



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

La diminution de la PetCO₂ est-elle un marqueur d'anaphylaxie grave (grades III et IV) après induction anesthésique ?

Présentée et soutenue publiquement le 10 avril à 18h00
au Pôle Formation
par **Clémence ERLICH**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

**Monsieur le Maître de Conférences Universitaires, Docteur
Serge DALMAS**

Madame le Docteur Florence LALLEMANT

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Résumé

Objectif : Le but de cette étude était de déterminer si une diminution de la PetCO₂ au décours d'une induction anesthésique programmée chez l'adulte pouvait constituer un marqueur sensible et spécifique d'une réaction anaphylactique sévère (grade 3 ou 4).

Type d'étude : Etude rétrospective monocentrique de cohorte, effectuée au CHU de Lille. Patients et méthodes : Constitution de deux cohortes à partir d'un entrepôt de données d'anesthésie : une cohorte « anaphylaxie », obtenue à partir des dosages de tryptase et histamine peropératoires sur la période 2010-2018 ; une cohorte « hypotension », constituée de tous les patients ayant présenté une hypotension (PAM < 50 mmHg, sans préjuger de la cause) après induction en 2017. L'analyse principale comparait les valeurs minimales de PAM et de PetCO₂ recueillies au cours de l'épisode d'hypotension.

Résultats principaux : Les groupes « anaphylaxie » et « hypotension » comptent 58 (dont 38 avec grade 3 et 13 avec grade 4), et 556 patients, respectivement. Les caractéristiques des réactions anaphylactiques sont conformes aux données de la littérature. En regard de PAM de même ordre (31 ± 16 vs 41 ± 6 mmHg), les valeurs de PetCO₂ sont beaucoup plus basses dans le groupe anaphylaxie (15 ± 8 vs. 32 ± 4 mmHg ; $P < 0.0001$). La valeur diagnostique de la PetCO₂ pour différencier les anaphylaxies sévères des hypotensions d'autre cause est caractérisée par une aire sous la courbe ROC de 0,95 (IC95% : 0,91-0,99), avec une meilleure valeur seuil à 25 mmHg. Une spécificité > 99% est obtenue pour un seuil à 21 mmHg. Les délais

d'une PAS < 80 mmHg, d'une PAM < 70 mmHg et d'une PetCO₂ < 30 mmHg en cas d'anaphylaxie sévère, ne sont pas différents (délais médians de 5 minutes).

Conclusion : Une diminution de la PetCO₂ < 25 mmHg après induction anesthésique programmée semble être un marqueur sensible, spécifique et précoce d'une réaction anaphylactique sévère (grade 3 ou 4).

Summary

Objective: The aim of this study was to determine whether a decrease in PetCO₂ following scheduled anaesthesia induction in adults could be a sensitive and specific marker of a severe anaphylactic reaction (grade 3 or 4).

Study design: Retrospective monocentric cohort study, carried out at Lille University Hospital.

Patients and methods: Constitution of two cohorts from an anaesthesia data warehouse: an "anaphylaxis" cohort, obtained from the intraoperative tryptase and histamine dosages over the period 2010-2018; a "hypotension" cohort, consisting of all patients who had hypotension (MAP < 50 mmHg, regardless the cause) after induction in 2017. The main analysis compared the minimum MAP and PetCO₂ values collected during the hypotensive episode.

Results: The anaphylaxis and hypotension groups have 58 (38 with grade 3 and 13 with grade 4) and 556 patients, respectively. The characteristics of the anaphylactic reactions are consistent with the literature. Compared to the same order of MAP (31 ± 16 vs. 41 ± 6 mmHg), PetCO₂ values are significantly lower in the anaphylaxis group (15 ± 8 vs. 32 ± 4 mmHg; $P < 0.0001$). The diagnostic value of PetCO₂ for differentiating severe anaphylaxis from hypotension of other cause is characterized by an area under the ROC curve of 0.95 (95% CI: 0.91-0.99), with a better threshold value at 25 mmHg. A specificity > 99% is obtained for a threshold at 21 mmHg. The delays of a SAP < 80 mmHg, MAP < 70 mmHg and PetCO₂ < 30 mmHg in case of severe anaphylaxis are not different (median delays of 5 minutes).

Conclusion: A decrease in PetCO₂ < 25 mmHg after planned anaesthesia induction appears to be a sensitive, specific and early marker of a severe anaphylactic reaction (grade 3 or 4).

Table des matières

| | |
|--------------------------------|----|
| A. Introduction..... | 7 |
| B. Matériel et Méthodes..... | 8 |
| C. Résultats..... | 12 |
| 1. Cohorte « anaphylaxie » | |
| 2. Cohorte « hypotension » | |
| D. Discussion..... | 21 |
| E. Conclusion..... | 27 |
| F. Abréviations et Unités..... | 28 |
| G. Bibliographie..... | 29 |

A - INTRODUCTION

Les réactions d'hypersensibilité périopératoires sont des réactions rares, mais qui contribuent de manière significative à la morbidité et à la mortalité périopératoire d'origine anesthésique [1]. Le terme de « réaction anaphylactique » est habituellement réservé à une réaction grave d'hypersensibilité immédiate, allergique ou non allergique [2]. L'incidence de ces réactions en France est estimée à 1/10 000 procédures, avec une mortalité estimée à 4% [1]. La prise en charge des réactions d'hypersensibilité nécessite un diagnostic et un traitement précoce, adapté à la gravité des manifestations cliniques, qui est décrite le plus souvent en quatre grades, selon la classification de Ring et Messmer [2].

Le diagnostic d'anaphylaxie per-anesthésique peut être difficile car les signes de gravité sont non spécifiques. En particulier, la survenue d'une hypotension artérielle, parfois sévère, est relativement fréquente après l'induction de l'anesthésie, correspondant le plus souvent à un simple surdosage en médicaments de l'anesthésie. Il a été récemment proposé que la diminution brutale de la pression télé-expiratoire en CO₂ (PetCO₂), qui résulte d'une diminution importante du débit cardiaque, puisse constituer un marqueur précoce d'anaphylaxie sévère (grades III et IV de Ring et Messmer) chez le patient sous anesthésie générale et en ventilation contrôlée, en particulier au décours de l'induction de l'anesthésie [3]. Spécifiquement, il a été montré que la PetCO₂ permettait de différencier mieux que la pression artérielle ou d'autres signes vitaux les réactions sévères (grades III et IV) des réactions de grades I et II. Dans cette étude le seuil de 23 mmHg était rapporté comme le plus discriminant, et le seuil de 20 mmHg associé à une spécificité de 100 % [3].

L'implication pratique de ces résultats se heurte à deux limites principales : (1) ils ont été obtenus sur une courte série de patients, et surtout (2) la valeur diagnostique d'une diminution de la PetCO₂ après induction anesthésique pour une anaphylaxie sévère n'a pas été établie en la confrontant à des hypotensions d'autres causes [4].

Le but de ce travail était de vérifier l'hypothèse selon laquelle une diminution brutale et importante de la PetCO₂ au décours de l'induction d'une anesthésie générale peut être utilisée comme un signe précoce, sensible et spécifique, d'anaphylaxie sévère, en chirurgie programmée chez l'adulte

B - MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée au CHU de Lille. Les données ont été extraites de l'entrepôt de données « DIAGNOSTIC » qui regroupe l'ensemble des données peri-opératoires, et notamment de monitoring per-opératoire, issues du dossier d'anesthésie informatisé DIANE (Bow Medical, Amiens, France) depuis 2010. Quand nécessaire (voir plus loin), des données complémentaires ont été recherchées dans les dossiers DIANE et SILLAGE (dossier patient informatisé, SIB, Rennes, France). Cette étude n'entrant pas dans le cadre de la recherche impliquant la personne humaine, elle n'a pas été soumise à un CPP. L'entrepôt DIAGNOSTIC est déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) depuis sa constitution. Les fichiers créés pour le présent travail ont fait l'objet d'une déclaration spécifique auprès du Délégué à la Protection des Données du GHT Lille métropole Flandre intérieure sous la référence DEC19-533.

Notre objectif principal était de caractériser la valeur de la PetCO₂ au moment de la survenue d'une hypotension post-induction anesthésique pour le diagnostic d'anaphylaxie sévère (grade 3 ou 4), chez l'adulte bénéficiant d'une anesthésie générale pour chirurgie programmée.

Nos objectifs secondaires étaient (1) de décrire les réactions anaphylactiques per-anesthésiques diagnostiquées au CHU de Lille entre 2010 et 2018 ; et (2) de savoir si une diminution de la PetCO₂ est un signe plus précoce que la baisse de la pression artérielle en cas de réaction sévère d'anaphylaxie per-anesthésique.

Deux cohortes distinctes ont été constituées à partir de l'entrepôt de données :

- (1) cohorte « anaphylaxie » : cohorte dont l'entrée principale était la survenue d'un accident anaphylactique per-anesthésique entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2018.
- (2) cohorte « hypotension » : cohorte dont l'entrée principale était la survenue d'une hypotension, définie par l'enregistrement d'une pression artérielle moyenne (PAM) < 50 mmHg pendant au moins 5 minutes, au cours des 30 minutes suivant l'induction de l'anesthésie générale.

Le dossier DIANE enregistre une valeur des variables mesurées en continu, comme la PetCO₂, toutes les 30 secondes. Ceci permettait de considérer a priori notre outil d'analyse de l'objectif principal comme fiable. Il était cependant attendu que des patients, sélectionnés par les deux modes, nécessiteraient, après analyse automatisée des données d'intérêt, une analyse complémentaire et de validation via la lecture précise et individualisée des dossiers DIANE sélectionnés.

Les critères de sélection communs à la constitution des deux cohortes dans la base DIAGNOSTIC étaient les suivants :

- adultes (âge \geq 18 ans)
- anesthésie programmée (induction entre 7h00 et 18h30, absence de « U » dans le score ASA, exclusion des blocs en période de week-end)
- avec intubation trachéale

La cohorte “anaphylaxie” a été constituée en croisant les dossiers sélectionnés selon les critères d’inclusion dans notre entrepôt de données avec la base informatisée du laboratoire de biologie sur le critère d’un dosage de tryptase et/ou d’histamine sur sang prélevé au cours du même séjour que l’anesthésie du patient. Le diagnostic d’anaphylaxie a été retenu selon deux définitions, en accord avec la littérature, et après validation par le biologiste référent de notre laboratoire pour l’allergie : - tryptase $> 25 \mu\text{g/L}$, et/ou - tryptase $> 1,2 \times$ tryptase basale $+ 2 \mu\text{g/L}$. Une tryptase basale n’étant jamais effectuée en pratique courante, nous avons retenu les patients dont le dosage per-anesthésique était supérieur à $1,2 \times$ un dosage ultérieur, quand il était disponible.

Une fois la liste de dossiers sélectionnés, les paramètres suivants ont été recueillis :

- Caractéristiques générales des patients : sexe, âge, score ASA, antécédents d’anesthésie générale, allergies, traitement bêta-bloquant
- Type de chirurgie

- Caractéristiques de l'anaphylaxie : allergène, classification selon Ring et Messmer, tryptase minimale, tryptase maximale, histamine minimale, histamine maximale, tests cutanés
- Variables peranesthésiques : fréquence cardiaque, pression artérielle moyenne, pression artérielle systolique, saturation périphérique en oxygène, pression d'insufflation, fraction expirée en CO₂ (PetCO₂), crash cutané
- Thérapeutiques mises en oeuvre : corticoïdes, amines vasopressives
- Evolution : report de l'intervention chirurgicale, transfert en réanimation, décès

Concernant la cohorte « hypotension », l'incidence des hypotensions post-induction attendue étant estimée entre 2 et 4 % des anesthésies (données personnelles issues d'analyses antérieures de l'entrepôt de données), une seule année (2017, > 20 000 patients dans la base correspondant aux critères d'inclusion) a été arbitrairement retenue pour l'interrogation automatisée des PAM post-induction et valeurs de PetCO₂ per-hypotension. La règle de détection des valeurs de PetCO₂ était la sélection de la valeur la plus basse mesurée entre 2 minutes avant et 5 minutes après la survenue de l'hypotension. La détection de valeurs non interprétables car recueillies hors période de ventilation contrôlée (en particulier alors que le patient est encore ventilé au masque ou au décours immédiat de l'intubation trachéale) pouvait nécessiter de reprendre ensuite les dossiers d'anesthésie pour vérification et éventuelle correction de la valeur exacte à retenir. Ce contrôle a été réalisé systématiquement, sur toute la durée de l'épisode d'hypotension, pour tous les dossiers comportant une valeur de PetCO₂ issue de l'analyse automatisée inférieure à 30 mmHg.

Analyse statistique :

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage. Les comparaisons entre groupes ont utilisé les tests t de Student ou U de Mann-Whitney (variables quantitatives), les tests du Chi² ou test exact de Fisher (variables qualitatives), selon la distribution des valeurs et les effectifs des groupes comparés. La valeur diagnostique de la PetCO₂ pour différencier les hypotensions anaphylactiques des hypotensions d'autre cause (objectif principal) a été quantifiée par la construction de courbes ROC (« receiving operating characteristic curves »), avec calcul de l'aire sous la courbe ROC (avec son intervalle de confiance à 95%), et la définition de la meilleure valeur seuil (maximalisation de l'index de Youden), et d'éventuels autres seuils d'intérêt. Le seuil de significativité était fixé à 0,05. Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels Statview, et SPSS pour les courbes ROC.

C - RÉSULTATS

1. Cohorte "anaphylaxie"

Comme illustré dans le diagramme de flux en figure 1, parmi les 200 878 patients répondant aux critères d'inclusion, un dosage d'histamine et/ou de tryptase a été réalisé au cours du séjour hospitalier chez 270 patients. Parmi ces derniers, 70 répondaient au diagnostic biologique d'anaphylaxie. Après exclusion des cas où les dosages avaient été réalisés en dehors du bloc opératoire et les cas où le monito-

rage de PetCO₂ était non disponible ou non interprétable, la cohorte anaphylaxie a regroupé 58 patients

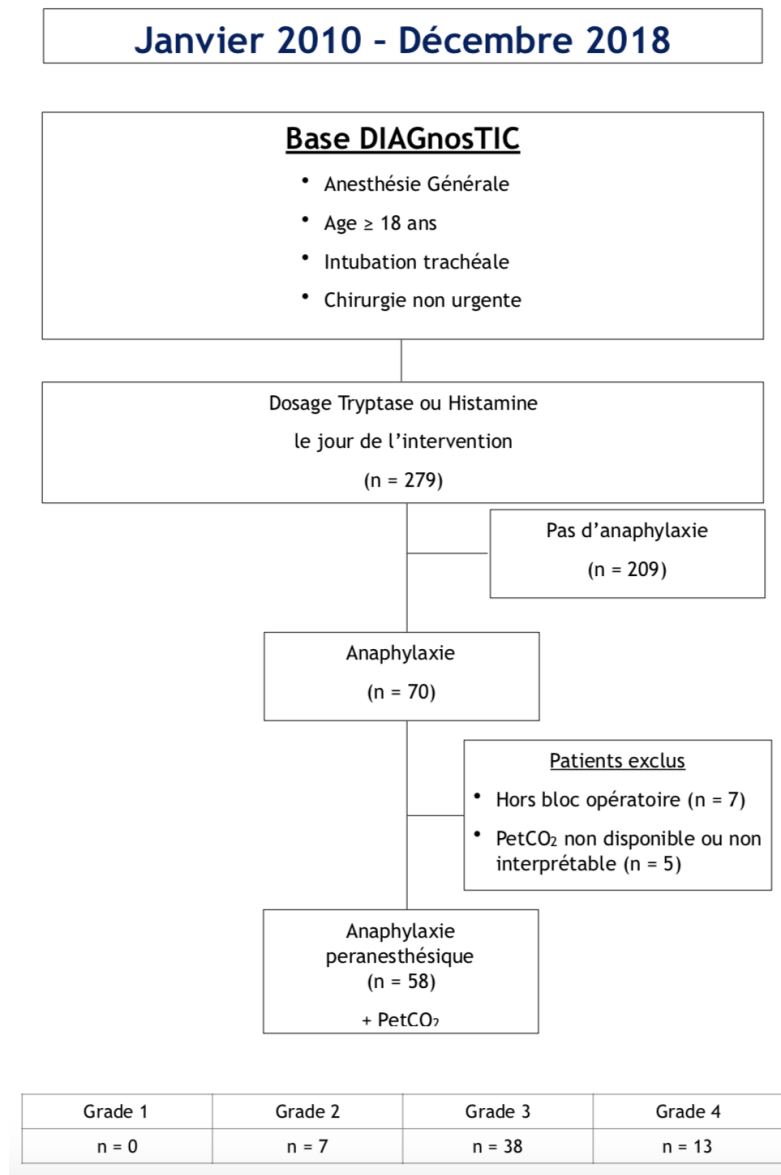


Figure 1 : Diagramme de flux de la cohorte anaphylaxie

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans les tableaux 1 à 3. On note en particulier que (1) la prévalence des curares est très prédominante parmi les agents responsables identifiés, en particulier le rocuronium et la succinylcholine, alors qu'un seul cas d'allergie au latex a été observé (tableau 1) ;

(2) les formes sévères (grades 3 et 4) représentent 51 des 58 diagnostics retenus, alors qu'aucune réaction de grade 1 n'a été trouvée ; (3) des valeurs basses à très basses de PetCO₂ sont relevées chez la quasi-totalité des 58 patients, avec des valeurs d'autant plus basses que le grade d'anaphylaxie est élevé (tableau 2) ; (4) un patient est décédé dans les suites d'une anaphylaxie de grade 4 (tableau 3).

La figure 2 illustre un cas de choc anaphylactique de grade 3 où l'on observe une diminution importante de la PetCO₂ alors que la PA (mesurée par oscillométrie) n'est plus fournie par le moniteur.



Figure 2 : Copie d'écran du dossier DIANE d'un patient avec choc anaphylactique prouvé à l'atracurium. On note la diminution sévère de la PetCO₂ puis sa correction rapide après l'injection d'adrénaline

| Caractéristiques des patients et des interventions, allergènes | | |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|
| Sexe masculin (%) | | 28 (58%) |
| Age (ans) | | 60 (15) |
| Score ASA | | |
| | 1 | 6 (10%) |
| | 2 | 29 (50%) |
| | 3 | 21 (36%) |
| | 4 | 2 (3%) |
| Antécédents d'anesthésie générale (%) | | 54 (93%) |
| Traitement bêta-bloquant (%) | | 14 (24%) |
| Terrain atopique connu (%) | | 4 (7%) |
| Allergie médicamenteuse connue | | 17 (29%) |
| Type de chirurgie | | |
| | Viscérale | 22 (38%) |
| | ORL/stomato | 7 (12%) |
| | Thoracique | 6 (10%) |
| | Gynécologie/Mater | 5 (8%) |
| | CCV | 5 (8%) |
| | Urologie | 4 (7%) |
| | Traumatologie | 3 (5%) |
| | Endoscopie | 2 (3%) |
| | Plastique | 2 (3%) |
| | Vasculaire | 2 (3%) |
| Allergène | | |
| | Rocuronium | 18 (31%) |
| | Succinylcholine | 15 (26%) |
| | Non déterminé | 9 (16%) |
| | Atracurium | 6 (10%) |
| | Antibiotique | 6 (10%) |
| | Macromolécule | 2 (3%) |
| | Latex | 1 (2%) |
| | Colorant | 1 (2%) |
| Tryptase ($\mu\text{g/L}$) | | 37 (64,5) |
| Tests cutanés | | |
| | Positifs | 30 (52%) |
| | Négatifs | 5 (8%) |
| | Non effectués | 23 (40%) |

Tableau I : Caractéristiques générales, des interventions et des allergènes chez les patients ayant présenté une réaction anaphylactique peranesthésique

| Signes cliniques | | Total (n = 58) | | | |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Grade selon Ring et Messmer | | | | | |
| | 1 | 1,72% | | | |
| | 2 | 10,34% | | | |
| | 3 | 65,52% | | | |
| | 4 | 22,41% | Grades 2 (n = 7) | Grades 3 (n = 38) | Grades 4 (n = 13) |
| Eruption cutanée constatée / rapportée (%) | | 22,41% | 42,86% | 26,32% | 0% |
| Tachycardie (1) (%) | | 79,31% | 71,43% | 84,21% | 69,23% |
| | FC maximale (bpm) | 115 (36) | 99 (33) | 123 (35) | 109 (40) |
| | Délai avant tachycardie (min) | 3,5 (6,5) | 7 (7) | 3 (3) | 1 (6,5) |
| Bradycardie (2) (%) | | 6,90% | 0% | 5,26% | 15,38% |
| | FC minimale (bpm) | 47,5 (4) | NA | 47 (3) | 47,5 (1,5) |
| | Délai avant bradycardie (min) | 10,5 (16) | NA | 2,5 (0,5) | 19 (1) |
| Hypotension artérielle (3) | | 57 (98%) | 7 (100%) | 36 (95%) | 13 (100%) |
| | PAM minimale (mmHg) | 36 (17) | 48 (4,5) | 37 (13) | 0 (22) |
| | Délai avant hypotension (min) | 5 (6) | 4 (3) | 4,5 (6) | 9 (9,5) |
| | PAS minimale (mmHg) | 49 (21,5) | 64 (8) | 50 (14) | 0 (35) |
| Arrêt cardiaque | | 13 (22%) | 0% | 0% | 100% |
| Hypoxémie (4) | | 39 (67%) | 14,29% | 85,71% | 92,31% |
| | Délai avant hypoxémie (min) | 8 (10) | 15,5 (7,5) | 7,5 (5,5) | 9 (12) |
| Bronchospasme (5) (%) | | 38 (66%) | 42,86% | 68,42% | 69,23% |
| | Délai avant bronchospasme (min) | 4 (11) | 4 (6,5) | 4,5 (6) | 4 (14) |
| Hypocapnie (6) | | 53 (91%) | 28,57% | 84,21% | 92,31% |
| | Délai avant PetCO ₂ < 30 (min) | 7 (6) | 1,5 (1,5) | 5,5 (5) | 5 (5,5) |
| | PetCO ₂ minimale (mmHg) | 15 (15) | 25 (5,5) | 18 (12) | 9 (5) |

(1) Tachycardie définie par une FC > 90 bpm

(2) Bradycardie définie par une FC < 50 bpm

(3) Hypotension artérielle définie par une PAM < 70 mmHg

(4) Hypoxémie définie par une SpO₂ < 94%

(5) Bronchospasme défini par une pression d'insufflation > 30 mmHg

(6) Hypocapnie définie par une PetCO₂ < 30 mmHg

Tableau II : Caractéristiques cliniques chez les patients ayant présenté une réaction anaphylactique per-anesthésique

| Evolution | Total (n = 58) | Grades 2 (n = 7) | Grades 3 (n = 38) | Grades 4 (n = 13) |
|--------------------------|----------------|------------------|-------------------|-------------------|
| Chirurgie | | | | |
| Annulée | 22 (38%) | 5 (71%) | 15 (39%) | 2 (15%) |
| Ecourtée | 4 (7%) | 0 | 1 (3%) | 3 (23%) |
| Poursuivie | 32 (55%) | 2 (29%) | 22 (58%) | 8 (62%) |
| Transféré en réanimation | 43 (74%) | 2 (29%) | 29 (76%) | 12 (92%) |
| Décès | 1 (2%) | 0% | 0% | 1 (8%) |

Tableau III : Evolution chez les patients ventilés ayant présenté une réaction anaphylactique post-induction anesthésique

2. Cohorte "hypotension"

Parmi 23 478 patients répondant aux critères d'inclusion en 2017, 604 (2,6 %) patients ont présenté une hypotension post-induction anesthésique, définie par une PAM < 50 mmHg pendant au moins 5 minutes. Les principales caractéristiques de ces patients sont résumées dans le tableau 4. Parmi ces 604, la PetCO₂ a pu être analysée chez 556 patients, l'hypotension étant survenue avant même l'intubation trachéale et la mise en route d'une ventilation stabilisée chez 48 patients. Le diagramme de flux est présenté en figure 3.

| Caractéristiques des patients avec PAM < 50mmHg post-induction | |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| (année 2017 ; n = 604) | |
| Âge (ans) | 58 (16) |
| Sexe (M/F) n (%) | 282 (46,6 %) / 323 (53,4 %) |
| ASA (1-4) N (%) | ASA 1 : 136 (16,5 %) ASA 2 : 297 (49,2 %) ASA 3 : 161 (26,7 %) ASA 4 : 11 (1,7 %) |
| Durée de l'hypotension (min) | 8 [7 ; 11] |
| FC moyenne durant l'hypotension (bpm) | 63 [55 ; 74] |

Tableau IV : Caractéristiques des patients avec PAM < 50 mmHg post-induction en 2017

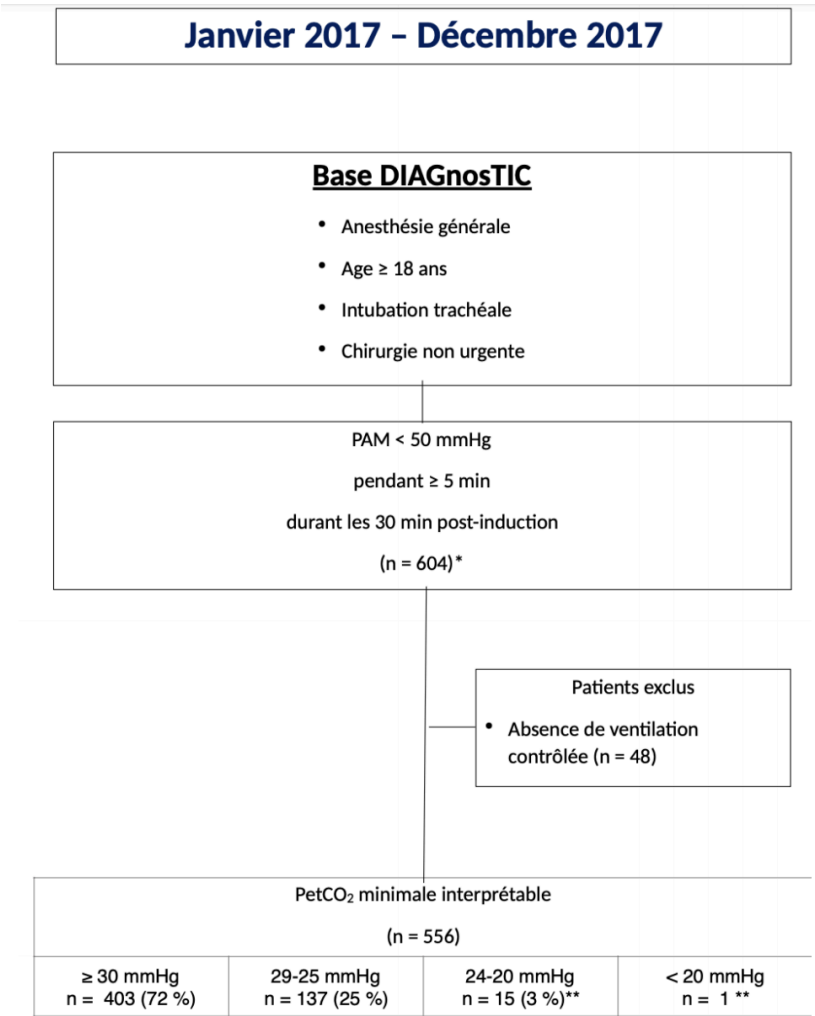


Figure 3 : Diagramme de flux de la cohorte hypotension post-induction de l'anesthésie

La comparaison du groupe anaphylaxie sévère (grades 3 et 4, n = 51) au groupe hypotension (n = 556) montre une différence marquée pour la PetCO₂ alors que les PAM sont proches (bien que statistiquement différentes), comme illustré dans la figure 4.

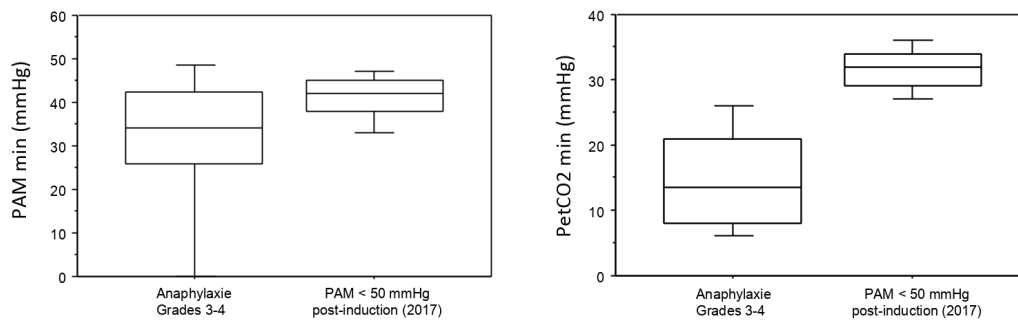


Figure 4 : PAM minimale et PetCO2 minimale dans le sous-groupe anaphylaxie grades 3-4 versus groupe hypotension post-induction.

Pour affiner cette analyse, nous avons répété la comparaison en limitant le groupe anaphylaxie aux patients hors arrêts circulatoires (Grade 3) et ceux du groupe hypotension avec une limite de sélection abaissée à 40 mmHg (n = 198). Dans ces conditions, comme illustré en figure 4, la différence reste très marquée pour la PetCO2, alors que la PAM apparaît similaire (et en réalité statistiquement plus basse dans le groupe hypotension).

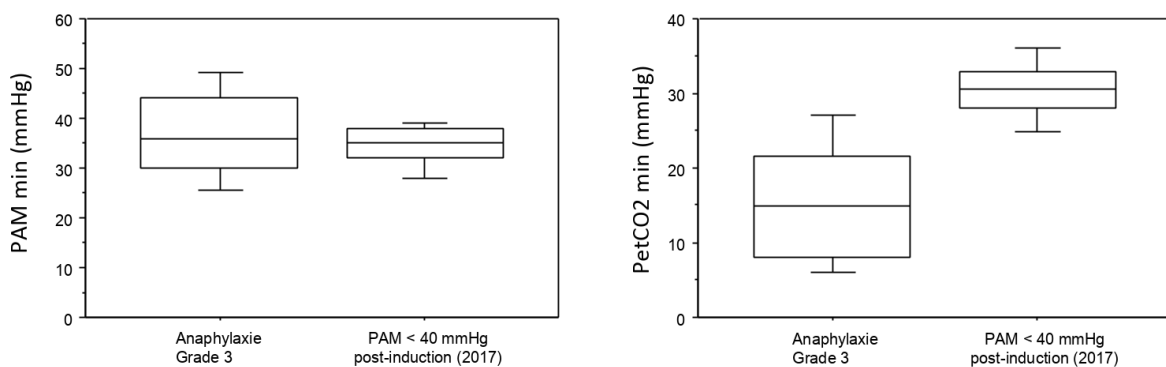


Figure 5 : PAM minimale et PetCO2 minimale dans les sous-groupes anaphylaxie grade 3 et hypotension sévère post-induction.

La valeur diagnostique de la PetCO₂ a été caractérisée par la construction d'une courbe ROC, après retrait de la cohorte hypotension des valeurs de PetCO₂ enregistrées chez les trois patients chez qui un choc anaphylactique était survenu (Figure 6).

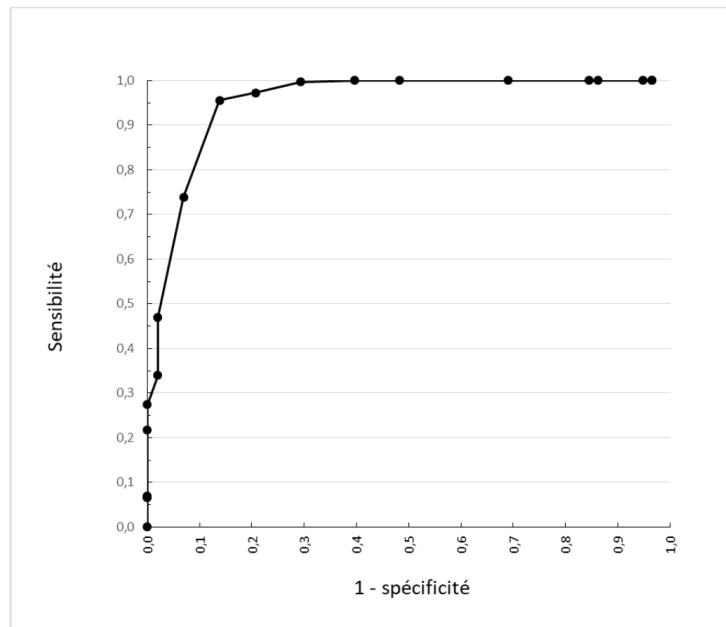


Figure 6 : Courbe ROC illustrant la valeur diagnostique de la PetCO₂ pour le diagnostic d'anaphylaxie post-induction anesthésique

L'aire sous la courbe était de 0,95 (IC 95% : 0,91-0,99), avec une « meilleure » valeur seuil de 25 mmHg (sensibilité de 0,86 et spécificité de 0,96). La valeur-seuil correspondant à une spécificité de > 0,99 était de 21 mmHg.

Finalement, les délais d'apparition de l'hypotension (PAS < 80 mmHg ou PAM < 70 mmHg) et de la diminution de la PetCO₂ (< 30 mmHg) mesurés chez les patients avec anaphylaxie sévère, n'étaient pas différents, avec des délais médians de 5 minutes (tableau V).

| | All_ PAS <80mmHg | All_ PAM <70mmHg | All_ PetCO ₂ <30mmHg |
|-------------|------------------|------------------|---------------------------------|
| Délai (min) | 4,5 (9) * | 5 (7,5) ** | 5 (5) |

*p = 0,67, et **p = 0,84 vs. All_PetCO₂

Tableau V : Délais entre l'injection de l'allergène (All) et la survenue d'une hypotension ou d'une diminution du CO₂ expiré en cas d'anaphylaxie sévère (grade 3-4)

D - DISCUSSION

Nous avons mis en évidence dans cette étude qu'une diminution sévère de la PetCO₂ constitue un signe sensible, spécifique et précoce de réaction anaphylactique sévère en cas d'hypotension post-induction anesthésique en chirurgie programmée chez l'adulte.

D'un point de vue physiopathologique, ceci s'explique parfaitement. En effet, sous condition d'une ventilation pulmonaire constante, le monitoring de la PetCO₂ peut être utilisé comme indicateur du débit cardiaque, c'est-à-dire comme marqueur précoce de dégradation ou d'amélioration hémodynamique. Les facteurs affectant la PetCO₂ sont le métabolisme du CO₂, la circulation (débit cardiaque), la perfusion et la ventilation pulmonaire.

Dans le cadre d'un choc anaphylactique, on constate plusieurs phases [8] [9] :

– Phase hyperkinétique : effondrement des résistances vasculaires (secteur artériolaire précapillaire) du à des anomalies distributives relatives à une hyper-perméabilité capillaire et à une vasodilatation périphérique. Ces modifications du réseau car-

dio-circulatoire sont secondaires au relargage d'histamine et de prostaglandines.

A ce stade, le débit cardiaque est préservé grâce à une tachycardie compensatrice.

– Phase hypokinétique : après quelques minutes sans traitement, la vasodilatation s'étend au territoire veineux, avec une diminution des pressions de remplissage, diminution du débit cardiaque et diminution des pressions de perfusion tissulaire.

– Choc hypovolémique : enfin, on note une augmentation de la perméabilité capillaire responsable d'une hypovolémie relative.

Ainsi, la PetCO₂, toute chose égale par ailleurs (ventilation constate, métabolisme constant) reflète bien une chute du débit cardiaque, associée à une vasodilatation périphérique et une hypovolémie relative occasionnant une hypoperfusion tissulaire surajoutée.

Les caractéristiques des patients ayant présenté une anaphylaxie dans notre étude correspondent aux descriptions habituellement rapportées au cours de l'anaphylaxie peranesthésique [1][5][6], à savoir des patients relativement jeunes, ayant déjà bénéficié d'anesthésies générales et ayant pour certains des antécédents d'atopie et/ou d'allergie médicamenteuse. Il s'agissait le plus souvent d'une réaction au décours d'une chirurgie viscérale nécessitant l'utilisation de curares, et/ou d'une chirurgie ORL avec nécessité de curarisation rapide rentrant dans un algorithme d'intubation difficile. L'incidence des réactions anaphylactiques per-anesthésiques estimée dans notre CHU de 2010 à 2018 à partir de notre étude serait de 63 / 200 878, soit 1 / 3 000 [1], ce qui est relativement élevé, mais compatible avec les données de la littérature, d'autant que nous avons restreint la population d'intérêt aux seuls patients bénéficiant d'une anesthésie générale avec ventilation contrôlée.

Dans tous les cas, ceci suggère que notre mode de détection des réactions anaphylactiques sévères a été efficace.

L'hypothèse qu'une diminution importante de la PetCO₂ pourrait constituer un marqueur précoce d'une anaphylaxie sévère a été proposée pour la première fois en 2017 par Gouel-Chéron et al [3]. Les auteurs montraient en fait que les réactions sévères (grades 3-4) se distinguaient des autres réactions par cette baisse importante de la PetCO₂. De façon intéressante, et bien que ce ne soit pas l'objectif de notre travail, les valeurs de PetCO₂ que nous avons recueillies dans notre étude au cours des réactions modérées et des réactions sévères sont superposables à celles décrites dans ce travail princeps, ce qui renforce l'hypothèse avancée par ces auteurs.

Dans un éditorial associé au travail de Gouel-Chéron et al, M.A. Rose suggérait que la diminution de PetCO₂ pourrait constituer un signe plus précoce que l'hypotension, en particulier chez les patients avec une fibrillation atriale ou dès que la pression artérielle est trop basse pour que le moniteur (le plus souvent non invasif) parvienne à fournir des valeurs (comme dans notre exemple en figure 2) [4].

Cette hypothèse n'est pas vérifiée dans notre étude. Plusieurs explications sont possibles, la plus probable étant que la survenue de l'hypotension / de l'anaphylaxie est parfois antérieure à l'instauration d'une ventilation mécanique stable. Cet aspect est une limite à la pertinence clinique de nos résultats, comme illustré par le diagramme de flux en figure 1 puisque, dans notre série, 3 / 63 accidents anaphylactiques peropératoire ont été exclus du fait d'une PetCO₂ non interprétable pour cause de ventilation non établie au moment du diagnostic. On retrouvait d'ailleurs cette limite dans des proportions équivalentes au sein de la cohorte « hypotension » (figure 3).

La valeur diagnostique de la PetCO₂ pour une anaphylaxie sévère en cas d'hypotension post-induction dans notre travail est élevée. Ceci suggère que les hypotensions les plus courantes de la période post-induction anesthésique, liées à un surdosage relatif en hypnotique, s'accompagnent le plus souvent d'une diminution modérée du débit cardiaque, même en cas d'hypotension artérielle profonde. Notre travail confirme également la faible spécificité d'une hypotension profonde pour le diagnostic d'anaphylaxie dans les minutes suivant l'induction anesthésique. Il est possible qu'en cas d'hypotension liée à un autre type d'état de choc (hémorragique, septique), la baisse de la PetCO₂ perdrait de sa spécificité pour l'anaphylaxie, mais notre étude montre que ceci est très rare voire exceptionnel, en tous cas dans le cadre de la chirurgie programmée.

Dans ce travail, nous avons comparé la cohorte « anaphylaxie avérée » à une cohorte témoin « hypotension sévère post-induction ». Pourquoi ne pas avoir simplement comparé la cohorte anaphylaxie « avérée » à la cohorte anaphylaxie « suspectée mais non avérée » (209 patients restants) ? Notre justification est la suivante. Les patients ayant été suspects d'anaphylaxie et pour qui des prélèvements biologiques ont été effectués ne présentaient parfois aucun signe clinique per-opératoire d'anaphylaxie car certains bilans ont probablement été demandés en sortie de SSPI ou en dehors du bloc opératoire (au retour en chambre par exemple). Pour ces patients, nous n'avions alors plus de traçabilité des constantes et des événements intercurrents sur la feuille d'anesthésie DIANE, avec ainsi un risque de fausser nos résultats puisque le monitoring per-opératoire semblait sans particularité. Tout l'intérêt de cet étude repose sur la mise en évidence d'un argument supplémentaire qu'est la chute brutale de la PetCO₂ chez des patients présentant une hypotension

sévère (phénomène relativement fréquent durant une induction anesthésique et non spécifique d'une anaphylaxie sévère, le plus souvent liée à un surdosage en hypnotique). Il nous paraissait donc plus licite d'utiliser une cohorte hypotension sévère plutôt que l'ensemble du pool de patients suspects d'anaphylaxie parmi lesquels de nombreux présentaient un monitoring per opératoire, notamment post-induction anesthésique, sans particularité.

Les forces de notre étude sont :

- Des résultats concordants avec l'étude de Gouel-Cheron et al., issus d'effectifs similaires de réactions anaphylactiques sévères. Dans notre étude, la disponibilité du dossier informatisé pour chaque patient a même permis d'avoir moins de données manquantes et garantit la fiabilité des données.
- Un mécanisme physiopathologique pouvant expliquer le résultat principal (chute du débit cardiaque occasionnant une diminution brutale de la PetCO₂)
- La mise en évidence d'un signe sensible, spécifique et précoce d'anaphylaxie sévère qui est facile à obtenir une fois le patient intubé, familier à tout anesthésiste, plus simple à interpréter que les scores proposés pour l'aide au diagnostic d'anaphylaxie dont les caractéristiques diagnostiques n'ont pas été établies.

Les limites de notre étude sont :

- Le caractère rétrospectif et incertain des diagnostics de réaction anaphylactiques. En effet, notre sélection dépendait de la réalisation de dosages initiés par l'équipe d'anesthésie. Il est donc possible que des anaphylaxies non diagnostiquées n'aient pas été prises en compte, y compris au sein de la co-

horte « hypotension ». Cependant, cette limite pourrait s'appliquer à tout travail consacré à l'anaphylaxie peranesthésique. Comme indiqué plus haut, l'incidence estimée dans notre travail laisse penser que les accidents anaphylactiques ont été correctement diagnostiqués.

- Le mode de sélection des dossiers via l'entrepôt de données était, nécessairement au vu des effectifs concernés, automatisé. Ceci laisse l'éventualité d'erreurs par excès et par défaut dans la sélection des valeurs enregistrées de PAM et de PetCO₂. Pour limiter ce biais potentiel, les dossiers DIANE de l'ensemble des patients du groupe « anaphylaxie » et de tous les patients du groupe « hypotension » avec au moins une valeur de PetCO₂ < 30 mmHg ont été rétrospectivement relus et, le cas échéant, les valeurs corrigées.

E - CONCLUSION

En conclusion de cette étude, la diminution sévère de la PetCO₂ chez les patients ventilés après induction anesthésique semble être un marqueur sensible, spécifique et précoce d'une réaction anaphylactique sévère (grade 3 ou 4), constituant un argument solide en faveur du recours précoce à l'adrénaline, associée à une expansion volémique, selon les recommandations en vigueur [2].

F - ABRÉVIATIONS ET UNITÉS

ASA : American Society of Anesthesiologists

BJA : British Journal of Anaesthesia

bpm : battements par minute

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

max : maximum

mmHg : millimètres de mercure

min : minimum

ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation

FC : Fréquence Cardiaque

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

PetCO₂ : Pression de fin d'expiration en CO₂

SpO₂ : Saturation périphérique en oxygène

G - BIBLIOGRAPHIE

- [1] Mertes, Paul Michel et al. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. *British Journal of Anaesthesia* 123, n°1 (1er juillet 2019): e16-e28
- [2] Prise en charge d'un choc anaphylactique. Recommandations pour la pratique clinique, SFAR édition 2010
- [3] Gouel-Chéron, A, de Chaisemartin L, et al. Low end-tidal CO₂ as a real-time severity marker of intra-anaesthetic acute hypersensitivity reactions. *British Journal of Anaesthesia* 119, n°5 (1er novembre 2017): 908-917
- [4] Rose, M. A. Low End-Tidal Carbon Dioxide as a Marker of Severe Anaesthetic Anaphylaxis: The Missing Piece of the Puzzle? *British Journal of Anaesthesia* 119, n°5 (1er novembre 2017): 859–862
- [5] Harper N. J. N, Cook T. M., et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *British Journal of Anaesthesia* 121, n°1 (1er juillet 2018): 159-171
- [6] Di Leo et al. Focus on the agents most frequently responsible for perioperative anaphylaxis. *Clinical and Molecular Allergy : CMA* 16 (9 juillet 2018): 16-16
- [7] P. Sadleir, P. Platt, R. Clarke, et al. Should surgery proceed or be abandoned after intraoperative anaphylaxis? A reply. *Anaesthesia* 74, n°2 (17 January 2019): 255
- [8] Malinovski JM. Choc anaphylactique au cours d'une anesthésie : de la physiologie au traitement. *Revue Française d'allergologie* 47, n°3 (1 er avril 2007): 162-166
- [9] Facon A. Choc anaphylactique. Physiopathologie, manifestations cliniques, traitement, bilan, mesures prophylactiques. *Journal Européen des Urgences et de Réanimation* 10, n° 2 (1 er juillet 1997): 88-96

AUTEUR : Nom : ERLICH Prénom : Clémence
Date de soutenance : 10 avril 2020
Titre de la thèse : La diminution de la PetCO₂ est-elle un marqueur précoce d'anaphylaxie grave (grades III et IV) après induction anesthésique ?
Thèse - Médecine – Lille, année 2020
Cadre de classement : Médecine
DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation
Mots-clés : anaphylaxie – anesthésie – PetCO₂ – induction – allergie

Résumé :

Objectif : Le but de cette étude était de déterminer si une diminution de la PetCO₂ au décours d'une induction anesthésique programmée chez l'adulte pouvait constituer un marqueur sensible et spécifique d'une réaction anaphylactique sévère (grade 3 ou 4).

Type d'étude : Etude rétrospective monocentrique de cohorte, effectuée au CHU de Lille.

Patients et méthodes : Constitution de deux cohortes à partir d'un entrepôt de données d'anesthésie : une cohorte « anaphylaxie », obtenue à partir des dosages de tryptase et histamine peropératoires sur la période 2010-2018 ; une cohorte « hypotension », constituée de tous les patients ayant présenté une hypotension (PAM < 50 mmHg, sans préjuger de la cause) après induction en 2017. L'analyse principale compare les valeurs minimales de PAM et de PetCO₂ recueillies au cours de l'épisode d'hypotension.

Résultats principaux : Les groupes « anaphylaxie » et « hypotension » comptent 58 (dont 38 avec grade 3 et 13 avec grade 4), et 556 patients, respectivement. Les caractéristiques des réactions anaphylactiques sont conformes aux données de la littérature. En regard de PAM de même ordre (31 ± 16 vs 41 ± 6 mmHg), les valeurs de PetCO₂ sont beaucoup plus basses dans le groupe anaphylaxie (15 ± 8 vs. 32 ± 4 mmHg ; P < 0.0001). La valeur diagnostique de la PetCO₂ pour différencier les anaphylaxies sévères des hypotensions d'autre cause est caractérisée par une aire sous la courbe ROC de 0,95 (IC95% : 0,91-0,99), avec une meilleure valeur seuil à 25 mmHg. Une spécificité > 99% est obtenue pour un seuil à 21 mmHg. Les délais d'une PAS < 80 mmHg, d'une PAM < 70 mmHg et d'une PetCO₂ < 30 mmHg en cas d'anaphylaxie sévère, ne sont pas différents (délais médians de 5 minutes).

Conclusion : Une diminution de la PetCO₂ < 25 mmHg après induction anesthésique programmée semble être un marqueur sensible, spécifique et précoce d'une réaction anaphylactique sévère (grade 3 ou 4).

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs : Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Monsieur le Maître de Conférences Universitaires, Docteur
Serge DALMAS

Madame le Docteur Florence LALLEMANT

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER