équipe de Light, rapportait un taux de

mortalité lié aux curares, toutes causes confondues, de 9% dont 2% (19cas /950) étaient secondaires à une réaction allergique [36].

Le taux de mortalité liée au choc anaphylactique est variable en fonction de la cause. L'allergie médicamenteuse est souvent plus grave que les autres. Sur un recueil de 10 ans (1992-2001) Pumphrey rapportait 202 cas de chocs anaphylactiques mortels, dont 44% attribués aux médicaments, 23% aux insectes, et 22 à 30% à la nourriture [49].

Le pronostic de la réaction anaphylactique, toute cause confondue, est en général favorable avec un taux de mortalité inférieur à 1% dans la plupart des études [4]. Bien qu'il survienne dans un environnement spécialisé où le délai de prise en charge est très court, le taux de mortalité par allergie aux curares paraît être plus important pour plusieurs raisons. Tout d'abord il survient sur un terrain fragilisé par la pathologie préexistante à l'origine du geste chirurgical et en particulier en cas d'urgence. De plus les médicaments de l'anesthésie possèdent eux-mêmes des effets dépresseurs du système cardiocirculatoire et respiratoire. Et surtout le mode d'administration de l'allergène est différent, il est injecté en dose massive et par voie intraveineuse. Ceci explique certainement le délai court entre l'injection et le choc [7].

En tenant compte de l'incidence des réactions anaphylactiques liées aux curares en France (181 cas par million d'anesthésies [1]), notre taux de mortalité de 4 ,4% permet d'extrapoler à 8,1 cas mortels par million d'anesthésies. Toutefois différents facteurs peuvent avoir influencés cette estimation. Ce taux de mortalité peut être surévalué par une sous-déclaration des cas de réactions de faible grade dans la base de pharmacovigilance. Mais il peut être aussi sous-évalué car le diagnostic de choc anaphylactique est difficile en milieu peropératoire et d'authentiques réactions allergiques peuvent être méconnues [50].

En France, la mortalité au cours d'une anesthésie générale a été estimée à 54 cas par million de procédures. La majorité de ces décès surviennent pour des patients dont le score ASA est

élevé (pour les ASA 4 le taux de mortalité est de 550cas /million de procédures alors qu'il n'est que de 4 cas/million concernant les ASA 1) [16]. Nos résultats confirment donc la sévérité particulière des chocs anaphylactiques peropératoires, puisque dans notre étude la grande majorité (64%) des cas mortels concernaient des patients ASA 1 ou 2 donc sans comorbidités importantes.

Dans notre étude, le sexe masculin, des antécédents cardio-vasculaires et en particulier l'hypertension artérielle, une chirurgie en urgence et un traitement par bêtabloquants sont des facteurs de risque indépendants de décès par choc anaphylactique.

L'identification du sexe masculin comme facteur de risque de mortalité au cours de l'anaphylaxie peut sembler surprenante, puisqu'il est reconnu que l'anaphylaxie liée aux curares touche majoritairement les femmes [1, 51, 52]. Ceci était toutefois déjà suggéré dans l'étude de Light qui avait observé une mortalité plus importante en cas de réaction indésirable secondaire à l'administration de suxaméthonium chez les hommes, toutes causes (allergiques et non allergiques) confondues. Nos résultats viennent confirmer ce fait dans l'allergie aux curares, quel que soit le curare incriminé.

Le contexte d'urgence apparait également comme un facteur de risque indépendant (quel que soit le curare utilisé). L'urgence est souvent associée à une surmortalité [53-55]. Probablement du fait d'une plus grande précarité des malades et d'une absence de préparation pré-opératoire. Par ailleurs, le suxaméthonium et le rocuronium sont plus fréquemment utilisés en cas d'anesthésie en urgence, notamment lors d'une intubation à séquence rapide. Or ces curares semblent plus fréquemment impliqués dans la survenue de réactions anaphylactiques [4, 51, 56-60]. La conjonction d'un patient dans un état a priori plus précaire que s'il se trouvait dans une situation de chirurgie programmée, et d'un curare particulièrement pourvoyeur de réactions anaphylactiques apparait logiquement plus favorable à la survenue d'une réaction sévère, voire mortelle.

Par contre, notre étude n'identifie pas de curare particulier comme facteur de risque indépendant de mortalité. Ceci confirme les résultats de l'équipe de Platt qui affirmait aussi que la sévérité était indépendante du type de produit [60]. En revanche, Light retrouvait une surmortalité liée au suxamethonium et à l'atracrium [36].

De façon non surprenante, nous observons une association entre la prise de bêtabloquant et le décès. Cette association est aussi observée dans d'autres causes d'allergie, par exemple dans l'allergie alimentaire [61]. Elle a conduit dans de nombreuses guidelines à recommander un traitement plus agressif pour les patients beta bloqués [41, 42].

Dans la littérature une autre cause de mortalité fréquemment associée est l'absence de recours à l'adrénaline ou un retard à son administration et ce quels que soient le contexte et le type d'allergène (au bloc opératoire ou au domicile). Cette hypothèse est souvent avancée en anesthésie pour expliquer la survenue d'accidents mortels dans un environnement pourtant médicalisé [7, 62].

Nous avons récupéré des informations détaillées de prise en charge pour 31 cas mortels, ce qui représente la plus grande série de cas de décès peranesthésiques détaillés disponible dans la littérature.

Pour ces 31 cas le délai moyen d'apparition du premier symptôme était de 4 minutes, ce qui correspond aux délais retrouvés dans la littérature [7, 51]. Nous avons pu mettre en évidence, dans les 31 cas explorés, que les recommandations habituelles de prise en charge du choc anaphylactique avaient été suivies [9, 63]. Tous les patients avaient reçu de l'adrénaline, dans un délai moyen inférieur à 5 minutes après la survenue du 1^{er} symptôme. Ce délai court de prise en charge est non surprenant car le traitement du choc n'est pas spécifique et devant l'extrême sévérité initiale du choc l'adrénaline est injectée en première intention avant même

que le diagnostic ne soit posé. Cet argument du retard de prise en charge nous paraît donc tout à fait discutable et confirme qu'il existe des formes réfractaires à l'adrénaline, comme évoqué dans d'autres études [7].

Une cause potentielle de décès pourrait être une insuffisance de remplissage vasculaire des patients. Nous avons en effet observé un volume moyen de remplissage vasculaire de 1500ml, ce qui paraît faible, mais ces résultats sont à interpréter avec prudence car les données concernant le remplissage vasculaire étaient malheureusement souvent incomplètes.

Sur le plan de la prise en charge, nous n'avons pas identifié de différence entre les « décès précoces » et les « décès tardifs ».

Vingt-trois patients sont morts précocement, 14 au bloc opératoire et 9 après mise en place d'une assistance circulatoire. Dans la littérature, quelques rares articles sous forme de case reports, ont démontré une efficacité de la mise sous assistance cardiocirculatoire dans les chocs réfractaires [47, 48]. Toutefois dans notre étude, aucun patient sous assistance circulatoire n'a survécu.

Nos résultats confirment donc un rôle insuffisant de l'adrénaline dans certaines formes sévères, plutôt qu'un défaut de prise en charge. Pour ces cas particuliers des traitements alternatifs ou complémentaires, tels que ceux discutés dans la littérature clinique et expérimentale (bleu de méthylène, glucagon, terlipressine ou arginine vasopressine) doivent être envisagés bien que leur efficacité reste à prouver [2, 10, 33, 43].

Notre étude a plusieurs limites. La principale provient du caractère rétrospectif des données et de l'utilisation d'une base de données déclarative. Le nombre de cas déclarés est très certainement inférieur à la réalité et peut être soumis à un biais différentiel de notification, susceptible de modifier la proportion du nombre de cas avec issue fatale.

Sur le plan de la qualité des données, certains paramètres comme le sexe, l'âge, le type de curare sont systématiquement bien renseignés, mais d'autres tels que les antécédents du patient, son traitement usuel et le contexte de l'utilisation du curare peuvent manquer, le plus souvent en raison d'informations incomplètes dans le dossier du patient. L'exposition antérieure à un curare est par exemple rarement documentée. Certains antécédents peuvent également avoir été mieux renseignés par un déclarant pour une réaction sévère ou mortelle que pour une réaction moins sévère.

CONCLUSION

Le choc anaphylactique aux curares est un problème clinique important responsable d'une mortalité de plus de 4 % même en présence d'un recours rapide à l'administration d'adrénaline.

La mortalité et la gravité de la réaction sont indépendantes du type de curare en cause.

Elle est plus fréquente lorsque la réaction survient chez un individu de sexe masculin, en présence d'antécédents cardiovasculaires, de traitement par bêtabloquant ou d'anesthésie réalisée dans un contexte d'urgence. L'absence de sensibilisation préalable aux curares n'est pas un facteur protecteur.

L'existence de chocs réfractaires à l'adrénaline et à des traitements d'exceptions telle que l'assistance circulatoire est une incitation majeure au développement de nouvelles approches thérapeutiques complémentaires comme le bleu de méthylène, l'AVP, la terlipressine, les agonistes de l'angiotensine II...

ANNEXES

Annexe 1 : Critères cliniques pour le diagnostic d'anaphylaxie [9]

L'Anaphylaxie est hautement probable lorsque 1 des 3 critères suivants est présent :

1. Apparition soudaine (dans les minutes ou heures) d'une réaction cutanée ou des muqueuses ou les deux (par exemple : urticaire, rash cutané, prurit, œdème des lèvres, de la langue et de la luette).

ET AU MOINS UN DES CRITERES SUIVANTS :

a. Trouble respiratoire (par exemple : dyspnée, bronchospasme, diminution du débit expiratoire de pointe (DEP), stridor, hypoxémie)

b. Réduction de la pression artérielle ou associé à des symptômes de dysfonctionnement d'organes (par exemple : hypotension, syncope, incontinence)

2. Deux critères ou plus, d'apparitions rapides après l'exposition à un allergène suspecté pour le patient (dans les minutes ou heures) :

a. Réaction cutanée ou des muqueuses (par exemple : urticaire généralisé, flush, œdème lèvre, luette, et langue)

b. Troubles respiratoires (p.ex. dyspnée, bronchospasme, diminution du DEP, stridor, hypoxémie)

c. Réduction de la pression artérielle ou associée à des symptômes de dysfonctionnement d'organes (p.ex. hypotension, syncope, incontinence)

d. Symptômes gastro-intestinaux persistants (p.ex. crampes douloureuses abdominales, vomissements)

3. Réduction de la pression artérielle après exposition à un allergène connu du patient (dans les minutes ou heures) :

a. Enfants : systolique basse (selon l'âge) ou diminuée de 30%

b. Adultes: systolique inférieure à 90mmHg ou diminuée de plus de 30% par rapport à la valeur de base pour ce patient

Annexe 2 : Score de l' American Society of Anesthesiologists ASA (Physical Status Classification System)

ASA 1 : Patient normal

ASA 2 : Patient avec anomalie systémique modérée

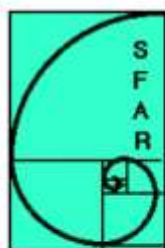
ASA 3 : Patient avec anomalie systémique sévère

ASA 4 : Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante

ASA 5 : Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention

ASA 6 : Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

Annexe 3 : Prise en charge du choc anaphylactique – recommandations SFAR 2010



www.sfar.org

Prise en charge d'un choc anaphylactique

Signes cliniques

- GRADE I** Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans œdème angioneurotique.
- GRADE II** Atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire).
- GRADE III** Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.
- GRADE IV** Arrêt circulatoire et/ou respiratoire

L'absence de tachycardie, de signes cutanés, n'exclut pas le diagnostic d'une réaction anaphylactoïde.

Traitement

- arrêt si possible de l'injection du produit suspecté
- information de l'équipe chirurgicale (abstention, simplification, accélération ou arrêt du geste chirurgical)
- oxygène pur
- contrôle rapide des voies aériennes
- voie veineuse efficace
- appel aide urgente

- **ADRENALINE IV** par titration, toutes les 1 à 2 min, en fonction du grade (cf. supra).

- **Grade I** : pas d'adrénaline
- **Grade II** : bolus de 10 à 20 µg
- **Grade III** : bolus de 100 à 200 µg
- **Grade IV** : arrêt circulatoire

- massage cardiaque externe

- **ADRENALINE BOLUS** de 1 mg toutes les 1 à 2 minutes puis 5 mg à partir de la 3^e injection, à renouveler

- mesures habituelles de réanimation d'une inefficacité cardiocirculatoire

Les doses d'adrénaline doivent être augmentées rapidement, relayées par l'adrénaline en perfusion continue : (0,05 à 0,1 µg·kg⁻¹·min⁻¹)

- Remplissage vasculaire concomitant : cristalloïdes isotoniques (30 mL·kg⁻¹) puis amidons (30 mL·kg⁻¹)

Appel urgent
Bip

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

Cas particuliers

BRONCHOSPASME

- **salbutamol (Ventoline®)** avec Aérovent®
- si résistance au traitement ou si forme d'emblée sévère
 - **salbutamol IV (Salbumol®)** en bolus 100 et 200 µg en perfusion continue (5 à 25 µg·min⁻¹)
 - formes les plus graves : perfusion continue d'adrénaline
 - les corticoïdes ne représentent pas le traitement de première intention

FEMME ENCEINTE

- **éphédrine 10 mg IVD** toutes les 1 à 2 minutes (dose totale 0,7 mg·kg⁻¹) et **décubitus latéral gauche**
- si inefficacité de l'éphédrine, donner rapidement de l'adrénaline

PATIENT TRAITE PAR β-BLOQUANTS

- augmenter la posologie d'adrénaline
 - si inefficacité de l'adrénaline : **glucagon (Glucagon®)** (1 à 2 mg IVD) à renouveler toutes les 5 minutes
- Collapsus cardiovasculaire réfractaire à l'adrénaline : **Noradrénaline®** (0,1 µg·kg⁻¹·min⁻¹)

Adresse du laboratoire

Investigations allergologiques

Adresse du centre
d'allergo-anesthésie

Prélèvements immédiats

Quoi ? dosage histamine, tryptase et IgE spécifiques (curares, latex, thiopental)

Quand ? 30 à 60 minutes après la réaction

Comment ? 1 tube sec (7 mL) et 1 tube EDTA (7 mL) et envoi au laboratoire local dans les 2 heures ou stockage réfrigérateur à 4 °C pendant 12 h maximum

Tests cutanés secondaires

Quand ? 4 à 6 semaines après

Où ? Centre diagnostique d'allergo-anesthésie

Documents à joindre : résultats des prélèvements immédiats, feuille d'anesthésie

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

www.sfar.org

Annexe 4 : Questionnaire envoyé aux 31 centres de pharmacovigilance français :

N° DOSSIER

Patient

- Comorbidités :
.....
- ATCD allergique(s) :
.....documenté(s) ☐
- Traitement habituel du patient :
.....
- Traitement(s) arrêté(s) le jour de l'intervention : Bêtabloquant ☐ IEC ☐ Sartan ☐
- Prémédication antihistaminique : oui ☐ non ☐
- Chirurgie urgente ☐ réglée ☐
- Type de
chirurgie :
- Chirurgie inflammatoire : oui ☐ non ☐
- Absence de chirurgie, sédation pour une autre raison : oui ☐ non ☐ laquelle :
.....
- Séquence anesthésique habituelle (hypnotique, morphinique puis curare) : oui ☐ non ☐
- Hypnotique utilisé :dose
administrée :
- Morphinique utilisé :dose
administrée :
- Curare utilisé :dose administrée :
.....
- Protocole latex free ☐
- Antibiotique ☐ dose administrée :
.....
- Difficulté lors de l'intubation oui ☐ non ☐ si oui, préciser :
.....

Choc anaphylactique

- Délai entre les 1ers symptômes et le diagnostic de réaction anaphylactique:min
- Signes cliniques (valeurs les plus basses avant administration d'adrénaline):
 - bronchospasme ☐
 - SpO2 (ou SaO2)% sous FiO2 à% (Fraction inspirée en O2)
 - FeCO2mm Hg sous ventilation à volume courant :l /min
 - Fréquence respiratoire :cycles par min
 - hypotension ☐/.....mm Hg
 - tachycardie ☐bpm
 - bradycardie ☐bpm
 - sueurs ☐ horripilation ☐
 - éruption ☐ délai entre signes cutanés et l'arrêt cardiorespiratoiremin
 - augmentation des résistances respiratoires (pression de crête ou de plateau) ☐
 - troubles du rythme cardiaque ☐
 - tachycardie ventriculaire ☐ Fibrillation ventriculaire ☐
 - autres ☐ :
.....
- Résultat tryptase.....µg/l Résultat histaminenmol/l
- IgE spécifiques curares : positives ☐ négatives ☐ non faites ☐

Prise en charge thérapeutique :

Adrénaline

- Délai entre 1^{ers} symptômes et 1^{ère} injection d'adrénaline :min
- Dose totale d'adrénaline injectée :µg ☐ mg ☐
- Voie(s) d'administration : IV ☐ SC ☐ aérosol ☐ seringue électrique ☐
- Schéma de croissance des doses d'adrénaline (en précisant l'intervalle de temps entre les doses) :
.....
.....

Autres produits

- Bronchodilatateur(s) ☐ produit :
- Remplissage vasculaire : ☐ produit : quantité totale :
.....ml
- Antihistaminiques : ☐ produit :
- Corticoïdes : ☐ produit : quantité totale :
.....
- Autres catécholamines : ☐ produits, quantités totales
.....
.....
.....
- Autres :
.....
.....
.....

Manœuvres de réanimation

- Choc électrique externe oui ☐ non ☐ nombre :
- Massage cardiaque externe oui ☐ non ☐durée.....min
- Techniques de suppléance cardiaque ECMO ☐ contre-pulsion ☐ autre ☐ :
.....
.....

N° DOSSIER

Données sur le décès

- Délai entre le choc et le décès : ☐ minutes ☐ heures ☐ jours

- Autopsie ☐

Résultat :

.....

.....

.....

.....

.....

Diagnostic différentiel

Données disponibles pouvant orienter vers une étiologie différente de celle d'un choc anaphylactique dû à un curare :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Récupération de la feuille de surveillance peropératoire oui ☐ non ☐

BIBLIOGRAPHIE

1. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E, Groupe d'Etudes des Reactions Anaphylactoides P: **Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011, **128**(2):366-373.
2. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA, Jr., Cydulka R, Galli SJ *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.** *Annals of emergency medicine* 2006, **47**(4):373-380.
3. Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, Johansson SG, Mosbech H, Florvaag E, Harboe T, Eriksson LI, Dahlgren G, Seeman-Lodding H *et al*: **Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2007, **51**(6):655-670.
4. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, Ewan P, Foex B, Gabbott D, Griffiths M *et al*: **Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers.** *Resuscitation* 2008, **77**(2):157-169.
5. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working Group of the S, Sfa, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, Demoly P, Enda *et al*: **Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice.** *Journal of investigational allergology & clinical immunology : official organ of the International Association of Asthmology* 2011, **21**(6):442-453.
6. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Ledford DK, Lockey RF, Ring J, Sanchez-Borges M *et al*: **2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis.** *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2012, **12**(4):389-399.
7. Pumphrey RS: **Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions.** *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2000, **30**(8):1144-1150.
8. Moore N, Biour M, Paux G, Loupi E, Begaud B, Boismare F, Royer RJ: **Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way.** *Lancet* 1985, **2**(8463):1056-1058.
9. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA, Jr., Cydulka R, Galli SJ *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.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2006, **117**(2):391-397.
10. Longrois D, Lejus C, Constant I, Bruyere M, Mertes PM: **[Treatment of hypersensitivity reactions and anaphylactic shock occurring during anaesthesia].** *Ann Fr Anesth Reanim* 2011, **30**(3):312-322.
11. Magnan A, Pipet A, Berard F, Malinovsky JM, Mertes PM: **[Mechanisms of allergic reactions occurring during anaesthesia].** *Ann Fr Anesth Reanim* 2011, **30**(3):240-245.
12. Pumphrey RS, Roberts IS: **Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions.** *Journal of clinical pathology* 2000, **53**(4):273-276.
13. Société française d'anesthésie et de réanimation. Conférence de consensus. **Indication de la curarisation en anesthésie (texte court).** *Ann Fr Anesth Reanim* 2000, **19**(34):7.

14. Duvaldestin P, Cunin P, Plaud B, Maison P: **[French survey of neuromuscular relaxant use in anaesthetic practice in adults]**. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008, **27**(6):483-489.
15. Nel L, Eren E: **Peri-operative anaphylaxis**. *Br J Clin Pharmacol* 2011, **71**(5):647-658.
16. Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, Jouglu E: **Survey of anesthesia-related mortality in France**. *Anesthesiology* 2006, **105**(6):1087-1097.
17. Gottschalk A, Van Aken H, Zenz M, Standl T: **Is anesthesia dangerous?** *Deutsches Arzteblatt international* 2011, **108**(27):469-474.
18. Newland MC, Ellis SJ, Lydiatt CA, Peters KR, Tinker JH, Romberger DJ, Ullrich FA, Anderson JR: **Anesthetic-related cardiac arrest and its mortality: a report covering 72,959 anesthetics over 10 years from a US teaching hospital**. *Anesthesiology* 2002, **97**(1):108-115.
19. Kawashima Y, Takahashi S, Suzuki M, Morita K, Irita K, Iwao Y, Seo N, Tsuzaki K, Dohi S, Kobayashi T *et al*: **Anesthesia-related mortality and morbidity over a 5-year period in 2,363,038 patients in Japan**. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2003, **47**(7):809-817.
20. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F, Groupe d'Etudes des Reactions Anaphylactoides P: **Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000**. *Anesthesiology* 2003, **99**(3):536-545.
21. Mertes PM, Laxenaire MC, Gerap: **[Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002)]**. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 2004, **23**(12):1133-1143.
22. Watkins J: **Adverse anaesthetic reactions. An update from a proposed national reporting and advisory service**. *Anaesthesia* 1985, **40**(8):797-800.
23. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E: **Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study**. *Anesthesiology* 2005, **102**(5):897-903.
24. Guttormsen AB: **Allergic reactions during anaesthesia - increased attention to the problem in Denmark and Norway**. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001, **45**(10):1189-1190.
25. Escolano F, Valero A, Huguet J, Baxarias P, de Molina M, Castro A, Granel C, Sanosa J, Bartolome B: **[Prospective epidemiologic study of perioperative anaphylactoid reactions occurring in Catalonia (1996-7)]**. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002, **49**(6):286-293.
26. Galletly DC, Treuren BC: **Anaphylactoid reactions during anaesthesia. Seven years' experience of intradermal testing**. *Anaesthesia* 1985, **40**(4):329-333.
27. Whittington T: **Anaphylactoid reactions**. *Bailliere's Clin Anaesthesiol* 1998, **12**:301-323.
28. Fisher MM, More DG: **The epidemiology and clinical features of anaphylactic reactions in anaesthesia**. *Anaesth Intensive Care* 1981, **9**(3):226-234.
29. Mitsuhashi H, Matsumoto S, Hasegawa J: **[The epidemiology and clinical features of anaphylactic and anaphylactoid reactions in the perioperative period in Japan]**. *Masui* 1992, **41**(10):1664-1669.
30. Gurrieri C, Weingarten TN, Martin DP, Babovic N, Narr BJ, Sprung J, Volcheck GW: **Allergic reactions during anesthesia at a large United States referral center**. *Anesth Analg* 2011, **113**(5):1202-1212.

31. Florvaag E: **Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2005, **49**:437-444.
32. Laxenaire MC, Mertes PM: **Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France.** *Br J Anaesth* 2001, **87**(4):549-558.
33. Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM: **Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics.** *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2012, **12**(4):361-368.
34. Leysen J, De Witte L, Sabato V, Faber M, Hagendorens M, Bridts C, De Clerck L, Ebo D: **IgE-mediated allergy to pholcodine and cross-reactivity to neuromuscular blocking agents: Lessons from flow cytometry.** *Cytometry Part B, Clinical cytometry* 2013, **84**(2):65-70.
35. Mitsuhashi H, Hasegawa J, Matsumoto S, Ogawa R: **[The epidemiology and clinical features of anaphylactic and anaphylactoid reactions in the perioperative period in Japan: a survey with a questionnaire of 529 hospitals approved by Japan Society of Anesthesiology].** *Masui The Japanese journal of anesthesiology* 1992, **41**(11):1825-1831.
36. Light KP, Lovell AT, Butt H, Fauvel NJ, Holdcroft A: **Adverse effects of neuromuscular blocking agents based on yellow card reporting in the U.K.: are there differences between males and females?** *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2006, **15**(3):151-160.
37. Liew WK, Williamson E, Tang ML: **Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia.** *J Allergy Clin Immunol* 2009, **123**(2):434-442.
38. Dewachter P, Jouan-Hureau V, Lartaud I, Bello G, de Talence N, Longrois D, Mertes PM: **Comparison of arginine vasopressin, terlipressin, or epinephrine to correct hypotension in a model of anaphylactic shock in anesthetized brown Norway rats.** *Anesthesiology* 2006, **104**(4):734-741.
39. Dewachter P, Raeth-Fries I, Jouan-Hureau V, Menu P, Vigneron C, Longrois D, Mertes PM: **A comparison of epinephrine only, arginine vasopressin only, and epinephrine followed by arginine vasopressin on the survival rate in a rat model of anaphylactic shock.** *Anesthesiology* 2007, **106**(5):977-983.
40. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE: **Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review.** *Allergy* 2009, **64**(2):204-212.
41. Gandhi R, Sharma B, Sood J: **Severe anaphylaxis during general anaesthesia in a beta-blocked cardiac patient: considerations.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2008, **52**(4):574.
42. Goddet NS, Descatha A, Liberge O, Dolveck F, Boutet J, Baer M, Fletcher D, Templier F: **Paradoxical reaction to epinephrine induced by beta-blockers in an anaphylactic shock induced by penicillin.** *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine* 2006, **13**(6):358-360.
43. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW: **Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights.** *Anesthesiology* 2009, **111**(5):1141-1150.
44. Zheng F, Barthel G, Collange O, Montemont C, Thornton SN, Longrois D, Levy B, Audibert G, Malinovsky JM, Mertes PM: **Methylene blue and epinephrine: a synergetic association for anaphylactic shock treatment.** *Critical care medicine* 2013, **41**(1):195-204.

45. McKinnon RP, Sinclair CJ: **Angiotensinamide in the treatment of probable anaphylaxis to succinylated gelatin (Gelofusine).** *Anaesthesia* 1994, **49**(4):309-311.
46. Gazmuri RJ, Weil MH, Terwilliger K, Shah DM, Duggal C, Tang W: **Extracorporeal circulation as an alternative to open-chest cardiac compression for cardiac resuscitation.** *Chest* 1992, **102**(6):1846-1852.
47. Ford SA, Kam PC, Baldo BA, Fisher MM: **Anaphylactic or anaphylactoid reactions in patients undergoing cardiac surgery.** *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2001, **15**(6):684-688.
48. Lafforgue E, Sleth JC, Pluskwa F, Saizy C: **[Successful extracorporeal resuscitation of a probable perioperative anaphylactic shock due to atracurium].** *Ann Fr Anesth Reanim* 2005, **24**(5):551-555.
49. Pumphrey R: **Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction?** *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2004, **4**(4):285-290.
50. Malinovsky JM, Decagny S, Wessel F, Guilloux L, Mertes PM: **Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2008, **52**(2):175-181.
51. Mertes PM, Laxenaire MC: **Allergic reactions occurring during anaesthesia.** *Eur J Anaesthesiol* 2002, **19**(4):240-262.
52. Fisher MM, Baldo BA: **The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia.** *Ann Fr Anesth Reanim* 1993, **12**(2):97-104.
53. Gil-Bona J, Sabate A, Pi A, Adroer R, Jaurrieta E: **[Mortality risk factors in surgical patients in a tertiary hospital: a study of patient records in the period 2004-2006].** *Cirugia espanola* 2009, **85**(4):229-237.
54. Dupont H, Mezzarobba P, Degremont AC, Nidernkorn S, Lebrault M, Fischler M: **[Early perioperative mortality in a multidisciplinary hospital].** *Ann Fr Anesth Reanim* 1998, **17**(7):755-763.
55. Gray LD, Morris CG: **Organisation and planning of anaesthesia for emergency surgery.** *Anaesthesia* 2013, **68** Suppl 1:3-13.
56. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, Demoly P: **Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice.** *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011, **21**(6):442-453.
57. Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, Hasdenteufel F, Malinovsky JM: **Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005-2007).** *Minerva Anesthesiol* 2012, **78**(8):868-878.
58. Fisher MM, Doig GS: **Prevention of anaphylactic reactions to anaesthetic drugs.** *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience* 2004, **27**(6):393-410.
59. Laxenaire MC: **[Substances responsible for perianesthetic anaphylactic shock. A third French multicenter study (1992-94)].** *Ann Fr Anesth Reanim* 1996, **15**(8):1211-1218.

60. Sadleir PH, Clarke RC, Bunning DL, Platt PR: **Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: incidence and cross-reactivity in Western Australia from 2002 to 2011.** *British journal of anaesthesia* 2013.
61. Moneret-Vautrin DA, Latarche C: **[Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults: a case-control study].** *Bulletin de l'Academie nationale de medecine* 2009, **193**(2):351-362; discussion 362-353.
62. Garvey LH, Belhage B, Kroigaard M, Husum B, Malling HJ, Mosbech H: **Treatment with epinephrine (adrenaline) in suspected anaphylaxis during anesthesia in Denmark.** *Anesthesiology* 2011, **115**(1):111-116.
63. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Gueant-Rodriguez RM, Malinovsky JM: **Perioperative anaphylaxis.** *The Medical clinics of North America* 2010, **94**(4):761-789, xi.

VU

NANCY, le **17 juin 2013**

Le Président de Thèse

NANCY, le **18 juin 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

Professeur G. AUDIBERT

Mme le Professeur K. ANGIOI

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6495

NANCY, le **20 juin 2013**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

INTRODUCTION:

L'allergie aux curares concerne tous les anesthésistes, en raison de sa gravité qui peut conduire au décès du patient.

OBJECTIFS:

Evaluer le taux de mortalité par allergie aux curares en France, identifier des facteurs de risque de mortalité, et décrire les caractéristiques de la prise en charge thérapeutique d'une série de cas mortels.

MATERIELS ET METHODES:

La base de données française de pharmacovigilance était analysée afin de sélectionner les cas de réaction anaphylactique liés aux curares survenus entre janvier 2000 et décembre 2011. Un questionnaire complémentaire était envoyé afin d'améliorer l'information sur la gestion des cas avec issue fatale.

RESULTATS:

1931 cas de réactions anaphylactiques aux curares ont été analysés. L'évolution était fatale pour 84 patients, ce qui correspond à un taux de mortalité moyen de 4,4% pour la période entre 2000 et 2011. Les facteurs associés à la mortalité observés en analyse multivariée sont le sexe masculin (sexe féminin : OR=0,4 ; IC : 95% 0,3-0,7 ; p=0,0004), l'administration du curare dans un contexte d'urgence (OR=2,9 ; IC95% : 1,7-4,9 ; p<0,0001), un antécédent d'hypertension artérielle (OR=2,9; IC95%: 1,7-4,9 ; p<0,0001), ou d'une autre maladie cardiovasculaire (OR=4,3; IC95%: 2,4-7,7; p<0,0001) et un traitement chronique par bêtabloquant (OR=4,6; CI95%: 2,1-10,2; p<0,0001).

Pour 31 cas de décès la prise en charge thérapeutique était analysée. Tous les patients recevaient de l'adrénaline sans retard et selon les recommandations internationales. L'injection était réalisée moins de 15 minutes après le début des symptômes.

CONCLUSION:

Nos résultats confirment un taux de mortalité par choc anaphylactique aux curares important de plus de 4%, résultant de l'existence de cas de choc réfractaire à l'adrénaline. Le sexe masculin, un antécédent cardiovasculaire, un traitement par bêtabloquant et un contexte d'urgence sont des facteurs de risques de mortalité. Cette étude est une incitation majeure au développement de nouvelles approches thérapeutiques complémentaires.

TITRE : Fatal anaphylaxis to neuromuscular blocking agent in the French pharmacovigilance database: a risk factor and management analysis

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE en Anesthésie-Réanimation ANNEE : 2013

MOTS CLEFS : Anaphylaxie, Anesthésie, Epidémiologie, Mortalité, Curares, Adrénaline, Pharmacovigilance

ADRESSE DE L'UFR : UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex