



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Anaphylaxie dans les services de réanimation pédiatrique en France
entre 2003 et 2013 : population, facteurs de risque et respect des
recommandations**

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2017
au Pôle Formation
Par Capucine TROCHU

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Eric WIEL

Monsieur le Docteur Guillaume POUESSEL

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Liste des abréviations

IC	Intervalle de confiance
EACCI	Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique
SFMU	Société Française de Médecine d'Urgence
USC	Unité de Surveillance Continue
PELOD-2	Pediatric Logistic Organ Dysfunction – 2
PAWS	Paediatric Advanced Warning Score
PIM3	Pediatric Index of Mortality 3
GFRUP	Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques
CIM10	Classification Internationale des Maladies, 10 ^{ème} révision
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
WAO	World Allergy Organisation
DIM	Département d'Information Médicale
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineux

VAS	Voies aériennes supérieures
VAI	Voies aériennes inférieures
SC	Sous-cutané
IVSE	Intraveineux à la seringue électrique
OR	Odds Ratio

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Matériels et méthodes.....	4
I. Recueil des données	4
A. Participants	4
B. Critères d'inclusion	5
C. Méthode de recueil	6
D. Variables.....	7
E. Plan d'analyses statistiques.....	10
F. Analyses statistiques	13
II. Démarches éthiques et légales	13
A. Ethique.....	13
B. Anonymisation	13
C. Déclaration de conflits d'intérêt	14
Résultats	15
I. Description de la population	15
A. Effectif.....	15
B. Description de la population au moment de la réaction anaphylactique....	17
C. Caractéristiques cliniques.....	20
1. Au premier contact médical	20
2. A l'entrée dans le service de réanimation pédiatrique (H0)	20
3. Au cours de l'hospitalisation dans le service de réanimation pédiatrique	21
D. Prise en charge thérapeutique	22
1. Au premier contact médical	22
2. A l'entrée dans le service de réanimation pédiatrique (H0)	23
3. Au cours de l'hospitalisation dans le service de réanimation pédiatrique	23
E. Devenir des patients à la sortie du service de réanimation pédiatrique	25
II. Facteurs de risque de gravité	26
III. Relation entre la gravité de l'anaphylaxie et les scores de réanimation pédiatrique.	28
IV. Respect des recommandations	29
Discussion	31
Conclusion.....	37
Références bibliographiques	38
Annexes	40
Annexe 1 : Questionnaire anaphylaxie réanimation pédiatrique.....	40
Annexe 2 : Paediatric Advanced Warning Score	50
Annexe 3 : Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2.....	51
Annexe 4 : Avis CCTIRS.....	52
Annexe 5 : Avis CNIL	53

RESUME

Contexte : Le nombre d'hospitalisation pour anaphylaxie augmente chaque année. Aucune donnée n'existe actuellement concernant les hospitalisations en réanimation pédiatrique pour anaphylaxie grave. L'objectif principal de notre étude était de décrire la population des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique en France pour anaphylaxie, d'étudier les facteurs de risque de gravité en fonction du score clinique RING et du score de risque de mortalité PIM3. L'objectif secondaire était d'étudier le respect des recommandations, publiées par la SFMU en 2016, sur la prise en charge de l'anaphylaxie. **Méthode** : Les patients âgés de 0 à 18 ans hospitalisés pour anaphylaxie dans tous les services de réanimation pédiatrique en France entre 2003 et 2013 étaient inclus. Les patients éligibles étaient recherchés par des codes diagnostiques de la CIM10 correspondant aux items en lien avec l'anaphylaxie. Un formulaire standardisé de recueil était utilisé. L'adhésion aux recommandations était étudiée en se basant sur le référentiel de l'anaphylaxie de 2016. **Résultats** : Les 32 services de réanimation pédiatrique du Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP) ont participé à cette étude. Sur les 166 dossiers inclus, il y avait 54% de garçons, et 44% étaient d'âge préscolaire (0-5ans). Le lieu de survenue des réactions anaphylactiques était hospitalier pour 108 enfants (68%). L'allergène majoritairement incriminé était le médicament chez 86 enfants (52%) puis l'aliment chez 63 enfants (38%). Les signes cliniques prédominants au premier contact médical étaient cutanéomuqueux (74%) et hémodynamiques (72%). Au premier contact médical, l'adrénaline était utilisée par 122 médecins (75%), 34 (22%) l'utilisaient en IM, 65 (43%) en IV et 11 (7%) en SC. Le facteur de risque retrouvé en analyse univariée et multivariée était l'allergène médicament. Les scores de gravité PAWS et PIM3 avaient une corrélation modérée avec le score de RING (coefficient de corrélation respectif à 0,49 et 0,41). La première ligne de traitement des recommandations était respectée chez 86 patients (53%), la deuxième ligne chez 54 patients (38%) et la troisième ligne chez 49 patients (30%). **Conclusion** : Cette première étude sur l'anaphylaxie grave en réanimation pédiatrique en France objective, que le médicament est l'allergène incriminé dans la majorité des anaphylaxies. Les recommandations de prise en charge de l'anaphylaxie restent trop partiellement appliquées par les professionnels de santé.

INTRODUCTION

L'anaphylaxie est une réaction allergique grave apparaissant quelques minutes à quelques heures après contact avec un allergène. En Europe, l'incidence de l'anaphylaxie toute cause confondue est estimée entre 1,5 et 7,9 pour 100000 personnes/an et la prévalence à 0,3% (IC 95% : 0,1-0,5) (1).

Le diagnostic d'anaphylaxie est clinique et repose sur la classification de Sampson et *al.* (2). Cependant le diagnostic chez l'enfant reste difficile d'une part car les symptômes sont difficiles à identifier et d'autre part car l'anaphylaxie est souvent la première manifestation d'une allergie encore méconnue (3). Chez l'enfant, les étiologies de l'anaphylaxie sont en premier lieu les aliments, les venins d'hyménoptères puis les médicaments (4).

L'anaphylaxie est un véritable problème de santé publique. En effet, le nombre d'hospitalisation pour anaphylaxie augmente d'année en année. Turner et *al.* ont montré dans leur étude réalisée aux Royaume-Uni, une augmentation des hospitalisations tout âge confondu et notamment chez l'enfant de moins de 5 ans dans un contexte d'allergie alimentaire entre 1992 et 2012. Par ailleurs, ces auteurs montraient que bien que pouvant être fatale par défaillance multiviscérale, le taux de mortalité restait stable sur les 20 dernières années (5).

La gravité d'une réaction anaphylactique peut être évaluée grâce au score clinique de Ring et Messmer en 4 grades (6).

Selon la gravité de la réaction, un algorithme de prise en charge réalisé par l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique (EACCI) (7) et repris par la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) en 2016 (8), identique chez l'enfant et l'adulte, met en avant l'utilisation de l'adrénaline comme traitement de référence. Cependant, plusieurs études ont montré la faible utilisation de l'adrénaline dans ces situations : l'étude de Fleisher et *al.* sur 1171 réactions allergiques alimentaires (367 patients), dont 134 réactions sévères rapportées, objectivait l'utilisation de l'adrénaline chez seulement 40 patients soit 30% (40/134).

Les raisons de non utilisation de l'adrénaline rapportées étaient le non diagnostic d'anaphylaxie (48%), la non disponibilité de l'adrénaline (23%), la peur d'utiliser l'adrénaline (12%), l'attente d'autres symptômes (6%) et enfin l'absence d'intérêt de l'adrénaline dans ces situations (3%) (9).

Suite à l'utilisation de l'adrénaline et devant le risque de rebond des réactions anaphylactiques, une surveillance hospitalière d'au moins 6 heures est recommandée (8). En cas de collapsus et/ou détresse respiratoire aiguë chez l'enfant, une hospitalisation dans un service de réanimation pédiatrique ou dans une Unité de Surveillance Continue (USC) pédiatrique est préférable pour poursuivre le traitement et permettre une surveillance avec monitoring pendant au moins 24 heures.

Dans les services de réanimation pédiatrique et d'USC, plusieurs scores permettent d'évaluer la gravité du patient (Pediatric Index of Mortality 3 -PIM3- et Paediatric Advanced Warning Score - PAWS) et les dysfonctions d'organes (Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2 - PELOD-2). Ces scores n'ont jamais été testés spécifiquement dans le cadre de l'anaphylaxie.

A ce jour, aucune étude française n'a décrit les caractéristiques cliniques et le devenir des patients hospitalisés pour anaphylaxie en réanimation pédiatrique. De plus la prise en charge est hétérogène et l'adhésion aux recommandations de prise en charge est non connue.

L'objectif principal de notre étude était de décrire la population des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique en France pour anaphylaxie, et d'étudier les facteurs de risque de gravité en fonction du score clinique RING et du score de risque de mortalité PIM3.

L'objectif secondaire était d'étudier le respect des recommandations, publiées par la SFMU de 2016, sur la prise en charge de l'anaphylaxie.

MATERIELS ET METHODES

I. Recueil des données

Cette étude était épidémiologique descriptive rétrospective multicentrique. L'étude était réalisée entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2013.

A. Participants

Tous les services de réanimation pédiatrique de France métropolitaine du Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP) ont accepté de participer (Tableau I) permettant d'assurer l'exhaustivité des services de réanimation pédiatrique français.

Tableau I : Services de réanimation pédiatrique participants à l'étude.

Villes	Noms des responsables de l'étude	Villes	Noms des responsables de l'étude
Amiens	Professeur Pierre Tourneux	Nancy	Docteur Noel Boussard
Angers	Docteur Gérald Boussicault	Nantes	Docteur Nicolas Joram
Besançon	Professeur Gérard Thiriez	Nice	Professeur Didier Dupont
Bordeaux	Professeur Olivier Brissaud	Paris Hopital Bicêtre	Professeur Pierre Tissieres
Brest	Docteur Armelle Garenne	Paris Hopital Debré	Professeur Stephane Dauger
Caen	Docteur Mikael Jokic	Paris Hopital Necker	Professeur Sylvain Renolleau
Clermont Ferrand	Docteur Isabelle Petit	Paris Hopital Trousseau	Docteur Jean-Louis Leger
Dijon	Professeur Denis Semama	Pau	Docteur Thierry Mansir
Garches	Docteur Jean Bergounioux	Poitiers	Docteur Jean-Pascal Saulnier
Grenoble	Docteur Isabelle Wroblewski	Reims	Professeur Nathalie Bednarek
Lille	Professeur Stéphane Leteurre	Rennes	Docteur Olivier Tirel
Limoges	Professeur Eric Mallet	Rouen	Docteur Thierry Blanc
Lyon	Professeur Etienne Javouhey Docteur Blandine Vanel	Saint Etienne	Professeur Hugues Patural
Marseille Hopital Nord Marseille Hopital La Timone	Docteur Renaud Vialet Professeur Fabrice Michel	Strasbourg	Docteur Dominique Astruc
Montpellier	Professeur Gilles Camboni Docteur Christophe Milesi	Toulouse	Docteur Romain Amadiou
		Tour	Docteur Julie Chantreuil

B. Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient tous les enfants âgés de 0 à 18 ans hospitalisés pour anaphylaxie dans un service de réanimation pédiatrique.

La liste des patients éligibles était réalisée par la recherche des codes diagnostiques de la 10^{ème} Classification Internationale des Maladies (CIM10) correspondant aux items en lien avec l'anaphylaxie :

- T780 choc anaphylactique dû à une intolérance alimentaire
- T782 choc anaphylactique sans précision
- T784 allergie sans précision
- T805 choc anaphylactique dû à un sérum
- T886 choc anaphylactique dû à des effets indésirables d'une substance médicamenteuse appropriée et correctement administrée
- T882 choc anesthésique
- J393 réaction anaphylactique des voies aériennes supérieures

Suite à la recommandation du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS), deux associations de codes étaient ajoutées à la liste initiale :

- R758 autres chocs et T639 effet toxique d'un contact avec un animal venimeux
- R579 choc sans précision et T639 effet toxique d'un contact avec un animal venimeux

Les patients finalement inclus étaient ceux répondant à la définition de l'anaphylaxie retenue par le consensus de la World Allergy Organisation (WAO) de 2012 (10) et confirmée par Muraro et *al.* (Tableau II) (7).

Un même patient pouvait être inclus plusieurs fois.

Tableau II : Critères diagnostiques retenus par la World Allergy Organisation (10).

Critères diagnostiques	Définition
1	<p>Installation aiguë (minutes à quelques heures) d'une atteinte cutanéomuqueuse de type urticarienne ET au moins un des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte respiratoire • Hypotension artérielle ou signe de mauvaise perfusion d'organes
2	<p>Au moins deux des éléments suivant apparaissant rapidement après exposition à un probable allergène pour ce patient (minutes à quelques heures) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte cutanéomuqueuse • Atteinte respiratoire • Hypotension artérielle ou signes de mauvaise perfusion d'organes • Signes gastro-intestinaux persistants (douleurs abdominales, vomissements, etc.)
3	<p>Hypotension artérielle après exposition à un allergène connu pour ce patient (minutes à quelques heures) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • De 1 mois à 1 an, PAS¹ < 70 mmHg • De 1 à 10 ans, PAS¹ < 70 + (2 × âge) mmHg • De 11 à 17 ans, PAS¹ < 90 mmHg • Adulte, PAS¹ < 90 mmHg ou baisse de plus de 30 % par rapport à sa valeur habituelle

¹ PAS = Pression Artérielle Systolique

C. Méthode de recueil

Chaque responsable des services de réanimation pédiatrique était contacté par mail pour obtenir un accord officiel de participation. L'accord écrit une fois obtenu, chaque service contactait son Département d'Information Médicale (DIM) local afin d'obtenir la liste de dossiers correspondants aux codes diagnostiques de la CIM10 selon les critères d'inclusion. Afin d'avoir un effectif global des hospitalisations en réanimation pédiatrique, il était demandé à chaque centre de fournir le nombre d'hospitalisation par année sur la période de l'étude (2003 à 2013).

Les dossiers complets ou comptes rendus d'hospitalisation, informatisés ou papiers selon les centres, étaient ensuite mis à disposition de deux internes de pédiatrie du CHRU de Lille (Capucine Trochu et Flore Chagnon).

Un questionnaire standardisé (Annexe 1) était réalisé par le Docteur G. POUESSEL et le Professeur S. LETEURTRE. Les données étaient recueillies sur place, dans chacun des 32 centres de réanimation pédiatrique (16 centres par internes) sur une période de 12 mois par Capucine Trochu et Flore Chagnon.

D. Variables

Les données recueillies comprenaient :

1. Les caractéristiques de la population (classe d'âge : préscolaire (0-5ans), scolaire (6-11ans), adolescent (>12ans)); sexe ; terrain atopique ; antécédents de réaction allergique).
2. La réaction allergique ; lieu de survenue, circonstances, allergène en cause, voie de déclenchement ainsi que le premier recours médical.
3. Les variables cliniques constatées par grande classe de symptômes (cutanéomuqueux, hémodynamique, respiratoire, neurologique, digestif), les paramètres vitaux (fréquence respiratoire, travail respiratoire, apnée, saturation en oxygène, fréquence cardiaque, pression artérielle systolique et moyenne, temps de recoloration cutanée, conscience, pupilles, et température). Un patient pouvait avoir plusieurs symptômes cliniques.
4. Les variables de prise en charge thérapeutique étaient : l'injection d'adrénaline, la voie d'abord utilisée pour l'adrénaline, l'utilisation d'adrénaline inhalée, la réalisation d'un remplissage vasculaire, la mise sous oxygénothérapie, l'administration d'antihistaminiques, de corticoïdes et de bronchodilatateurs (ainsi que la voie d'administration), la nécessité d'un massage cardiaque externe en cas d'arrêt cardio-respiratoire, d'une ventilation non invasive ou d'une intubation oro-trachéale.

Les signes cliniques, les paramètres vitaux ainsi que la prise en charge thérapeutique étaient relevés de la même manière au premier contact médical et à plusieurs périodes de l'hospitalisation dans le service de réanimation pédiatrique (H0, H1-H6, H6-H12, H12-H24, H24-H48 et à la sortie).

5. L'évolution clinique (amélioration, stabilisation, aggravation) était documentée en fonction des données retrouvées dans les dossiers aux différentes périodes de la prise en charge.
6. Le devenir (vivant, décédé) à la sortie du service de réanimation pédiatrique était recherché.

Le score clinique de gravité selon la classification de Ring et Messmer (6) était recueilli au premier contact médical. Cette classification comprend 4 grades de sévérité croissante. (Tableau III)

Tableau III : Classification de Ring et Messmer (6).

Grade	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux : érythème généralisé, urticaire localisé, avec ou sans angioedème
II	Atteinte multiviscérale modérée : signe cutanéomuqueux +/- hypotension artérielle +/- tachycardie +/- toux +/- dyspnée +/- signes digestifs
III	Atteinte mono/multiviscérale sévère : collapsus, tachycardie/bradycardie +/- troubles du rythme cardiaque +/- bronchospasme +/- signes digestifs
IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire

Les scores de gravité (PAWS) (Annexe 2) et de risque de mortalité (PIM3) étaient aussi recueillis au premier contact médical. Le score PIM3 est détaillé dans le Tableau IV (11).

Le score PELOD-2 (Annexe 3) était recueilli à H24 et à H48 de l'hospitalisation en réanimation pédiatrique (12).

La tachypnée, la tachycardie et l'hypotension artérielle étaient codées selon les valeurs du score de PAWS et du score PELOD-2.

Tableau IV : Pediatric Index of Mortality 3 (11).

Variable / Item	Coefficient ^a	Odds ratio de mortalité ^a (IC 95 %)
Constante	-1,7928	0,1665 (0,1027–0,27)
Admission programmée (élective) (Oui/Non)		
Oui	-0,5378	0,584 (0,4851–0,7031)
Admission postopératoire (Oui/Non)		
Oui :		
admission postopératoire sans chirurgie cardiaque	-1,5164	0,2195 (0,1653–0,2914)
admission postopératoire de chirurgie cardiaque sans CEC	-0,8762	0,4164 (0,2889–0,6001)
admission postopératoire de chirurgie cardiaque après CEC	-1,2246	0,2939 (0,225–0,3838)
Affection à TRÈS haut risque (Oui/Non)		
Oui :	1,6225	5,0657 (4,3517–5,8968)
-arrêt cardiaque intra- ou extrahospitalier		
-déficit immunitaire combinée sévère		
-leucémie ou lymphome après première cure d'induction		
-receveur de transplantation de moelle osseuse		
-insuffisance hépatique (principale cause d'admission)		
Affection à HAUT risque (Oui/Non)		
Oui :	1,0725	2,9228 (2,4771–3,4487)
-hémorragie cérébrale spontanée		
-cardiomyopathie ou myocardite		
-hypoplasie du cœur gauche		
-maladie neurodégénérative		
-entérocolite nécrosante		
Affection à BAS risque (Oui/Non)		
Oui :	-2,1766	0,1134 (0,0835–0,154)
-admission pour crise d'asthme		
-admission pour bronchiolite		
-admission pour laryngite		
-admission pour apnée obstructive du sommeil		
-admission pour acidocétose diabétique		
-admission pour convulsion		
Mydriase bilatérale aéroactive et fixe (Oui/Non)		
Oui	3,8233	45,7554 (31,7561–65,926)
Ventilation invasive (Oui/Non)		
Oui	0,9763	0,584 (0,4851–0,7031)
PAS minimale valeur (si inconnu : 120)		
PAS	-0,0431	0,9578 (0,949–0,9668)
PASXPAS/1000	0,1716	1,1872 (1,1329–1,244)
Base excess (mmol/L)		
Valeur absolue (si inconnu : 0)	0,0671	1,0694 (1,0593–1,0797)
[FiO2X100] /PaO2		
Valeur (si oxygène par « cloche » sans FiO2 connue : 0,23)	0,4214	1,5241 (1,3928–1,6678)

PIM : Paediatric Index of Mortality ; CEC : Circulation ExtraCorporelle ; PAS : Pression artérielle Systolique

^a Seule la colonne des coefficients doit être utilisée pour déterminer la probabilité de décès (cf. exemple ci-dessous). La colonne des odds ratio est donnée à titre indicatif du risque de mortalité lié à chaque variable

Logit PIM 3 = -1,7928

+ Admission programmée (0/1) x -0,5378

+ Admission postopératoire (0/1) x :

* admission postopératoire sans chirurgie cardiaque : -1,5164

* ou admission de chirurgie cardiaque sans CEC : -0,8762

* ou admission de chirurgie cardiaque après CEC : -1,2246

+ Affection à très haut risque (0/1) x 1,6225

+ Affection à haut risque (0/1) x 1,0725

+ Affection à bas risque (0/1) x -2,1766

+ Mydriase bilatérale aéroactive et fixe (0/1) x 3,8233

+ Ventilation invasive (0/1) x 0,9763

+ PAS minimale (valeur) x -0,0431

+ [PAS² (valeur) / 1000] x 0,1716

+ Base excess (valeur absolue) x 0,0671

+ [[100 x FiO₂/PaO₂] (valeur)] x 0,4214

Probabilité de décès PIM3 = 1 / [1 + e^{-logit PIM3}]

E. Plan d'analyses statistiques

1. Pour comparer la gravité des réactions anaphylactiques, deux groupes de population étaient formés en fonction des scores de RING et PIM3 au premier contact médical.

Les critères de jugement étaient :

- pour le score RING : grade I ou II versus III ou IV
- pour le score PIM3 : probabilité de décès < 5% versus \geq 5%

La limite de 5% était choisie car correspondante à la mortalité moyenne toute cause confondue en réanimation pédiatrique dans de nombreuses études de la littérature (13).

En analyse univariée, les variables candidates comme pouvant être un facteur de risque de gravité étaient : la classe d'âge, l'antécédent d'asthme, l'allergène médicament, les symptômes cliniques (cutanéomuqueux, hémodynamiques, respiratoires, digestifs, neurologiques), l'utilisation de l'adrénaline.

En analyse multivariée, les variables significatives étaient retenues avec un nombre limité à 4 (nombre défini en raison de l'effectif).

2. La relation entre les scores de gravité (PIM3, PAWS) et le score RING ainsi que la relation entre les scores de gravité (PIM3, PAWS) et les symptômes cliniques étaient étudiées.
3. L'objectif secondaire de notre étude concernait le respect des recommandations de prise en charge au premier contact médical selon l'algorithme validé par la SFMU (Figure 1).

Nous avons défini la prise en charge thérapeutique avec les 1^{ères}, 2^{ème} et 3^{ème} lignes de traitement (Figure 1). Les critères de « suivi post critique » et la « sortie des urgences » n'ont pu être recueilli de part la nature rétrospective de l'étude.

- Pour la première ligne de traitement, trois classes de prises en charge étaient définies :
 - Symptômes gastro intestinaux isolés : surveillance rapprochée
 - Atteinte cardio-vasculaire ou respiratoire : injection intra musculaire (IM) d'adrénaline en extra hospitalier. Les recommandations étaient respectées si l'adrénaline par voie intra veineuse (IV) ou IM était utilisée

lors d'une réaction hospitalière (notamment au bloc opératoire) car les enfants avaient déjà une perfusion et étaient sous surveillance.

- Arrêt cardiaque : prise en charge de l'arrêt cardiaque et injection d'adrénaline.
- Pour la deuxième ligne de traitement, il était préconisé :
 - en cas de détresse cardio-vasculaire : effectuer un remplissage vasculaire.
 - en cas de détresse respiratoire : mettre en route une oxygénothérapie.
 - cas d'atteinte des voies aériennes supérieures (VAS) : réalisation d'un aérosol d'adrénaline.
 - en cas d'atteinte des voies aériennes inférieures (VAI) : réalisation d'un aérosol de B2 mimétique.

L'évaluation de la prise en charge de détresse respiratoire et de détresse cardio-vasculaire était faite au premier contact médical. La suite de la prise en charge en cas non réponse thérapeutique (aggravation ou stabilisation), était faite à l'admission en réanimation pédiatrique (H0), il était alors recommandé de réaliser une nouvelle injection d'adrénaline voire de mettre de l'adrénaline en continue.

- Le respect de la troisième ligne de traitement, correspondant à l'administration d'antihistaminiques et de corticoïdes, était analysé à H0 de l'hospitalisation dans le service de réanimation même si le traitement était effectué à la prise en charge très initiale (durant les lignes de traitements 1 ou 2).

A chacun des niveaux de la prise en charge, les recommandations étaient respectées si :

- le patient avait une dysfonction d'organe et le traitement correspondant.
- le patient n'avait pas de dysfonction d'organe et pas de traitement.

A chacun des niveaux de la prises en charge, les recommandations n'étaient pas respectées si :

- le patient avait une dysfonction d'organe sans recevoir le traitement.
- le patient n'avait pas de dysfonction d'organe et recevait le traitement.

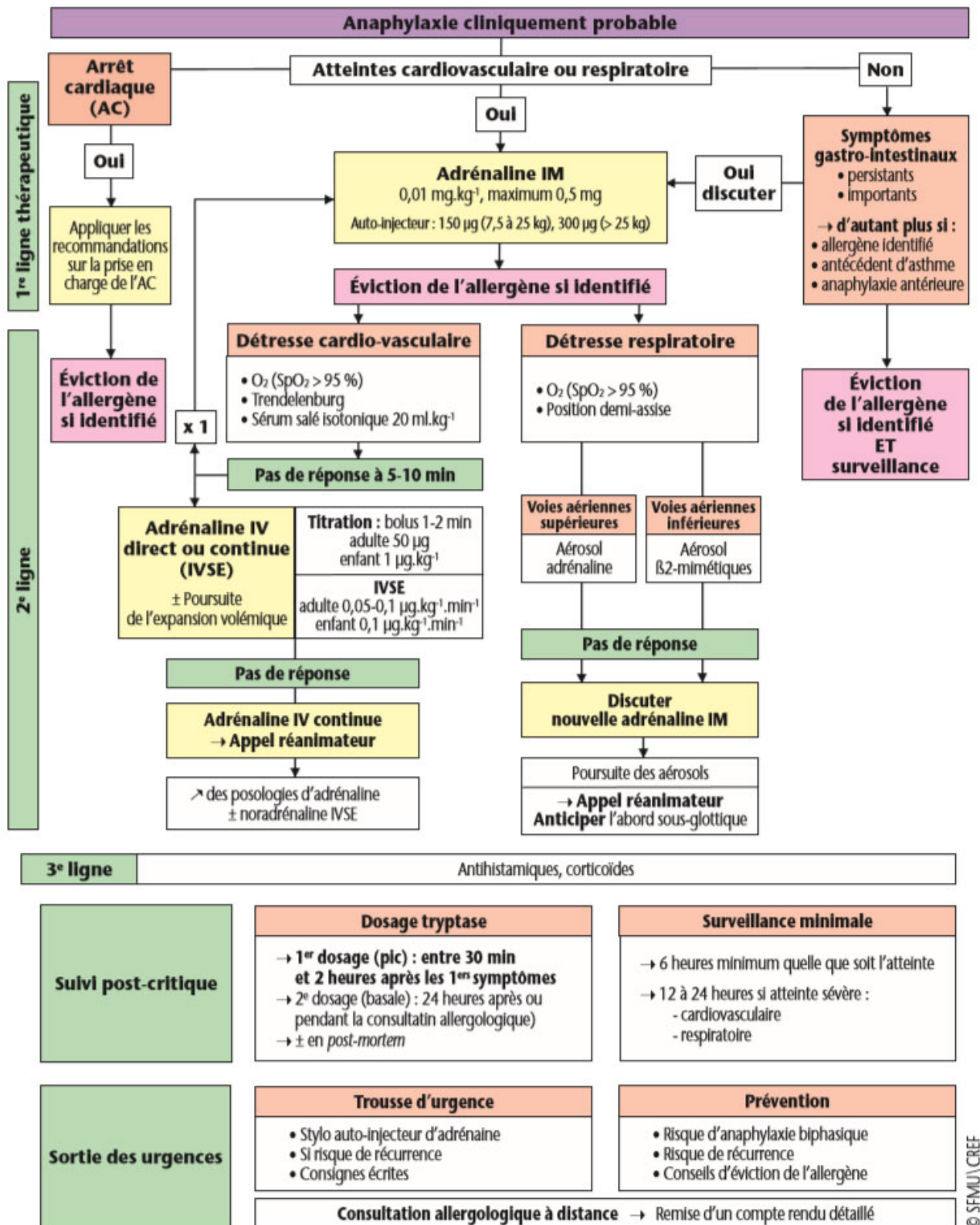


Figure 1 : Algorithme de prise en charge de l'anaphylaxie selon la Société Française de Médecine d'Urgences (2016) (8).

F. Analyses statistiques

Les données de chaque patient inclus étaient saisies sur un fichier Excel© 2011. Les analyses statistiques étaient réalisées par l'équipe de biostatistique du CHRU de Lille par le logiciel SAS.

Une analyse descriptive était faite sur les différentes variables concernant la population, la réaction puis à chaque étape de la prise en charge à partir du premier contact médical jusqu'à la sortie du service de réanimation pédiatrique.

Une analyse multivariée en fonction des critères de jugement principaux était réalisée.

L'étude de corrélation entre les scores de gravité (RING, PIM3 et PAWS) était effectuée par le test de Spearman. L'interprétation de ce test était :

- coefficient de corrélation entre 0,2 et 0,4 : corrélation faible.
- coefficient de corrélation entre 0,4 et 0,6 : corrélation modérée.
- coefficient de corrélation entre 0,6 et 0,8 : corrélation bonne.
- coefficient de corrélation entre 0,8 et 1 : corrélation excellente.

L'étude sur la relation entre les symptômes cliniques et les scores de sévérité utilisés dans les services de réanimation pédiatrique (PIM3 et PAWS) était réalisée par le test de Student.

Le calcul de pourcentage était réalisé pour chaque variable en fonction du nombre total de données obtenues pour la variable en question.

II. Démarches éthiques et légales

A. Ethique

Cette étude non interventionnelle a reçu un avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) (Annexe 4) et de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) (Annexe 5).

B. Anonymisation

Les informations nominatives des patients inclus étaient anonymisées sur place au moment du recueil de données. Le numéro d'inclusion était créé en fonction de la ville et des initiales du patient.

C. Déclaration de conflits d'intérêt

Cette étude était financée par le laboratoire STALLERGENES pour les frais de déplacements sur site des 2 internes effectuant le recueil des données.

RESULTATS

I. Description de la population

A. Effectif

Les 32 services de réanimation pédiatrique du GFRUP ont donné leur accord de participation. Durant cette période, entre 2003 et 2013, 962 patients étaient éligibles selon les codes CIM10 d'inclusion.

Après lecture des dossiers, 795 patients (soit 82%) n'étaient pas inclus car ne répondant finalement pas aux critères d'anaphylaxie.

Sur les 167 patients restant, 1 dossier était exclu secondairement après discussion avec les référents de l'étude car l'histoire clinique était atypique et ne correspondait pas à une anaphylaxie.

Au total, 166 patients étaient donc inclus et analysés. (Figure 2)

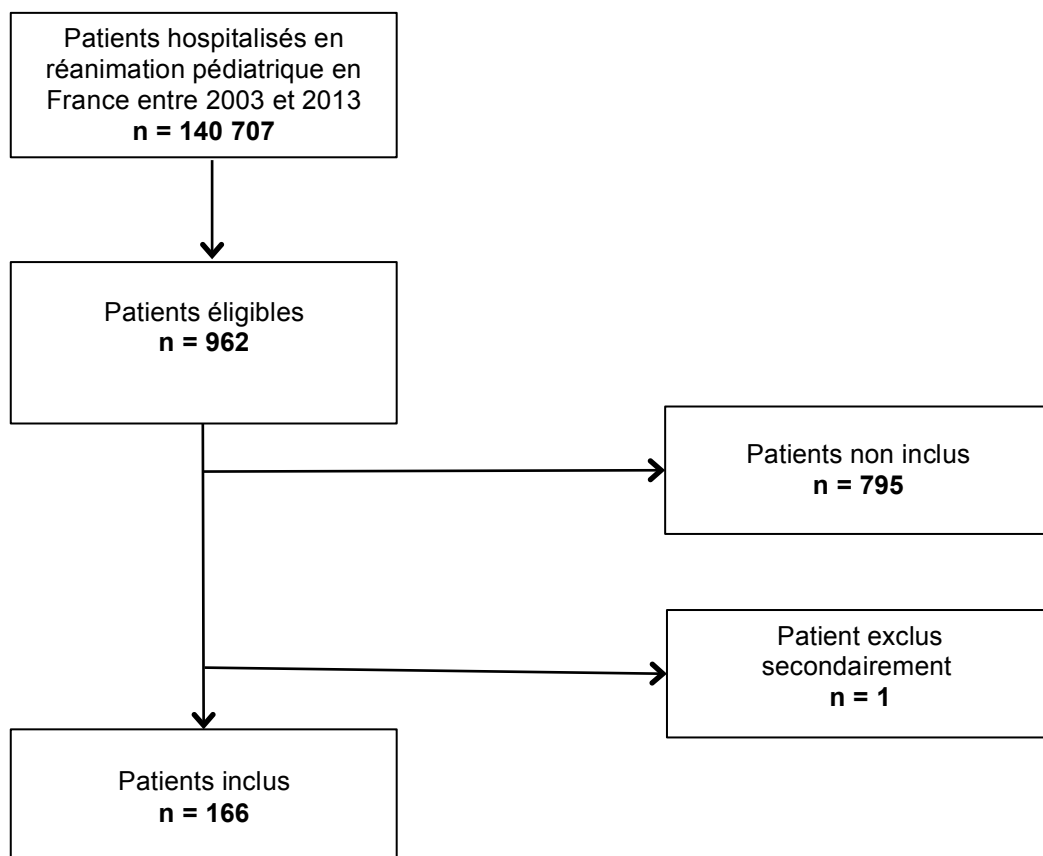


Figure 2 : Diagramme de flux de la cohorte.

En regroupant le total d'entrées pour anaphylaxie en réanimation pédiatrique en France, nous avons constaté une augmentation du nombre de cas jusqu'en 2011 puis une légère décroissance comme le montre graphique ci dessous.

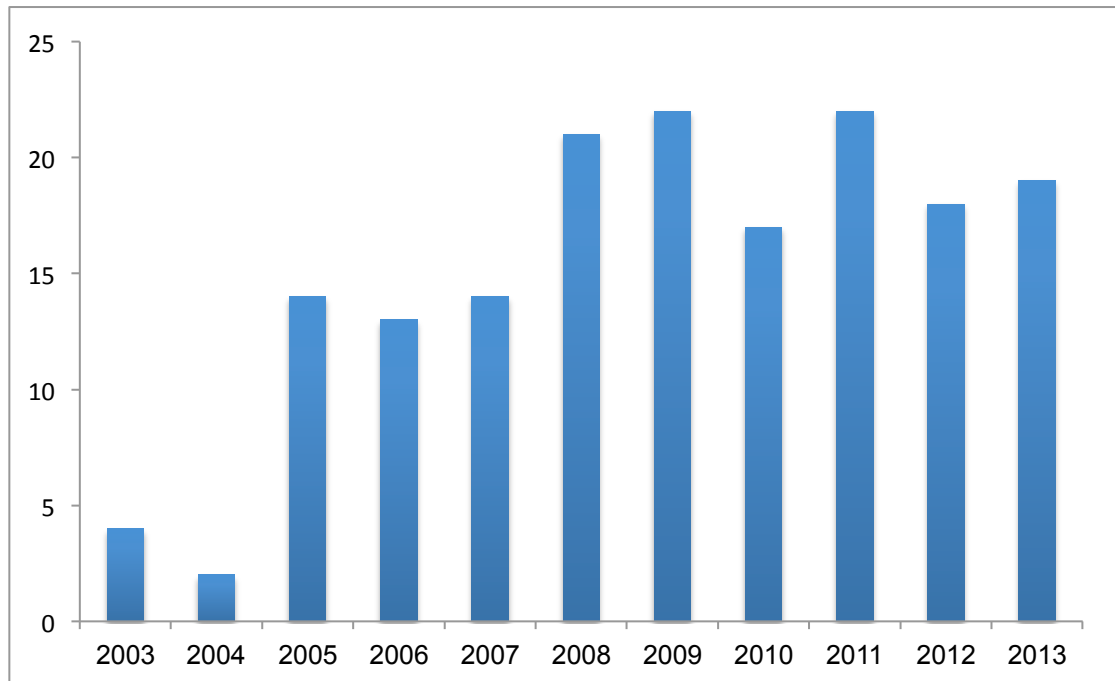


Figure 3 : Nombre d'hospitalisation pour anaphylaxie dans les services de réanimation pédiatrique entre 2003 et 2013.

Le nombre total de patients hospitalisés en réanimation durant la période d'étude de 2003 à 2013 était de 140 707. L'incidence de l'anaphylaxie en réanimation est donc estimée à 1,17/1000enfants/an (IC95% : 0,99 - 1,34). Ce travail épidémiologique ne sera pas détaillé car inclus dans le travail de thèse du Docteur Flore Chagnon.

Sur les 166 dossiers inclus, il existait 90 garçons soit 54% et 76 filles soit 46%. La plus grande proportion de ces enfants (n=73, 44%) étaient d'âge préscolaire (0 et 5 ans), 40 (24%) étaient d'âge scolaire (6 et 11 ans) et 53 (32%) étaient des adolescents (plus de 12 ans). La médiane d'âge était de 7,5 ans (0 mois ; 18 ans). Parmi ces 166 enfants, 78 (47%) avaient un antécédent d'allergie connue, 28 (17%) avaient une allergie respiratoire connue et 53 (33%) une allergie alimentaire. Dix-huit enfants (11%) avaient déjà été hospitalisés pour une réaction anaphylactique dont 6 (5%) dans un service de réanimation pédiatrique.

Un antécédent d'asthme était retrouvé chez 55 (33%) enfants.

Les caractéristiques globales de la population sont détaillées dans le Tableau V.

Tableau V : Caractéristiques de la population de l'étude.

Population	Effectif n, (%)
Sexe	
Fille	76 (46)
Garçon	90 (54)
Classe d'âge	
0 - 5 ans	73 (44)
6 - 11ans	40 (24)
> 12 ans	53 (32)
Antécédents	
Antécédents d'allergie	78 (47)
Antécédents d'allergie respiratoire	28 (17)
Antécédents d'allergie alimentaire	53 (33)
Antécédents hospitalisation pour anaphylaxie	12 (9)
Antécédents d'hospitalisation en réanimation pour anaphylaxie	6 (5)
Antécédents d'hospitalisation pour le même allergène	4 (4)
Antécédents d'asthme	55 (33)

B. Description de la population au moment de la réaction anaphylactique

Le lieu de survenue des réactions anaphylactiques était principalement à l'hôpital pour 108 enfants (68%) dont 46 (29%) avaient lieu au bloc opératoire, 29 (18%) en hospitalisation conventionnelle, 24 (15%) en hôpital de jour. Les réactions extra hospitalières avaient lieu à domicile pour 38 enfants (24%).

La description des lieux de survenue des réactions anaphylactiques et des intervenants est précisée dans le Tableau VI.

Tableau VI : Lieu de survenue de l'anaphylaxie et intervenants.

Lieu de la réaction	Effectif n, (%)
Crèche	1 (1)
Ecole primaire	3 (2)
Domicile	38 (24)
Restaurant	2 (1)
Amis	1 (1)
Hôpital	108 (68)
<i>hôpital de jour</i>	24 (15)
<i>hospitalisation conventionnelle</i>	29 (18)
<i>chirurgie</i>	46 (29)
<i>autre</i>	9 (8)
Intervenants	
SMUR	22 (13)
Service d'urgences	36 (22)
Réanimation	5 (3)
Service de pédiatrie	50 (31)
Médecin du bloc opératoire	44 (27)
Médecin généraliste	2 (1)
Autre	5 (3)

En accord avec la répartition des lieux de réaction, hôpital puis domicile, l'allergène majoritairement incriminé dans les réactions anaphylactiques était le médicament chez 86 enfants (52%) puis l'aliment chez 63 enfants (38%).

Il y avait également 4 (2%) réactions dues à des piqûres d'hyménoptères et 3 (2%) secondaires à un contact avec le latex.

L'allergène était inconnu dans 6 (4%) des anaphylaxies décrites. Le détail des allergènes retrouvés est reporté dans le Tableau VII.

Tableau VII : Répartition des types d'allergène responsable d'anaphylaxie.

Type d'allergène	Effectif (n=166) n, (%)
Médicaments	86 (52)
<i>curares</i>	5 (6)
<i>antibiotiques</i>	23 (27)
<i>produits dérivés du sang</i>	4 (5)
<i>chimiothérapies</i>	8 (9)
<i>produits de contraste</i>	7 (8)
<i>immunoglobulines</i>	5 (6)
<i>multiples</i>	17 (20)
<i>autres</i>	17 (20)
Alimentaire	63 (38)
<i>arachide</i>	17 (27)
<i>œuf</i>	3 (5)
<i>lait de vache</i>	19 (30)
<i>lait de chèvre/brebis</i>	2 (3)
<i>poisson</i>	1 (2)
<i>fruits à coques</i>	11 (17)
<i>autres</i>	6 (10)
<i>multiples</i>	2 (3)
<i>inconnu</i>	2 (3)
Hyménoptères	4 (2)
Latex	3 (2)
Inconnu	6 (4)
Multiples	2 (1)
Autres	2 (1)

Concernant la voie de déclenchement de la réaction, 74 (45%) des anaphylaxies étaient secondaires à une injection intraveineuse, 70 (43%) faisaient suite à une prise orale, 6 (4%) survenaient après un contact cutané ou muqueux, 4 (2%) après une piqûre d'insecte et pour 9 (6%) réactions, la voie de déclenchement était inconnue.

C. Caractéristiques cliniques

L'évolution de l'examen clinique au cours du temps, du premier contact médical aux 24 premières heures d'hospitalisation dans le service réanimation pédiatrique est représentée dans la Figure 4.

1. Au premier contact médical

Les signes cliniques cutanéomuqueux étaient prédominants au premier contact médical pour 121 patients (74%, 121/166) : 84 (51%) avaient une éruption cutanée, 63 (39%) avaient un changement de teint (pâleur ou rougeur), 45 (28%) avaient un angioedème, et 22 (14%) se plaignaient de prurit.

Pour 119 patients (72%), il existait des symptômes hémodynamiques : 13 (9%) avaient un arrêt cardio-respiratoire au premier contact médical, 86 (53%) étaient hypotendus, 60 (37%) étaient tachycardes et 12 (7%) étaient bradycardes.

Des symptômes respiratoires étaient observés chez 87 patients (52%) : 62 (38%) avaient une gêne respiratoire, 52 (32%) une crise d'asthme et 5 (3%) une toux.

Des signes neurologiques étaient présents chez 42 patients (26%) : 34 (21%) avaient des troubles de conscience et 17 (10%) faisaient un malaise.

Vingt neuf patients (18%) avaient des symptômes digestifs à type de vomissements (n=23, 14%), de douleurs abdominales (n=12, 7%) ou encore de diarrhées (n=3, 2%).

2. A l'entrée dans le service de réanimation pédiatrique (H0)

L'examen clinique était normal chez 34 patients (23%) à l'admission dans le service de réanimation pédiatrique.

Les symptômes cutanéomuqueux étaient encore présents chez 92 patients (61%), notamment l'éruption cutanée chez 61 patients (41%). Les symptômes hémodynamiques n'étaient plus retrouvés que chez 37 patients (25%).

Sur le plan respiratoire, 49 patients (33%) étaient symptomatiques ; 38 d'entre eux (25%) se plaignaient surtout d'une gêne respiratoire et 22 (15%) avaient un

examen clinique évocateur d'asthme. Les signes cliniques digestifs et neurologiques étaient beaucoup moins présents, respectivement 13 (9%) et 17 (11%) patients étaient symptomatiques.

En prenant comme référence l'examen clinique au premier contact médical, l'état clinique à l'entrée dans le service de réanimation pédiatrique s'améliorait chez 98 patients (61%), était stable pour 27 patients (17%), et s'aggravait chez 30 patients (19%).

3. Au cours de l'hospitalisation dans le service de réanimation pédiatrique

Un examen clinique normal était retrouvé chez 63 patients (55%) entre H1-H6, chez 70 patients (78%) entre H6-H12 puis chez 46 patients (84%) entre H12-H24. La fréquence des symptômes cutané-muqueux diminuait avec le temps : 31 patients (27%) à H1-H6, 13 patients (14%) à H6-H12 puis 6 patients (11%) à H12-H24.

La fréquence des symptômes hémodynamiques et respiratoires diminuait également progressivement au cours de l'hospitalisation : sur la période H1-H6, 13 patients (11%) avaient des signes hémodynamiques et 17 (15%) des signes respiratoires, les deux classes de symptômes étaient présents chez 4 patients (4%) à H6-H12, puis à H12-H24, 2 patients (4%) avaient des signes hémodynamiques et 1 (2%) des signes respiratoires.

Les symptômes digestifs et neurologiques étaient présents respectivement chez 7 (6%) et 3 (3%) patients à H1-H6. Pendant la suite de l'hospitalisation, ces symptômes disparaissaient.

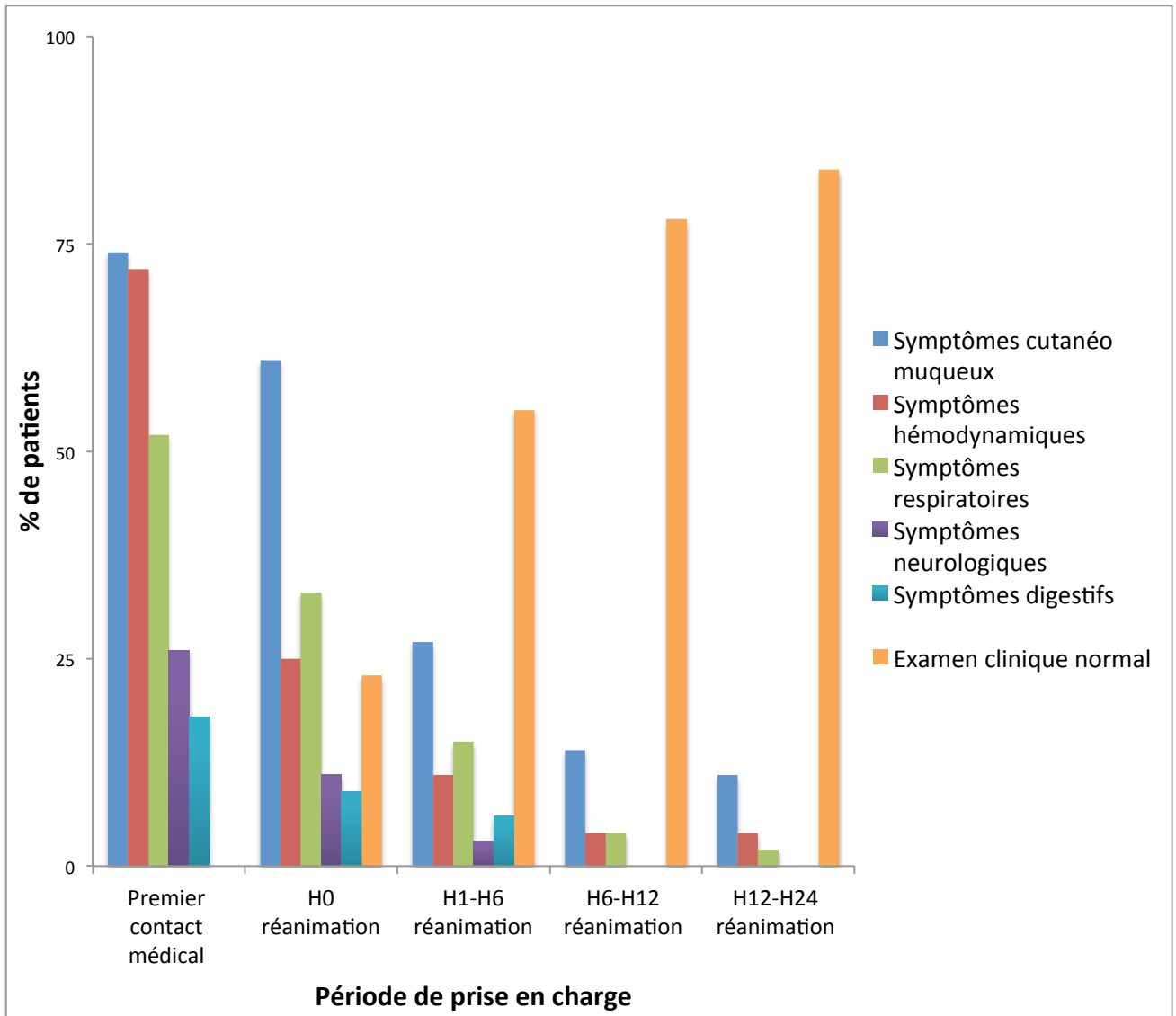


Figure 4 : Evolution de l'examen clinique au cours de la prise en charge, du premier contact médical à la 24^{ème} heure d'hospitalisation dans le service de réanimation pédiatrique.

D. Prise en charge thérapeutique

Comme pour l'évolution clinique, la prise en charge thérapeutique débutant au premier contact médical jusqu'à la 24^{ème} heure d'hospitalisation dans le service de réanimation pédiatrique est détaillée dans la Figure 5.

1. Au premier contact médical

L'adrénaline était utilisée par 122 médecins (75%), 34 (22%) l'utilisaient en IM, 65 (43%) en IV et 11 (7%) en sous-cutané (SC). Les aérosols d'adrénaline étaient réalisés chez 16 patients (10%).

Un remplissage vasculaire était effectué chez 86 (53%) enfants. Une oxygénothérapie était débutée chez 64 patients (40%). Les traitements antihistaminiques étaient utilisés chez 60 patients (37%), la corticothérapie pour 96 (60%) enfants par voie systémique et 4 (3%) par voie inhalée. Les bronchodilatateurs étaient administrés chez 37 (23%) enfants.

Un massage cardiaque externe était pratiqué chez 9 patients (6%) au premier contact médical et 35 étaient intubés (22%) pour mise en place d'une ventilation mécanique.

2. A l'entrée dans le service de réanimation pédiatrique (H0)

L'adrénaline était utilisée chez 59 patients (37%) à l'admission dans le service de réanimation. Elle était mise en continue (IVSE) chez 41 patients (27%), 5 (3%) recevaient de nouveau une injection IV, 8 (5%) une injection IM et 4 (3%) une injection SC. L'adrénaline inhalée était poursuivie chez 10 patients (6%).

Un remplissage vasculaire était réalisé chez 40 patients (26%).

De manière plus importante qu'au premier contact médical, 85 (54%) patients étaient mis sous oxygénothérapie.

En ce qui concerne les traitements antihistaminiques, 59 patients (37%) bénéficiaient de ce traitement. Les corticoïdes étaient utilisés par voie systémique chez 87 (55%) patients et par voie inhalée chez 7 (5%) patients. Les bronchodilatateurs étaient prescrits chez 30 (19%) patients.

A la prise en charge en réanimation, 44 patients (28%) étaient intubés soit 9 patients de plus qu'au premier contact médical. Seulement 1 patient (1%) avait un massage cardiaque externe.

3. Au cours de l'hospitalisation dans le service de réanimation pédiatrique

Pendant la période H1-H6, 42 enfants (30%) avaient toujours besoin d'un traitement par adrénaline, 35 (26%) l'avaient en IVSE, 4 (3%) recevaient une injection IV et 1 (1%) avait une injection IM. Les aérosols d'adrénaline n'étaient plus utilisés que chez 6 patients (4%).

Entre H6 et H12, l'adrénaline n'était utilisée qu'en IVSE chez 20 enfants (17%). Deux enfants (2%) recevaient encore des aérosols d'adrénaline. Entre H12-H24, 9

patients (13%) étaient toujours sous adrénaline en continue, 1 enfant (1%) avait de l'adrénaline inhalée.

Progressivement au court de la prise en charge, de moins en moins d'enfants avaient besoin de remplissage vasculaire ; 13 enfants (9%) était remplis sur la période H1-H6 et seulement 2 enfants (2%) sur les périodes H6-H12 et H12-H24.

Une oxygénothérapie était nécessaire chez 53 enfants (38%) à H1-H6 puis chez 30 enfants (26%) à H6-H12 et chez 14 enfants (19%) à H12-H24.

Les traitements antihistaminiques étaient retrouvés chez 52 patients (38%) jusqu'à H6, chez 39 patients (34%) jusqu'à H12 et chez 21 patients (30%) jusqu'à H24.

Une corticothérapie systémique était prescrite chez 69 patients (50%), 54 patients (47%) et 31 patients (44%) respectivement pour la période H1-H6, H6-H12 et H12-H24.

Vingt trois patients (17%) recevaient des bronchodilatateurs à H1-H6, ils n'étaient plus que 17 (15%) à en avoir besoin à H6-H12 et 8 (11%) à H12-H24.

Une ventilation mécanique était nécessaire chez 27 patients (19%) sur la période H1-H6, chez 21 patients (17%) entre H6-H12 puis chez 11 patients (15%) à H12-H24.

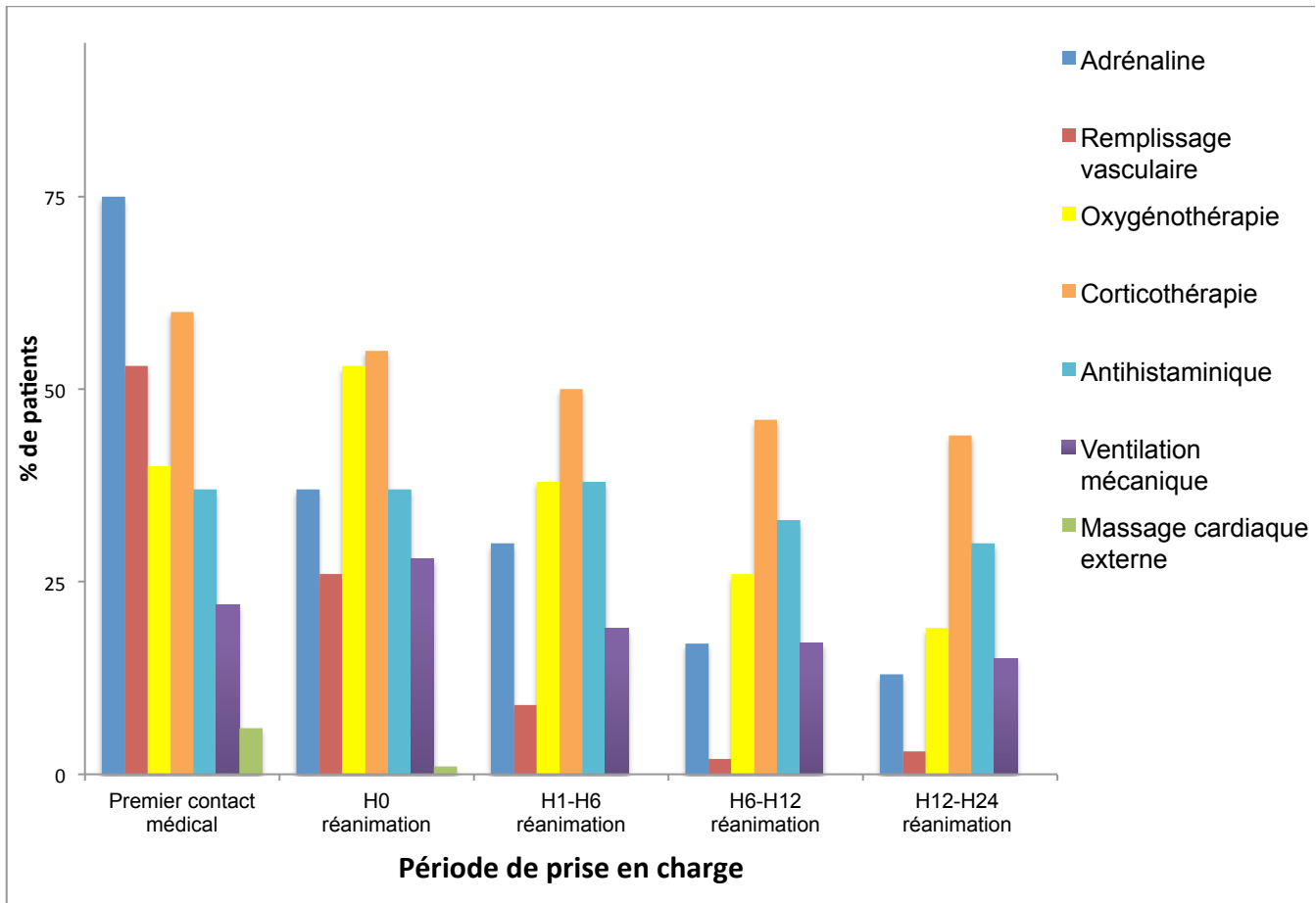


Figure 5 : Evolution de la prise en charge thérapeutique du premier contact médical à la 24^{ème} heure d'hospitalisation dans le service de réanimation pédiatrique.

E. Devenir des patients à la sortie du service de réanimation pédiatrique

La durée d'hospitalisation en réanimation pédiatrique pour la prise en charge d'une anaphylaxie était en moyenne de 27 +/- 24 heures.

A la sortie du service de réanimation, 111 enfants (72%) étaient transférés dans un service de pédiatrie, 31 retournaient à domicile (20%), 9 enfants (6%) restaient en réanimation pédiatrique pour une autre étiologie. Les données concernant l'orientation du patient n'étaient pas retrouvées pour 12 enfants.

Trois enfants (2%) étaient décédés : deux enfants de 13 ans et demi et 11 ans étaient décédés suite à une anaphylaxie à l'arachide (durée d'hospitalisation respective de 28 heures et 32 heures), un enfant de 14 ans était décédé au cours

d'une hospitalisation de 48 heures suite à une anaphylaxie dont l'allergène suspecté était les « fruits de mer ».

II. Facteurs de risque de gravité

L'analyse univariée, prenant en compte les critères de gravité RING et PIM3, est décrite dans le Tableau VIII.

La classe d'âge n'était pas un facteur de risque de gravité de l'anaphylaxie ($p=0,70$ pour le critère de gravité RING ; $p=0,32$ pour le critère de gravité PIM3). L'antécédent d'asthme n'était pas statistiquement significatif ($p=0,30$ pour le RING ; $p=0,37$ pour le PIM3) et n'apparaissait donc pas comme un facteur de risque d'anaphylaxie grave.

Concernant les types d'allergènes, l'allergène médicament était un facteur de risque de gravité de manière statistiquement significative pour le score PIM3 ($p=0,009$).

Sur le plan clinique, les symptômes hémodynamiques apparaissaient comme facteur de risque de gravité au premier contact médical, de manière significative ($p<0,001$ pour le RING ; $p=0,014$ pour le PIM3).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la présence ou non de symptômes digestifs ($p=0,069$ pour le RING ; $p=0,074$ pour le PIM3), ni même de symptômes respiratoires ($p=0,29$ pour le RING ; $p=0,93$ pour le PIM3). Les symptômes neurologiques apparaissaient comme facteur de risque de gravité pour le score de RING de manière statistiquement significative ($p<0,001$) mais pas pour le score PIM3 ($p=0,79$). De la même manière pour les symptômes cutanéomuqueux, ils apparaissaient comme facteur de risque de gravité du score de RING de manière statistiquement significative ($p=0,014$) mais pas du PIM3 ($p=0,26$).

L'utilisation de l'adrénaline par le premier recours médical était statistiquement significatif ($p=0,001$ pour le RING ; $p=0,030$ pour le PIM3).

Tableau VIII : Analyse univariée des facteurs de risque d'anaphylaxie en fonction de la gravité du score RING et du score PIM3* au premier contact médical.

Variables (au premier contact médical)	Gravité du score Ring		p	Gravité du score PIM3		p
	Ring <=2 n=40	Ring >2 n=125		PIM3< 5% n=123	PIM3>= 5% n=36	
Classe d'âge			0,70			0,32
0-5ans	16 (40)	56 (45)		50 (41)	19 (53)	
6-11ans	9 (23)	31 (25)		34 (28)	6 (17)	
> 12 ans	15 (36)	38 (30)		39 (32)	11 (31)	
Antécédent d'asthme	16 (40)	39 (31)	0,3	44 (36)	10 (28)	0,37
Allergène médicament	16 (40)	69 (55)	0,094	55 (45)	25 (70)	0,009
Symptômes hémodynamiques	16 (40)	103 (82)	<0,001	84 (68)	32 (89)	0,014
Symptômes cutané - muqueux	34 (90)	87 (70)	0,014	92 (76)	24 (67)	0,26
Symptômes digestifs	3 (8)	26 (21)	0,069	26 (22)	3 (8)	0,074
Symptômes neurologiques	1 (3)	41 (33)	<0,001	33 (27)	9 (25)	0,79
Symptômes respiratoires	24 (60)	63 (50)	0,29	66 (54)	19 (53)	0,93
Utilisation de l'adrénaline	21 (55)	100 (81)	0,001	86 (71)	32 (89)	0,03

PIM : Pediatric Index of Mortality

En analyse multivariée, les enfants qui avaient une réaction anaphylactique à un médicament avaient 2,5 fois plus de risque d'avoir un score de PIM3 >=5% par rapport à ceux dont l'allergène était non médicamenteux (p=0,03).

Les enfants avec des symptômes hémodynamiques et des symptômes neurologiques avaient respectivement 7,9 fois (p<0,0001) et 27,9 fois (p=0,002) plus de risque d'avoir un score de RING > 2 au premier contact médical. Si l'enfant recevait une injection d'adrénaline par le premier recours médical, il avait 4,7 fois (p=0,0026) plus de risque d'avoir un score de RING>2.

L'analyse multivariée est détaillée dans le Tableau IX.

Tableau IX : Analyse multivariée des facteurs de risque d'anaphylaxie en fonction de la gravité du score RING et du score PIM3 au premier contact médical.

Variables	Score de RING sévère RING > 2			Score de PIM3 sévère PIM3 ≥ 5%		
	OR*	IC 95%*	p	OR*	IC 95%*	p
Allergène médicament	1,4	0,6;3,5	0,46	2,5	1,1;5,6	0,03
Symptômes hémodynamiques	7,9	3,1;20,4	<0,0001	2,9	0,9;9,2	0,06
Symptômes neurologiques	27,9	3,3;237,9	0,0023	NT ¹	NT ¹	NT ¹
Injection de l'adrénaline	4,7	1,7;13	0,0026	3,0	0,9;9,5	0,06

* OR : Odds Ratio, IC95% : Intervalle de confiance à 95%

¹ Non testé car non significatif en analyse univariée

III. Relation entre la gravité de l'anaphylaxie et les scores de réanimation pédiatrique.

Le grade de sévérité de Ring et le score de mortalité PIM3 avaient une corrélation modérée (coefficient de corrélation à 0,41) de manière statistiquement significative ($p < 0,0001$).

La corrélation entre le Ring et le score de gravité PAWS était elle aussi modérée avec un coefficient de corrélation à 0,49 ($p < 0,0001$).

Le score de mortalité PIM3 était statistiquement différent ($p = 0,035$) en fonction de la présence ou non de symptômes hémodynamiques.

De la même manière, les scores de PIM3 et de PAWS étaient statistiquement différents, au seuil de confiance de 0,0001, en fonction de la présence ou non d'un arrêt cardio-respiratoire.

Le score de PAWS était différent selon la présence ou non de symptômes cutanéomuqueux ($p = 0,020$), ou de symptômes neurologiques ($p = 0,026$). Pour le PIM3, il n'y avait pas de différence significative.

Selon la présence ou non de symptômes respiratoires ou digestifs, il n'y avait pas de différence significative des scores de PAWS et PIM3.

IV. Respect des recommandations

Nous avons mis en avant la prise en charge thérapeutique de l'anaphylaxie au premier contact médical en analysant le respect des recommandations selon l'algorithme de prise en charge validé par la SFMU en 2016 (Figure 1).

Concernant la première ligne de traitement, en considérant l'injection d'adrénaline IV et IM comme valide (selon le lieu de la réaction), cette recommandation était respectée chez 86 patients (53%).

Concernant la deuxième ligne de traitement :

- Pour l'atteinte cardio vasculaire : 56 patients (69%) avec une détresse cardio-vasculaire recevaient un remplissage vasculaire, 34 patients (57%) sans atteinte cardio-vasculaire ne recevaient pas de remplissage. Cette recommandation était donc respectée pour 90 patients (64%).
- Pour l'atteinte respiratoire : 41 patients (50%) avec une détresse respiratoire étaient mis sous oxygène, 43 patients (73%) sans détresse respiratoire n'étaient pas mis sous oxygène. Cette recommandation était donc respectée pour 84 patients (60%).
- Pour l'atteinte des VAS : 2 patients (25%) avec une atteinte des VAS recevaient un aérosol d'adrénaline, 120 patients (90%) n'avaient pas d'atteinte des VAS et ne recevaient pas d'aérosol d'adrénaline. Cette recommandation était donc respectée pour 122 patients (87%).
- Pour l'atteinte des VAI : 18 patients (38%) avec une atteinte des VAI recevaient un aérosol de B2mimétique, 85 patients (91%) sans atteinte des VAI ne recevaient pas d'aérosol de B2mimétique. Cette recommandation était donc respectée pour 103 patients (73%)

La deuxième ligne de traitement en cas d'atteinte cardio-vasculaire et/ou respiratoire était respectée chez 54 patients (38%). En cas d'atteintes des VAS et/ou des VAI, les recommandations étaient donc respectées pour 93 patients (65%).

La prise en charge à l'admission dans le service de réanimation pédiatrique, en cas d'aggravation hémodynamique ou en cas de stabilisation voir d'amélioration, était conforme aux recommandations pour 107 patients (66%).

La troisième ligne de traitement, soit l'utilisation d'antihistaminiques et de corticoïdes, était respectée chez 49 patients (30%).

Le respect des recommandations de prise en charge en fonction des lignes de traitement étudiées est détaillé dans la Figure 6.

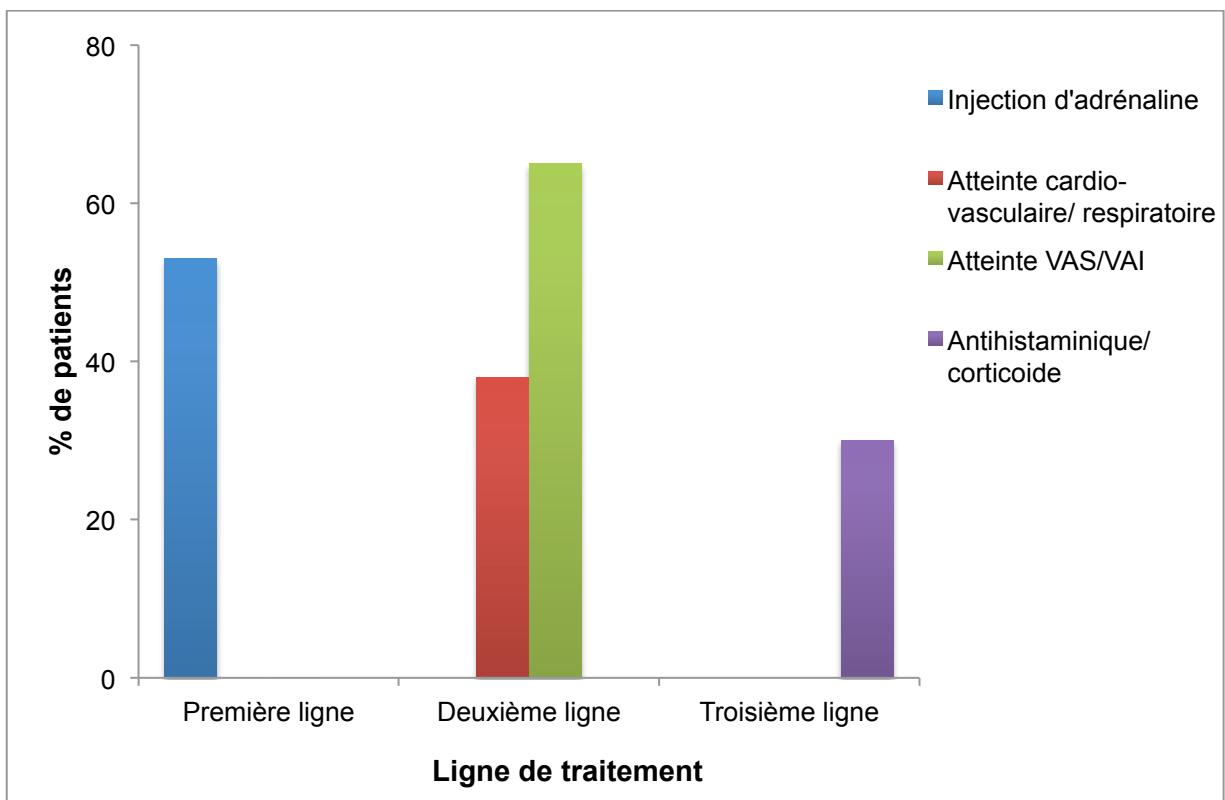


Figure 6 : Respect des recommandations selon l'algorithme de prise en charge de la SFMU de 2016.

DISCUSSION

Cette étude est la première étude française s'intéressant à l'anaphylaxie nécessitant une hospitalisation dans les services de réanimation pédiatrique en France.

Notre étude a montré, concernant la population hospitalisée en réanimation pédiatrique pour une anaphylaxie, que celle-ci était composée majoritairement de garçon (54%) et que les enfants étaient pour la plupart d'âge préscolaire (44%). Les réactions anaphylactiques avaient lieu principalement à l'hôpital (68%) et plus précisément au bloc opératoire (29%), l'allergène incriminé étant dans 52% des cas un médicament. Dans la présentation clinique, les symptômes cutanéomuqueux étaient présents chez 74% des patients et les symptômes hémodynamiques chez 72% des patients. Durant l'hospitalisation, les symptômes cliniques initiaux disparaissaient pour laisser place à un examen clinique normal. En analyse univariée, l'allergène médicament et les symptômes hémodynamiques étaient des facteurs de risque de réactions graves alors que l'asthme n'apparaissait pas comme un facteur de risque. En analyse multivariée, seul l'allergène médicament restait un facteur de risque de gravité de l'anaphylaxie évalué avec le score PIM3. En analysant la corrélation entre le score de RING et les scores utilisés en réanimation pédiatrique (PIM3 et PAWS), nous avons constatés qu'il existait une corrélation modérée entre eux.

Notre étude a montré que la prise en charge thérapeutique initiale était marquée par une forte utilisation de l'adrénaline (75% des réactions) qui était réalisée en IV majoritairement (43%). Les recommandations thérapeutiques de l'algorithme de la SFUM de 2016 étaient d'ailleurs respectées chez 53% de patients pour la première ligne de traitement, chez 38% pour la deuxième ligne de traitement, et chez 30% des patients en ce qui concerne la troisième ligne thérapeutique.

L'anaphylaxie n'est pas une cause fréquente d'hospitalisation en réanimation pédiatrique mais le taux d'hospitalisation tend à croître, il est donc intéressant de mieux reconnaître cette pathologie et de mieux la prendre en charge.

Notre étude était représentative compte tenu de la participation de tous les services de réanimation pédiatrique français de métropole affiliés au GFRUP. Par ailleurs, il est important de préciser que notre étude permet de mettre en avant les anaphylaxies graves nécessitant une prise en charge dans un service de réanimation pédiatrique, elle ne représente donc pas toutes les réactions anaphylactiques françaises.

Notre population incluse est sensiblement identique à celle décrite par Huang et *al.* en 2012, aux urgences pédiatriques du Mont Sinaï à New York, qui observaient 213 anaphylaxies chez 192 enfants, dont 51% chez des garçons (109/213), avec une médiane d'âge de 8 ans. Cependant, la gravité des réactions décrites dans cette étude était différente avec une prédominance de réactions de grade I de la classification de Ring et Messmer (52%) et très peu de réactions de grade III (7%) (14).

En ce qui concerne le type d'allergène incriminé, plusieurs études réalisées en Europe ont montré une majorité de réactions alimentaires chez l'enfant. Mehl A et *al.*, dans leur étude réalisée en 2005 sur une population pédiatrique allemande de 93 enfants, montraient que 57% (59/103) des réactions identifiées étaient secondaires à une prise alimentaire, les médicaments étant responsables de seulement 6% des réactions (15). Muraro et *al.* ont confirmé, dans les recommandations de 2014, la prédominance des réactions alimentaires dans la population pédiatrique, et les réactions secondaires aux médicaments dans la population adulte (7). A contrario dans notre étude, les principales causes d'anaphylaxie étaient les médicaments (52%) et les réactions alimentaires (38%). Ce résultat peut être expliqué par le nombre important de réactions ayant eu lieu à l'hôpital (68%). L'hypothèse est que les médicaments entraîneraient, chez l'enfant, plus d'anaphylaxies graves notamment avec des atteintes cardio-vasculaires nécessitant une hospitalisation dans un service de réanimation pédiatrique. Il a été décrit en 1999, dans l'article de Pumphrey, traitant des anaphylaxies fatales chez

l'adulte au Royaume-Uni, que les états de choc étaient plus souvent secondaire à une réaction médicamenteuse (34%, 19/55), les aliments entraînant d'avantage de détresse respiratoire (86%, 32/37). De plus, les arrêts cardio-respiratoires survenaient plus rapidement après un contact avec un médicament (délai de 5 minutes) qu'en cas de contact avec un aliment (délai de 30 minutes) (16). Une des hypothèses reprise par Werner-Busse et *al.* sur ce délai de manifestation différent est la voie d'administration, avec un effet quasi immédiat des réactions après une injection IV (17). Le nombre d'arrêt cardio-respiratoire (9%) au premier contact médical était d'ailleurs sensiblement identique (5%) à celui rapporté par Gibbison et *al.* dans leur étude britannique sur l'anaphylaxie, incluant 81 enfants en USC réalisée en 2012 (16).

Les symptômes cutanéomuqueux ne sont pas un critère obligatoire dans la définition de l'anaphylaxie de Sampson (2). Cependant ils étaient prédominant dès le début de la réaction et tout au long de la prise en charge dans notre étude. Cela est en adéquation avec les études de la littérature, mais la distribution des autres symptômes cliniques est différente. En effet, Grabenhenrich et *al.* dans leur registre européen sur l'anaphylaxie chez l'enfant et l'adolescent entre 2007 et 2015, montraient, comme notre étude, la prédominance des symptômes cutanéomuqueux (92%) mais suivi des symptômes respiratoires (80%) puis digestifs (45%) et en dernier lieu hémodynamiques (41%) (17). Nous pouvons expliquer cette différence par le fait que notre étude ne s'intéressait qu'exclusivement aux anaphylaxies graves nécessitant une prise en charge dans un service de réanimation pédiatrique.

Notre étude recensait trois décès sur la période 2003-2013 dont deux de cause alimentaire certaine à l'arachide et une réaction suspectée secondaire à l'ingestion de « fruits de mer ». Pouessel et *al.*, dans leur étude publiée en 2017 sur 1603 anaphylaxies fatales en France entre 1979 et 2011, observaient un taux de décès plus élevé 39 (2,4%) décès dans la population pédiatrique comparativement à la population adulte (1564 ; 97,6%) : cette étude identifiait le rôle essentiel lié aux médicaments (46% dans la population pédiatrique), et des facteurs de risque incluant l'âge adulte (>70 ans) et la région géographique (sud de la France) (18). Par ailleurs, Turner et *al.* dans leur étude réalisée en 2014, confirmaient l'augmentation du nombre d'hospitalisation pour anaphylaxie au Royaume Uni entre 1992 et 2012 mais une stabilité quant au nombre de décès (5).

Dans notre étude, nous avons considéré comme facteur de risque les données qui influençaient le score de gravité clinique RING et le score de probabilité de décès PIM3. Cependant, il est difficile de tirer des conclusions des analyses faites entre les symptômes cliniques et le score de RING car ils sont inclus dans la définition du score.

Notre étude montrait que l'antécédent d'asthme n'apparaissait pas comme facteur de risque d'anaphylaxie grave. Néanmoins plusieurs études, notamment celle réalisée au Royaume Uni en 2015 (5) montrait que 78% des décès secondaires à une anaphylaxie alimentaire avaient un asthme sous-jacent. Concernant les symptômes cliniques, seuls les symptômes neurologiques apparaissaient comme un facteur de risque de gravité en analyse multivariée en fonction du score de RING. Les symptômes hémodynamiques étaient également un facteur de risque mais ils font partis de la graduation du score de RING en terme de gravité. A contrario, aucun symptôme clinique n'était statistiquement significatif par rapport au score de PIM3 en analyse multivariée. L'équipe de Calvani et *al.* observait, dans leur étude italienne réalisée en 2011 sur les réactions anaphylactiques d'origine alimentaire, qu'un antécédent d'asthme (OR 7,1 ; IC95% 2,5-20,2 ; $p < 0,001$) et/ou la présence de symptômes gastro intestinaux (OR 3,6 ; IC95% 1,3-9,9 ; $p = 0,01$) étaient associés à un plus grand risque d'anaphylaxie grave (3).

Concernant le type d'allergène, les médicaments ressortaient comme facteur de risque d'anaphylaxie grave au dépend des allergènes alimentaires. Dans notre étude, nous avons une majorité de réaction hospitalière, notamment pendant les blocs opératoires. Une étude française réalisée par Mertes et *al.* en 2011 retrouvait 226 cas d'anaphylaxie per opératoire chez des enfants de moins de 18 ans. Les réactions les plus graves (grade III ou IV de la classification de Ring et Messmer) étaient des réactions IgE médiées (réactions IgE médiées 41% versus 19% réactions non IgE médiées ; $p < 0,0001$) (20).

Nous avons souhaité mettre en avant l'utilisation des scores de gravité des patients (PIM3 et PAWS) mis en place en réanimation pédiatrique. En effet ces scores permettent d'objectiver la gravité de l'enfant à l'admission en réanimation (13). Ils n'ont jamais été testés spécifiquement en cas d'anaphylaxie. Notre étude montre une corrélation modérée entre ces scores et le score de gravité clinique de l'anaphylaxie RING. De plus, nous pouvons constater que la gravité du PIM3 et du

PAWS était liée à la présence ou non de symptômes hémodynamiques et notamment par la survenue d'un arrêt cardio-respiratoire.

Les recommandations de la prise en charge thérapeutique de l'anaphylaxie sont identiques depuis de nombreuses années. Les dernières recommandations de la SFMU en 2016 actualisent les algorithmes précédemment publiés lors de conférences de consensus sur l'anaphylaxie.

La réalisation d'une injection d'adrénaline en IM reste la prise en charge principale en cas d'anaphylaxie, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Grabenhenrich et *al.* en 2016, ont montré dans leur registre européen, qu'aux urgences, seulement 15% des enfants toutes classes d'âge confondues recevaient de l'adrénaline en IM (4). Dans notre étude, l'adrénaline était utilisée dans 75% des cas au premier contact médical. Nous pouvons nous demander pour quelles raisons 25% de la population étudiée n'a pas reçu d'adrénaline. Pouessel et *al.* ont réalisé une étude française en 2016 en interrogeant 318 médecins. Ils observaient que l'anaphylaxie était encore insuffisamment reconnue par les professionnels et qu'il persistait des réticences à l'utilisation de l'adrénaline en IM. Seulement 59% des médecins acceptaient de réaliser l'injection IM eux même, 22% préféraient avoir l'accord du médecin urgentiste, 18% ne faisaient l'injection seulement si l'enfant avait une détresse cardio-respiratoire sévère, et 5% refusaient de faire l'injection (21). De la même manière, une étude réalisée au Brésil en 2016 dans 5 USC différentes, s'était intéressée aux choix thérapeutiques des médecins en cas d'anaphylaxie. L'adrénaline en IM était utilisée comme premier choix par 42% (18/43) des médecins en cas de situation évocatrice d'anaphylaxie (22). Dans notre étude, la majorité (43%) des injections était faite en IV probablement lié au fait que les réactions anaphylactiques avaient principalement lieu en milieu hospitalier. Nous constatons que dans la grande majorité des cas (53%), la première ligne de traitement validée par l'algorithme de la SFMU (Figure 1) était respectée. Cela nous permet de penser que la prise en charge initiale de l'anaphylaxie et notamment l'injection d'adrénaline rentre progressivement dans les pratiques et les réflexes des professionnels de santé. Néanmoins au fur et à mesure de la prise en charge, beaucoup moins de patients bénéficiaient des traitements recommandés.

La limite principale de notre étude est son caractère rétrospectif, ce qui a entraîné un nombre important de données manquantes et de ce fait beaucoup de données n'ont pu être analysées.

De plus, malgré la création de la CIM10 en 1993, les listes fournies par les centres hospitaliers participants, comportaient beaucoup de dossiers ne correspondant pas au diagnostic d'anaphylaxie. Ceci explique le nombre important de dossiers non inclus (82%). De plus, nous pouvons penser que certains cas d'anaphylaxies n'ont pas été recensés.

Notre étude ne tenait pas compte des posologies reçues concernant les différents traitements administrés car ces données n'étaient pas retrouvées dans les dossiers. Il serait intéressant de réaliser une étude prospective sur l'anaphylaxie en France concernant la prise en charge thérapeutique et notamment le respect des posologies recommandées.

CONCLUSION

Cette étude est le seul travail, réalisé en France, sur l'anaphylaxie nécessitant une hospitalisation dans un service de réanimation pédiatrique. A la différence de ce qui est décrit dans la littérature sur l'anaphylaxie de l'enfant, le médicament est l'allergène incriminé dans la majorité des anaphylaxies graves. Les scores de gravité utilisés dans les services de réanimation pédiatrique peuvent être utilisés pour la surveillance de l'anaphylaxie tout au long de la prise en charge.

Les recommandations de prise en charge de l'anaphylaxie, notamment à la phase initiale avec l'injection d'adrénaline restent trop partiellement appliquées par les professionnels de santé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 1 nov 2013;68(11):1353–61.
- 2 Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary Report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *Annals of Emergency Medicine*. 1 avr 2006;47(4):373–80.
- 3 Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 1 déc 2011;22(8):813–9.
- 4 Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2016;137(4):1128–1137.e1.
- 5 Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 avr 2015;135(4):956–963.e1.
- 6 Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 26 févr 1977;1(8009):466–9.
- 7 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*. 1 août 2014;69(8):1026–45.
- 8 Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, Renolleau S, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). *Ann Fr Med Urgence*. 1 sept 2016;6(5):342–64.

9. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks AW, Jones SM, et al. Allergic Reactions to Foods in Preschool-Aged Children in a Prospective Observational Food Allergy Study. *Pediatrics*. juill 2012;130(1):e25–32.
10. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal*. 23 févr 2011;4(2):13.
11. Straney L, Clements A, Parslow RC, Pearson G, Shann F, Alexander J, et al. Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care*. *Pediatr Crit Care Med*. sept 2013;14(7):673-81.
12. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F, et al. PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med*. juill 2013;41(7):1761–73. 2.
13. Leteurtre S, Lampin M-E, Grandbastien B, Recher M, Duhamel A. Les scores de gravité généraux et de dysfonctions d'organes en réanimation pédiatrique : quoi de neuf en 2016 ? *Méd Intensive Réa*. 1 nov 2016;25(6):604–18.
14. Huang F, Chawla K, Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2012;129(1):162-168.e1-3.
15. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children--a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy*. nov 2005;60(11):1440–5.6.
16. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*. août 2000;30(8):1144–50.
17. Werner-Busse A, Zuberbier T, Worm M. The allergic emergency--management of severe allergic reactions. *J Dtsch Dermatol Ges*. mai 2014;12(5):379–387.
18. Pouessel G, Claverie C, Labreuche J, Dorkenoo A, Renaudin J-M, Eb M, et al. Fatal anaphylaxis in France: Analysis of national anaphylaxis data, 1979-2011. *J Allergy and Clin Immunol Mars 2017*
19. Gibbison B, Sheikh A, McShane P, Haddow C, Soar J. Anaphylaxis admissions to UK critical care units between 2005 and 2009. *Anaesthesia*. août 2012;67(8):833–9.
20. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. août 2011;128(2):366–73.
21. Pouessel G, Galand J, Beaudouin E, Moneret-Vautrin A, Deschildre A. Pourquoi l'adrénaline est peu utilisée dans l'anaphylaxie chez l'enfant ? *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2016;56(3):336.
22. Colleti Junior J, de Carvalho WB. Anaphylaxis Knowledge Among Pediatric Intensivists in Brazil: A Multicenter Survey. *J Intensive Care Med*. 19 juill 2016;

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire anaphylaxie réanimation pédiatrique

ANAPHYLAXIE EN REANIMATION

Critères d'inclusion

Tous les patients âgés de moins de 18 ans admis en réanimation pour la prise en charge d'une anaphylaxie entre le 1er janvier 2003 et le 31 décembre 2013 (hospitalisations itératives possibles)

Critères de non-inclusion

-patients ayant eu une réaction allergique sans anaphylaxie réelle.

N° INCLUSION : Initiales : ...

Site d'inclusion (lieu du service de réanimation) :

Sexe : masculin féminin

Date de naissance :/...../.....

Date de début de séjour en réanimation pour l'évènement :/...../.....

Date de survenue de l'évènement « Anaphylaxie » :/...../.....

Investigateur coordonnateur:

Dr Guillaume Pouessel

Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, Hôpital Jeanne de Flandre, 2 avenue Oscar

Lambret, 59037 CHRU Lille (tel : 03 20 44 50 72 ; 03 20 44 49 47) Et Service de pédiatrie, boulevard Lacordaire, 59056 CH Roubaix (tel : 03 20 99 32 35 ; télécopie : 03 20 99 30 58)

Courriel : guillaume.pouessel@ch-roubaix.fr

ANTECEDENTS (AVANT la prise en charge en réanimation)

ATCD d'allergie connue : Oui Non Non déterminé

- Respiratoire : Oui Non Non déterminé
 Acariens Graminées Bouleau Chat Chien Alternaria
 Autres :

- Alimentaire : Oui Non Non déterminé
 arachide œuf lait de vache poisson
 lait de chèvre/brebis fruits à coque, préciser :
 autres aliments, préciser :

- Autres : hyménoptères médicaments : préciser :
 latex

ATCD d'asthme connu : Oui Non ND

- ATCD d'hospitalisation pour asthme :
 Oui Non ND

- ATCD d'hospitalisation pour asthme dans l'année précédant l'hospitalisation en réanimation ?

Oui Non ND

- ATCD d'hospitalisation en réanimation pour asthme :

Oui Non ND

- Traitement de fond pour l'asthme avant l'hospitalisation en réanimation :

Oui Non ND

- Contrôle de l'asthme lors du mois précédant l'hospitalisation en réanimation :

Optimal Acceptable Inacceptable Non déterminé

Rhinite allergique : Oui Non ND

Traitement en cours pour la rhinite :

Oui Non ND

Dermatite atopique en cours :

Oui Non ND

Si pas d'ATCD allergique, passer ce chapitre...

ATCD allergiques

- ATCD d'hospitalisation après une réaction allergique : Oui Non ND
 Pour le même allergène que celui incriminé lors de cet événement :
 Oui Non ND
- ATCD de passage aux urgences pour une anaphylaxie : Oui Non ND
 Pour le même allergène que celui incriminé lors de cet événement ?
 Oui Non ND
 Pour un autre allergène que celui incriminé lors de cet événement ?
 Oui Non ND
- ATCD d'hospit pour une anaphylaxie : Oui Non ND
 Si oui, en réanimation ? Oui Non ND
 Pour le même allergène que celui incriminé lors de cet événement ?
 Oui Non ND
 Pour un autre allergène que celui incriminé lors de cet événement ?
 Oui Non ND
- L'enfant a-t-il un suivi spécialisé concernant des allergies au moment de cet événement ?
 (Consultation dans la dernière année) : Oui Non ND
 Par qui ? :
 Par un médecin généraliste Par un pédiatre Par un pneumologue
 Par un pédiatrie allergologue Par un allergologue
 Par un pneumopédiatre Autres, préciser :
- Le patient suit-il un protocole d'induction de tolérance alimentaire pour l'aliment responsable de l'anaphylaxie en réa au moment de l'évènement ? Oui Non ND
- Le patient a-t-il suivi un protocole d'induction de tolérance avant la survenue de l'évènement ? :
 Oui Non ND
- Une trousse d'urgence était-elle prescrite ? Oui Non ND
 Si oui : avec adrénaline sans adrénaline ND
- L'adrénaline était-elle disponible lors de la réaction ? Oui Non ND
- Les parents avaient-ils une conduite à tenir écrite en cas de réaction allergique ?
 Oui Non ND
- Un projet d'accueil individualisé validé était-il en cours ?
 Oui Non ND

CIRCONSTANCES DE L'ÉVÈNEMENT AVANT L'HOSPITALISATION OU LE PREMIER CONTACT MÉDICAL

Lieu de la survenue des 1^{er}s symptômes :

- | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Crèche | <input type="checkbox"/> École maternelle | <input type="checkbox"/> École primaire | <input type="checkbox"/> Collège |
| <input type="checkbox"/> Lycée | <input type="checkbox"/> À domicile | <input type="checkbox"/> Au restaurant | <input type="checkbox"/> Chez des amis |
| <input type="checkbox"/> Hôpital | <input type="checkbox"/> Autre, préciser : | | <input type="checkbox"/> Non déterminé |

Si symptômes survenus en hospitalisation : Lieu :

- | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hospitalisation conventionnelle (médecine ou chirurgie pédiatrique) | | |
| <input type="checkbox"/> Hôpital de Jour | <input type="checkbox"/> Unité de Soins Continus | <input type="checkbox"/> Bloc opératoire |
| <input type="checkbox"/> Réanimation | <input type="checkbox"/> Service d'urgences | <input type="checkbox"/> Autre : |

Si symptômes survenus en hospitalisation : Circonstances particulières :

- | | | |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Test de provocation orale | <input type="checkbox"/> Intervention chirurgicale | <input type="checkbox"/> Autre : |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------|

Allergène en cause (ou suspicion de...) :

- Alimentaire :

- | | | | | |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> arachide | <input type="checkbox"/> œuf | <input type="checkbox"/> lait de vache | <input type="checkbox"/> poisson | <input type="checkbox"/> lait de chèvre/brebis |
| <input type="checkbox"/> fruits à coque, préciser : | | <input type="checkbox"/> autres aliments : | | |
| <input type="checkbox"/> ND | | | | |

- Autres :

- | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> hyménoptères | <input type="checkbox"/> médicaments : préciser : |
| <input type="checkbox"/> latex | <input type="checkbox"/> Autres : |
| <input type="checkbox"/> ND | |

Voie de déclenchement de la réaction :

- | | | |
|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Orale | <input type="checkbox"/> Inhalée | <input type="checkbox"/> Cutanée ou muqueuse |
| <input type="checkbox"/> IV | <input type="checkbox"/> SC | <input type="checkbox"/> Piqûre d'insecte |

Dose réactogène estimée en mg pour un aliment

ou quantité ayant provoqué la réaction : non déterminée

Nature des symptômes sur le lieu de la réaction (plusieurs items possibles)

- | | | |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hypotension artérielle | <input type="checkbox"/> Troubles de conscience | <input type="checkbox"/> Malaise |
| <input type="checkbox"/> Arrêt cardiorespiratoire | | |
| <input type="checkbox"/> Éruption | <input type="checkbox"/> Pâleur/rougeur | <input type="checkbox"/> Syndrome oral |
| <input type="checkbox"/> Prurit | <input type="checkbox"/> Angioœdème | |
| <input type="checkbox"/> Modification de la voix | <input type="checkbox"/> Gêne respiratoire | <input type="checkbox"/> Laryngite |
| <input type="checkbox"/> Toux | <input type="checkbox"/> Crise d'asthme | |
| <input type="checkbox"/> Vomissements | <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales | |
| <input type="checkbox"/> Conjonctivite | <input type="checkbox"/> Rhinite | |
| <input type="checkbox"/> Autres : | | |
| <input type="checkbox"/> ND | | |

Heure de survenue des premiers symptômes : ND

Facteurs associés : Oui Non ND

- Signes apparus après effort
- Signes apparus dans un contexte d'infection
- Consommation dans les 24h d'aspirine ou AINS
- Utilisation en cours d'inhibiteur de la pompe à protons :
- Autre facteur associé :

Grade de l'anaphylaxie : Ring : Sampson :

Médicaments utilisés par l'entourage : Oui Non ND

- Personne ayant administré les premier médicaments :

- Famille Ecole Crèche Amis
- Autres : ND

- Médicaments utilisés :

- Antihistaminiques Corticoïdes PO
- Adrénaline (nombre de doses) : Bronchodilatateurs
- Autres : ND

Délai d'utilisation de l'adrénaline par rapport aux premiers symptômes :

Non déterminé

Appel des secours (SMUR, pompiers) : Oui Non ND

Délai d'appel des secours par rapport aux premiers symptômes :

Non déterminé

Prise en charge par le premier contact médical :**Horaire :****Type de premier recours médical :**

- SMUR Service d'urgences Service de réanimation
 Service de pédiatrie Médecin au bloc opératoire Médecin généraliste
 Autre : préciser :

Nature des symptômes observés par le médecin :

- Hypotension artérielle Troubles de conscience Malaise
 Arrêt cardiorespiratoire
 Éruption Pâleur/rougeur Syndrome oral
 Prurit Angioœdème
 Modification de la voix Gêne respiratoire Laryngite
 Toux Crise d'asthme
 Vomissements Douleurs abdominales
 Conjonctivite Rhinite
 Autres :
 ND

1ères constantes au premier contact médical

- Arrêt cardio-respiratoire : Oui Non
- Respiration :
 - Fréquence respiratoire :
 - Travail respiratoire : 1 2 3
 - Apnées : Oui Non
 - SpO₂ :
 - Oxygénothérapie : Oui Non
 - Rapport FiO₂/PaO₂ :
- Hémodynamique :
 - Fréquence cardiaque :
 - Pression artérielle :
 - Perfusion périphérique (TRC) :
- Neurologique :
 - État de conscience (échelle AVPU) :
 Conscient (A) Réaction aux commandes verbales (V)
 Réaction à la douleur (P) Inconscient (U)
 - Pupilles réactives symétriques : Oui Non
- Température corporelle :

Score de PAWS dans la 1^{ère} heure suivant la survenue de l'évènement :**Score de PIM3 dans la 1^{ère} heure suivant la survenue de l'évènement :****Grade de l'anaphylaxie (Ring et Messmer) :****Grade de l'anaphylaxie (Samson) :**

Médicaments administrés par le 1^{er} médecin

- Adrénaline injectée : IM IV SC
- Posologie : en μ g/kg en μ g/injection ND
- Nombre d'injections : ND
- Délai d'injection par rapport à la survenue des 1ers symptômes : ND
- Adrénaline inhalée
- Remplissage vasculaire, ml/kg Oxygène
- Antihistaminiques PO Antihistaminiques IV
- Corticoïdes PO Corticoïdes IV
- Corticoïdes inhalés
- Bronchodilatateurs inhalés Bronchodilatateurs SC/IV
- Autres :

Autres prises en charge médicales :

- Massage cardiaque externe
- Ventilation non-invasive
- Intubation/ventilation

Orientation :

- Service d'urgences
- Hospitalisation conventionnelle (médecine ou chirurgie pédiatrique)
- Unité de soins continus
- Réanimation
- Autres :

Délai de transfert de l'enfant après la survenue des premiers symptômes :

Non déterminé

Évolution de l'enfant après admission ou transfert hospitalier (1/)

Oui = Croix dans la case correspondante

		H0	H1-H6	H6-H12	H12-H24	H24-H48	Sortie
Lieu d'hospitalisation :							
Évolution :	Non définie						
	Aggrava- tion	Hémodynamique					
		Neurologique					
		Respiration					
		Autre (préciser)					
	Stabilisation						
Amélioration							
Symptômes présentés par le patient :	Hypotension artérielle						
	Troubles de conscience						
	Malaise						
	ACR						
	Éruption						
	Pâleur / rougeur						
	Sd oral						
	Prurit						
	Angiooedème						
	Modification de la voix						
	Laryngite						
	Gène respiratoire						
	Toux						
	Crise d'asthme						
	Vomissements						
	Douleurs abdominales						
	Conjonctivite						
Rhinite							
Autres (préciser)							

Évolution de l'enfant après admission ou transfert

		H0	H1-H6	H6-H12	H12-H24	H24-H48	Sortie
Constantes : (pire paramètres ou ND = non déterminé)	Arrêt cardio-respiratoire						
	Fréquence respiratoire						
	Travail respiratoire						
	Apnée						
	SpO2						
	Oxygénothérapie						
	Pression artérielle						
	Fréquence cardiaque						
	TRC						
	État de conscience / GCS						
	Pupilles						
	Température corporelle						
Médicaments utilisés :	Adrénaline injectée :	- Posologie en μ g/kg					
		- Poso en μ g/injection					
		Nombre d'injections					
		Voie d'injection					
	Adrénaline inhalée						
	Remplissage vasculaire en ml/kg						
	Oxygénothérapie (FiO2/Débit)						
	Antihistaminiques PO						
	Antihistaminiques IV						
	Corticoïdes PO						
	Corticoïdes IV						
	Corticoïdes inhalés						
	Bronchodilatateurs inhalés						
	Bronchodilatateurs SC/IV						
Autres (préciser)							


		H0	H1-H6	H6-H12	H12-H24	H24-H48	Sortie
Autres prises en charge :	MCE						
	VNI						
	Intubation / ventilation						
Autres paramètres	Lactates (mmol/L)						
	Créatinine (μ mol/L)						
	PaO ₂						
	PaCO ₂						
	GB						
	Plaquettes						
	BE						

ORIENTATION DE L'ENFANT APRÈS LA RÉANIMATION

Durée du séjour en réanimation :jours.....heures

- Transfert en pédiatrie Décès Retour à domicile
 Autre, préciser :

Annexe 2 : Paediatric Advanced Warning Score



3
2
1


Paediatric advanced warning score chart

PAWS – TPR chart													
PAWS key		Ward: Name:	Hospital number: Age:										
Date/time													
Respiratory rate (for normal range see over)	+30												
	+20												
	+10												
	NR												
	-10												
Work of breathing	3												
	2												
	1												
SaO ₂	> 93												
	90-92												
	85-89												
	< 85												
Inspired O ₂	%												
Temperature°C	39°												
	38°												
	37°												
	36°												
	35°												
	34°												
Capillary refill (seconds)	> 4												
	2-4												
	0-2												
Blood pressure	mm Hg												
Heart rate	+60												
	+40												
	+20												
	NR												
	-20												
	-40												
	-60												
NEURO	A												
	V												
	P												
	U												
Blood glucose													
Pain score (0-10)													
PAWS score													

Annexe 3 : Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2

Organ Dysfunctions and Variables ^a	Points by Severity Levels						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologic^b							
Glasgow Coma Score	≥ 11	5–10			3–4		
Pupillary reaction	Both reactive					Both fixed	
Cardiovascular^c							
Lactatemia (mmol/L)	< 5.0	5.0–10.9			≥ 11.0		
Mean arterial pressure (mm Hg)							
0 to < 1 mo	≥ 46		31–45	17–30			≤ 16
1–11 mo	≥ 55		39–54	25–38			≤ 24
12–23 mo	≥ 60		44–59	31–43			≤ 30
24–59 mo	≥ 62		46–61	32–44			≤ 31
60–143 mo	≥ 65		49–64	36–48			≤ 35
≥ 144 mo	≥ 67		52–66	38–51			≤ 37
Renal							
Creatinine (μmol/L)							
0 to < 1 mo	≤ 69		≥ 70				
1–11 mo	≤ 22		≥ 23				
12–23 mo	≤ 34		≥ 35				
24–59 mo	≤ 50		≥ 51				
60–143 mo	≤ 58		≥ 59				
≥ 144 mo	≤ 92		≥ 93				
Respiratory^d							
P _a O ₂ (mm Hg)/F _i O ₂	≥ 61		≤ 60				
P _a CO ₂ (mm Hg)	≤ 58	59–94		≥ 95			
Invasive ventilation	No			Yes			
Hematologic							
WBC count (× 10 ⁹ /L)	> 2		≤ 2				
Platelets (× 10 ⁹ /L)	≥ 142	77–141	≤ 76				

Annexe 4 : Avis CCTIRS



LIBERTÉ • ÉGALITÉ • FRATERNITÉ
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

C.H.R.U. - LILLE
Direction Générale

24 JUL. 2015

ARRIVÉE

li & et 27/07/15

Paris, le 16 juillet 2015

Direction générale
de la recherche et de l'innovation

Service de la performance, du financement et de la contractualisation
avec les organismes de recherche
Département de la culture scientifique et des relations avec la société

Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière
de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS)

Affaire suivie par : Claudine Poudroux

Recommandé avec AR - Numéro de dossier à rappeler dans toute
correspondance : CCTIRS N° 15.493
Vos réf. : DD/SF/EL/n° NI2015_34
Responsable administrative CCTIRS : Francine Gaufreteau
Mél. : francine.gaufreteau@recherche.gouv.fr

A. Lecap
B. Darius

Monsieur,


Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : « Evaluation nationale de la fréquence et des facteurs de gravité de l'anaphylaxie en réanimation pédiatrique. ».

Après examen de votre dossier, le Comité consultatif a émis l'avis ci-joint.

Le Comité appelle par ailleurs votre attention sur le fait que toute modification ultérieure du projet que vous lui avez soumis doit être portée à sa connaissance par courrier postal incluant un dossier unique où **les éléments anciens** figurent en « **barrés** » et les **éléments nouveaux sont surlignés**.

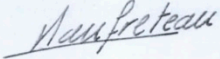
Nous vous informons qu'un guideline de rédaction de la lettre d'information et du formulaire de consentement est disponible sur le site web du CCTIRS.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations les meilleures.



Monsieur Stéphane LETEURTE
CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre
Pôle de Pédiatrie
Réanimation pédiatrique
2 avenue Oscar Lambret
59037 LILLE Cedex

P/O Didier HOFFSCHIR
Chef du département de la culture scientifique
et des relations avec la société



Copie à : Monsieur Jean-Olivier ARNAUD
CHRU de Lille
Direction Générale
2 avenue Oscar Lambret
59037 LILLE Cedex

1, rue Descartes – 75231 Paris Cedex 05
<http://www.recherche.gouv.fr>

Annexe 5 : Avis CNIL



Le Vice-Président délégué

A l'attention de M. Guillaume DERAEDT

Monsieur Jean-Olivier ARNAUD
DIRECTEUR GENERAL
CENTRE HOSPITALIER REGIONAL
UNIVERSITAIRE DE LILLE
2 AVENUE OSCAR LAMBRET
59000 - LILLE

N/Réf. : MMS/VCS/AR162459

Paris, le **28 AVR. 2016**

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DR-2016-170 autorisant le CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE DE LILLE à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une évaluation nationale de la fréquence et des facteurs de gravité de l'anaphylaxie en réanimation pédiatrique en France. (Demande d'autorisation n° 915620)

Monsieur le Directeur général,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

ÉVALUATION NATIONALE DE LA FRÉQUENCE ET DES FACTEURS DE GRAVITÉ DE L'ANAPHYLAXIE EN RÉANIMATION PÉDIATRIQUE

L'objectif principal de cette étude rétrospective, bénéficiant d'un avis favorable du CCTIRS, est de déterminer la fréquence de l'anaphylaxie chez l'enfant justifiant une hospitalisation en réanimation pédiatrique en France. Elle prévoit l'inclusion d'environ 128 patients hospitalisés pour anaphylaxie dans un des 33 services de réanimation pédiatrique français du Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP), entre le 1er janvier 2003 et le 31 décembre 2013.

Ce traitement relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél : 01 53 73 22 22 - Fax : 01 53 73 22 00 - www.cnil.fr
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Les données nécessaires au traitement des courriers et des dossiers de formalités reçus par la CNIL sont enregistrées dans un fichier informatisé réservé à son usage exclusif pour l'accomplissement de ses missions. Vous pouvez exercer votre droit d'accès aux données vous concernant et les faire rectifier en vous adressant au correspondant informatique et libertés [CII] de la CNIL.

AUTEUR : Nom : Trochu

Prénom : Capucine

Date de Soutenance : 28 juin 2017

Titre de la Thèse : Anaphylaxie dans les services de réanimation pédiatrique en France entre 2003 et 2013 : population, facteurs de risque et respect des recommandations

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : anaphylaxie, réanimation pédiatrique, enfants

Résumé : Contexte : Le nombre d'hospitalisation pour anaphylaxie augmente chaque année. Aucune donnée n'existe actuellement concernant les hospitalisations en réanimation pédiatrique pour anaphylaxie grave. L'objectif principal de notre étude était de décrire la population des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique en France pour anaphylaxie, d'étudier les facteurs de risque de gravité en fonction du score clinique RING et du score de risque de mortalité PIM3. L'objectif secondaire était d'étudier le respect des recommandations, publiées par la SFMU de 2016, sur la prise en charge de l'anaphylaxie.

Méthode : Les patients âgés de 0 à 18 ans hospitalisés pour anaphylaxie dans tous les services de réanimation pédiatrique en France entre 2003 et 2013 étaient inclus. Les patients éligibles étaient recherchés par des codes diagnostiques de la CIM10 correspondant aux items en lien avec l'anaphylaxie. Un formulaire standardisé de recueil était utilisé. L'adhésion aux recommandations était étudiée en se basant sur le référentiel de l'anaphylaxie de 2016. **Résultats** : Les 32 services de réanimation pédiatrique du Groupe Francophone de Réanimation et Urgences pédiatriques (GFRUP) ont participé à cette étude. Sur les 166 dossiers inclus, il y avait 54% de garçons, et 44% étaient d'âge préscolaire (0-5ans). Le lieu de survenue des réactions anaphylactiques était hospitalier pour 108 enfants (68%). L'allergène majoritairement incriminé était le médicament chez 86 enfants (52%) puis l'aliment chez 63 enfants (38%). Les signes cliniques prédominants au premier contact médical étaient cutanéomuqueux (74%) et hémodynamiques (72%). Au premier contact médical, l'adrénaline était utilisée par 122 médecins (75%), 34 (22%) l'utilisaient en IM, 65 (43%) en IV et 11 (7%) en SC. Le facteur de risque retrouvé en analyse univariée et multivariée était l'allergène médicament. Les scores de gravité PAWS et PIM3 avaient une corrélation modérée avec le score de RING (coefficient de corrélation respectif à 0,49 et 0,41). La première ligne de traitement des recommandations était respectée chez 86 patients (53%), la deuxième ligne chez 54 patients (38%) et la troisième ligne chez 49 patients (30%). **Conclusion** : Cette première étude sur l'anaphylaxie grave en réanimation pédiatrique en France objective, que le médicament est l'allergène incriminé dans la majorité des anaphylaxies. Les recommandations de prise en charge de l'anaphylaxie restent trop partiellement appliquées par les professionnels de santé.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Alain MARTINOT

Assesseurs : Monsieur le Professeur Eric WIEL

Monsieur le Docteur Guillaume POUESSEL

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE