

Le choc anaphylactique

PM Mertes¹, O Collange², SE Degirmenci³, C Tacquard⁴, N Petitpain⁵, JM Malinovsky⁶

¹Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 37091 Strasbourg cedex– U INSERM 1116, Nancy

²Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil - EA 3072, Strasbourg

³Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg

⁴Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg

⁵Centre Régional Pharmacovigilance de Nancy, Hôpital central, CHU de Nancy, Nancy, France.

⁶Service d'Anesthésie-réanimation; Pôle URAD, Hôpital Maison-Blanche, CHU de Reims, Université de Reims-Champagne Ardenne, UFR de Médecine, Reims, France

Auteur correspondant : Paul Michel MERTES

email : paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr

POINTS ESSENTIELS

- Les réactions anaphylactiques peuvent être d'origine immunologique (allergique, le plus souvent à médiation IgE, parfois IgG), ou non immunologique.
- En France l'incidence des réactions anaphylactiques d'origine allergique est estimée à 100,6 [76,2-125,3]/million d'anesthésies.
- Chez l'adulte, les substances les plus fréquemment incriminées sont les curares, suivis du latex et des antibiotiques.
- La majorité des réactions apparaît dans les minutes suivant l'injection intraveineuse des produits. Lorsque la symptomatologie est d'apparition plus tardive, au cours de la période d'entretien de l'anesthésie, une allergie au latex, à un colorant, un antiseptique ou aux produits de remplissage doit être évoquée.
- L'expression clinique d'une réaction anaphylactique est de gravité variable. Les signes cliniques initiaux les plus fréquemment rapportés sont l'absence de pouls, un érythème, une difficulté de ventilation, une désaturation ou une baisse de la pression téléexpiratoire de CO₂.
- Les signes cardio-vasculaires ou respiratoires peuvent être isolés, rendant le diagnostic difficile. Dans certains cas, il peut s'agir d'une inefficacité cardio-circulatoire d'emblée.
- Le diagnostic du mécanisme de la réaction repose sur le dosage des médiateurs (tryptase, histamine), au moment de la réaction. En cas d'allergie, l'identification de l'agent responsable se fait par la mise en évidence d'IgE spécifiques au moment de la réaction ou à distance, et sur la réalisation de tests cutanés 6 semaines après la réaction.

- Un bilan allergologique préanesthésique à la recherche d'une sensibilisation latente à un des médicaments de l'anesthésie ou au latex n'est pas justifié, sauf chez certains sujets considérés à haut risque.
- Il n'existe aucune prémédication qui préviendra de façon certaine une réaction allergique. En revanche, les mesures d'évitement du latex dans l'environnement opératoire ont fait la preuve de leur efficacité, tant en prévention primaire que secondaire.
- Le traitement repose sur l'interruption de l'administration de l'allergène lorsqu'elle est possible, sur la prescription d'adrénaline à dose titrée en fonction de la gravité clinique et de la réponse au traitement, et sur le remplissage vasculaire.
- Toute suspicion de choc anaphylactique susceptible doit être déclarée au centre régional de pharmacovigilance.

Le choc anaphylactique, manifestation la plus grave des réactions d'hypersensibilité immédiate, demeure un sujet de préoccupation majeure en anesthésie réanimation comme en médecine d'urgence, car il survient souvent de manière imprévisible, peut menacer la vie, et réagit parfois mal au traitement habituel.

ÉLÉMENTS DE NOSOLOGIE

L'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique a redéfini en 2001 les différents termes utilisés en allergologie dont la signification n'était pas univoque¹.

L'*allergie* est une réaction d'hypersensibilité de mécanisme immunologique. L'histoire de l'allergie a une centaine d'année environ et débute avec les travaux expérimentaux conduits par Portier et Richet dès 1902. Ces auteurs introduisirent le terme d'*Anaphylaxie* pour décrire les réactions d'hypersensibilité observées chez le chien après injection répétée de toxine d'Anémone de mer. Le terme d'allergie fut secondairement introduit en 1906 par Clemens Von Pirquet dans le cadre de la description des réactions observées lors de l'utilisation d'antitoxines ou de toxine tuberculinique.

Aujourd'hui, le terme d'anaphylaxie ne préjuge plus du mécanisme physiopathologique sous-jacent. L'anaphylaxie est ainsi définie comme une réaction grave qui apparaît rapidement avec un potentiel fatal et qui peut toucher un ou plusieurs systèmes de notre corps. Cette réaction est liée à la libération soudaine de médiateurs dans la circulation systémique à partir des basophiles et des mastocytes.

PHYSIOPATHOLOGIE

Mécanismes immunologique

Sur le plan physiopathologique, l'anaphylaxie résulte la plupart du temps d'un mécanisme immunologique qui peut être lié à une hypersensibilité de type IgE ou parfois d'autres mécanismes immunologiques (IgG ou complexes immuns/complément)². Ces réactions

allergiques entraînent une activation des mastocytes, des basophiles et des polynucléaires neutrophiles³⁻⁵.

Plus rarement, les réactions peuvent être liées à un mécanisme non-immunologique responsable d'une activation directe des mastocytes et basophiles, du système kallicréine/kinine ou de la phase contact⁶. Ces réactions peuvent être déclenchées par des facteurs physiques, comme la chaleur ou le froid, des médicaments comme les opioïdes et la vancomycine.

Si les réactions d'histaminolibération non spécifique s'accompagnent essentiellement d'une libération d'histamine par les basophiles, les réactions d'anaphylaxie entraînent la libération de médiateurs préformés stockés dans les granules intracytoplasmiques (histamine, tryptase, chymase, carboxypeptidase, héparine), et de médiateurs néoformés synthétisés et libérés en réponse à l'activation des cellules effectrices (prostaglandines D₂, thromboxane A₂, leucotriènes LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, Platelet Activating Factor, sérotonine, bradykinine, calcitonine-gene related peptide, monoxyde d'azote)^{2, 7}. L'effet de ces médiateurs sur les différents organes cibles est responsable des signes cliniques observés.

Particularités du choc anaphylactique

Classiquement, le choc anaphylactique est décrit comme un choc « redistributif » associé à une composante hypovolémique. Des travaux expérimentaux récents ont montré qu'il s'agissait en fait d'un tableau complexe associant une chute brutale des résistances artérielles systémiques et une réduction de la perfusion dans des territoires dit « adaptatifs » comme le compartiment musculaire. Une vasoconstriction veineuse splanchnique et pulmonaire contribue également à diminuer le remplissage ventriculaire droit et gauche⁸. Une diminution surajoutée de la contractilité myocardique contribue à la baisse du débit cardiaque⁹. A la différence du choc septique, cette réduction de la perfusion sanguine de certains territoires ne s'accompagne pas d'une inhibition du métabolisme cellulaire. Il en résulte une augmentation rapide de la glycolyse anaérobie et un épuisement des substrats énergétiques conduisant rapidement, en l'absence de traitement efficace, à une faillite complète de la production énergétique cellulaire¹⁰.

Plus récemment, l'existence d'une altération rapide de la perfusion cérébrale a pu être mise en évidence dans un modèle expérimental de choc létal¹¹. L'adjonction de bleu de méthylène à un traitement classique associant remplissage et catécholamines a permis de restaurer, non seulement les paramètres systémiques, mais également cérébraux tout en normalisant l'expression des marqueurs d'ischémie et d'apoptose neuronale Hif1 α et caspase-3¹².

La survenue rapide d'un bronchospasme et d'un œdème alvéolaire caractérise également les formes les plus sévères¹³.

Le choc anaphylactique est caractérisé également par une composante hypovolémique très importante. Des travaux expérimentaux récents démontrent l'importance de sa correction précoce qui est assurée plus efficacement par l'utilisation de macromolécules, comparés à des cristalloïdes, alors que le recours à un soluté salé hypertonique s'avère délétère¹⁴.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence de l'anaphylaxie dans la population générale, quels que soient les allergènes considérés, semble en augmentation dans les pays développés¹⁵, bien que des différences régionales puissent être observées.

L'incidence réelle des réactions durant la période péri-opératoire, toutes substances confondues, a pu récemment être précisée en France. Elle est de 154,9 (5-95^e percentile, 117,2-193,1) par million de procédure chez la femme et 55,4 (5-9e percentile, 42,0-68,0) chez l'homme¹⁶. Cette fréquence dépend également de la classe médicamenteuse considérée. Ainsi, l'incidence de l'anaphylaxie aux curares a été évaluée à 250,9 (5-95^e percentile, 189,8-312,9) par million d'anesthésies chez la femme lorsque le protocole comportait l'utilisation d'un curare en France¹⁶, représentant de 50 à 60 % des réactions observées^{17, 18}. Le risque de survenue d'une réaction varie selon le curare considéré, semblant plus fréquent lors de l'utilisation de succinylcholine ou de rocuronium^{19, 20}. La mortalité des réactions au curare, en France, est évaluée à 4,2%²¹. L'incidence des réactions aux colorants et aux antibiotiques est en hausse, alors que la fréquence des réactions au latex semble régresser à la faveur des mesures de prévention mise en place¹⁷. Chez l'enfant, le latex arrive au premier plan, suivi des curares et des antibiotiques¹⁶.

FACTEURS FAVORISANTS

La sévérité potentielle des réactions anaphylactiques, plus particulièrement lorsqu'elles sont d'origine allergique, souligne l'importance de l'identification des facteurs de risques de déclenchement de ces réactions.

Une prédominance féminine, avec un sex ratio allant de 2,7 à 8,1, est trouvée dans toutes les études portant sur la population générale⁴. Cette prédominance féminine n'apparaît qu'à l'adolescence, le sex ratio étant de 1 chez l'enfant¹⁶. Elle serait la conséquence du rôle favorisant des œstrogènes et de la progestérone sur la production d'IgE spécifiques dirigées contre des molécules de petite taille telles que les médicaments. Toutefois, en l'absence de données confirmant la valeur prédictive positive et négative de tests visant à prévoir la survenue d'une réaction anaphylactique, aucun dépistage systématique n'est actuellement recommandé dans la population générale. De la même manière, il n'y a aucun argument permettant de proposer un bilan allergologique prédictif chez des patients ayant une atopie ou une sensibilisation à l'encontre de substances auxquelles le sujet ne sera pas exposé au cours de la période périopératoire²².

En revanche, des investigations à la recherche d'une sensibilisation ciblée sur les produits anesthésiques ou le latex sont réalisées chez certains patients considérés à haut risque (voir ci-dessous).

- Les patients qui ont une allergie documentée à un médicament de l'anesthésie ou au latex. Les conclusions du bilan allergologique initial doivent toujours être prises en compte. S'il s'agissait d'une allergie à un curare, le bilan doit être actualisé avant l'anesthésie si de nouveaux curares sont apparus sur le marché. Les tests cutanés associés aux IgE spécifiques des curares, voire un test d'histaminolibération leucocytaire, sont nécessaires pour guider le choix du protocole anesthésique.

- Les patients qui ont manifesté des signes cliniques évocateurs d'une allergie lors d'une précédente anesthésie, et qui n'ont pas bénéficié d'un bilan diagnostique. La liste des

médicaments utilisés est alors indispensable à connaître pour définir les tests à pratiquer. L'anesthésiste est responsable de sa transmission à l'allergologue qui pratique les tests. Si le protocole anesthésique utilisé n'est pas disponible, les substances les plus fréquemment incriminées dans les études épidémiologiques, c'est-à-dire les curares et le latex, doivent être testées. Le bilan doit comporter des tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques, voire un test d'histaminolibération leucocytaire. On doit cependant garder à l'esprit que les tests cutanés pratiqués plusieurs années après une réaction peranesthésique peuvent s'être négativés. Ce phénomène est lié à la diminution toujours possible des taux d'IgE spécifiques au cours du temps. C'est pourquoi il est recommandé de réaliser le bilan allergologique diagnostique dans les 6 semaines suivant une réaction peranesthésique.

- Les patients qui ont eu des manifestations cliniques d'allergie lors d'une exposition au latex, quelles que soient les circonstances d'exposition. Le bilan allergologique doit chercher la présence d'IgE spécifiques du latex au niveau de la peau (prick tests), et dans le sang (IgE spécifique anti-latex), complété au besoin par un test de provocation par le port de gant.
- Les enfants qui ont été multiopérés et notamment pour spina bifida, en raison de la fréquence importante de la sensibilisation au latex et l'incidence élevée des chocs anaphylactiques au latex. Le bilan allergologique comporte la réalisation de prick tests au latex, et la recherche d'IgE spécifiques du latex.

Les patients qui ont eu des manifestations cliniques à l'ingestion d'avocat, kiwi, banane, châtaigne, sarrasin..., en raison de la fréquence élevée de sensibilisation croisée avec le latex. Celle-ci est détectée par des prick tests au latex et la recherche d'IgE spécifiques du latex.

PRÉVENTION

L'éviction totale du latex dès la première intervention chirurgicale, ainsi que dans l'environnement médical des enfants atteints de spina bifida, permet d'éviter l'apparition d'une sensibilisation au latex. De la même manière, l'utilisation de gants non poudrés permet de réduire le taux de particules de latex en suspension dans les blocs opératoires, et pourrait de ce fait réduire l'incidence de la sensibilisation chez les professionnels de santé²³.

En revanche, il n'existe pas actuellement de prévention primaire de la sensibilisation aux curares. L'influence des facteurs environnementaux et en particulier des produits cosmétiques possédant des ions ammoniums substitués a récemment été démontrée, mais cette association est trop faible pour permettre la mise en œuvre de stratégies d'évictions particulières²⁴. L'hypothèse d'une sensibilisation croisée secondaire à une exposition à des sirops antitussifs contenant de la pholcodine a également été proposée²⁵. Le retrait de la pholcodine du marché Norvégien se serait accompagné d'une réduction de la prévalence des IgE reconnaissant les ions ammoniums quaternaires dans la population générale, ainsi que d'une diminution du nombre de réactions allergiques aux curares²⁶. Bien que controversée, cette hypothèse, si elle était confirmée, permettrait d'envisager une politique nationale de prévention primaire de la sensibilisation aux curares.

La seule prévention secondaire efficace de l'anaphylaxie consiste en une identification de l'allergène responsable et en son éviction définitive afin d'empêcher les accidents allergiques ultérieurs.

Pour les sujets sensibilisés au latex, un environnement opératoire exempt de latex permet de prévenir la survenue de réaction anaphylactique²². Cette éviction doit concerner les salles d'interventions, de surveillances post-interventionnelles et les secteurs d'hospitalisations. Pour faciliter la transmission des consignes de prévention entre les différents secteurs, une "check-list" de prise en charge du patient est recommandée.

Aucune prémédication n'est efficace pour prévenir une réaction d'hypersensibilité immédiate allergique. En revanche, l'utilisation d'antihistaminiques a permis de diminuer l'incidence et l'intensité des réactions d'hypersensibilité immédiate non allergiques^{27, 28}. L'association d'un anti-H1 à un anti-H2 n'a pas montré de supériorité par rapport à un anti-H1 seul.

Il n'existe pas de preuve de l'efficacité, en administration unique, de la prémédication par corticoïdes pour la prévention d'une réaction d'hypersensibilité immédiate. Chez l'asthmatique prenant ce type de traitement au long cours, les corticoïdes diminuent l'incidence de l'hyperréactivité bronchique lors d'une anesthésie²².

DIAGNOSTIC

Diagnostic clinique

Le choc anaphylactique est une urgence mettant en jeu le pronostic vital. Les symptômes cliniques retrouvés chez les patients présentant une réaction anaphylactique d'origine allergique et les patients présentant une réaction d'origine non immunologique sont relativement similaires. L'identification du mécanisme de la réaction ne peut donc être établie sur les seuls arguments cliniques ([Tableau I](#)). Cependant, lorsque l'on utilise une classification basée sur le grade de sévérité de la réaction ([Tableau II](#)), les manifestations cliniques apparaissent plus sévères chez les patients présentant une réaction d'origine allergique. La symptomatologie clinique varie selon la susceptibilité du patient, la voie d'introduction de l'allergène, sa quantité et rapidité d'administration.

Tableau I. Signes cliniques selon le mécanisme de réactions d'hypersensibilité immédiates pendant l'anesthésie

	HSI-IgE (%)	HSI-non IgE (%)
Signes cutanés	70,24	95,34
Érythème	47,27	68,41
Urticaire	20,31	25,62
Angio-oedème	11,08	8,30
Signes cardiovasculaires	84,04	36,39
Hypotension	21,861	20,14
Collapsus cardiovasculaire	54,901	10,57
Arrêt cardiaque	5,34 (n=97)	0,29 (n=2)
Bronchospasme	41,35	19,29

Tableau2.- Bilan diagnostique d'un choc anaphylactique périopératoire.

Tests à réaliser	Bilan immédiat		Bilan secondaire <i>(6 semaines après)</i>	
	<30 min	1 à 2h	> 24h	
Dosages sanguins (#)				
Histamine	+	(+)		
Tryptase	+	+	+	(+) **
IgE *	+	(+)	(+)	
Tests cutanés :				+
pricks – IDR				
Autres tests				+
(cytométrie en flux...)				

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

(#) 1 tube sec et 1 tube EDTA

* IgE curare, latex, thiopental. A répéter à distance si négatif

** Autres dosages, si disponibles, en cas de difficultés diagnostiques

Le tableau clinique associe à des degrés divers un sentiment de malaise, d'angoisse, un prurit, des sensations de brûlure, de picotement ou de fourmillements. Le patient se plaint de douleurs de la gorge, d'une perception de goût métallique dans la bouche, d'une dysphagie, d'une dysphonie, d'une raucité de la voie, d'une gêne respiratoire, de nausées, de douleurs pelviennes en rapport avec des contractions utérines. Les signes objectifs comprennent des manifestations cutanéomuqueuses, des troubles respiratoires, circulatoires et gastro-intestinaux.

Lorsque la réaction survient en période périopératoire, les signes cliniques apparaissent dans les minutes suivant l'injection intraveineuse des produits anesthésiques ou des antibiotiques⁴. La surveillance des patients doit être étroite, car la progression des symptômes peut déjà être bien établie lorsque le diagnostic est évoqué. Les signes cliniques initiaux les plus fréquemment rapportés sont l'absence de pouls, un érythème, une difficulté de ventilation, une désaturation, ou une baisse inexpliquée de la pression téléexpiratoire de CO₂²⁹. Les signes

cutanéo-muqueux peuvent manquer, en particulier lors des réactions sévères, s'il existe d'emblée un état de choc avec collapsus cardio-vasculaire³⁰.

Lorsque la symptomatologie est d'apparition plus tardive, au cours de la période d'entretien de l'anesthésie, une allergie au latex, aux produits de remplissage, à une colle biologique, à un antiseptique ou à un colorant notamment dans le cadre du repérage de ganglions sentinelles en chirurgie carcinologique doit être évoquée³¹⁻³³.

Sous l'influence d'un traitement adapté et rapidement institué, l'évolution est le plus souvent favorable en quelques dizaines de minutes⁴, mais un décès peut survenir même lorsque le traitement est bien conduit²¹. L'érythème, le bronchospasme et l'hypotension sont les signes régressant en premier. La tachycardie et l'œdème facial peuvent persister quelques heures. Dans certains cas, notamment lors de réactions induites par des colorants utilisés dans le cadre du repérage de ganglion sentinelles, l'hypotension peut être prolongée, nécessitant parfois de poursuivre le traitement durant plusieurs heures³³.

L'existence d'un traitement chronique par βbloquants est un facteur de risque particulier pouvant expliquer l'absence de tachycardie ou la résistance à l'adrénaline.

Bien qu'il soit classiquement décrit une évolution par vagues du choc anaphylactique, cela est rarement constaté en anesthésie, en dehors des réactions induites par les colorants. Il s'agit plutôt de résistance au traitement ou de rechute lorsque l'on allège le débit des catécholamines. Ces risques imposent une surveillance de 24h en soins intensifs des réactions sévères, même si les patients présentent une rémission de leur symptomatologie²².

Des complications liées à des chocs prolongés et à l'anoxie sont parfois observées : choc cardiogénique, syndrome de détresse respiratoire, insuffisances hépatique et rénale, syndrome hémorragique, coma végétatif. L'évolution reste mortelle dans 2 à 8 % des cas^{21, 34, 35}.

Diagnostic biologique

Le diagnostic de choc anaphylactique est un diagnostic clinique imposant une prise en charge thérapeutique immédiate. Cependant, il convient de réaliser un bilan biologique immédiat et un bilan secondaire pour faire la preuve du mécanisme immunologique de l'accident, pour identifier l'agent causal afin de permettre son éviction future, et pour posséder un argument médico-juridique en cas d'évolution fatale ou de séquelles graves³⁶.

Le diagnostic repose sur la mesure des taux circulants des marqueurs de dégranulation des basophiles et des mastocytes (tryptase et histamine) destinée à confirmer la réalité du choc anaphylactique. Dans certaines situations, telles que la survenue d'accidents anaphylactiques peranesthésiques, il inclut également le dosage d'IgE spécifiques destinée à identifier l'agent causal²⁵. Idéalement, trois prélèvements sont nécessaires pour optimiser la performance diagnostique du bilan immédiat. Les modalités en sont détaillées dans le Tableau III.

Ce bilan immédiat doit être complété par un bilan secondaire. Les tests cutanés, chaque fois qu'ils sont possibles, sont la base du diagnostic de l'hypersensibilité. Les intradermo-réactions et les prick-tests sont à réaliser idéalement 4 à 6 semaines après la réaction. En cas de nécessité, ils peuvent être pratiqués plus précocement, mais s'ils sont négatifs, ils ne peuvent pas être retenus.

Ces tests cutanés doivent être pratiqués par un professionnel expérimenté, dans leur réalisation et leur interprétation, en fonction des signes cliniques. Les traitements connus pour

diminuer la réactivité cutanée, tels que les antihistaminiques, doivent être interrompus une semaine à l'avance.

Dans le cas des réactions périopératoires, les dilutions seuil adaptées aux médicaments anesthésiques ont été standardisées, afin d'éviter les faux positifs liés aux propriétés histamino-libératrices directes de certaines substances²². Les produits à tester sont ceux qui ont été administrés quelques minutes avant la réaction, et le latex. A priori, toute substance administrée au cours de la période périopératoire doit être considérée comme potentiellement responsable. De plus, si un curare a été administré, tous les autres curares commercialisés doivent également être testés. Cette stratégie permet d'établir des recommandations sur le choix des curares pour les anesthésies futures.

La réalisation des tests cutanés peut être complétée par la recherche d'IgE spécifiques. L'étude de l'activation des basophiles en cytométrie en flux connaît un intérêt croissant³⁷. Dans certains cas, la réalisation de tests de provocation peut s'avérer nécessaire. L'information du patient sur leur déroulement et leurs risques est indispensable pour obtenir un consentement éclairé. Ces indications relèvent d'un avis spécialisé²².

TRAITEMENT

Les recommandations pour le traitement du choc anaphylactique ne doivent pas être conçues selon un schéma rigide, en raison de la diversité des allergènes incriminés, de la symptomatologie clinique et de son évolution. Elles sont davantage le reflet de consensus d'experts que le résultat d'essais contrôlés. Le traitement doit être adapté à la gravité clinique, aux antécédents, aux traitements en cours, à l'environnement (milieu hospitalier, bloc opératoire, domicile, milieu naturel) et à la réponse du patient au traitement d'urgence. La stratégie thérapeutique proposée est fondée sur la physiopathologie, la pharmacologie, les résultats des modèles expérimentaux animaux, sur l'expérience clinique et sur l'appréciation du rapport risque/bénéfice des différentes stratégies thérapeutiques.

Le but du traitement est le rétablissement rapide des fonctions vitales perturbées afin d'éviter l'évolution vers l'arrêt cardio-circulatoire et/ou l'apparition de complications et séquelles anoxiques irréversibles des organes (cerveau, cœur, rein, etc ...). Les mesures générales sont à appliquer dans tous les cas.

1. Interruption, si possible, du contact ou de l'administration de l'allergène présumé. Ceci est rarement possible lorsque l'allergène en cause est une substance administrée en bolus par voie veineuse. Toutefois, une observation récente décrit une amélioration clinique significative après l'administration de sugammadex (Bridion®), une cyclodextrine capable d'encapsuler les curares stéroïdiens, dans un cas de choc anaphylactique réfractaire aux catécholamines³⁸. Cette observation, si elle était confirmée, pourrait constituer un exemple de stratégie thérapeutique nouvelle, destinée à diminuer rapidement la fraction libre d'une substance responsable de la survenue d'une réaction d'hypersensibilité immédiate.

2. Position : Surélever les membres inférieurs, jusqu'à ce que le remplissage et les vasopresseurs restaurent la pression artérielle. Supprimer les entraves vestimentaires faisant obstacle à la ventilation.

3. Oxygénation : Administration d'oxygène pur à haut débit par un masque facial ou après intubation trachéale éventuelle. L'observation clinique étroite est indispensable. La survenue

d'un œdème des voies aériennes supérieures ou d'une détérioration de la ventilation doit faire envisager l'intubation. Le contrôle des voies aériennes supérieures doit être rapide, car l'œdème laryngé peut évoluer rapidement et rendre une intubation ultérieure impossible.

Dans certaines circonstances, si l'intubation est retardée, le développement d'un œdème massif des voies aériennes, de la face et du cou peuvent rendre les manœuvres d'intubation ou de trachéotomie difficile ou impossible. Dans de telles situations, les manœuvres d'intubation peuvent s'avérer délétères en raison du risque de saignement et d'aggravation de l'œdème laryngé. Il peut parfois être préférable de maintenir une ventilation au masque dans l'attente de l'effet des médicaments administrés. Dans les situations extrêmes, si la ventilation au masque est impossible, le recours à des techniques d'oxygénation de sauvetage par mise en place d'un cathéter transtrachéal ou de cricothyrotomie peut être envisagé.

L'utilisation de curare dans le but de faciliter les manœuvres d'intubation doit être évitée. En effet, en cas d'impossibilité d'assurer une ventilation au masque, la curarisation priverait le patient de toute possibilité de ventilation spontanée.

4. Antihistaminiques : Les mesures générales peuvent être suffisantes dans les réactions anaphylactiques de grade I. Certaines recommandations internationales préconisent l'administration d'antihistaminiques H1 (diphenhydramine) à la posologie de 25 à 50 mg soit 0,5-1 mg.kg⁻¹ IV) associés à des antihistaminiques H2 (ranitidine 50 mg à diluer et à injecter en 5 minutes), notamment dans les réactions de grade I. La diphenhydramine IV n'étant pas commercialisée en France, il peut être remplacé par l'administration de dexchlorphéniramine à la posologie de 5mg IV éventuellement renouvelable une fois.

5. Adrénaline et autres médicaments: Le vasoconstricteur de choix est l'adrénaline qui doit être administrée chez tous les patients présentant des signes cliniques de choc, un œdème des voies aériennes ou des difficultés respiratoires importantes. Elle s'oppose aux effets systémiques induits par la libération des différents médiateurs par son action vasoconstrictrice, inotope positive et bronchodilatatrice. L'administration intraveineuse de bolus à doses titrées est recommandée dans les formes sévères, lorsqu'une voie veineuse est disponible. La titration est indispensable afin d'éviter un surdosage responsable d'effets secondaires comme des troubles du rythme cardiaque ou une encéphalopathie hypertensive. La dose initiale est fonction de la sévérité de l'hypotension. Ainsi, un bolus initial de 10 à 20 µg (1 à 2 ml d'une solution de 10 µg/mL) pour les réactions de grade II; 100 à 200 µg (1 à 2 ml d'une solution de 100 µg/mL) pour les réactions de grade III, à répéter toutes les 1 à 2 minutes, jusqu'à restauration d'une pression artérielle suffisante. En cas d'inefficacité, les doses sont à augmenter de façon rapidement croissante. Une perfusion intraveineuse à la dose de 0,05 à 0,1 µg.kg⁻¹min⁻¹ peut permettre d'éviter d'avoir à répéter les bolus d'adrénaline.

Chez certains patients, en particulier ceux traités par β-bloquants, il peut être nécessaire d'augmenter rapidement les doses d'adrénaline : le premier bolus est de 100 µg, suivi en cas d'inefficacité d'injection à doses rapidement croissantes, pouvant atteindre 1 mg ou plus, à 1 ou 2 minutes d'intervalle. En cas d'inefficacité, le glucagon (Glucagen[®]) peut être efficace (1 à 2 mg par voie intraveineuse, à renouveler toutes les 5 minutes).

Chez la femme enceinte, il faut utiliser l'adrénaline selon les mêmes modalités (séquence, voie d'administration, doses) qu'en dehors de la grossesse. Il est également possible d'utiliser les solutés de type hydroxyéthylamidon pour le remplissage vasculaire.

Chez l'enfant, les doses doivent être adaptées à la réponse hémodynamique en fonction de l'âge. Une dose initiale de $0,1 \mu\text{g}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ est recommandée en cas de réaction de grade 2 et 3. En cas d'arrêt cardiaque, une dose de $10 \mu\text{g}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ est habituellement proposée.

En cas d'hypotension réfractaire à de fortes doses d'adrénaline, d'instabilité hémodynamique ou de dépendance à de fortes doses d'adrénaline, en réanimation, divers autres médicaments vasoconstricteurs ont été proposés avec succès, notamment la noradrénaline (à partir de $0,1 \mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Plus récemment, l'administration de bleu de méthylène, à la dose de 1 à 3 mg/kg a été proposée¹².

6. Remplissage : Un remplissage vasculaire rapide par cristalloïdes isotoniques doit être institué en cas d'hypotension. Les colloïdes ($30 \text{ mL}.\text{kg}^{-1}$) pourront être substitués aux cristalloïdes lorsque le volume de ces derniers dépasse $30 \text{ mL}.\text{kg}^{-1}$, en évitant ceux suspects d'être à l'origine de l'accident. Une publication récente suggère que le recours plus précoce à des colloïdes permettrait une efficacité hémodynamique plus rapide¹⁴.

7. Agonistes β_2 -adrénergiques : En cas de bronchospasme, l'administration (salbutamol : Ventoline[®]) est requise. S'il y a résistance au traitement ou s'il s'agit d'une forme d'emblée sévère, la voie intraveineuse peut être utilisée : salbutamol (Salbutamol[®]) en bolus de 100 à 200 µg, suivie d'une perfusion continue (5 à 25 µg.min⁻¹). En cas d'hypotension artérielle, l'administration d'adrénaline doit précéder l'administration d'agonistes β_2 -adrénergiques afin d'éviter de majorer l'hypotension artérielle. L'administration d'ipratropium (Atrovent[®]) peut être utile chez les patients sous β -bloquants.

8. Corticoïdes : ils ne constituent pas un élément du traitement immédiat du choc anaphylactique. Leur action bronchodilatatrice est retardée de 4 à 6 heures. Ils ont cependant un rôle antioedémateux, antiprurigineux, et préviendraient les rechutes, notamment lors des chocs liés aux aliments. L'administration intraveineuse ou intramusculaire de corticoïdes est ainsi proposée, en seconde intention, pour atténuer les manifestations retardées, ainsi que chez les sujets asthmatiques ou bénéficiant d'une corticothérapie au long cours (hémisuccinate d'hydrocortisone, 200 mg par voie intraveineuse toutes les 4 heures).

9. une surveillance intensive imposant l'hospitalisation doit être assurée pendant au moins 24 heures, en raison du risque de manifestations récurrentes et d'instabilité tensionnelle.

Enfin, l'anesthésiste en charge du patient est responsable de la transmission des informations au patient, au médecin traitant et à l'allergologue. Une déclaration de l'accident au centre régional de pharmacovigilance en cas de médicament suspecté ou à la matériovigilance en cas de mise en cause d'une réaction au latex doit être effectuée.

RÉFÉRENCES

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review

- Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832-6.
2. Magnan A, Pipet A, Berard F, Malinovsky JM, Mertes PM. [Mechanisms of allergic reactions occurring during anaesthesia]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011; 30:240-5.
 3. Marone G, Stellato C, Mastronardi P, Mazzarella B. Mechanisms of activation of human mast cells and basophils by general anesthetic drugs. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12:116-25.
 4. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Gueant-Rodriguez RM, et al. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin N Am* 2010; 94:761-89, xi.
 5. Jonsson F, Mancardi DA, Kita Y, Karasuyama H, Iannascoli B, Van Rooijen N, et al. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J Clin Invest* 2011; 121:1484-96.
 6. Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, Elankumaran S, Smith S, Pelzer K, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med* 2008; 358:2457-67.
 7. Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology* 1991; 75:945-9.
 8. Zhang W, Shibamoto T, Kuda Y, Ohmukai C, Kurata Y. Pulmonary vasoconstrictive and bronchoconstrictive responses to anaphylaxis are weakened via beta2-adrenoceptor activation by endogenous epinephrine in anesthetized rats. *Anesthesiology* 2011; 114:614-23.
 9. Chrusch C, Sharma S, Unruh H, Bautista E, Duke K, Becker A, et al. Histamine H3 receptor blockade improves cardiac function in canine anaphylaxis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1142-9.
 10. Dewachter P, Jouan-Hureaux V, Franck P, Menu P, de Talancé N, Zannad F, et al. Anaphylactic shock: a form of distributive shock without inhibition of oxygen consumption. *Anesthesiology* 2005;in press.
 11. Davidson J, Zheng F, Tajima K, Barthel G, Alb I, Tabarna A, et al. Anaphylactic shock decreases cerebral blood flow more than would be expected from severe hypotension. *Shock* 2012; in press.
 12. Zheng F, Barthel G, Collange O, Montemont C, Thornton SN, Longrois D, et al. Methylene blue and epinephrine: a synergistic association for anaphylactic shock treatment. *Crit Care Med* 2013; 41:195-204.
 13. Barthel G, Zheng F, Demoulin B, Davidson J, Montemont C, Gaburro J, et al. Biphasic airway-lung response to anaphylactic shock in Brown Norway rats. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 189:47-51.
 14. Tajima K, Zheng F, Collange O, Barthel G, Thornton SN, Longrois D, et al. Time to achieve target mean arterial pressure during resuscitation from experimental anaphylactic shock in an animal model. A comparison of adrenaline alone or in combination with different volume expanders. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41:765-73.
 15. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009; 123:434-42.

16. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jougl E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:366-73.
17. Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, Hasdenteufel F, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005-2007). *Minerva Anestesiol* 2012; 78:868-78.
18. Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12:361-8.
19. Mertes PM, Alla F, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99:536-45.
20. 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; 110:981-7.
21. Reitter M, Petitpain N, Latarche C, Cottin J, Massy N, Demoly P, et al. Fatal Anaphylaxis with Neuromuscular Blocking Agents: a Risk factor and Management Analysis. *Allergy* 2014; in press.
22. [Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text. Societe francaise d'anesthesie et reanimation. Societe francaise d'allergologie]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 2011; 30:212-22.
23. Rueff F, Schopf P, Putz K, Przybilla B. Effect of reduced exposure on natural rubber latex sensitization in health care workers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:530-7.
24. Dong S, Acouetey DS, Gueant-Rodriguez RM, Zmirou-Navier D, Remen T, Blanca M, et al. Prevalence of IgE against neuromuscular blocking agents in hairdressers and bakers. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2013; 43:1256-62.
25. Florvaag E, Johansson SG. The pholcodine story. *Immunology and allergy clinics of North America* 2009; 29:419-27.
26. Florvaag E, Johansson SG, Irgens A, de Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011; 66:955-60.
27. Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med* 1999; 27:1732-7.
28. Doenicke A, Moss J, Toledano A, Hoernecke R, Lorenz W, Ostwald P. Administration of H1 and H2 antagonists for chemoprophylaxis: a double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1997; 37:140-6.
29. Baumann A, Studnicka D, Audibert G, Bondar A, Fuhrer Y, Carteaux JP, et al. Refractory anaphylactic cardiac arrest after succinylcholine administration. *Anesthesia and analgesia* 2009; 109:137-40.
30. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *Journal of investigational allergology & clinical immunology : official organ of the International Association of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 21:442-53.

31. Scherer K, Bircher AJ, Figueiredo V. Blue dyes in medicine--a confusing terminology. *Contact Dermatitis* 2006; 54:231-2.
32. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 1994; 13:301-10.
33. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C, Bonnet-Boyer MC, Benhaijoub A, Lavaud F, et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008; 122:348-52.
34. Mitsuhata H, Matsumoto S, Hasegawa J. The epidemiology and clinical features of anaphylactic and anaphylactoid reactions in the perioperative period in Japan. *Masui. The Japanese journal of anesthesiology* 1992; 41:1664-9.
35. Axon AD, Hunter JM. Editorial III: Anaphylaxis and anaesthesia--all clear now? *British journal of anaesthesia* 2004; 93:501-4.
36. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinovsky JM, Mertes PM. Diagnostic Value of Histamine and Tryptase Concentrations in Severe Anaphylaxis with Shock or Cardiac Arrest during Anesthesia. *Anesthesiology* 2014.
37. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Mertens CH, De Clerck LS, Stevens WJ. Flow-assisted diagnostic management of anaphylaxis from rocuronium bromide. *Allergy* 2006; 61:935-9.
38. McDonnell NJ, Pavv TJ, Green LK, Platt PR. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth* 2011; 106:199-201.