

# Table des matières

<b>1 Introduction .....</b>	<b>3</b>
<b>2 Patients et méthodes.....</b>	<b>3</b>
2.1 Population étudiée .....	3
2.2 Informations recueillies.....	5
2.3 Analyse statistique .....	5
2.4 Règles d'éthique .....	6
<b>3 Résultats .....</b>	<b>6</b>
Anaphylaxie n (%) .....	6
Non anaphylaxie n (%) .....	6
Total n (%) .....	6
Degré de significativité .....	6
3.1 Caractéristiques des patients .....	8
3.2 Résultats valeur prédictive positive .....	8
3.3 Résultats des prélèvements de tryptase.....	9
3.4 Molécules impliquées .....	9
3.5 Association tryptase et sévérité .....	13
<b>4 Discussion .....</b>	<b>14</b>
<b>5 Bibliographie .....</b>	<b>18</b>

## 1 Introduction

L'anaphylaxie peropératoire requiert un diagnostic rapide pour initier un traitement le plus précocement possible. Diagnostiquer à tort un choc anaphylactique entraîne l'éviction de produits utiles et a contrario, méconnaître celui-ci peut entraîner le décès. Avec une incidence estimée entre 1/10 000 et 1/20 000<sup>(1)(2)</sup>, le diagnostic d'anaphylaxie en anesthésie peut être complexe puisque toutes les molécules utilisées sont des potentiels allergènes entraînant une réaction systémique évocatrice de réaction allergique. Les principales molécules incriminées sont les curares, les antibiotiques et le latex avec un ordre de fréquence variant selon les études.

Selon les pays, l'hypersensibilité représente 9 à 19 % des complications associées à l'anesthésie avec un taux de mortalité de 4 à 9 % selon Mertes *et al.* 2016<sup>(3)</sup>. La World Allergy Organization recommande un dosage de la tryptase 15 minutes à 3 h après le début des symptômes pour la valeur du pic et à partir de 24 heures pour la valeur basale<sup>(4)</sup>.

Les tryptases sont des protéases du mastocyte libérées :

- de manière continue, sous forme immature
- brutalement, sous forme mature, lors de la dégranulation mastocytaire

Il existe 2 principales isoformes de la tryptase :  $\alpha$  et  $\beta$ . Le dosage de la tryptase sérique totale est actuellement utilisé dans le diagnostic de l'anaphylaxie, comprenant à la fois les tryptases  $\alpha$  et  $\beta$ , matures et immatures. Depuis 2012, un consensus est établi d'après lequel la tryptase doit être interprétée selon la différence entre la valeur du pic et la valeur basale, avec un seuil de 120% + 2  $\mu\text{g/L}$  signant la dégranulation mastocytaire<sup>(5)</sup>. Cependant, il reste peu appliqué dans les pratiques médicales courantes.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la valeur prédictive positive (VPP) du dosage de la tryptase circulante sanguine pour le diagnostic d'anaphylaxie peropératoire chez l'adulte. Les objectifs secondaires étaient la recherche d'une relation entre la concentration de tryptase et la gravité de la réaction anaphylactique, et la description des différentes molécules impliquées.

## 2 Patients et méthodes

### 2.1 Population étudiée

Cette étude rétrospective a recensé les patients âgés de 18 ans et plus, ayant eu une intervention chirurgicale entre novembre 2011 et mai 2017 sur un des hôpitaux de l'AP-HM :

Nord, Timone, Conception, Sainte Marguerite, ayant présenté au cours d'une anesthésie, des symptômes faisant évoquer une réaction anaphylactique et chez lesquels au moins 2 dosages séquentiels de tryptase ont été effectués. Le diagnostic d'anaphylaxie a donc été défini selon les critères de la *European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2014*<sup>(6)</sup> (Tableau 1)

1	Installation aiguë (minutes à quelques heures) d'une <b>atteinte cutanéomuqueuse</b> de type urticarienne <sup>a</sup> <b>ET au moins un</b> des éléments suivants : • Atteinte respiratoire <sup>b</sup> • Hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d'organes <sup>c</sup>
2	<b>Au moins deux</b> des éléments suivants apparaissant rapidement après exposition à un <b>probable allergène</b> pour ce patient (minutes à quelques heures) : • Atteinte cutanéomuqueuse <sup>a</sup> • Atteinte respiratoire <sup>b</sup> • Hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion d'organes <sup>c</sup> • Signes gastro-intestinaux persistants <sup>d</sup> (douleurs abdominales, vomissements, etc.)
3	Hypotension artérielle après exposition à un <b>allergène connu</b> pour ce patient (minutes à quelques heures) : • De 1 mois à 1 an, PAS < 70 mmHg • De 1 à 10 ans, PAS < 70 + (2 × âge) mmHg • De 11 à 17 ans, PAS < 90 mmHg • Adulte, PAS < 90 mmHg ou baisse de plus de 30 % par rapport à sa valeur habituelle
PAS : pression artérielle systolique. <sup>a</sup> Éruption généralisée, prurit, flush, œdème des lèvres, de la langue ou de la lèvre, etc. <sup>b</sup> Dyspnée, bronchospasme, hypoxémie, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe, etc. <sup>c</sup> Syncope, collapsus, hypotonie, incontinence. <sup>d</sup> Le groupe propose d'entendre par « persistant » une symptomatologie encore présente au moment du contact médical.	

Tableau 1 Critères cliniques pour le diagnostic d'anaphylaxie selon la EAACI 2014<sup>6</sup>

Les patients qui ne remplissaient pas ces critères ont été classés comme choc d'origine non anaphylactique. Au terme de la consultation allergologique et en fonction des tests cutanés, et test de réintroduction, les produits responsables étaient identifiés. Certains diagnostics ont été rétablis a posteriori après consultation des compte-rendus d'hospitalisation.

Les tests cutanés ont été réalisés avec des procédures standardisées selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR) 2011<sup>(7)</sup>. Une vérification préalable de la réactivité normale de la peau un test témoin négatif et un test témoin positif induisant un œdème de diamètre égal ou supérieur à 3 mm dans les 20 minutes.

Le critère de positivité d'un prick test était 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. Le critère de positivité de l'intra-dermo-réaction était l'apparition après 20 minutes d'une papule érythémateuse dont le diamètre était au moins égal au double de celui de la papule d'injection.

## 2.2 Informations recueillies

Les données recueillies comprenaient l'âge, le sexe, l'existence d'un terrain atopique (défini par un asthme ou rhinite allergique aux allergènes aéroportés, une allergie alimentaire ou une allergie au latex), les comorbidités évaluées selon les score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) et le score de Charlson, le type de chirurgie, les symptômes cliniques survenus, le score de gravité selon la classification de Ring et Messmer<sup>(8)</sup>, le bilan allergologique comprenant la consultation allergologique et selon le cas le dosage des IgE spécifiques, des tests cutanés, des tests de réintroduction, des tests d'activation des basophiles. Les symptômes cliniques étaient classés en symptômes cutanés (éruption généralisée, prurit, flush, oedème des lèvres, langue ou luvette), digestifs (nausées, vomissements, crampes, diarrhée), respiratoires (dyspnée, désaturation, majoration de l'oxygénodépendance), cardiovasculaires (hypotension avec pression artérielle systolique (PAS) < 90 mmHg ou chute de la PAS > 30 % par rapport à la valeur de base, tachycardie avec FC > 100 battements/min, bradycardie avec FC < 50 battements/min). Les prélèvements de tryptase étaient mesurés à l'aide de la méthode **ImmunoCAP® Tryptase (Thermo Fisher Scientific, Suède)**.

Deux méthodes de calcul ont été utilisées pour évaluer la variation de tryptase sur les prélèvements séquentiels:

- un seuil de  $1,20 \times \text{taux basal} + 2 \mu\text{g/L}$  selon Valent *et al.*<sup>(5)</sup>.
- un seuil de  $1,35 \times \text{taux basal}$  selon Borer-Reinhold *et al.*<sup>(9)</sup>.

étaient choisis pour confirmer la dégranulation mastocytaire.

## 2.3 Analyse statistique

Les variables catégorielles étaient présentées sous forme de fréquence relative et absolue, les variables quantitatives étaient présentées sous forme de moyenne. L'association entre différentes caractéristiques catégorielles descriptives était évaluée à l'aide de tests du chi-deux, tests exacts de Fisher (selon les conditions d'application), les variables continues étaient comparées avec le test de Student. Les valeur prédictive positive, valeur prédictive négative (VPN), sensibilité et spécificité ont été calculées aux seuils de 120% + 2 et 135 %. L'association entre le pic de tryptase et les différents stades de sévérité était évaluée avec le test de Mann et Whitney. Tous les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel R.

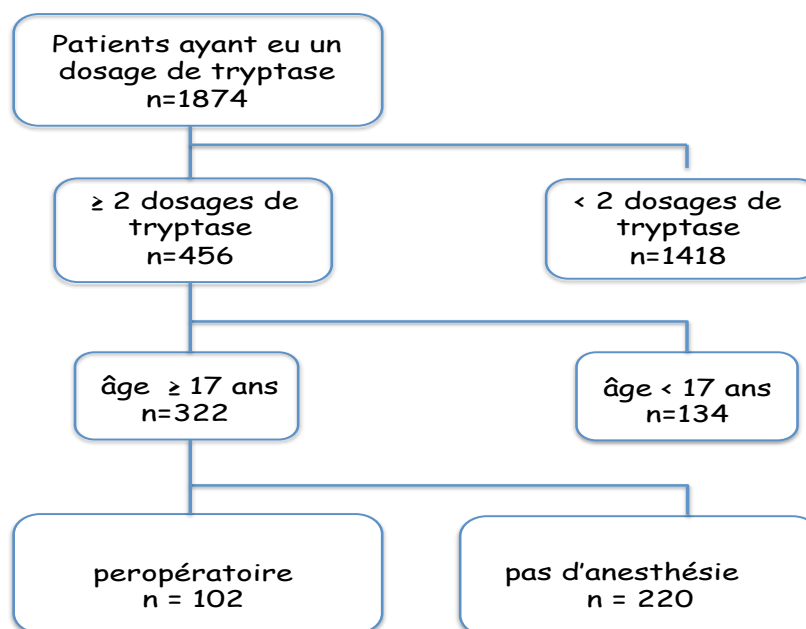
## 2.4 Règles d'éthique

Une affiche institutionnelle dans le bureau d'entrée des projets de recherche mentionnait la possibilité de s'opposer à l'inclusion dans une analyse des pratiques de soin anonymisée et rétrospective. La fiche de déclaration «Valeur prédictive du dosage de la tryptase peropératoire» est inscrite au registre CIL/AP-HM sous le numéro : 2017-24.

## 3 Résultats

Parmi 1874 patients analysés, 1418 ont été exclus parce qu'un seul dosage de tryptase a été réalisé, 134 patients étaient mineurs et 220 n'ont pas eu d'anesthésie. Au total, 102 patients ont été inclus dans l'étude (Figure1).

Figure 1 Flow Chart



	Anaphylaxie	Non anaphylaxie	Total	Degré de significativité p
<b>Sexe masculin n (%)</b>	24 (24%)	17 (17%)	41 (40%)	0,66
<b>Age moyen (min-max)</b>	52 (20-82)	54 (17- 88)	53 (17 – 88)	0,48
<b>Atopie n (%)</b>	21 (21%)	19 (19%)	40 (39%)	0,58
<b>Symptômes cutanés n (%)</b>	42 (41%)	10(10%)	52 (51%)	8.10 <sup>-8</sup>
<b>Symptômes digestifs n (%)</b>	2 (2%)	2 (2%)	4 (4%)	1
<b>Symptômes respiratoires n (%)</b>	27 (27%)	9 (9%)	36 (35%)	0,006
<b>Symptômes cardiovasculaires n (%)</b>	50 (49%)	27 (26%)	77 (76%)	0,001
<b>ASA 1 n (%)</b>	14 (14%)	12 (12%)	26 (26%)	0,8
<b>ASA 2 n (%)</b>	25 (25%)	12 (12%)	37 (36%)	0,07
<b>ASA 3 n (%)</b>	18 (18%)	19 (19%)	37 (36%)	0,26
<b>ASA 4 n (%)</b>	0 (0%)	2 (2%)	2 (2%)	0,19
<b>Score de Charlson moyen</b>	2,5	3,1	2,8	0,17
<b>Ig E positives n (%)</b>	27 (26%)	8 (8%)	35 (34%)	0,007

Tableau 2 Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques

### 3.1 Caractéristiques des patients

L'âge des patients variait de 17 à 88 ans, avec un âge moyen de 53 ans et 41 (40%) patients de sexe masculin. Quarante patients (39%) avaient un terrain atopique, 66 (65%) des symptômes respiratoires, 52 (51%) des symptômes cutanés, 77 (76%) des symptômes cardiovasculaires et 4 (3,9%) des symptômes digestifs. (Tableau 2). La figure 2 représente les événements survenus selon le type de chirurgie.

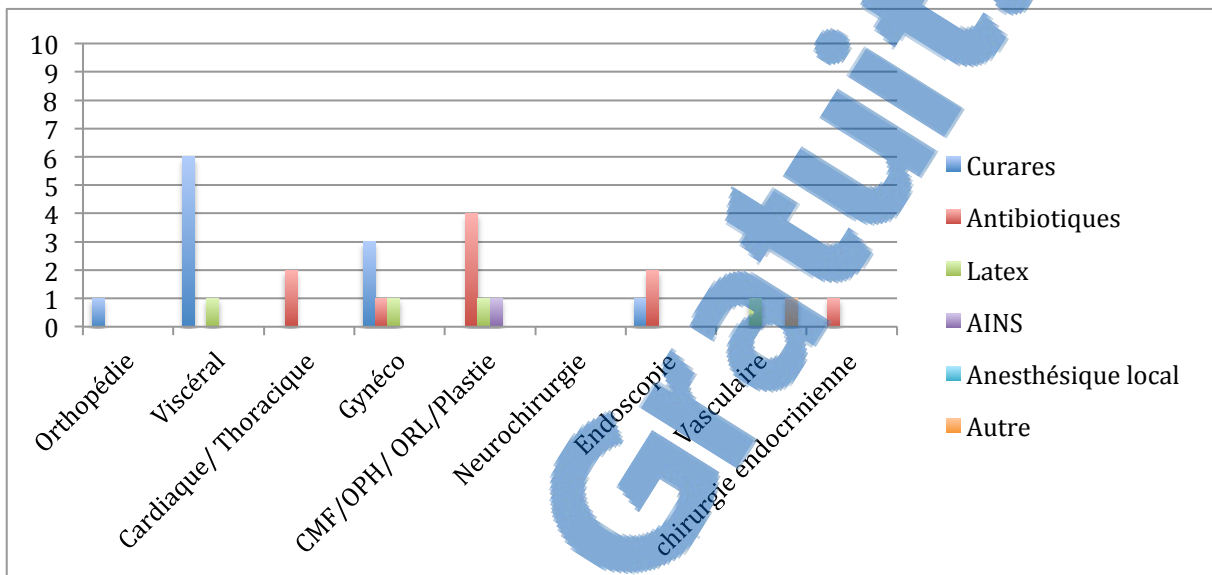


Figure 2 Molécules impliquées selon le type de chirurgie.

### 3.2 Résultats valeur prédictive positive

Nous avons établi chez 57 (56%) patients un diagnostic positif d'anaphylaxie selon les critères de l'EAACI, alors que 45 (44%) patients ne remplissaient pas ces critères, parmi lesquels 4 chocs hypovolémiques, 1 choc cardiogénique, 2 chocs septiques, 1 bronchospasme d'origine asthmatique. Chacun de ces chocs a été confirmé rétrospectivement.

- Avec un seuil de  $1,35 \times$  taux basal selon Borer-Reinhold *et al.* <sup>(9)</sup>, on obtenait une VPP à 0,82. Les valeur prédictive négative (VPN), sensibilité et spécificité étaient respectivement de 0,80, 0,88 et 0,72 avec un indice de Youden de 0,6.

- Avec un seuil de  $1,20 \times \text{taux basal} + 2 \mu\text{g/L}$  selon Valent *et al.* <sup>(5)</sup>, la VPP obtenue était de 0,72. Les VPN, sensibilité et spécificité étaient respectivement de 0,83, 0,93, et 0,49 avec un indice de Youden de 0,42.

	VPP	VPN	Se	Sp
$\Delta \geq 20\% + 2$	0,82	0,80	0,88	0,72
$\Delta \geq 35\%$	0,72	0,83	0,93	0,49

Tableau 3 VPP,VPN, Se, Sp selon les différents seuils

### 3.3 Résultats des prélèvements de tryptase

Sur les 102 patients avec suspicion d'anaphylaxie peropératoire, 101 dosages de tryptase au « pic » et 85 dosages de tryptase basale avaient été réalisés. Pour 10 cas, malgré l'absence d'un prélèvement basal correct, nous avons eu une valeur, trop précoce par rapport au pic ou tardive mais à moins de 24h de l'événement clinique, qui a permis néanmoins d'interpréter la valeur de tryptase au pic en identifiant une augmentation transitoire. Au final, 95/102 prélèvements étaient interprétables. Le tableau 4 décrit la répartition des prélèvements de tryptase dans les diagnostics rectifiés *a posteriori* comme étant d'étiologie non anaphylactique.

	$\Delta$ tryptase > 35%	$\Delta$ tryptase < 35%	$\Delta$ tryptase > 20% +2	$\Delta$ tryptase < 20% +2	tryptase ininterprétable
choc hémorragique	1	2	0	3	1
choc septique	1	1	0	2	0
choc cardiogénique	0	1	0	1	0
asthme	0	0	0	0	1

Tableau 4 Taux de tryptase des diagnostics d'étiologie non anaphylactique réalisés *a posteriori*

### 3.4 Molécules impliquées

Parmi l'ensemble des produits suspectés, les plus fréquemment retrouvés étaient les hypnotiques (77%), les morphiniques et autres antalgiques (68%), les curares (47%), les antibiotiques (34%), le latex (15%), les autres produits (13%), les anesthésiques locaux (9%) et les AINS (3%) (Tableau 4).



<b>produits</b>	<b>n (%)</b>
<b>curares</b>	48 (47%)
succinylcholine	26(26%)
cisatracurium	17(17%)
atracurium	3(3%)
rocuronium	2(2%)
<b>antibiotiques/antiviraux</b>	35(34%)
céphalosporines	18(18%)
pénicillines	12(12%)
tazocilline	1(1%)
aciclovir	1(1%)
métronidazole	1(1%)
vancomycine	1(1%)
carbapénèmes	1(1%)
<b>latex</b>	15(15%)
<b>AINS</b>	3(3%)
<b>hypnotiques</b>	78(77%)
propofol	60(59%)
ketamine	9(9%)
midazolam	7(7%)
étomidate	7(7%)
pentotal	1(1%)
<b>morphiniques + autres antalgiques</b>	69(67%)
sufentanil	43(42%)
remifentanil	22(22%)
paracétamol	6(6%)
tramadol	4(4%)
nalbuphine	1(1%)
<b>anesthésique local</b>	9(9%)
naroïne	2(2%)
ropivacaïne	1(1%)
lidocaïne	6(6%)
<b>autres</b>	13(13%)
produits de contraste	3(3%)
antiseptiques	2(2%)
gelofusine	2(2%)
ciment	1(1%)
colorants	1(1%)
catapressan	1(1%)
oxytocine	1(1%)
protamine	1(1%)
acide tranexamique	1(1%)

Tableau 5 Produits suspectés

Quarante-cinq patients ont eu une consultation allergologique, parmi lesquels 5 ont eu un diagnostic d'anaphylaxie réfuté, 12 nécessitaient des investigations supplémentaires non réalisées et 28 pour lesquels la molécule responsable de la réaction allergique a été identifiée : 10 (36%) curares, 9 (32%) antibiotiques, 5 (18%) latex, 2 (7%) gélofusine et 1 (4%) antiémétique, le dropéridol. Les Figures 3 et 4 représentent les produits initialement suspectés puis écartés après identification grâce aux consultations allergologiques. Chez les patients pour lesquels l'agent causal a été identifié, il y avait : 8 (30%) succinylcholine 7 (26%) pénicillines, 5 (15%) latex, 2 (7%) céphalosporines, 2 (7%) gélofusine, 1 (4%) rocuronium, 1 (4%) cisatracurium et 1 (4%) dropéridol (Figure 5).

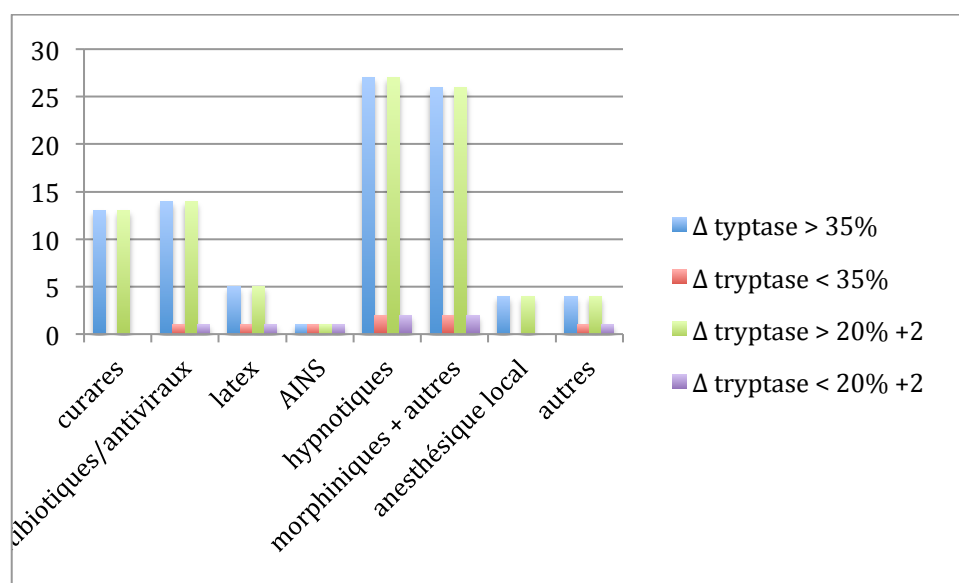


Figure 3 Molécules initialement suspectées pour les 28 patients pour lesquels l'agent causal a été identifié

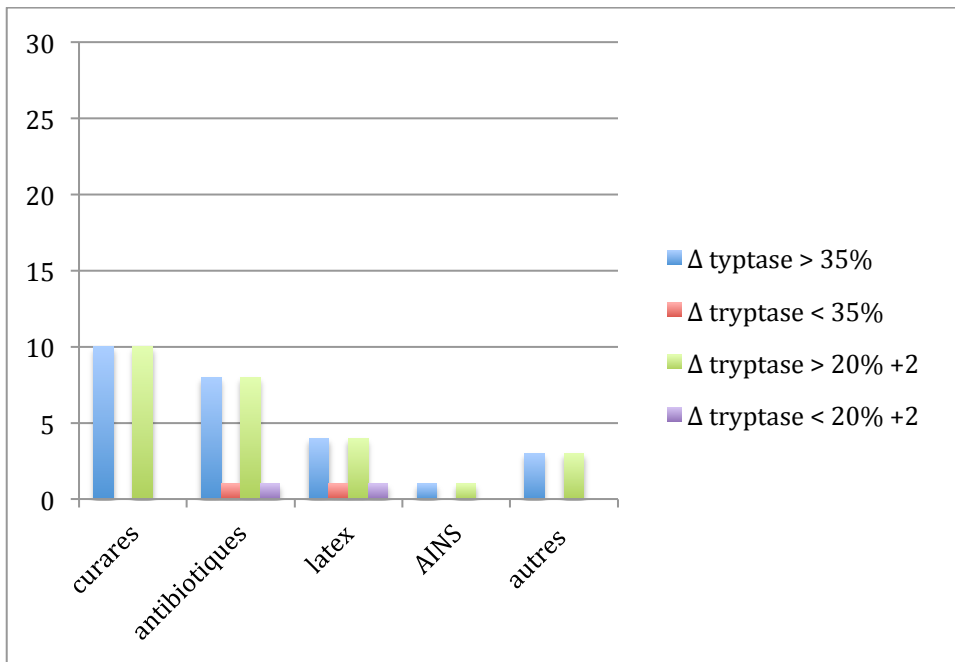


Figure 4 molécules identifiées

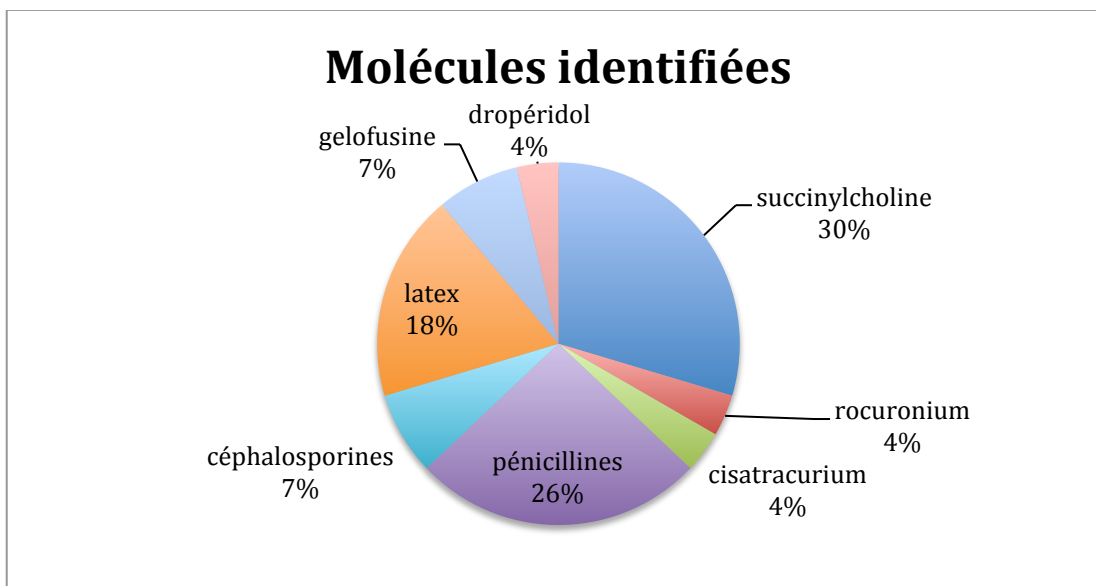


Figure 5 Molécules identifiées

### 3.5 Association tryptase et sévérité

Seuil de 120% +2

On a retrouvé :

- au stade 1 : pour 9 observations, 2 (22%) ont été confirmées par dosage de la tryptase et 7 (78%) non confirmées,
- au stade 2 : pour 12 observations, 9 (75%) ont été confirmées, 3 (25%) non confirmées,
- au stade 3 : pour 44 observations 38 (86%) ont été confirmées, 4 (9%) non confirmées, 2 (5%) non interprétables,
- au stade 4 : pour 10 observations, 7 (70%) confirmées, 3 (30%) non confirmées,

Seuil de 135%,

on a observé

- au stade 1 : pour 9 observations, 3 (33%) ont été confirmées par dosage de la tryptase, 6 (64%) non confirmées,
- au stade 2 pour 12 observations: 11 (92%) ont été confirmées, 1 (8%) non confirmée,
- au stade 3 pour 44 observations : 39 (89%) ont été confirmées, 3 (7%) non confirmées, 2 (4%) non interprétables,
- au stade 4 pour 10 observations : 7 (70%) ont été confirmées, 3 (30%) non confirmées (Figure 6).

Aucune différence statistiquement significative n'était observée entre les stades 1 et 2 ( $p=0,22$ ), 2 et 3 ( $p=0,09$ ), 3 et 4 ( $p=0,87$ ), 2 et 4 ( $p=0,18$ ) contrairement aux stades 1 et 4 ( $p=0,03$ ) et 1 et 3 ( $p=0,009$ ).

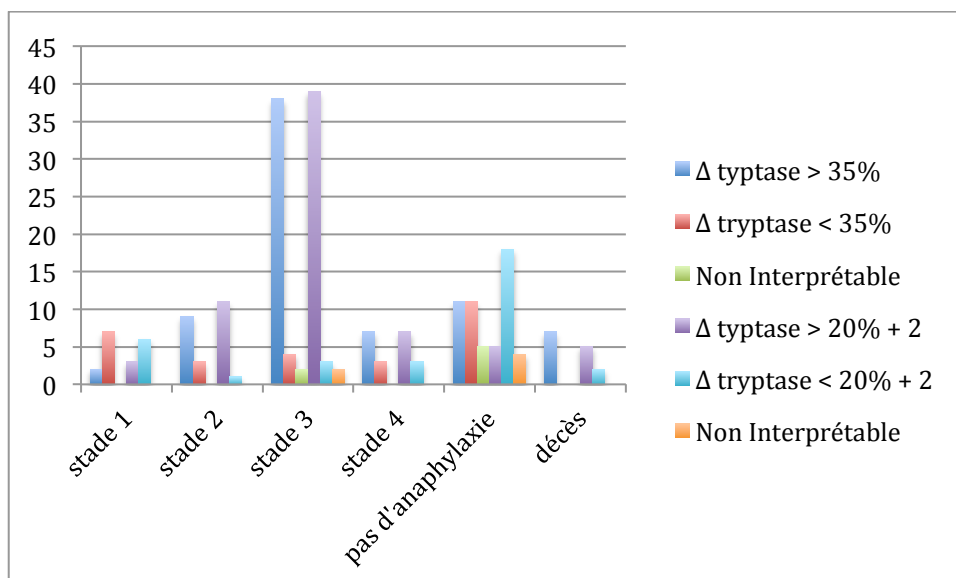


Figure 6 Résultats des valeurs de tryptase selon le stade de gravité

## 4 Discussion

Dans cette étude rétrospective, les patients ayant eu un choc anaphylactique étaient préférentiellement des femmes, avec un âge moyen de 52 ans sans terrain atopique préalable, contrairement à l'étude de Mirone *et al.* <sup>(10)</sup>. La présence de co-morbidités, évaluées par le score ASA et le score de Charlson, n'était pas liée à la survenue d'anaphylaxie <sup>(11)(12)</sup>. L'analyse de la présentation clinique montre que les symptômes respiratoires, cardiovasculaires et cutanés étaient associés de manière significative à la survenue d'une réaction anaphylactique, de manière similaire à deux études préalables <sup>(13)(14)</sup>.

Le diagnostic d'anaphylaxie en anesthésie reste difficile, reposant principalement sur des critères cliniques <sup>(6)(4)</sup> qui sont peu spécifiques au cours d'une intervention chirurgicale. Les centres d'allergo-anesthésie sont rares, ce qui engendre une difficulté d'accès à ce type de consultation notamment pour les patients nécessitant une geste chirurgical urgent. De plus, les tests biologiques sont peu utiles en pratique en raison d'une faible sensibilité des immunoglobulines E spécifiques et d'un test d'activation des basophiles seulement disponible pour un nombre limité d'établissements et de molécules. Le test de provocation, qui s'inscrit en deuxième ligne de la démarche diagnostique, représente la technique de référence en matière d'anaphylaxie mais est peu souvent réalisé en pratique (8,8% dans notre étude). Une des explications serait le risque d'exposition du patient à la survenue d'un nouveau choc

anaphylactique nécessitant un hôpital de jour à proximité d'un service de réanimation. Dans ce contexte, le dosage de la tryptase constitue une aide au diagnostic de dégranulation mastocytaire, la consultation d'allergo-anesthésie orientant secondairement sur une réaction allergique de type Ig E médiée ou non. Une étude de Brown *et al.* <sup>(15)</sup> retrouvait une sensibilité de 0,73 et une spécificité de 0,91 avec un décalage entre le pic et le taux basal à 2 µg/L. Nos résultats sont similaires à ceux de Krishna *et al.* <sup>(16)</sup>, qui, dans une étude rétrospective, obtenaient une VPP de 86% avec un seuil de 120% + 2 µg/L. Malinovsky *et al.* <sup>(17)</sup> et Mertes *et al.* <sup>(18)</sup>, obtenaient, avec un décalage de 3 µg/L entre le pic et le taux basal, une VPP de 92% mais avec une sensibilité de 63%.

Le manque de moyen diagnostique fiable et disponible à large échelle est problématique, car les critères cliniques définis par l'EAACI, utilisés dans notre étude, excluent le diagnostic d'anaphylaxie si les signes cardiovasculaires sont isolés et qu'aucun antécédent vis à vis du produit n'est retrouvé pour le patient. Or, les signes cutanés sont très difficiles à objectiver dans de nombreux types de chirurgie, les champs stériles recouvrant tout ou partie de la surface cutanée.

Par ailleurs, le risque de faux positifs est inhérent à tout test diagnostique. L'élévation de tryptase sérique totale n'est pas spécifique d'anaphylaxie : mastocytose systémique <sup>(19)</sup>, syndromes myélodysplasiques, leucémies myéloïdes etc..., où le décalage entre valeur basale et valeur au pic <sup>(20)</sup> permettra de différencier les deux pathologies. D'autre part deux études, mesurant le taux de tryptase sérique totale post mortem révélaient des taux élevés dans les syndromes coronariens aigus, les chocs hémorragiques, le sepsis <sup>(21)(22)</sup>, suggérant un risque de faux positifs lié à ces pathologies représentant un diagnostic différentiel d'anaphylaxie fatale. Dans notre étude, les patients pour lesquels ces pathologies ont été diagnostiquées n'avaient aucun faux positif au seuil de 120%+2 µg/L pour les chocs cardiogénique, hémorragiques et septiques, mais deux faux positifs au seuil de 135% pour les chocs hémorragiques et septiques (Tableau 4). Concernant le risque de faux négatifs, Mertes *et al.* <sup>(23)</sup> retrouvaient une tryptase sérique totale élevée au pic avec un taux de 25 µg/L pour 68% des réactions IgE médiées.

Il est à noter la difficulté d'obtenir une identification des molécules induisant une anaphylaxie. Dans une étude antérieure, Gurrieri *et al.* <sup>(24)</sup> ont identifié 53% des facteurs déclenchants. Nous avons trouvé 28 (62%) produits au cours des 45 consultations

allerologiques réalisées parmi lesquels les curares (36%), les antibiotiques (32%) puis le latex (18%). Ces résultats sont en concordance avec des études antérieures <sup>(18) (25) (26) (27)</sup>. Cependant, les antibiotiques tendent à augmenter en fréquence dans certaines études, avec une fréquence plus élevée que les curares <sup>(28) (29) (30) (24)</sup>.

Avec une fréquence de 30%, la succinylcholine était l'agent le plus à risque d'anaphylaxie, suivi par le cisatracurium (4%) et le rocuronium (4%), ce qui est en ligne avec l'étude de Dong *et al.* <sup>(14)</sup>. Le rocuronium a classiquement une fréquence plus élevée <sup>(29)(18)(31)</sup>. Cela pourrait être en partie expliqué par l'augmentation de l'utilisation du rocuronium depuis la commercialisation de son antagoniste, le sugammadex. En effet, Cho *et al.* <sup>(31)</sup> décrivaient, dans une étude multicentrique, une utilisation du rocuronium multipliée par 3 et une incidence d'anaphylaxie multipliée par 1,4 sur une période de 9 ans. Ce résultat n'est pas retrouvé dans une étude réalisée en France <sup>(32)</sup>. Le cisatracurium était peu ou pas utilisé dans ces études, probablement à cause de sa durée d'action estimée aux environs de 90 minutes contre 60 minutes pour les autres curares <sup>(33)</sup>. Aucun cas impliquant le vécuronium n'a été décrit dans notre étude, ce dernier étant peu utilisé en France <sup>(33)(32)</sup>.

A propos des produits suspectés, les hypnotiques et les opioïdes étaient plus fréquemment cités que les curares et les antibiotiques. Ceci diffère des études de Mertes *et al.* <sup>(18)</sup> et Kemp *et al.* <sup>(34)</sup>. En fait, nous avons considéré comme suspects tous les agents utilisés avant l'apparition des signes cliniques. Dans ces deux études en revanche, les produits étaient considérés comme probables facteurs déclenchants en fonction de la chronologie administration du produit/survenue des symptômes. Cette différence est d'ailleurs soulignée dans les Figures 3 et 4 montrant qu'aucun des hypnotiques ou morphiniques suspectés n'est confirmé comme facteur déclenchant. De plus, plusieurs hypnotiques pouvaient être utilisés et donc suspectés pour la même anesthésie.

Une corrélation entre le taux de tryptase et le stade de sévérité était uniquement retrouvée entre les stades 1 et 4 et les stades 1 et 3 selon nos résultats. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les autres stades, probablement du fait d'un manque de puissance. Laroche *et al.* <sup>(35)</sup>, pour des raisons similaires, ne montraient pas d'association entre les deux variables. Récemment, une étude regroupant 2053 cas de réactions anaphylactiques <sup>(36)</sup> retrouvaient une faible corrélation entre les taux de tryptase au pic et les stades de sévérité. Enfin, avec un taux de décès à 6,9%, nos résultats concordent avec la littérature <sup>(37) (2) (1) (38)</sup>.

Notre étude présente plusieurs limites. Elle est rétrospective et ne concerne que la ville de Marseille. De plus, il aurait sans doute été judicieux de recenser le nombre d'anesthésies des différents patients et leur corrélation avec survenue d'anaphylaxie. Cependant, notre étude a été réalisée sur plusieurs sites avec des pratiques variables, elle s'ajoute au faible nombre d'études sur ce sujet, et avec une VPP de 82% conforte le choix d'un seuil de  $120\% + 2 \mu\text{g/L}$  comme recommandé par le consensus international<sup>5</sup>. Ainsi la SFAR, dans ses recommandations antérieures à celui-ci, ne considère qu'une valeur du pic de tryptase supérieure à  $25 \mu\text{g/L}$  comme évocatrice d'anaphylaxie et recommande toujours le dosage de l'histamine malgré sa cinétique très rapide et les difficultés d'obtenir un dosage au pic qui en découlent .

En conclusion, il est donc essentiel d'améliorer la diffusion des règles de prélèvement et d'interprétation de la tryptase : prélèvement au pic entre 30 min et 2h après le début des symptômes, prélèvement basal 24h après la résolution des symptômes évocateurs d'anaphylaxie, dégranulation mastocytaire confirmée si  $\text{aigu} > \text{basale} \times 120\% + 2 \mu\text{g/L}$ , consultation spécialisée d'allergologie 4 à 6 semaines après la réaction pour tout patient suspect et quel que soit le résultat des dosages de tryptase.



## 5 Bibliographie

1. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):442–53.
2. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Nov;115(5):341–84.
3. Mertes PM, Volcheck GW, Garvey LH, Takazawa T, Platt PR, Guttormsen AB, et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Médicale*. 2016 Sep;45(9):758–67.
4. Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015 Dec;8(1):1–16.
5. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, Criteria and Global Classification of Mast Cell Disorders with Special Reference to Mast Cell Activation Syndromes: A Consensus Proposal. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(3):215–25.
6. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1026–45.
7. Société française d’anesthésie et réanimation (Sfar), Société française d’allergologie (SFA). Prévention du risque allergique peranesthésique. Texte court. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2011 Mar;30(3):212–22.
8. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet Lond Engl*. 1977 Feb 26;1(8009):466–9.
9. Borer-Reinhold M, Haeberli G, Bitzenhofer M, Jandus P, Hausmann O, Fricker M, et al. An increase in serum tryptase even below 11.4 ng/mL may indicate a mast cell-mediated hypersensitivity reaction: a prospective study in Hymenoptera venom allergic patients. *Clin Exp Allergy*. 2011 Dec;41(12):1777–83.
10. Mirone C, Preziosi D, Mascheri A, Micarelli G, Farioli L, Balossi LG, et al. Identification of risk factors of severe hypersensitivity reactions in general anaesthesia. *Clin Mol Allergy* [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Sep 7];13(1). Available from: <http://clinicalmolecularallergy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12948-015-0017-9>
11. Saager L, Turan A, Egan C, Mascha EJ, Kurz A, Bauer M, et al. Incidence of Intraoperative Hypersensitivity Reactions: A Registry Analysis. *Anesthesiology*. 2015 Mar;122(3):551–9.
12. Freundlich RE, Duggal NM, Housey M, Tremper TT, Engoren MC, Kheterpal S. Intraoperative medications associated with hemodynamically significant anaphylaxis. *J Clin Anesth*. 2016 Dec;35:415–23.
13. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;128(2):366–73.
14. Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, Hasdenteufel F, Malinovsky JM, GERAP. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005–2007). *Minerva Anesthesiol*. 2012 Aug;78(8):868–78.
15. Brown SG, Blackman KE, Heddle RJ. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australas*. 2004 Apr;16(2):120–4.
16. Krishna MT, York M, Chin T, Gnanakumaran G, Heslegrave J, Derbridge C, et al. Multi-centre retrospective analysis of anaphylaxis during general anaesthesia in the United Kingdom: aetiology and diagnostic performance of acute serum tryptase: Anaphylaxis during

general anaesthesia. *Clin Exp Immunol*. 2014 Nov;178(2):399–404.

17. Malinovsky J-M, Decagny S, WESSEL F, Guilloux L, Mertes PM. Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Feb;52(2):175–81.
18. Mertes PM, Laxenaire M-C, Alla F, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology*. 2003 Sep;99(3):536–45.
19. Schwartz LB. Diagnostic Value of Tryptase in Anaphylaxis and Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006 Aug;26(3):451–63.
20. Sprung J, Weingarten TN, Schwartz LB. Presence or absence of elevated acute total serum tryptase by itself is not a definitive marker for an allergic reaction. *Anesthesiology*. 2015 Mar;122(3):713–4.
21. Mayer DE, Krauskopf A, Hemmer W, Moritz K, Jarisch R, Reiter C. Usefulness of post mortem determination of serum tryptase, histamine and diamine oxidase in the diagnosis of fatal anaphylaxis. *Forensic Sci Int*. 2011 Oct;212(1–3):96–101.
22. McLean-Tooke A, Goulding M, Bundell C, White J, Hollingsworth P. Postmortem serum tryptase levels in anaphylactic and non-anaphylactic deaths. *J Clin Pathol*. 2014 Feb;67(2):134–8.
23. Renz CL, Laroche D, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Thisted R, et al. Tryptase levels are not increased during vancomycin-induced anaphylactoid reactions. *Anesthesiology*. 1998 Sep;89(3):620–5.
24. Gurrieri C, Weingarten TN, Martin DP, Babovic N, Narr BJ, Sprung J, et al. Allergic Reactions During Anesthesia at a Large United States Referral Center. *Anesth Analg*. 2011 Nov;113(5):1202–12.
25. Mertes P-M, Laxenaire M-C. Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique (Janvier 2001–Décembre 2002). *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2004 Dec;23(12):1133–43.
26. 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 May;102(5):897–903.
27. Reddy JI, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, Hannam JA, Fitzharris P, Mitchell SJ. Anaphylaxis Is More Common with Rocuronium and Succinylcholine than with Atracurium. *Anesthesiology*. 2015 Jan;122(1):39–45.
28. Baretto RL, Beck S, Heslegrave J, Melchior C, Mohamed O, Ekbote A, et al. Validation of international consensus equation for acute serum total tryptase in mast cell activation: A perioperative perspective. *Allergy [Internet]*. 2017 Jul 12 [cited 2017 Aug 19]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/all.13226>
29. Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, Blasco A, Fernández E, Cañada P, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(5):350–6.
30. Meng J, Rotiroti G, Burdett E, Lukawska JJ. Anaphylaxis during general anaesthesia: experience from a drug allergy centre in the UK. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017 Mar;61(3):281–9.
31. Cho YJ, Ju JW, Sim H, Lee J-H, Hong DM, Kim TK, et al. Intraoperative anaphylaxis to neuromuscular blocking agents: the incidence over 9 years at two tertiary hospitals in South Korea. *Eur J Anaesthesiol*. 2016 May;33(5):368–78.
32. Beny K, Piriou V, Dussart C, Hénaine R, Aulagner G, Armoiry X. Impact du sugammadex sur les consommations de curares: étude pharmaco-épidémiologique multicentrique dans les centres hospitalo-universitaires et hôpitaux d'instructions des armées français. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2013 Dec;32(12):838–43.

33. Duvaldestin P, Cunin P, Plaud B, Maison P. Enquête de pratique sur l'utilisation en France des curares chez l'adulte en anesthésie. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2008 Jun;27(6):483–9.
34. Kemp HI, Cook TM, Thomas M, Harper NJN. UK anaesthetists' perspectives and experiences of severe perioperative anaphylaxis: NAP6 baseline survey†. *BJA Br J Anaesth*. 2017 Jul;119(1):132–9.
35. Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinovsky J-M, Mertes PM. Diagnostic Value of Histamine and Tryptase Concentrations in Severe Anaphylaxis with Shock or Cardiac Arrest during Anesthesia: *Anesthesiology*. 2014 Aug;121(2):272–9.
36. Egner W, Sargur R, Shrimpton A, York M, Green K. A 17-year experience in perioperative anaphylaxis 1998-2015: harmonizing optimal detection of mast cell mediator release. *Clin Exp Allergy*. 2016 Nov;46(11):1465–73.
37. Lieberman P, Kemp S, Oppenheimer J, Lang D, Bernstein I, Nicklas R, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Mar;115(3):S483–523.
38. Membership of the Working Party, Harper NJN, Dixon T, Dugué P, Edgar DM, Fay A, et al. Suspected Anaphylactic Reactions Associated with Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2009 Feb;64(2):199–211.
39. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest*. 1989 May 1;83(5):1551–5.

## Résumé

### Introduction:

Dans un contexte où le diagnostic d'anaphylaxie peropératoire peut être complexe, le dosage de la tryptase sérique totale constitue une aide diagnostique. Un consensus est établi sur la réalisation des prélèvements et l'interprétation de la tryptase mais reste peu appliqué en pratique. L'objectif était de déterminer la valeur prédictive positive (VPP) du dosage de la tryptase pour le diagnostic d'anaphylaxie peropératoire chez l'adulte.

### Patient et méthodes

Les patients âgés de 18 ans et plus, suspects de choc anaphylactique en peropératoire ont été inclus entre 2011 et 2017. Le diagnostic d'anaphylaxie était basé sur des critères cliniques. Les VPP, valeur prédictive négative (VPN), sensibilité et spécificité ont été calculées pour la tryptase aux seuils de  $120+2\mu\text{g/L}$  et 135%.

### Résultats

Avec 102 patients inclus, on obtenait des VPP de 82% et 72%, des VPN de 80% et 83%, des sensibilités de 88% et 93%, des spécificités de 72% et 49% respectivement aux seuils de  $120+2\mu\text{g/L}$  et 135%. Les molécules responsables étaient les curares (36%), les antibiotiques (32%), le latex (18%), la gelofusine (7%), les antiémétiques (4%). Parmi les curares, il y avait la succinylcholine (30%), le cisatracurium (4%), le rocuronium (4%). Une corrélation était retrouvée entre le pic de tryptase et la sévérité pour les stades 1 et 4 ( $p=0,03$ ) et 1 et 3 ( $p=0,009$ ).

### Discussion

Avec un VPP de 82%, notre étude conforte le choix d'un seuil de  $120+2\mu\text{g/L}$  pour l'interprétation du taux de tryptase il est donc essentiel d'améliorer la diffusion des règles de prélèvement et d'interprétation de la tryptase basale et la nécessité d'une consultation spécialisée d'allergologie 4 à 6 semaines après la réaction pour tout patient suspect et quel que soit le résultat des dosages de tryptase.

## Serment d'Hippocrate

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

## Remerciements

Aux Professeurs et Docteur m'ayant fait l'honneur d'être membres du Jury de ma Thèse :

Au Professeur Marc LEONE : merci beaucoup, tout d'abord pour m'avoir aidé dans mon travail de thèse mais aussi car j'ai eu la chance, au cours de mon internat, de faire mon stage de réanimation dans votre service où vous m'avez transmis une partie de votre savoir.

Au Professeur Jean Louis Mège : merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Au Professeur Martine Reynaud Gaubert : merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Au Docteur Joana Vitte : ce fut long, et ça a mis ta patience à rude épreuve mais merci de m'avoir aidé et corrigé en gardant toujours ton calme.

A ma mère : quelques mots ne suffisent pas pour te remercier, je te dois tellement...

A mon père : merci de m'avoir toujours soutenu et d'avoir toujours cru en moi.

A ma soeur : car même si je t'ai martyrisée tout au long de ta jeunesse, tu es toujours là pour me soutenir et pour m'aider, j'espère pouvoir faire pour toi le quart de ce que tu as déjà fait pour moi.

A ma tante, mon oncle, mes cousins Romain, Fabien et Gilles : merci beaucoup, j'espère qu'on restera aussi liés que nous l'avons été jusqu'à présent.

A Kevin : mon meilleur ami, colocataire, frère adoptif mais aussi majordome, chauffeur, mécanicien, électricien, plombier, conseiller matrimonial et surtout guide spirituel.

A Antò : mon ami d'enfance, à qui j'ai jadis troqué une ficelle contre un vélo, pour toutes ces années d'amitié, de joie et de comédie, mais aussi pour avoir été le seul avec mon père, à croire en moi lorsque je me suis orienté vers des études de médecine, merci.

A Laurent Gallucci (oui je précise Gallucci parce que Laurent c'est moi), merci pour ton aide et tes conseils aussi bien de la P2 à la D4 que pendant l'internat, pour avoir été un super directeur de mémoire, mais aussi et surtout pour ta joie et ton humour, parfois décalé, je dois bien le concéder...

A Marie : merci d'avoir répondu à toutes ces questions pendant l'externat et donné tous ces conseils de cardiologie pendant l'internat sans avoir jamais rallé une seule fois (ceci n'est pas ironique).

A ma première promo : Mathilde, Celine, Jean Fran, Pascal, Nico merci pour tout. Bon d'accord j'me suis pas foulé sur ce coup là, mais vous savez ce que c'est d'écrire des remerciements pour une thèse, on peut parfois manquer d'inspiration.

A Jean Chri, Nico, Francescu, Alex, Jean Jé, Jean Paul, les jumelles et Jean René : parce qu'on ne rentrera pas tard ce soir.

A ma seconde promo Anne-So, Audrey, Francesca, Antoine, Jacques Philippe : je pense plutôt que c'est vous qui devriez me remercier car mon sérieux, ma sagesse et ma maturité ont été un modèle que vous avez suivi au cours de vos études et qui continueront à vous inspirer tout au long de votre vie (sérieusement j'y ai presque cru en le relisant).

A Jeff, Marco, Pierre, Jeff, Georges, Alexis, Mathieu, José, Philippe, Romain : merci pour les barbecues, apéros et soirées....oui messieurs il faut bien le reconnaître, on ne se fréquente que dans ces contextes là !

A Jean Luc, Roland et antho : oui je peux faire des certificats d'arrêt maladie mais non la cuite de la veille n'est pas un motif recevable.

A mes anciens co-internes : Luca, Chloe, Victoria, Alizé, Guillaume, Thibaut, Vanessa, Solène, Laura, Anaïs, Romain, Aurélie, Benjamin, Olivier, Coline, Jérôme, Jordan : merci pour m'avoir épaulé lorsque j'étais en difficulté et aussi pour les soirées post journée de travail bien arrosées.