

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE 2023

N° d'ordre 44

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention : D.E.S. Anesthésie et Réanimation

Par

RICHERT Vincent François Georges

Né le 03/05/1992 à Suresnes (92)

Étude phénotypique des réactions d'hypersensibilité
immédiates péri-opératoires avec dosage de tryptase sérique
au pic

Président du jury : Professeur Paul-Michel MERTES

Directeur de thèse : Docteur Charles-Ambroise TACQUARD



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition SEPTEMBRE 2022
Année universitaire 2022-2023

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Premier Vice Doyen de la Faculté** M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires :** (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique
DOLLFUS Hélène Génétique clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS ^o	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie

NOM de l'enseignant	CS*	Services enseignés au sein de / Localisation	Nom officiel de Conseil National des Universités
DR. ANNE HUBERT	CS*	- Filière de biologie - Institut d'ultrastructure de la biologie / FTR (UL) et FUSM	14.21 - Biologie (secteur de biologie)
DR. OLIVIER MARGA		- Filière de biologie - Laboratoire de Biologie Cellulaire de la faculté de médecine	14.21 - Biologie (secteur de biologie) / système de santé Secteur de biologie (biologie)
DR. GILBERT D'ARNAUD		- Filière de biologie en médecine, biotechnologie, nutrition, biotechnologie Biotechnologie (FUSM) - Service de Biologie Cellulaire et de Biochimie	14.21 - Biotechnologie
DR. THOMAS DE GOSSEL, Dr. M. L.		- Filière de biologie - Institut d'ultrastructure de la biologie et de biochimie	14.21 - Biologie (secteur de biologie) (FUSM)
DR. J. SING		- Filière de biologie de la santé - Service de Physiologie et d'exploration fonctionnelle (FUSM)	14.21 - Physiologie (secteur de biologie)
DR. THOMAS DE GOSSEL		- Filière de biologie - Service de Physiologie - Biologie de la Santé - Service de Physiologie Cellulaire et Moléculaire de la faculté de médecine	14.21 - Physiologie (secteur de biologie)
DR. YVES MARIOT		- Filière de biologie - Service de Biologie Cellulaire et Biochimie (FUSM) (FUSM)	14.21 - Biologie (secteur de biologie) (FUSM) et de la recherche (FUSM) (FUSM)
DR. J. L. GUYOT		- Filière de biologie - Laboratoire d'immunologie clinique - Histologie (FUSM)	14.21 - Histologie - Immunologie Secteur de biologie (biologie)
DR. THOMAS DE GOSSEL, Dr. M. L.		- Filière de biologie - Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire	14.21 - Biologie (secteur de biologie) (FUSM) (FUSM)
DR. GILBERT D'ARNAUD, DR. ANNE HUBERT, DR. OLIVIER MARGA, DR. J. SING		- Filière de biologie - Service de Physiologie et d'exploration fonctionnelle (FUSM) - Filière de biologie de la santé - Service de Physiologie Cellulaire et Moléculaire de la faculté de médecine	14.21 - Médecine 14.22 - Physiologie (secteur de biologie)

12 - PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (non appartenant)

DR. ANNE HUBERT	Laboratoire d'ultrastructure de la biologie de la vie et de la santé (UL) et Institut d'ultrastructure de la biologie (FUSM)	14.21 - Biologie (secteur de biologie) (FUSM)
-----------------	--	---

13 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (non appartenant)

DR. OLIVIER MARGA	UL - CS*	14.21 - Biologie (secteur de biologie)
DR. THOMAS DE GOSSEL, Dr. M. L.	UL - CS*	14.21 - Biologie (secteur de biologie)
DR. ANNE HUBERT	Laboratoire d'ultrastructure de la biologie de la vie et de la santé (UL) et Institut d'ultrastructure de la biologie (FUSM)	14.21 - Biologie (secteur de biologie) (FUSM)
DR. GILBERT D'ARNAUD	UL - CS*	14.21 - Biologie (secteur de biologie) (FUSM)
DR. THOMAS DE GOSSEL, Dr. M. L.	Laboratoire d'ultrastructure de la biologie de la vie et de la santé (UL) et Institut d'ultrastructure de la biologie (FUSM)	14.21 - Biologie (secteur de biologie) (FUSM)
DR. ANNE HUBERT	Laboratoire d'ultrastructure de la biologie de la vie et de la santé (UL) et Institut d'ultrastructure de la biologie (FUSM)	14.21 - Biologie (secteur de biologie) (FUSM)
DR. THOMAS DE GOSSEL, Dr. M. L.	Laboratoire d'ultrastructure de la biologie de la vie et de la santé (UL) et Institut d'ultrastructure de la biologie (FUSM)	14.21 - Biologie (secteur de biologie) (FUSM)
DR. ANNE HUBERT	Laboratoire d'ultrastructure de la biologie de la vie et de la santé (UL) et Institut d'ultrastructure de la biologie (FUSM)	14.21 - Biologie (secteur de biologie) (FUSM)

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

CC - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr ALI, MOHAMMED
 Dr ALI, SAIED
 Dr ALI, MOHAMMED
 Dr ALI, SAIED
 Dr ALI, SAIED
 Dr ALI, SAIED

CI - MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dr CHAMRE, ABDEL
 Dr CHAMRE, ABDEL

CC - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr SALAH, ABDEL
 Dr CHAMRE, ABDEL
 Dr CHAMRE, ABDEL
 Dr CHAMRE, ABDEL
 Dr CHAMRE, ABDEL

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr MTRIC, Mounir	- Unité de soins d'urgence de pédiatrie - Service de réanimation pédiatrique (généraliste et de soins intensifs cardiaque / 24h)
Dr EL MARRAS, Mounir	- Unité de soins d'urgence chirurgicale et d'orthopédie - Service d'urgence médicale (adulte)
Dr EL MARRAS, Mounir	- Pôle de pharmacie et pharmacologie - Service de pharmacologie clinique / 24h (Hôpital Civil)
Dr SAAD, SAHAR	- Pôle de pédiatrie - Service de soins de suite de longue durée et d'hébergement pédiatrique / 24h (Hôpital Civil)
Dr LAHOUAR, Mounir	- Pôle de spécialités médicales - Ophtalmologie / Hygiène (Hôpital Civil) - Service des maladies infectieuses / 24h (Hôpital Civil)
Dr EL MARRAS, Mounir	- Pôle de soins multiples et soins de suite - Service de soins de suite - 24h (Hôpital Civil)
Dr EL MARRAS, Mounir	- Pôle de spécialités médicales - Ophtalmologie / Hygiène (Hôpital Civil) - 24h
Dr EL MARRAS, Mounir	- Pôle de gynécologie et obstétrique - Service de gynécologie obstétrique / 24h
Dr EL MARRAS, Mounir	- Unité de soins d'urgence - soins de suite / 24h - Unité de soins - Centre de soins de rééducation / 24h (Hôpital Civil)
Dr EL MARRAS, Mounir	- Pôle anesthésie - Service de soins de suite / 24h (Hôpital Civil)
Dr EL MARRAS, Mounir	- Pôle de gynécologie et obstétrique - Service de gynécologie obstétrique / 24h (Hôpital Civil)
Dr EL MARRAS, Mounir	- Unité de soins d'urgence de pédiatrie - Service de soins de suite - 24h (Hôpital Civil)
Dr EL MARRAS, Mounir	- Pôle d'urgence - 24h / 24h - Maladies infectieuses et parasitaires - 24h

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- de 1967 et à la retraite (en 1976) :
 CHATELAIN Henri (Chimie et Médecine Moléculaire)
 MARTEL Jean-Louis (Généraliste et Otolaryngologie et ORL)
- pour 1967-1968 (sur approbation de l'Etat du 12 août 1966) :
 BELLOC Jean-Louis (Service de Pathologie)
 COMTE-VINCENT Jean (Médecine Interne et Maladies Infectieuses)
 GAZDAR Jean-Marie (Physiologie)
 GAZDAR Jean-Marie (Physiologie Cellulaire)
 GIBERT Jean-Marcel (Chirurgie Orthopédique et de l'Enfant)
 MATHIEU-BOUDET Jacques (Chirurgie Générale - Maladies du Rectum)
 MARTEL Jean-Louis (Généraliste et de Traitement de la Tuberculose - Service d'Orthopédie)
- pour 1968-1969 (sur approbation de l'Etat du 12 août 1966) :
 GAZDAR Jean-Marie (Physiologie, endocrinologie)
 COMTE-VINCENT Jean (Médecine Interne et Maladies Infectieuses)
 MATHIEU-BOUDET Jacques (Chirurgie)
- pour 1969-1970 (sur approbation de l'Etat du 12 août 1966) :
 GAZDAR Jean-Marie (Chirurgie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SELLEREAU DR. EL 0000

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

FRANÇOIS RAYMOND	0077-0078
FRANÇOIS RAYMOND	0089-0090
FRANÇOIS RAYMOND	0091-0092
FRANÇOIS RAYMOND	0093-0094
FRANÇOIS RAYMOND	0095-0096
FRANÇOIS RAYMOND	0097-0098
FRANÇOIS RAYMOND	0099-0100

SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

Remerciements

A monsieur le Professeur Paul-Michel Mertes, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Je suis honoré par votre présence en ce jour si singulier, mais également d'avoir pu échanger avec vous lors de moments privilégiés au cours de gardes, sur des sujets aussi bien médicaux que personnels. J'aurais aimé partager une plongée en Corse avec vous !

A monsieur le professeur Olivier Collange, pour avoir accepté de juger ce travail mais également pour votre enseignement apporté durant mon internat, et le partage de l'amour du humus.

A madame la docteure Carine Metz-Favre, d'avoir accepté de prendre part à ce jury bien que nous ne nous connaissions peu. Je suis honoré de bénéficier de votre œil aguerris d'allergologue.

A monsieur le docteur Charles Ambroise Tacquard, pour avoir accepté de diriger ce travail de thèse, et ce dans des conditions incertaines. Tu as su me guider tout au long de cette tâche comme tu sais si bien le faire, avec justesse, franc-parler et dévouement. A ces qualités je n'oublierai pas d'ajouter ton humour. Je suis fier que nos routes se soient croisées, tant sur le plan médical que personnel, et j'espère pouvoir randonner sur quelques chemins avec toi à l'avenir.

A Coralie, je pourrais presque écrire un nouvel ouvrage sur tout ce que tu m'as apporté depuis notre rencontre. Ce qui est sûr c'est que sans toi cette thèse ne porterait probablement pas sur de l'anesthésie, tant tu as su me porter et m'encourager durant ces études longues et difficiles. Ce jour il est aussi pour toi.

Avec toi la vie est belle et colorée, je veux continuer de danser et de réir à tes côtés.

A mes parents, Papa et Maman, Pierre et Pascale, Pierrot et Pascalou. Je ne vous remercierai jamais assez pour la bonne éducation que vous m'avez prodigué, grâce à laquelle j'en suis arrivé là aujourd'hui. Papa, tu es un puits de savoir dans lequel j'ai toujours pu puiser de l'eau. Parfois dur, souvent juste, tu as su me pousser à dépasser mes limites à l'école comme dans le sport tout en sachant trouver les moments pour rigoler et relâcher la pression. Je suis fier de toi.

Maman, tu es également un puits de science mais ce que j'ai toujours admiré chez toi c'est ton ouverture aux autres, au monde. Tu as su me transmettre ton goût pour l'aventure, pour la découverte et si je suis aussi curieux aujourd'hui c'est grâce à toi.

Grâce à vous je n'ai jamais manqué de quoi que ce soit, sans pour autant être un nanti.

Toujours présents quoiqu'il puisse m'arriver, vous êtes un soutien indéfectible.

A mon frère, Sébastien. Si je devais résumer mon enfance je parlerais essentiellement de toi, c'est dire tout le temps qu'on a passé collés l'un à l'autre, tantôt dans les champs à piquer des carottes sur le retour de l'école, tantôt à faire la danse de la pluie sous la gouttière ou encore à taper la balle si souvent. Tu es une personne merveilleuse et j'ai hâte de continuer de te voir t'épanouir dans la vie, tu iras très loin j'en suis convaincu.

A Mes grands-parents, vous avez tous su me rendre heureux et j'aurais aimé que plus soient là aujourd'hui pour me voir devenir docteur. Mais je sais que de là où vous êtes, vous buvez certainement une bonne coupe de champagne et savourez le moment. Mamie on va enfin pouvoir partir en Italie !

A mes amis les plus proches, Chris mon gars sûr, mon 4, tu es un peu comme mon ange gardien sur les terrains comme à la vie. Continuons cette pursuit of happiness ensemble si tu le veux bien.

Aux big calves, Mathieu, Tom, Edrian, Romain. Si ces études ont été aussi drôles c'est largement grâce à vous, des pompes à une main de la BU au mariage de Mathieu j'ai l'impression que le temps a filé. Et j'ai hâte de découvrir les prochaines aventures !

A Parinya, amis de longue date, nous avons passé tant de moments précieux ensemble, des moments qui comptent dans la vie d'un homme comme une première cuite ou d'éternelles remises en question nocturnes.

A Eva, une amitié d'abord tumultueuse puis franche. Tu es inspirante par ta force de caractère, ne change pas d'un poil. Un coucou également au baby-dragon et au father of the dragon !

A Anis, quand je pense à profiter de la vie je pense à toi, et que je pense à humour aussi ! Tu es une des personnes les plus drôles que je connaisse et j'ai hâte de continuer de me fendre la poire avec toi autour de bons ti-punchs.

A Bastoche, tu es une des plus belles découvertes strasbourgeoises et un ami en or, promis un jour je te laisserai me guider en vacances dans un pays où il pleut.

A Quentin, tu es une force de la nature et un ami fidèle, je suis heureux de pouvoir compter sur quelqu'un comme toi. Emmène-moi où tu veux sur ton guidon tant qu'on rigole !

A Pierre, malgré ton exil sur la côte ouest tu resteras mon dentiste traitant à vie, et surtout un bel ami.

A Morgan, on aura connu des hauts et des bas mais dans le fond on se sera toujours aimé, ne change rien ma grande gigue, tu es belle comme tu es, galiléo !

A Mylène, ma plus vieille amie et pas des moindres.

A ma promo strasbourgeoise, Pierre, Ludo, Dorine, Charlotte, Vincent, Eliott, Ugo, Béatrice, Bastien, Juliette, Liopold. Vous avez été de magnifiques camarades toutes ces années et grâce à vous je n'oublierai jamais Strasbourg !

A tous mes chefs qui ont eu la patience de me supporter, ça n'a pas été simple tous les jours j'en ai conscience mais vous avez tous su à votre manière façonner le médecin que je deviens, et je vous en remercie.

A Antoine et ton humour décalé, pour ma viande je la préfère sanguine. A Juliette et sa douceur, tout le monde a besoin d'une green-queen comme toi dans son équipe ! A Julie pour avoir été une maman protectrice dans cette jungle du premier semestre. A Lina et Nassim pour m'avoir fouetté fort parfois, mais m'avoir tant fait rigoler et apprendre souvent. A Gharib pour être un aussi bon médecin tout en gardant une grande humilité. A Mircea pour sa disponibilité et sa bonne humeur. A Xavier pour ces cafés nocturnes tamisés et ces doigts de pied toujours impeccables ! A Pierre, il y aura toujours une place dans ma goude pour toi pour rigoler un coup. A Simon, pour tous ces instants confessions à tenter de sortir la tête de l'eau dans un si vaste océan que sont la médecine et la vie. A l'équipe du T1 pour cette rigueur tout en gardant la bonne humeur.

A toutes les équipes infirmières, AS, ASH avec qui je me suis toujours bien marré et qui ont su m'épauler dans les moments les plus durs, nocturnes bien souvent.

Au SUC qui est une belle famille qui a su m'accueillir pour taper dans le ballon et boire de bonnes bières.

Table des matières

<i>Liste des tables et figures</i>	18
<i>Liste des abréviations</i>	20
I. Introduction	21
A. Définitions.....	21
B. Épidémiologie.....	22
C. Physiopathologie et mécanismes d'activation.....	24
D. Diagnostic.....	26
E. Prise en charge thérapeutique.....	30
F. Problématique.....	31
II. Matériels et méthodes	32
III. Résultats	35
A. Caractéristiques de la population de la cohorte principale.....	35
B. Contexte chirurgical et clinique de la cohorte principale.....	36
C. Caractéristiques biologiques des réactions de la cohorte principale.....	37
D. Résultats du bilan allergologique de la cohorte principale.....	38
E. Étude de sous-groupes.....	41
IV. Discussion	46
V. Conclusion	51
VI. Annexes	53
VII. Références	57

Liste des tables et figures

Liste des tables :

Table 1 : Grades de sévérité clinique des réactions d'hypersensibilité immédiate, d'après la classification de Ring et Messmer, modifiée par Mertes et al.

Table 2 : Prélèvements biologiques à réaliser selon les recommandations pour la pratique clinique.

Table 3 : Données épidémiologiques de la cohorte principale. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%). IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Table 4 : Contexte opératoire de la cohorte principale. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%). AG : Anesthésie générale ; ALR : Anesthésie loco-régionale ; AL : Anesthésie locale.

Table 5 : Données cliniques de la cohorte principale. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

Table 6 : Bilan allergologique de la cohorte principale. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

Table 7 : Données épidémiologiques des 3 sous-groupes. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

Table 8 : Contexte opératoire et données cliniques des 3 sous-groupes. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

Table 9 : Caractéristiques biologiques des 3 sous-groupes. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

Table 10 : Résultats du bilan allergologique des 3 sous-groupes. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

Liste des figures :

Figure 1 : Classification des effets indésirables des médicaments.

Figure 2 : Les différentes voies d'activation des mastocytes.

Figure 3 : Centres membres du GERAP dont sont issus les dossiers.

Figure 4 : Concentrations plasmatiques en tryptase à $T < 30$ min. ; $30 < T < 120$ min. ; $T > 120$ min. Résultats en médianes, IQR (1-3), valeurs extrêmes.

Figure 5 : Courbes ROC de la concentration en tryptase au pic de la réaction pour discriminer les patients ayant eu au moins un test cutané positif à une substance injectée (bleu) ou ayant eu la substance responsable de la réaction identifiée (orange).

Figure 6 : Courbes ROC de la formule de consensus pour discriminer les patients ayant eu au moins un test cutané positif à une substance injectée (bleu) ou ayant eu la substance responsable de la réaction identifiée (orange).

Figure 7 : Répartition des grades de sévérité des réactions en fonction des groupes.

Figure 8 : Concentration plasmatique d'histamine au pic en fonction des groupes.

Liste des abréviations

HSM : Hypersensibilité médicamenteuse

IgE : Immunoglobuline de type E

GERAP : Groupe des Études des Réactions Anaphylactiques Peranesthésiques

PAF : platelet-activation factor

IgG : Immunoglobuline de type G

MRGPRX2 (angl.) : mas-related G protein-coupled receptor member X2

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

Et Al. (lat.) : et alii

EDTA : Acide éthylène-Diamine-tétra-Acétique

IVSE : Intra-veineux à la seringue électrique

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

IQR (angl.) : Interquartile Range

AG : Anesthésie générale

ALR : Anesthésie loco-régionale

AL : Anesthésie locale

ROC : Receiver Operating Characteristic

MPO : Myeloperoxydase

I. Introduction

A. Définitions

Les réactions indésirables aux médicaments, familièrement appelées « effets secondaires », sont des événements indésirables dus aux effets biologiques inhérents au médicament. Ces réactions sont à leur tour divisées en effets indésirables à médiation pharmacologique (type A), et réactions d'hypersensibilité (type B) - en termes mnémotechniques, A pour « augmenté » et B pour « bizarre » (Fig. 1). (1)

Les réactions de type B peuvent être subdivisées en réactions immédiates (<1 h, urticaire, anaphylaxie) et retardées (>1 h, manifestation variable comme l'exanthème, l'hépatite, les cytopénies).(1)

L'hypersensibilité médicamenteuse (HSM) est donc une réponse qui survient de façon imprévisible, qui ne dépend ni des propriétés pharmacologiques, ni de la dose administrée du médicament. Elle peut induire des symptômes cutanés ou systémiques en lien avec le principe actif et/ ou les excipients du traitement. Elle peut être induite par un mécanisme allergique ou non.(2)

L'allergie est une réaction d'hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques. Elle peut être à médiation cellulaire ou via des anticorps. Chez la plupart des patients, l'anticorps responsable de la réaction allergique est une IgE.(3)

Les réactions d'hypersensibilité ont été initialement décrites et classées par Gell et Coombs, en 4 catégories selon le mécanisme physiopathologiques sous-jacent à la réaction. (4)

Selon le second symposium sur la définition de l'anaphylaxie, il s'agit d'une réaction allergique sévère potentiellement fatale, systémique et d'apparition brutale après un contact

avec une substance exogène.(5) Ces substances peuvent notamment être des médicaments, des aliments, des pollens.

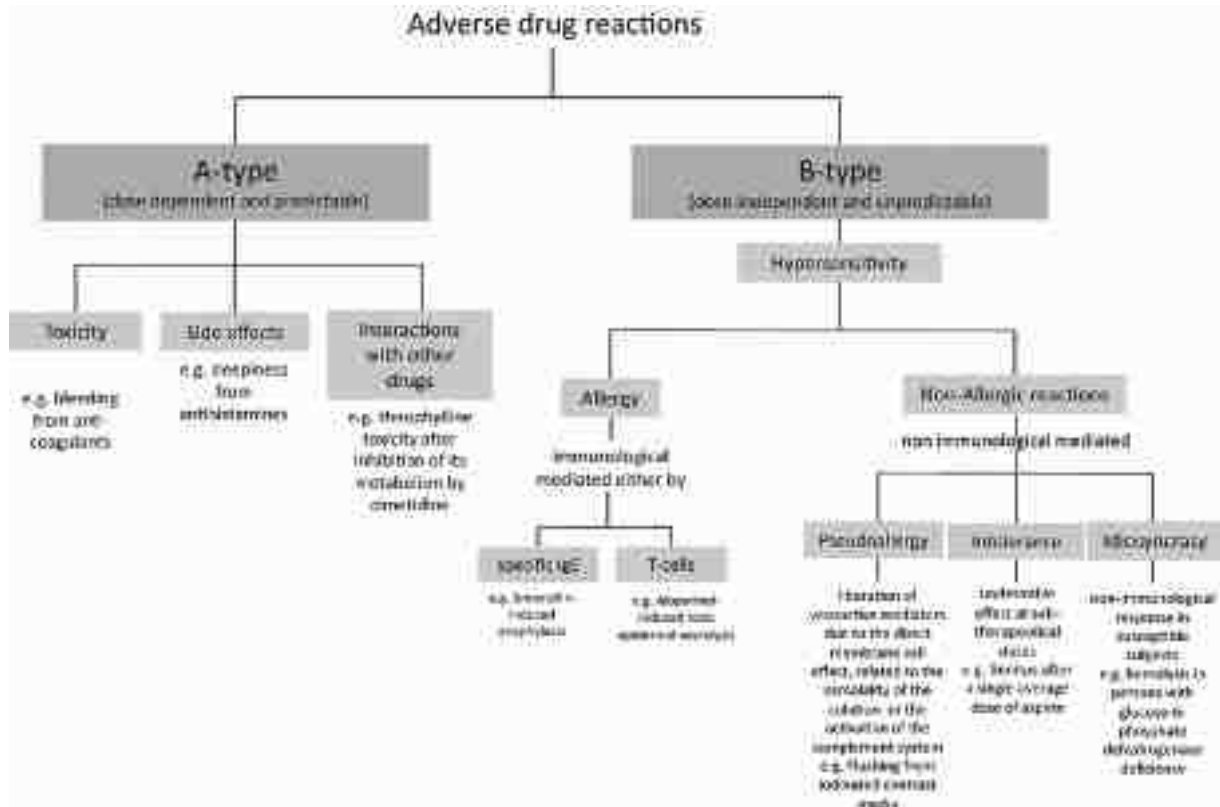


Fig. 1 : Classification des effets indésirables des médicaments. (2)

B. Épidémiologie

L'incidence des réactions anaphylactiques au cours de l'anesthésie varie entre 1/353 et 1/18600 selon les pays. (6) En France, l'incidence estimée des réactions allergiques est de 100,6 [76,2-125,3] / million de procédures avec une nette prédominance féminine (homme : 55,4 [42,0-69,0] / million de procédures, femme : 154,9 [117,2-193,1] / million de procédures). (7)

Le GERAP est le Groupe des Études des Réactions Anaphylactiques Peranesthésiques. Il s'agit d'un réseau national d'allergologues, anesthésistes-réanimateurs et biologistes qui travaille sur la thématique du choc anaphylactique périopératoire. Ce réseau est à l'origine de la

publication de nombreuses enquêtes épidémiologiques ainsi que de la rédaction de recommandations reprises à l'international et possède actuellement la plus grande base de données sur le sujet au monde.

Le diagnostic des réactions IgE-médiées repose sur l'histoire clinique de la réaction, les résultats des prélèvements biologiques précoces ainsi que du bilan allergologique à distance (qui comprend principalement des tests cutanés : prick-tests et intradermoréaction). La proportion des réactions IgE-médiées semble être relativement similaire entre les différents pays, allant de 50 à 60% des réactions.

L'incidence des réactions allergiques péri-opératoires au Royaume-Uni est similaire à celle retrouvée en France, avec une anaphylaxie grave menaçant le pronostic vital évaluée à 1 sur 10 000 anesthésies.(8–10)

Aujourd'hui les 3 agents les plus pourvoyeurs de réactions anaphylactiques en France sont respectivement les curares, les antibiotiques, les colorants. L'incidence de l'anaphylaxie aux curares est évaluée à 184,0 (139,3–229,7) / million d'anesthésies ayant comporté l'administration d'un myorelaxant, s'élevant jusqu'à 250,9 (189,8–312,9) / million chez la femme. L'étude de surveillance épidémiologique des réactions d'hypersensibilités péri-opératoires menée par le GERAP sur les années 2011-2012 montrait une proportion à hauteur de 18% pour les antibiotiques et plus de 5% pour les colorants. (10)

Il existe une certaine variabilité géographique au regard des substances incriminées. Par exemple, l'allergie aux bêtalactamines est la première cause d'hypersensibilité péri-opératoire au Royaume-Uni, ensuite viennent les curares, suivis par la chlorhexidine et le bleu patenté. (8–11) Comme en France, les curares sont les substances les plus souvent incriminées en Nouvelle-Zélande et en Australie, mais ils le sont beaucoup moins en Suède, au Danemark,

et aux États-Unis. Au Danemark ce sont les réactions à la chlorhexidine qui sont en première position. (7,8)

En France, selon la 10ème enquête du GERAP, 68,5% des réactions d'hypersensibilité périopératoires sont IgE-médiées. Les réactions IgE-médiées sont volontiers plus sévères que les réactions non-allergiques. Les taux de tryptase et d'histamine sont nettement plus élevés au cours des réactions IgE-médiées. (10)

Aux États-Unis et au Japon le taux de mortalité périopératoire allait de 4 à 4,7 % pour tous les médicaments responsables d'anaphylaxie, respectivement. (12) La mortalité due aux réactions impliquant les curares a été estimée à 9 % au Royaume-Uni et à 4,1 % en France. (13)

C. Physiopathologie et mécanismes d'activation

Le mécanisme immunologique nécessite deux phases distinctes.

Le premier contact est le contact préparant, asymptomatique, une durée d'environ 15 jours est nécessaire au développement d'une réponse immunitaire :

- * Présentation de l'antigène aux lymphocytes T helper par les cellules présentatrices d'antigène (principalement cellules dendritiques) ;
- * Activation des lymphocytes B par les lymphocytes T activés ;
- * Sécrétion d'IgE par les plasmocytes (lymphocytes B activés) ;
- * Fixation des IgE via les récepteurs Fc ϵ RI sur les mastocytes et les basophiles et à un degré moindre sur d'autres types cellulaires (leucocytes, éosinophiles...).

Le deuxième contact entraîne une réaction immédiate : Relargage massif de nombreux médiateurs chimiques préformés comme l'histamine ou la tryptase. La tryptase joue alors à la fois un rôle d'inducteur et de médiateur en clivant certains récepteurs et activant différentes

voies de signalisations qui engendreront le relargage d'autres médiateurs tels que l'histamine donc mais aussi les prostaglandines ou le platelet-activation factor qui auront un impact clinique plus important, notamment dans la vasodilatation, la fuite capillaire ainsi que le bronchospasme. (1,14–16)

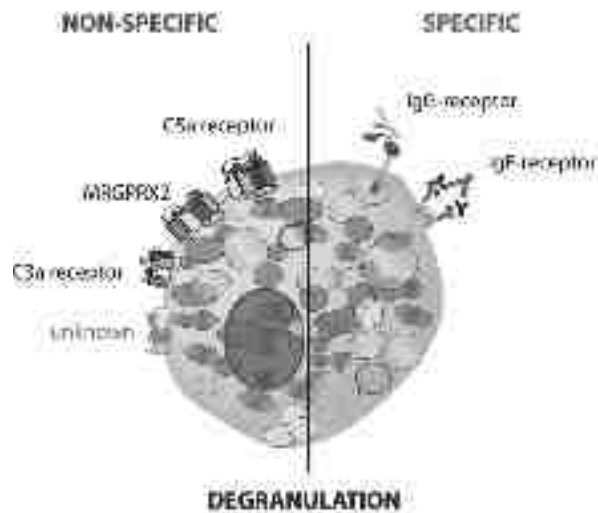


Fig. 2 : Les différentes voies d'activation des mastocytes. Issu de (14)

Il existe plusieurs voies d'activation des mastocytes (Fig. 2). Les voies immunologiques sont médiées par les IgE qui représentent 50 à 60 % des cas d'activation mastocytaire.

Le rôle potentiel des IgG et des récepteurs FcγRIIA a également été mis en évidence dans des modèles murins avec d'authentiques réactions anaphylactiques sans IgE détectables mais peu de preuves ont pour l'heure été apportées chez l'humain.

Il existe également des voies non immunologiques telles que l'activation non spécifique par le complément, l'activation du récepteur « mas-related G protein-coupled receptor member X2 », d'autres mécanismes inflammatoires comme l'inhibition de la cyclooxygénase-1 dans le cas des AINS et du système kinine-kallikréine dans l'angio-œdème induit par la bradykinine.

(3,14)

D. Diagnostic

La présentation clinique est influencée par les comorbidités, la technique chirurgicale et la méthode d'anesthésie.

Une première classification de la sévérité des réactions anaphylactiques est établie par Ring Messmer (publiée en 1977) et actualisée en 2002 par la SFAR pour mieux répondre aux situations péri-opératoires.

Nous retrouvons cette classification dans la table 1.

Grade de la réaction	Description clinique
I	Signes cutanéomuqueux : érythème généralisé, urticaire localisée, avec ou sans angio-oedème
II	Atteinte mono ou multiviscérale modérée : signes cutanéomuqueux, hypotension artérielle, tachycardie, toux, dyspnée, difficultés respiratoires, signes digestifs
III	Atteinte mono ou multiviscérale sévère : collapsus cardiovasculaire, tachycardie ou bradycardie, trouble du rythme cardiaque ou bronchospasme
IV	Arrêt cardio-respiratoire

Table 1 : Grades de sévérité clinique des réactions d'hypersensibilité immédiate, d'après la classification de Ring et Messmer, modifiée par Mertes et al. (17)

Les sujets atteints d'un trouble mastocytaire clonal comme la mastocytose pourraient présenter un risque plus élevé de réactions graves avec des déclencheurs spécifiques ou non spécifiques comme les changements de température, certains médicaments particulièrement histaminolibérateurs comme l'atracurium ou le nefopam, le stress chirurgical. Ces patients présentent un taux basal de tryptase généralement plus élevé que la population générale, jusqu'à $> 20 \mu\text{g/l}$ dans les mastocytoses systémiques notamment. La prise en charge de ces réactions est similaire à celle des réactions d'hypersensibilité IgE-médiées. L'utilisation d'anti-histaminiques en prémédication pourrait s'avérer bénéfique mais aucune étude de grande envergure n'a pu le démontrer actuellement. Les tests cutanés demeurent la référence chez ces patients pour juger du mécanisme allergique ou non.(18,19)

Le diagnostic d'une réaction d'hypersensibilité immédiate péri-opératoire repose sur l'association de signes cliniques survenant dans un délai concordant avec l'exposition à un allergène, le dosage de médiateurs et la réalisation d'un bilan allergologique à distance.

Cette stratégie diagnostique repose sur 2 phases :

- Précoce : Elle comprend les dosages sériques de tryptase, d'histamine et d'IgE anti-ammonium quaternaire.

La tryptase (β) est une enzyme libérée par les mastocytes activés. Les valeurs normales admises par les laboratoires en France sont inférieures à $11,4 \mu\text{g/l}$, une concentration élevée est souvent le témoin d'un évènement immunologique mais un taux inférieur au seuil n'en exclut pas le diagnostic. Une formule de consensus mettant en rapport le taux de pic et celui à l'état basal a récemment été validée pour définir une activation mastocytaire : $1,2 \times \text{tryptase de base} + 2 \mu\text{g/l}$. Cette formule a été mise au point dans le but d'augmenter la sensibilité du dosage de tryptase dans le diagnostic d'une

activation mastocytaire, par rapport à un seuil de concentration « absolu », notamment chez les patients avec un taux basal très bas ou au contraire très élevé. (20,21) Le pic sérique est généralement obtenu 1 à 2h après le début de la réaction anaphylactique. L'histamine est une cytokine dont le seuil communément admis est 9 nmol/ l. Sa demi-vie est courte de l'ordre de 15-20 minutes, son dosage est ainsi recommandé au cours des 30 premières minutes suivant la réaction. Cette courte demi-vie la rend difficile à doser à son taux au pic, de plus la plupart des laboratoires ne quantifient pas les concentrations supérieures à 100 nmol/ l ce qui en rend l'usage moins précis et pratique que la tryptase notamment. Elle a, comme énoncé précédemment, un rôle clinique majeur au cours des réactions d'hypersensibilité.

La recherche d'anticorps IgE spécifiques plasmatiques est principalement utilisée pour les curares via leur groupement d'ions ammonium quaternaires. D'autres anticorps peuvent être recherchés comme pour le latex, les bêtalactamines et la chlorhexidine notamment. (17)

Les délais dans lesquels les dosages doivent être réalisés sont rappelés dans la table 2.

- A distance : Afin de permettre la reconstitution des médiateurs de la réaction d'hypersensibilité dans les basophiles et mastocytes, les tests cutanés doivent être effectués quatre à six semaines après la réaction per-anesthésique.

Il est actuellement recommandé de réaliser des pricks tests et/ ou intradermoréactions avec des dilutions des préparations commerciales. La réalisation technique et les dilutions seuils adaptées aux médicaments anesthésiques ont été standardisées afin d'éviter les faux positifs liés aux propriétés histamino-libératrices

directes de certaines substances (17). Les produits à tester sont ceux qui ont été administrés 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 va permettre d'établir des recommandations sur le choix des curares pour les anesthésies futures. Si la technique par prick-tests peut être suffisante pour le diagnostic d'une sensibilisation à un curare, il faut fréquemment avoir recours aux intradermoréactions, notamment pour rechercher la réactivité croisée avec les autres curares. La valeur prédictive négative des tests cutanés aux curares atteint 96% dans certaines séries.

(22) La sensibilisation au latex est détectée uniquement par prick-tests.

En cas de tests cutanés ininterprétable (anergie cutanée ou dermographisme), la recherche d'IgE spécifiques aux molécules utilisées (ammoniums quaternaires, alpha-gal, latex, thiopental, chlorhexidine, etc.) peut s'avérer utile même si la sensibilité et la spécificité de ces tests varie selon l'IgE spécifique considéré.

L'étude de l'activation des basophiles en cytométrie en flux n'est actuellement pas recommandée en première intention mais peut présenter un intérêt, notamment en cas de réactions sévères et de forte suspicion clinique alors que le bilan allergologique se révèle négatif. Elle peut également être utile lorsque les tests cutanés sont difficilement interprétables (dermographisme, sujet très âgé ou très jeune, atopiques avec lésions cutanées étendues, médicaments histamino-libérateurs). En cas de réaction d'hypersensibilité immédiate allergique à un curare, les tests cellulaires peuvent confirmer le choix d'un curare pour lequel les tests cutanés sont négatifs.

Enfin les tests de provocation peuvent être utiles en cas de tests cutanés négatifs et de forte suspicion de sensibilisation au latex, aux anesthésiques locaux ou parfois aux antibiotiques. Leur indication relève d'un avis spécialisé et ils doivent être réalisés après recueil du consentement éclairé du patient dans une structure adéquate.

Dosages	Tube	Prélèvements < 30 min	Prélèvements 1h à 2h	Prélèvements > 24h
<i>Tryptase</i>	EDTA/ sec	+	+	+
<i>Histamine</i>	EDTA	+	(+)	(+)
<i>IgE spécifiques</i>	Sec	+	(+)	(+)

Table 2 : Prélèvements biologiques à réaliser selon les recommandations pour la pratique clinique. SFAR (2010)

E. Prise en charge thérapeutique

L'application de mesures générales doit être réalisée dans tous les cas, quel que soit le grade de la réaction d'hypersensibilité.(23)(24)

Parmi ces mesures il y a l'arrêt de l'administration du produit suspect, l'appel de renfort en personnel, une discussion autour du report si possible de la chirurgie ou si celle-ci n'est pas différable une simplification du geste initial prévu.

Pour les réactions de grade I une administration d'antihistaminiques H1 et/ ou H2 peut être réalisée en plus des mesures générales.

Pour les réactions de grade II, III et IV le traitement de choix est l'adrénaline, injectée en intra-veineux direct en titration (10 à 20 µg pour le grade II, 100 à 200 µg pour le grade III, 1 à 2 mg par 1-2 minutes pour le grade IV). En cas de voie d'abord adaptée une perfusion intra-veineuse à la seringue électrique (IVSE) peut être envisagée (0,05 à 0,1 µg/ kg/ min). Les doses de catécholamines doivent être adaptées à la clinique notamment à la fréquence cardiaque ainsi que la pression artérielle moyenne.

Un remplissage vasculaire à hauteur de 30 ml/kg doit être adjoint aux injections de catécholamines dans les réactions de grade 3 et 4.

Il faut également recourir au contrôle précoce des voies aériennes par intubation oro-trachéale à chaque fois que la situation clinique le justifie. Des β_2 -mimétiques inhalés peuvent être administrés en alternative à l'adrénaline cas de bronchospasme isolé.

Enfin d'autres traitements peuvent être envisagés dans certaines situations cliniques particulières comme le bleu de méthylène dans le choc réfractaire à l'adrénaline ou encore le glucagon en cas de prise de β -bloquants par le patient.

Dans un deuxième temps une corticothérapie intra-veineuse peut-être administrée dans le but de prévenir une aggravation secondaire.(24)(25)

F. Problématique

Les mécanismes cellulaires conduisant aux réactions anaphylactiques et notamment péri-opératoires restent incomplètement élucidés.

Il existe différents profils de patients parmi les patients qui présentent une réaction d'hypersensibilité péri-opératoire : ceux avec une nette augmentation de tryptase plasmatique au pic, ceux avec des taux restant faibles mais qui présentent une activation mastocytaire et enfin ceux sans activation mastocytaire.

Ainsi, chez certains patients on obtient d'authentiques réactions anaphylactiques sévères avec des taux plasmatiques en tryptase bas, et d'autres patients ont des tests cutanés positifs mais ne présentent pas d'activation mastocytaire. L'objectif de ce travail est d'étudier les différents phénotypes de patients en fonction de leur taux plasmatique de tryptase au pic et leur statut d'activation mastocytaire.

II. Matériels et méthodes

L'étude menée était multicentrique, rétrospective et observationnelle. Les patients inclus avaient tous présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate péri-opératoire investiguée dans un des centres membres du GERAP entre 2015 et 2022 et au moins un dosage de tryptase au pic de la réaction.



Fig. 3 : Centres membres du GERAP dont sont issus les dossiers.

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de Strasbourg le 12/11/2020 (CE-2020-189) et la non-opposition des patients au recueil de leurs données était systématiquement recherchée.

Les données issues du dossier médical de ces patients étaient alors recueillies, notamment les informations péri-opératoires, la feuille d'anesthésie ainsi que la consultation d'allergologie.

Les données collectées concernaient les caractéristiques de chaque patient (âge, sexe, traitements habituels, antécédents, antécédents allergiques) mais aussi les techniques d'anesthésie utilisées, associées aux substances impliquées.

Les caractéristiques cliniques de la réaction d'hypersensibilité étaient recueillies, avec le traitement de cette dernière.

Enfin, le devenir du patient (poursuite de la chirurgie, orientation post-opératoire) ainsi que le bilan allergologique étaient également analysés.

Afin d'analyser de manière plus fine les différents phénotypes d'activation mastocytaire, nous avons ensuite focalisé notre analyse sur la cohorte des patients ayant eu au moins un dosage de tryptase au pic de la réaction dans un délai conforme avec les recommandations (entre 30 minutes et 2h) et un dosage de tryptase basal au moins 24h après la fin de la réaction.

Parmi cette cohorte, notre analyse s'est portée sur trois sous-groupes de patients que nous avons défini en se basant sur la tryptase au pic et l'activation mastocytaire.

Le groupe 1 était composé de patients avec une tryptase plasmatique au pic $< 11,4 \mu\text{g/l}$ et sans activation mastocytaire selon la formule de consensus.

Le groupe 2 comprenait les patients avec une tryptase plasmatique au pic $< 11,4 \mu\text{g/l}$ mais qui présentait une activation mastocytaire selon la formule de consensus.

Enfin le groupe 3 rassemblait des patients avec une tryptase plasmatique au pic $> 11,4 \mu\text{g/l}$.

Le seuil de $11,4 \mu\text{g/l}$ a été choisi car correspond à la valeur classiquement utilisée en France par les laboratoires biologiques pour définir une élévation de tryptase.

Les variables qualitatives ont été décrites selon leurs effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites selon la médiane et l'écart interquartile [1^{er} – 3^{ème} quartiles].

L'analyse statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel PRISM 9 (GraphPad®, San Diego, USA).

Mes analyses statistiques ont été effectuées avec une ANOVA lorsque la distribution suivait une loi normale (évaluée par un test de Shapiro-Wilk) ou par un test de Mann-Whitney lorsque la distribution ne suivait pas la loi normale. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

III. Résultats

A. Caractéristiques de la population de la cohorte principale

Au total 891 patients ont été inclus dans cette étude, sur une période du 1^{er} janvier 2015 au 31 décembre 2022. La cohorte était constituée d'une majorité de femmes (n = 506 ; 57%).

Les patients inclus étaient âgés de 59 [45-70] ans.

En ce qui concerne les antécédents, une faible proportion de patient n'avait jamais été anesthésiée auparavant (n = 83 ; 9%) et 153 (17%) étaient connus allergique à un médicament.

Les caractéristiques des patients sont répertoriées dans la table 3.

Variabiles	Cohorte (n = 891)
Sexe (Femme)	506 (57)
Age (années)	59 [45-70]
Nombre d'anesthésies antérieur	
Médiane	3 [1-4]
Patients avec antécédent d'anesthésie	719 (81)
Antécédents allergologiques	
Atopie	199 (22)
Asthme	102 (11)
Allergie médicamenteuse	153 (17)
Allergie alimentaire	70 (8)
Sensibilité latex	32 (3)
Groupe latex (allergie kiwi etc.)	5 (< 1)
Traitements habituels	
Bêtabloquants	119 (13)
Corticoïdes	21 (2)
Statines	120 (13)
IEC/ ARA2	107 (12)
ISRS	61 (7)

Table 3 : Données épidémiologiques de la cohorte principale. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%). IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

B. Contexte chirurgical et clinique de la cohorte principale

Plus des trois quarts des chirurgies pratiquées étaient programmées (n = 706 ; 79%). La majeure partie des anesthésies étaient générales (n = 833 ; 93%). Les résultats sont répertoriés dans les tables 4 et 5.

Variabes	Cohorte (n = 891)
Type de chirurgie	
Programmée	706 (79)
Urgente	168 (19)
Type d'anesthésie	
AG	833 (93)
ALR	26 (3)
AG + ALR	25 (3)
AL	4 (< 1)
Non connue	1 (< 1)

Table 4 : Contexte opératoire de la cohorte principale. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%). AG : Anesthésie générale ; ALR : Anesthésie loco-régionale ; AL : Anesthésie locale.

Une description complète des protocoles anesthésiques se trouve en annexe 1.

Au total 384 (43%) patients ont reçu un antibiotique. Dans 336 (87%) cas, il s'agissait d'une bêtalactamines.

Les réactions survenaient principalement à l'induction anesthésique (n = 727 ; 82%), avec un délai médian de 5 [3-10] minutes entre l'injection du ou des produits suspects et le début de la réaction d'hypersensibilité.

Les réactions étaient sévères, avec plus de 50% de réactions de grade 3 selon la classification de Ring et Messmer modifiée. La chirurgie a dû être reportée dans plus d'un tiers des cas (n

= 323 ; 36%). Les traitements de l'anaphylaxie de la cohorte principale sont répertoriés en annexe 2.

Variabiles	Cohorte (n = 891)
Délai exposition – réaction (min)	5 [3-10]
Grade de la réaction	3 [2-3]
Symptômes	
Tachycardie	288 (32)
Collapsus cardiovasculaire	438 (49)
Bronchospasme	303 (34)
Érythème	398 (45)
Urticaire	140 (16)
Report de la chirurgie	323 (36)

Table 5 : Données cliniques de la cohorte principale. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

C. Caractéristiques biologiques des réactions de la cohorte principale

Les concentrations plasmatiques en tryptase au pic et à l'état basal étaient de 15,0 [5,5-34,0] et 4,4 [3,0-6,6] µg/ l respectivement. Le délai entre la réaction et le dosage de la tryptase au pic était de 30 [30-60] minutes. A noter que 246 (28% de la cohorte) patients n'avaient pas de dosage plasmatique de tryptase basale. On constate également que 78 (9%) patients avaient un dosage plasmatique de tryptase au pic en dehors des délais recommandés. La figure 4 nous présente une répartition des concentrations plasmatiques de tryptase en fonction du délai de prélèvement. Une activation mastocytaire selon la formule de consensus était retrouvée dans 687 (77%) cas.

Les concentrations plasmatiques en histamine au pic et à l'état basal étaient de 48,2 [13,1-100,0] et 9,4 [4,6-21,0] respectivement.

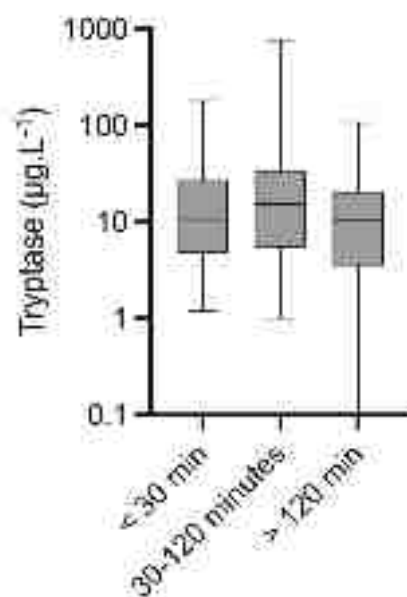


Fig. 4 : Concentrations plasmatiques en tryptase à T < 30 min. ; 30 < T < 120 min. ; T > 120 min. Résultats en médianes, IQR (1-3), valeurs extrêmes.

D. Résultats du bilan allergologique de la cohorte principale

Au total, 808 (91%) patients ont eu des tests cutanés au cours de leur bilan allergologique.

Quatre-cent quatre-vingt-quatre (60%) de ces tests étaient positifs.

La répartition des substances identifiées est répertoriée dans la table 6.

Les 3 classes médicamenteuses les plus pourvoyeuses d'allergie étaient dans l'ordre les curares avec 281 (45% des patients avec une substance identifiée) patients, les antibiotiques pour 162 (26%) patients puis les colorants avec 13 (2%) patients.

Le curare le plus pourvoyeur d'anaphylaxie était le suxaméthonium (n = 142 ; 51% des curares). Parmi les antibiotiques, les bêtalactamines étaient responsables de la réaction chez 139 (94% des antibiotiques) cas. La bêtalactamine la plus représentée est la céfazoline (n = 87 ; 63% des bêtalactamines).

Lorsqu'une activation mastocytaire était mise en évidence via la formule de consensus la substance était identifiée pour 521 (76%) patients. En revanche, chez les patients qui ne

présentaient pas d'activation mastocytaire ($n = 204$; 23%), la substance était identifiée dans moins d'un cas sur deux ($n = 98$; 48%).

On comptait 484 tests cutanés positifs alors que la substance était identifiée chez 619 patients. Cette différence est expliquée par la positivité des examens complémentaires du bilan allergologique comme les tests d'activation des basophiles, le dosage des IgE spécifiques ou encore les tests de provocation orale.

Les figures 5 et 6 montrent les courbes ROC construites soit avec la valeur de la concentration en tryptase au pic de la réaction, soit avec l'utilisation de la formule de consensus pour identifier les patients ayant eu au moins un test cutané positif à une substance injectée ou ayant eu la substance responsable de la réaction identifiée. Les aires sous la courbe étaient respectivement de 0,76 ($p < 0,001$) et 0,72 ($p < 0,001$) pour la tryptase au pic et 0,69 ($p < 0,001$) et 0,65 ($p < 0,001$) pour la formule de consensus pour identifier les patients avec tests cutanés positifs ou avec une identification de la substance. Les seuils optimaux de tryptase au pic de la réaction étaient de 10,9 (sensibilité 70% (IC95 69-74), spécificité 67% (IC95 61-72)) et 10,0 (sensibilité 79% (IC95 76-83), spécificité 64% (IC95 59-69)) pour identifier les patients avec tests cutanés positifs ou avec une identification de la substance respectivement. La formule de consensus avait une sensibilité respectivement de 85% (IC95 80-88) et de 79% (IC95 75-82) et une spécificité de 52% (IC 95 46-59) et de 50% (IC95 43-57) pour identifier les patients avec tests cutanés positifs ou avec une identification de la substance en cause.

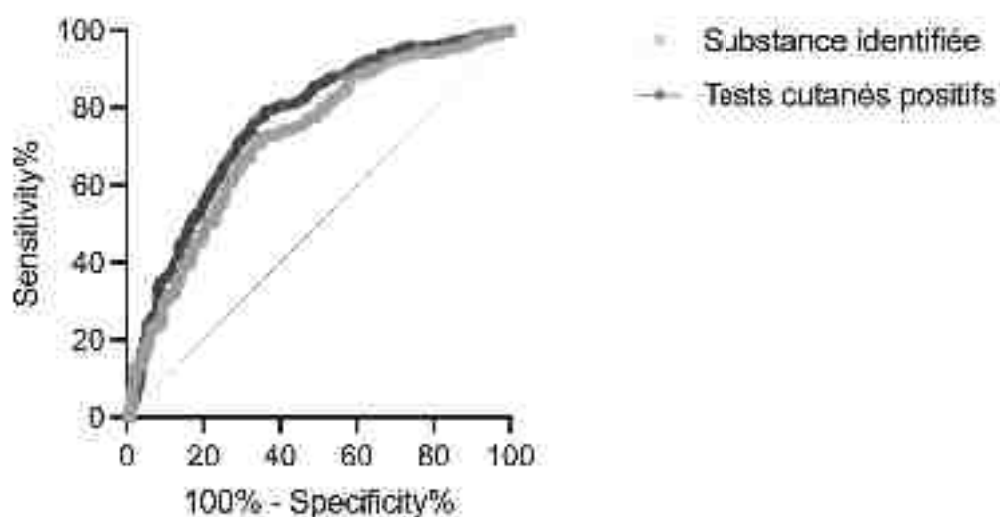


Fig. 5 : Courbes ROC de la concentration en tryptase au pic de la réaction pour discriminer les patients ayant eu au moins un test cutané positif à une substance injectée (bleu) ou ayant eu la substance responsable de la réaction identifiée (orange).

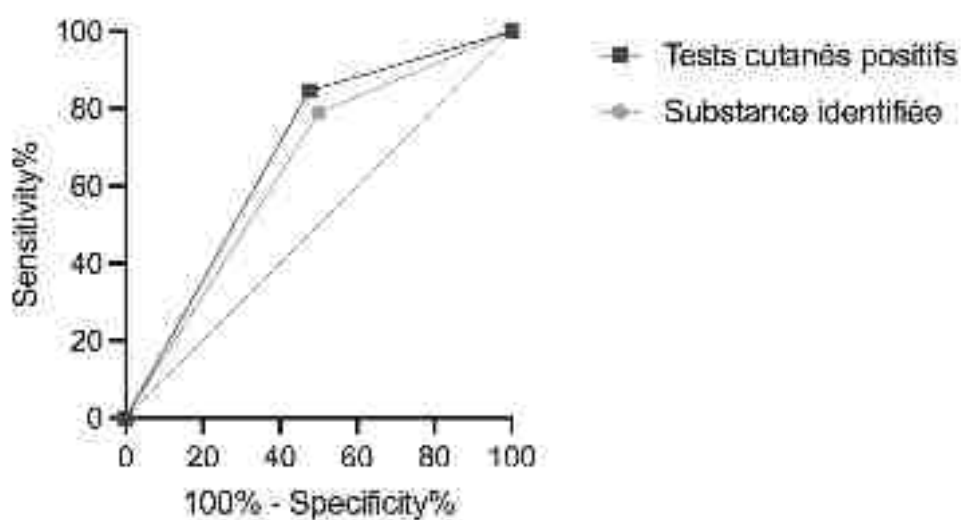


Fig. 6 : Courbes ROC de la formule de consensus pour discriminer les patients ayant eu au moins un test cutané positif à une substance injectée (bleu) ou ayant eu la substance responsable de la réaction identifiée (orange).

Variables	Cohorte (n = 891)
Test cutané réalisé	808 (91)
Test cutanés positif (% des tests cutanés réalisés)	484 (60)
Substance identifiée	619 (69)
En pourcentage des patients avec substance identifiée :	
Curare	281 (45)
Suxaméthonium	142 (23)
Rocuronium	63 (10)
Atracurium	60 (10)
Cisatracurium	17 (3)
Antibiotique	162 (26)
Bêtalactamines	153 (25)
Céphalosporine	94 (15)
Pénicilline	59 (10)
Autre	9 (1)
Colorant (bleu patenté)	13 (2)
Désinfectant cutané	7 (1)
Latex	5 (1)

Table 6 : Bilan allergologique de la cohorte principale. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

E. Étude de sous-groupes

La cohorte de patients ayant un groupe de dosage (pic 30 min-2h + base) conforme se composait de 225 patients. Les données épidémiologiques, le contexte chirurgical et les caractéristiques biologiques de cette cohorte sont répertoriées dans les annexes 3, 4 et 5 respectivement. Le protocole anesthésique et le traitement de l'anaphylaxie reçu pour cette cohorte sont présentés en annexes 6 et 7. L'analyse des sous-groupes a mis en évidence que les patients du groupe 1 étaient significativement plus jeunes que les patients du groupe 3 (43 [30-58] vs. 55 [44-64] ans ; $p < 0,01$). Dix (16%) patients de ce sous-groupe n'avaient jamais été anesthésiés, contre 4 (11%) et 7 (6%) dans les autres sous-groupes. Les caractéristiques épidémiologiques des patients sont colligées dans la table 7.

Variables	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
	Tryptase < 11,4 µg/l sans activation mastocytaire n = 62	Tryptase < 11,4 µg/l avec activation mastocytaire n = 38	Tryptase > 11,4 µg/l n = 125
Sexe (féminin)	37 (60)	25 (66)	74 (59)
Age (années)	48 [35-62]	55 [38-65]	59 [47-69]
Nombre d'anesthésies antérieur	2 [1-3]	2 [1-4]	3 [1-4]
	0 10 (16)	4 (11)	7 (6)
Antécédents allergologiques			
Atopie	19 (31)	7 (18)	25 (20)
Asthme	9 (15)	3 (8)	8 (6)
Allergie médicamenteuse	8 (13)	10 (26)	14 (11)
Allergie alimentaire	6 (10)	1 (3)	8 (6)
Sensibilité latex	1 (2)	0 (0)	4 (3)
Traitements habituels			
Bêtabloquants	10 (16)	5 (13)	17 (14)
Corticoïdes	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Statines	10 (16)	4 (11)	13 (10)
IEC/ ARA2	6 (10)	3 (8)	14 (11)
ISRS	3 (5)	3 (8)	7 (6)

Table 7 : Données épidémiologiques des 3 sous-groupes. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

Les réactions d'hypersensibilité étaient plus sévères dans les groupes 2 et 3 que dans le groupe 1 (cf. figure 7 et table 8).

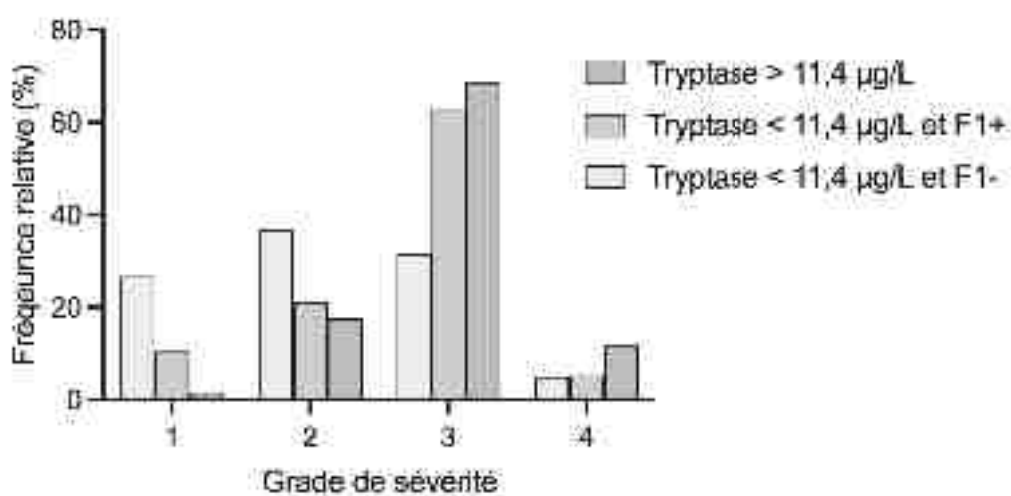


Fig. 7 : Répartition des grades de sévérité des réactions en fonction des groupes

Variables	Groupe 1 n = 62	Groupe 2 n = 38	Groupe 3 n = 125
Période opératoire			
Induction	49 (79)	29 (76)	102 (82)
Entretien	9 (14)	6 (16)	18 (14)
Réveil	2 (3)	1 (3)	1 (1)
Délai exposition – réaction (min)	7 [5-25]	5 [3-17]	5 [3-10]
Grade de la réaction	2 [1-3]	3 [2-3]	3 [3-3]

Table 8 : Contexte opératoire et données cliniques des 3 sous-groupes. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

	Groupe 1 n = 62	Groupe 2 n = 38	Groupe 3 n = 125
Tryptase au pic (µg/ l)	3,7 [1,9-5,2]	8,2 [6,6-10,4]	28,1 [18,7-57,1]
Tryptase basale (µg/ l)	3,6 [2,1-4,8]	2,8 [2,0-3,5]	5,4 [3,9-8]
Activation mastocytaire selon Formule	0 (0)	38 (100)	120 (96)
Histamine au pic (nmol/ l)	9,3 [4,8-23,0]	60,8 [26,2-100,0]	100 [33,6-100]
Histamine basale (nmol/ l)	3,3 [2,1-6,1]	7,4 [5,9-8,9]	3,4 [3,3-6,2]
Délai tryptase pic-base (minutes)	52 [30-71]	60 [30-60]	50 [30-60]

Table 9 : Caractéristiques biologiques des 3 sous-groupes. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

La suite des données cliniques, le protocole anesthésique ainsi que le traitement reçu se trouvent en annexe 8. Les caractéristiques biologiques sont représentées par la table 9 et la figure 8.

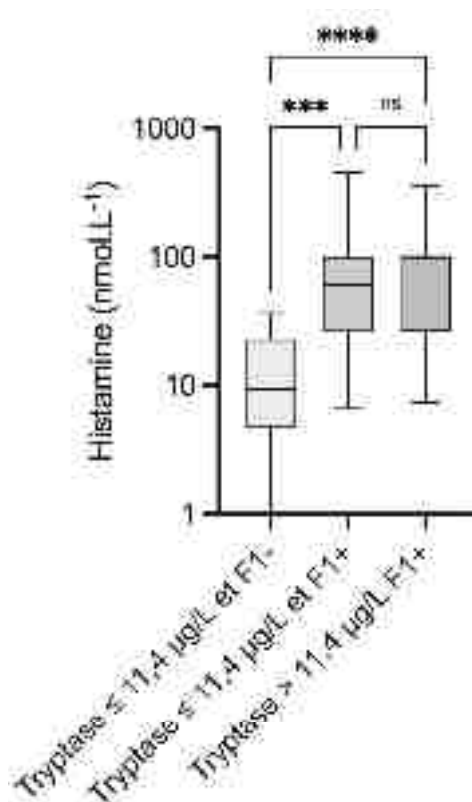


Figure 8 : Concentration plasmatique d’histamine au pic en fonction des groupes

Seulement 16 (22% des tests cutanés réalisés dans ce groupe) tests cutanés étaient positifs dans le groupe 1, contre 22 (67% des tests cutanés réalisés dans ce groupe) tests positifs dans le groupe 2 et 87 (80% des tests cutanés réalisés dans ce groupe) tests positifs dans le groupe 3.

Cette tendance est similaire pour les substances en cause. Moins de la moitié des substances étaient identifiées pour les patients du groupe 1 (n = 28 ; 45%), elles étaient identifiées pour 101 (81%) patients dans le groupe 3. Vingt-cinq (66%) patients du groupe 2 voyaient la substance en cause identifiée.

Quand on s'intéressait aux substances en cause, les curares étaient plus souvent incriminés dans le groupe 3 que dans les groupes 1 et 2. Un profil similaire se dégagait pour les antibiotiques (et principalement les bêta-lactamines). Les résultats sont répertoriés dans la table 10.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
n = nombre de patients avec substance identifiée	n = 28 (45%)	n = 25 (66%)	n = 101 (81%)
Curares	15 (53)	10 (40)	55 (54)
<i>Suxaméthonium</i>	4 (14)	5 (20)	31 (31)
<i>Rocuronium</i>	3 (11)	3 (12)	13 (13)
<i>Atracurium</i>	5 (18)	3 (12)	9 (9)
<i>Cisatracurium</i>	4 (14)	0 (0)	2 (2)
Antibiotiques	4 (14)	10 (40)	32 (32)
Céphalosporines	3 (11)	5 (20)	19 (19)
Pénicillines	0 (0)	4 (16)	13 (13)
Autres	1 (4)	1 (4)	0 (0)
Colorant (bleu patenté)	1 (4)	2 (8)	4 (4)
Autres	9 (32)	3 (12)	11 (11)

Table 10 : Résultats du bilan allergologique des 3 sous-groupes. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

IV. Discussion

Notre étude met en évidence que, dans une cohorte représentative de l'épidémiologie française des chocs anaphylactiques périopératoire, (i) le dosage de la tryptase au pic est majoritairement réalisé dans les délais recommandés mais le dosage de la tryptase de base est manquant dans près d'un quart des cas ; (ii) la concentration de tryptase au pic a une meilleure performance diagnostique que la formule de consensus pour identifier les patients qui vont avoir un bilan allergologique positif ; (iii) il est possible d'identifier 3 types de profils d'activation mastocytaire, (iv) les patients avec une franche augmentation de la tryptase au pic ($>11,4 \mu\text{g/L}$) ont les réactions les plus sévères et elles sont souvent liées aux curares, (v) en cas de tryptase inférieure au seuil du laboratoire, l'existence d'une activation mastocytaire selon la formule de consensus est associée à une sévérité plus importante qu'en l'absence d'activation mastocytaire et (vi) il existe d'authentiques réactions anaphylactiques périopératoires sans activation mastocytaire mais avec un bilan allergologique positif.

Notre étude se basait sur une large cohorte nationale de patients et elle était représentative des réactions d'hypersensibilité péri-opératoires en France. Les caractéristiques démographiques étaient similaires à celles décrites dans la littérature ainsi que dans les précédentes études sur le sujet. On retrouvait une prédominance féminine et les réactions survenaient majoritairement à l'induction. Près des deux tiers des réactions étaient sévères (grade 3 et 4). Les 3 classes de médicaments les plus incriminées étaient dans l'ordre les curares, les antibiotiques ainsi que les colorants. (7)(10)(26)(27)

Nos résultats montrent que chez plus du quart des patients ($n = 246$; 28%) le dosage plasmatique de tryptase basale n'avait pas été réalisé. Dans la dernière enquête épidémiologique du GERAP (2011 – 2012), Tacquard et Al. ne disposaient que très rarement

d'un dosage de tryptase basale, les recommandations de la SFAR préconisant un tel dosage venaient alors à peine de sortir.(24) Nous remarquons donc une amélioration des pratiques à ce niveau et les prochaines enquêtes nous permettront de suivre cette évolution. L'absence fréquente de ce dosage peut être due au fait qu'au moment de la réalisation du dosage à 24h le patient est fréquemment sorti des secteurs sous la surveillance de l'équipe d'anesthésie ce qui pourrait être à l'origine d'une perte d'information entraînant l'absence de prélèvement. Chez 78 patients (9%) le dosage plasmatique de tryptase au pic était en dehors des délais recommandés, ce qui peut poser des problèmes pour interpréter correctement le niveau de tryptase, notamment en l'absence d'augmentation de celui-ci.11/04/2023 12:11:00(17)(24) Un effort particulier de pédagogie sur ce point pourrait permettre de limiter ces cas.

Dans notre étude, nous avons comparé l'utilisation de la formule de consensus ($1,2 \times$ tryptase de base + $2 \mu\text{g/l}$) par rapport au taux plasmatique de tryptase au pic dans le but de discriminer, chez les patients qui présentaient des réactions d'hypersensibilité péri-opératoires, ceux ayant eu au moins un test cutané positif à une substance injectée ou ayant eu la substance responsable de la réaction identifiée. Nous avons mis en évidence que dans les deux cas, le taux plasmatique de tryptase au pic avait une meilleure performance diagnostique que la formule de consensus. Les valeurs seuils optimales de tryptase pour dépister les patients qui auront au moins un test cutané positif à une substance injectée ou la substance responsable de la réaction identifiée étaient respectivement $10,9 \mu\text{g/l}$ et $10,0 \mu\text{g/l}$. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues lors d'études précédentes, notamment Srisuwatchari et Al. qui trouvaient une valeur optimale de tryptase au pic de $9,8 \mu\text{g/l}$ pour distinguer les patients qui auraient un bilan allergologique positif ou négatif.(28)

En revanche, la formule de consensus avait dans les deux cas de meilleures sensibilités, respectivement 85% et 79% contre 70% et 79% pour la valeur de la concentration en tryptase au pic de la réaction. Ce plus grand nombre de patients présentant une activation mastocytaire diagnostiquées via la formule est à contrebalancer avec le risque d'obtenir des bilans allergologiques moins concluant.

Notre étude de sous-groupes permet de différencier 3 profils différents de patients : certains avec une forte élévation de tryptase qui présentent une activation mastocytaire, d'autres avec une faible élévation de tryptase mais une activation mastocytaire décelable et enfin un troisième groupe avec une concentration de tryptase au pic faible sans activation mastocytaire.

Nous avons mis en évidence que les réactions au cours desquelles il y a activation mastocytaire sont plus graves que celle sans activation mastocytaire. Déjà en 1992 Watkins et Al. mettaient en évidence une corrélation entre élévation de la tryptase et diminution de la pression artérielle systolique.(29)(30)(31)(32)

Les curares étaient plus souvent responsables dans les réactions d'hypersensibilité avec forte élévation de tryptase plasmatique au pic. Ils étaient plus impliqués dans les réactions sévères.

La mise en œuvre de certains mécanismes spécifiques à une classe de molécule plutôt qu'à une autre pourrait expliquer les différences observées.

Nous avons mis en évidence que chez les patients avec une tryptase inférieure au seuil du laboratoire, l'existence d'une activation mastocytaire selon la formule de consensus est associée à une sévérité plus importante qu'en l'absence d'activation mastocytaire. La raison à cette différence peut se trouver dans les effecteurs cellulaires mis en jeu dans ces réactions ainsi que les médiateurs qu'ils relarguent. Les réactions IgE-médiées font intervenir les

mastocytes et les basophiles, ces derniers libèrent d'importantes quantités de platelet activating factor (PAF) et d'histamine qui sont tous les deux très vasoplégiants. (3)(33)(34)

Il est intéressant de constater que certains patients du groupe 1 présentaient des réactions sévères avec des tests cutanés positifs et une identification de la substance causale bien qu'il n'y eût pas d'activation mastocytaire au cours de ces réactions. Dans ce groupe, 22 (35%) patients avaient une réaction sévère (grade 3 et 4) et neuf (41%) d'entre eux voyaient la substance identifiée, sans activation mastocytaire donc. Ces résultats confirment que d'autres mécanismes que la voie IgE-médiée sont impliqués dans les réactions d'hypersensibilité, notamment sévères, comme l'ont soulevé d'autres études antérieures. En 2006, Schwartz et Al. mettaient en évidence que certains patients décédés de réactions d'hypersensibilité ne présentaient pas d'élévation de la tryptase(30). Différentes voies responsables d'anaphylaxie IgE-indépendante ont été décrites, notamment via les IgG, l'activation du complément via ses peptides C3a et C5a ainsi que par liaison directe aux effecteurs cellulaires.(3)(33)

Les réactions d'hypersensibilité IgG-médiées résultent de la liaison du complexe antigène-anticorps aux récepteurs FcγRIIA présents notamment sur les polynucléaires neutrophiles et les plaquettes sanguines qui relarguent d'importantes quantités de platelet activating factor (PAF) et de myeloperoxydase (MPO).(35) D'autres médiateurs cellulaires que les mastocytes et polynucléaires basophiles sont donc également à considérer, le rôle des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles sont à étudier dans le cadre de ces réactions sans élévation de tryptase.(36)(37)(38)

Dans les limites de notre étude, il faut noter que nos effectifs dans certains sous-groupes étaient insuffisants pour effectuer des comparaisons statistiques, malgré l'accès à la plus

grande base de données au monde sur le sujet. Un grand nombre de dosages de tryptase au pic ont été exclus de l'analyse en sous-groupe en l'absence de données sur le délai entre la réaction et le prélèvement. La base de données est en cours d'amélioration pour améliorer le recueil de ce paramètre.

Ce travail s'appuie sur la base de données du GERAP. Les patients étaient inclus lors de la consultation d'allergo-anesthésie ce qui induit plusieurs biais :

- Les patients les plus sévères, ceux qui sont décédés au cours de la période périopératoire, n'ont pas pu être inclus.
- Seul 50% des patients ayant fait une réaction anaphylactique périopératoire se présentent finalement en consultation d'allergologie. Un grand nombre de patients sont ainsi perdus de vue, notamment lorsque la réaction est peu sévère, ce qui pourrait expliquer la sous-représentation de ce groupe de patients.

Enfin, les données relatives aux techniques mêmes de dosage de la tryptase étaient indisponible. Il n'était donc pas possible d'analyser les différences entre les centres.

V. Conclusion

Notre étude, basée sur une large cohorte nationale de patients, était représentative des chocs anaphylactiques péri-opératoires en France.

La tryptase est actuellement le dosage recommandé pour caractériser l'état d'activation mastocytaire au cours des réactions anaphylactiques péri-opératoires.

Les recommandations actuelles proposent d'utiliser une formule (Tryptase au pic $> 1,2 \times$ Tryptase à l'état basale $+ 2 \mu\text{g/L}$) pour définir une activation mastocytaire.

Notre travail confirme que cette formule entraîne une augmentation de la sensibilité de détection des patients avec une activation mastocytaire, mais au prix d'une baisse de la spécificité, notamment avec une fréquence plus faible d'identification de la substance responsable de la réaction.

Notre travail a permis de définir trois groupes de patients avec des profils d'activation mastocytaire différents.

Un premier groupe était composé de patients avec une concentration en tryptase au pic élevée. Chez ces patients, on observait une fréquence élevée d'identification de la substance en cause et les réactions étaient particulièrement sévères.

Le second groupe était composé de patients ayant une tryptase au pic moins élevée mais avec néanmoins une activation mastocytaire selon la formule de consensus. Les réactions dans ce groupe étaient légèrement moins sévères et la substance causale moins souvent identifiée.

Enfin le troisième groupe comprenait des patients qui n'avaient pas d'activation mastocytaire. Chez ces patients, les réactions étaient nettement moins sévères et la substance en cause était identifiée dans moins d'un cas sur deux.

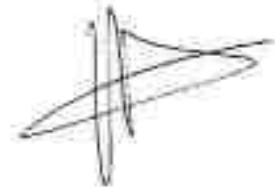
Néanmoins, dans ce groupe, il existait d'authentiques réactions sévères avec tests cutanés positifs ce qui suggère l'existence d'autres mécanismes indépendants de la voie médiée par les IgE.

Une analyse plus fine des marqueurs biologiques dans cette population nous permettrait d'avancer dans cette problématique.

Vu

Strasbourg, le 09/03/2023, Le président du jury de thèse

Professeur Paul Michel Mertes



Vu et approuvé

Strasbourg, le 15 MARS 2023

Le Doyen de la Faculté de

Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



VI. Annexes

Variabes	Cohorte (n = 891)
Hypnotiques	744 (84)
Morphiniques	685 (77)
Curares	655 (74)
<i>Atracurium</i>	199 (22)
<i>Cisatracurium</i>	72 (8)
<i>Mivacurium</i>	3 (< 1)
<i>Rocuronium</i>	146 (16)
<i>Vecuronium</i>	1 (< 1)
Suxaméthonium	257 (29)
Anesthésiques locaux	208 (23)
Corticoïdes	226 (25)
Antibiotiques	384 (43)
Beta-lactamines	336 (38)
Colorants	27 (3)
Désinfectants cutanés	82 (9)
Povidone iodée	70 (8)
Chlorhexidine	18 (2)
Exposés au latex	315 (35)

Annexe 1 : Protocole anesthésique de la cohorte principale. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

Variabes	Cohorte (n = 891)
Adrénaline par bolus	547 (61)
Dose du bolus (mg)	0,4 [0,1-1,0]
Adrénaline IVSE	166 (19)
Corticothérapie	210 (24)
β2-mimétiques Inhalé	88 (10)

Annexe 2 : Traitements de l'anaphylaxie de la cohorte principale. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

Variabes	Cohorte (n = 225)
Sexe (<i>Femmes</i>)	136 (60)
Age (années)	56 [40-67]
Nombre d'anesthésies antérieur	2 [1-4]
Aucune anesthésie antérieure	21 (9)
Antécédents allergologiques	
Atopie	51 (22)
Asthme	20 (9)

Allergie médicamenteuse	32 (13)
Allergie alimentaire	15 (6)
Sensibilité latex	5 (2)
Groupe latex	2 (1)
Traitements habituels	
Bêtabloquants	32 (13)
Corticoïdes	2 (1)
Statines	27 (12)
IEC/ ARA2	23 (10)
ISRS	13 (5)

Annexe 3 : Données épidémiologiques des patients avec une formule de consensus valide et un dosage au pic entre 30 et 120 minutes. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%). IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Variables	Cohorte (n = 225)
Type de chirurgie	
Programmée	184 (81)
Urgente	38 (16)
Type d'anesthésie	
AG	216 (96)
ALR	3 (1)
AG + ALR	5 (2)
AL	1 (< 1)
Contexte obstétrical	5 (2)
Délai exposition – réaction (min)	5 [3-15]
Grade de la réaction	3 [2-3]

Annexe 4 : Contexte chirurgical des patients avec une formule de consensus valide et un dosage au pic entre 30 et 120 minutes. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

Variables	Cohorte (n = 225)
Tryptase au pic ($\mu\text{g/l}$)	15,1 [5,5-30,9]
Tryptase basale ($\mu\text{g/l}$)	4,2 [2,9-6,2]
Histamine au pic (nmol/l)	35,6 [15,0-100,0]
Histamine basale (nmol/l)	3,8 [3,0-8,0]
Activation mastocytaire selon F1	158 (70)
Délai tryptase pic-base (minutes)	60 [30-60]

Annexe 5 : Caractéristiques biologiques des patients avec une formule de consensus valide et un dosage au pic entre 30 et 120 minutes. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

Variables	Cohorte (n = 225)
Hypnotiques	181 (80)
Morphiniques	167 (74)
Curares	154 (68)
Atracurium	47 (20)
Cisatracurium	22 (9)
Rocuronium	32 (13)
Suxaméthonium	60 (26)
Association de curares	15 (6)
Anesthésiques locaux	56 (24)
Corticoïdes	62 (27)
Antibiotiques	91 (40)
Beta-lactamines	81 (36)
Colorants	10 (4)
Désinfectants cutanés	27 (12)
Povidone iodée	20 (8)
Chlorhexidine	10 (4)
Exposés au latex	41 (18)

Annexe 6 : Protocole anesthésique des patients avec une formule de consensus valide et un dosage au pic entre 30 et 120 minutes. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

Variables	Cohorte (n = 225)
Adrénaline par bolus	143 (63)
Adrénaline IVSE	47 (20)
Corticothérapie	59 (26)
β2-mimétiques Inhalé	28 (12)

Annexe 7 : Traitements de l'anaphylaxie des patients avec une formule de consensus valide et un dosage au pic entre 30 et 120 minutes. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

Variables	Groupe 1 n = 62	Groupe 2 n = 38	Groupe 3 n = 125
Symptômes			
Tachycardie	17 (27)	12 (32)	43 (34)
Collapsus cardiovasculaire	12 (19)	20 (53)	82 (66)
Arrêt cardio- respiratoire	3 (5)	2 (5)	12 (10)
Bronchospasme	18 (29)	12 (32)	44 (35)
Érythème	26 (42)	15 (39)	50 (40)
Urticaire	8 (13)	10 (26)	17 (14)
Traitements utilisés pour l'anesthésie			
Hypnotiques	50 (81)	28 (74)	102 (82)
Morphiniques	44 (71)	29 (76)	95 (76)
Curares	47 (76)	20 (53)	87 (70)
Atracurium	8 (13)	17 (45)	31 (25)
Cisatracurium	3 (5)	5 (13)	10 (8)
Rocuronium	4 (6)	11 (29)	19 (15)
Suxaméthonium	8 (13)	13 (34)	21 (17)
Anesthésiques locaux	15 (24)	11 (29)	30 (24)
Corticoïdes	20 (32)	14 (37)	28 (22)
Antibiotiques	18 (29)	15 (39)	58 (46)
Beta- lactamines	20 (32)	13 (34)	53 (42)
Colorants	0 (0)	4 (11)	6 (5)
Désinfectants cutanés	8 (13)	6 (16)	13 (10)
Povidone iodée	4 (6)	5 (13)	11 (9)
Chlorhexidine	5 (8)	1 (3)	4 (3)
Exposés au latex	19 (31)	4 (11)	18 (14)
Adrénaline par bolus	24 (39)	25 (66)	94 (75)
Adrénaline IVSE	5 (8)	6 (16)	36 (29)

Annexe 8 : Données cliniques et protocoles anesthésiques et traitements reçus des 3 sous-groupes. Les variables quantitatives sont exprimées en médianes (IQR), les variables qualitatives en n (%).

VII. Références

1. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171(3-4):166-79.
2. Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, et al. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy.* déc 2018;8(1):16.
3. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* août 2017;140(2):335-48.
4. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 1 nov 2019;40(6):470-3.
5. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2006;117(2):391-7.
6. Mertes PM, Karila C, Demoly P, Auroy Y, Ponvert C, Lucas MM, et al. Quelle est la réalité du risque allergique en anesthésie ? Méthodologie de surveillance des événements rares. Classification. Incidence. Aspects cliniques (immédiats et retardés). Morbidité-mortalité. Substances responsables. *Ann Fr Anesth Réanimation.* mars 2011;30(3):223-39.
7. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* août 2011;128(2):366-73.
8. Mertes PM, Volcheck GW, Garvey LH, Takazawa T, Platt PR, Guttormsen AB, et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Médicale.* sept 2016;45(9):758-67.
9. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth.* juill 2018;121(1):159-71.
10. Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky JM, Petitpain N, Demoly P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* mars 2017;61(3):290-9.
11. Mertes PM, Tacquard C. Quels sont les allergènes responsables de choc anaphylactique actuellement ? *Prat En Anesth Réanimation.* juin 2019;23(3):121-5.
12. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis During the Perioperative Period: *Anesth Analg.* nov 2003;1381-95.
13. 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.* juill 2014;69(7):954-9.
14. Ebo DG, Clarke RC, Mertes PM, Platt PR, Sabato V, Sadleir PHM. Molecular mechanisms and pathophysiology of perioperative hypersensitivity and anaphylaxis: a narrative review. *Br J Anaesth.* juill 2019;123(1):e38-49.
15. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature.* mars 1998;392(6673):245-52.
16. Aubert N, Mertes PM, Janaszak M, Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Kanny G, et al. Dendritic cells present neuromuscular blocking agent-related epitopes to T cells from allergic patients. *Allergy.* sept 2004;59(9):1022-3.
17. Mertes P, Malinovsky J, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al.

- Reducing the Risk of Anaphylaxis During Anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21.
18. Dewachter P, Castells MC, Hepner DL, Mouton-Faivre C. Perioperative Management of Patients with Mastocytosis. *Anesthesiology.* 1 mars 2014;120(3):753-9.
 19. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, Mertes PM, Voltolini S, Clarke R, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth.* juill 2019;123(1):e50-64.
 20. Valent P, Bonadonna P, Hartmann K, Broesby-Olsen S, Brockow K, Butterfield JH, et al. Why the 20% + 2 Tryptase Formula Is a Diagnostic Gold Standard for Severe Systemic Mast Cell Activation and Mast Cell Activation Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;180(1):44-51.
 21. 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.* déc 2017;72(12):2031-4.
 22. Chiriac AM, Tacquard C, Fadhel NB, Pellerin C, Malinovsky JM, Mertes PM, et al. Safety of subsequent general anaesthesia in patients allergic to neuromuscular blocking agents: value of allergy skin testing. *Br J Anaesth.* juin 2018;120(6):1437-40.
 23. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organ J.* oct 2020;13(10):100472.
 24. Mertes PM, Collange O, Degirmenci SE, Tacquard C, Petitpain N, Malinovsky JM. Le choc anaphylactique. *Anesth Réanimation.* févr 2015;1(1):33-42.
 25. 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.* août 2014;69(8):1026-45.
 26. Moneret-Vautrin A, Mertes PM. Anaphylaxis to General Anesthetics. In: Ring J, éditeur. *Chemical Immunology and Allergy* [Internet]. S. Karger AG; 2010 [cité 31 mars 2023]. p. 180-9. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/315951>
 27. Nowak-Wegrzyn A, Ellis A, Castells M. Sex and allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* févr 2019;122(2):134-5.
 28. Srisuwatchari W, Tacquard CA, Borushko A, Viville S, Stenger R, Ehrhard Y, et al. Diagnostic performance of serial serum total tryptase measurement to differentiate positive from negative allergy testing among patients with suspected perioperative hypersensitivity. *Clin Exp Allergy.* févr 2022;52(2):334-44.
 29. Laroche D, Lefrançois C, Gérard JL, Dubois F, Vergnaud MC, Guéant JL, et al. EARLY DIAGNOSIS OF ANAPHYLACTIC REACTIONS TO NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS. *Br J Anaesth.* déc 1992;69(6):611-4.
 30. Schwartz LB. Diagnostic Value of Tryptase in Anaphylaxis and Mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* août 2006;26(3):451-63.
 31. Vanderlinden P, Hack C, Poortman J, Viviekipp Y, Struyvenberg A, Vanderzwan J. Insect-sting challenge in 138 patients: Relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation†. *J Allergy Clin Immunol.* juill 1992;90(1):110-8.
 32. Watkins J. Tryptase release and clinical severity of anaesthetic reactions. *Agents Actions.* juin 1992;36(S2):C203-5.
 33. Finkelman FD, Khodoun MV, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2016;137(6):1674-80.

34. Simons F, Frew A, Ansotegui I, Bochner B, Golden D, Finkelman F, et al. Risk assessment in anaphylaxis: Current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2007;120(1):S2-24.
35. Jönsson F, de Chaisemartin L, Granger V, Gouel-Chéron A, Gillis CM, Zhu Q, et al. An IgG-induced neutrophil activation pathway contributes to human drug-induced anaphylaxis. *Sci Transl Med.* 10 juill 2019;11(500):eaat1479.
36. Capron A, Joseph M, Ameisen JC, Capron M, Pancré V, Auriault C. Platelets as Effectors in Immune and Hypersensitivity Reactions. *Int Arch Allergy Immunol.* 1987;82(3-4):307-12.
37. Bruhns P, Chollet-Martin S. Mechanisms of human drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2021;147(4):1133-42.
38. Godon O, Hechler B, Jönsson F. The role of IgG subclasses and platelets in experimental anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2021;147(4):1209-11.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : RICHERT Prénom : Vincent

Ayant été informé(e) qu'en réappropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Strasbourg, le 14/03/23

RÉSUMÉ

Introduction : L'anaphylaxie péri-opératoire demeure une préoccupation importante en anesthésie et est une source de morbidité significative au bloc opératoire. Le diagnostic se fonde sur l'histoire clinique, le dosage de tryptase pour caractériser l'état d'activation mastocytaire, et les explorations allergologiques visant à identifier l'agent responsable. L'objectif de notre étude était de décrire les différents profils de patients selon l'état d'activation mastocytaire, définis par la tryptase.

Matériel et méthode : Les patients inclus présentaient tous une réaction d'hypersensibilité immédiate péri-opératoire investiguée dans un des centres membres du GERAP (Groupe des Études des Réactions Anaphylactiques Peranesthésiques) entre 2015 et 2022. Seuls les patients ayant eu un dosage de tryptase au pic de la réaction étaient inclus.

Résultats principaux : Au total, 891 patients ont été inclus. Notre cohorte est composée d'une majorité de femmes (n = 506 (57%)), l'âge médian est de 59 [45-70] ans. Les réactions étaient sévères, avec plus de 50% de réactions de grade 3. A noter que 727 (82%) réactions survenaient à l'induction anesthésique.

Les concentrations plasmatiques sériques en tryptase au pic et à l'état basal étaient de 15,0 [5,5-34,0] et 4,4 [3,0-6,6] µg/ l respectivement. Une activation mastocytaire selon la formule de consensus était retrouvée dans 687 (77%) cas.

Notre analyse en sous-groupe comparant les patients avec tryptase supérieure au seuil du laboratoire à ceux avec tryptase inférieure au seuil avec ou sans activation mastocytaire met en évidence des profils phénotypiques différents, notamment au niveau de la gravité des réactions. Dans le groupe avec faible élévation de tryptase et activation mastocytaire 68% des patients présentaient une réaction sévère, contre 35% dans le groupe avec faible élévation de tryptase sans activation mastocytaire. Par ailleurs, la substance en cause était identifiée dans moins d'un cas sur deux dans le groupe avec faible élévation de tryptase sans activation mastocytaire alors qu'elle l'était deux fois sur trois dans le groupe avec faible élévation de tryptase et activation mastocytaire.

Conclusion : L'étude des dosages de tryptase au pic d'une réaction d'hypersensibilité immédiate péri-opératoire permet de différencier des phénotypes de patients différents, avec ou sans activation mastocytaire. On observe d'une part des patients qui présentent des réactions graves malgré des concentrations plasmatiques de tryptase au pic basses, dès lors qu'ils présentent une activation mastocytaire. D'autre part on observe des patients avec des tests cutanés positifs qui ne présentent pas d'activation mastocytaire, chez qui les mécanismes de la réaction ne sont pas encore élucidés.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT :

Anesthésie-Réanimation

MOTS-CLÉS :

Hypersensibilité immédiate, anaphylaxie, tryptase, activation mastocytaire

JURY :

Président : Professeur Paul-Michel MERTES

Assesseurs : Professeur Olivier COLLANGE

Docteur Carine METZ-FAVRE

Docteur Charles-Ambroise TACQUARD, directeur

ADRESSE DE L'AUTEUR : M. Vincent RICHERT – 10, quai des bateliers 67000 STRASBOURG
