

UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE
Année 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Comparaison de la morbi-mortalité induite
après choc anaphylactique selon le curare utilisé :
étude rétrospective observationnelle sur 11 ans au CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 10 janvier 2025 à 18 heures
au Pôle Recherche
par **Pierre LEDESVÉ d'HEUDIÈRES**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Grégoire ANDRIEU

Madame le Docteur Cécile RIVOAL-PRUVOST

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Damien ROUSSELEAU

Avertissement

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

ACE	<i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>
ADR	<i>Adverse Drug Reaction</i>
ARA	<i>Angiotensin Receptor Antagonists</i>
ASA	<i>American Society of Anaesthesiologists</i>
ATRA	<i>Atracurium</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CARPA	<i>Complement Activation-Related PseudoAllergy</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CIM	<i>Classification Internationale des Maladies</i>
CIS	<i>Cisatracurium</i>
CNIL	<i>Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés</i>
COX	<i>Cyclo-oxygénase</i>
CRPV	<i>Centre Régional de Pharmacovigilance</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ECLS	<i>ExtraCorporeal Life Support</i>
E_TCO₂	<i>End-Tidal Carbon diOxid</i>
FcR	<i>Fragment Crystallizable Region</i>
GERAP	<i>Groupe d'Etude des Réactions Anaphylactoïdes Peropératoires</i>
HR	<i>Histamine Receptor</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IDR	<i>IntraDermoRéaction</i>
IDT	<i>Intradermal Test</i>
Ig	<i>Immunoglobuline</i>
IL	<i>Interleukine</i>
INCLUDE	<i>INtegration Center of the Lille University hospital for Data Exploration</i>
IQR	<i>InterQuartile Range</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>

MIV	Mivacurium
MRGPR	<i>Mas-Related G-Protein Coupled Receptor Member</i>
NA	<i>Not Applicable</i>
NAP6	<i>6th National Audit Project</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NMBA	<i>Neuromuscular Blocking Agent</i>
NO	Monoxyde d'azote
OR	Odd ratio
PAF	<i>Platelet Activator Factor</i>
POA	<i>PeriOperative Anaphylaxis</i>
ROC	Rocuronium
RRT	<i>Renal Replacement Therapy</i>
SFA	Société Française d'Allergologie
SFAR	Société Française d'Anesthésie Réanimation
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
Th	[Lymphocyte] T helper
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>

Sommaire

Avertissement	3
Sigles	4
Sommaire	6
Préambule	8
Introduction	9
1. Allergie per-anesthésique et anaphylaxie.....	9
1.1. Notions de terminologie et de physiopathologie [4,5]	9
1.1.1. Hypersensibilité.....	9
1.1.2. Le cas de l’anaphylaxie.....	15
1.2. Epidémiologie de l’anaphylaxie et molécules impliquées	18
1.2.1. Généralités.....	18
1.2.2. Contexte péri-anesthésique [2]	18
1.3. Recommandations et thérapeutiques	21
1.3.1. Recommandations disponibles en France.....	21
1.3.2. Grandes lignes des traitements [18,19]	22
1.3.3. Suites à donner	24
2. Application de l’anaphylaxie aux curares	26
3. Objectifs.....	28
Article en anglais.....	29
4. Abstract	30
4.1. Background	30
4.2. Methods.....	30
4.3. Results	30
4.4. Conclusions.....	30
5. Introduction	31
6. Methods.....	32
6.1. Data management and ethics approval	32
6.2. Participants.....	33
6.3. Data collection.....	34
6.4. Morbidity and mortality	34
6.5. Statistical analyses.....	35
7. Results.....	35

7.1. Shock characteristics and post-anaphylactic shock management.....	40
7.2. Morbi-mortality.....	42
8. Discussion	43
Conclusion en français.....	48
Liste des tables	49
Liste des figures	50
Références.....	51
Annexes	55

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais.
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion).
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Introduction

1. Allergie per-anesthésique et anaphylaxie

L'allergie per-anesthésique est une situation redoutée puisque totalement imprévisible et inattendue, pouvant dans un certain nombre de cas conduire au décès du patient [1,2]. L'éventail des réactions cliniques s'avère être large, allant de la simple éruption cutanée à l'arrêt cardiaque réfractaire malgré un traitement médical bien mené. Thomas *et al.* [3] ont montré que 29,3% des patients devant être pris en charge chirurgicalement déclaraient en pré-opératoire une allergie médicamenteuse dont plus d'un quart était considéré comme à haut risque. Il s'agit, de fait, d'une problématique récurrente et lourde d'enjeux pour le médecin anesthésiste-réanimateur. Dans cette première partie, nous allons exposer terminologie et physiopathologie appliquées à ce contexte particulier du péri-opératoire, puis nous préciserons son épidémiologie ; enfin, nous présenterons les recommandations d'experts concernant le traitement de l'anaphylaxie per-anesthésique.

1.1. Notions de terminologie et de physiopathologie [4,5]

1.1.1. Hypersensibilité

On distingue deux catégories d'effets indésirables pouvant survenir après l'administration d'une molécule à visée thérapeutique, diagnostique ou préventive. Les premières dites de type A sont dose-dépendantes, prédictibles et sans médiation immune ; il s'agit par exemple de l'encéphalopathie liée à une posologie trop importante en bêta-lactamines. Les secondes, de type B, sont elles doses-indépendantes, non prédictibles et possiblement médiées de manière immune.

L'hypersensibilité entre dans ce dernier cadre ; on la définit précisément comme l'ensemble des « caractéristiques cliniques reproductibles résultant d'effets dépassant l'activité pharmacologique d'un médicament et qui implique l'activation des cellules immunitaires, des voies inflammatoires, ou les deux ». Elle peut être aussi bien d'origine allergique que non allergique.

1.1.1.1. Hypersensibilité allergique

On rappelle que l'allergie est un cas particulier de réaction inflammatoire spécifique d'antigène, mais où la molécule antigénique, reconnue par le système immunitaire, est un allergène.

Historiquement, les premiers travaux et descriptions de l'allergie remontent au tout début du XX^{ème} siècle avec les expériences de Richet et Portier. Le terme « anaphylaxie » décrit les réactions d'hypersensibilité chez des canidés après des injections itératives de toxines d'anémone de mer. Le terme « allergie », lui, apparaît secondairement, vers 1906 : Clemens von Pirquet développe le test tuberculinique pour diagnostiquer la tuberculose et souligne le lien entre l'injection de toxines tuberculiques et les réactions allergiques qui y étaient liées.

La réaction allergique commence de manière asymptomatique par une phase de sensibilisation qui consiste en la rencontre de l'antigène apprêté par une cellule présentatrice d'antigène avec les lymphocytes B et/ou T donnant lieu à la production des immunoglobulines (Ig) spécifiques par ces lymphocytes devenus lymphocytes mémoires. Les immunoglobulines ainsi produites rencontrent à leur tour les polynucléaires basophiles et les mastocytes en se fixant sur leurs récepteurs dits à haute affinité FcεRI (*Fragment crystallizable ε Region of Immunoglobulin E* [IgE] FcεRI). La réaction clinique survient lors d'une réexposition à l'allergène aux IgE (phase effectrice) portées par les FcεRI en surface des mastocytes ou polynucléaires

et les active en cascade *via* la voie de la protéine kinase C. Rapidement amplifié, ce signal provoque la migration des granules sécrétoires vers la membrane plasmique et l'exocytose du contenu granulaire dans le milieu extracellulaire. Ce phénomène, rapide, brutal et où le couple IgE-FcεRI en surface cellulaire joue un rôle pivot, explique le qualificatif d'immédiat à ce type d'hypersensibilité. Les granules ou lysosomes sécrétoires contiennent des médiateurs variés et préformés ; la totalité du contenu granulaire d'un mastocyte peut être libéré en une seule fois. Une première importante molécule libérée est l'histamine, amine vasoactive responsable *via* la fixation sur ses quatre types de récepteurs (dont HR1 [*Histamine Receptor 1*] est prépondérant) de la vasodilatation, de l'augmentation de la perméabilité capillaire, de la bronchoconstriction et de l'hypersécrétion de mucus. Des protéases sont également libérées et initient l'inflammation et la dégradation tissulaire locale (tryptase, chymase, NO [monoxyde d'azote] synthase, β-hexosaminidase). On citera enfin la libération de cytokines pro-inflammatoires et impliquées dans l'orientation de la réponse immunitaire (TNFα [*Tumor Necrosis Factor*] et IL-4 [InterLeukine] essentiellement).

De manière différée et *via* la voie de la phospholipase A2 sont produits des médiateurs néoformés lipidiques dérivés des phospholipides de la membrane des granulations qui contiennent les médiateurs préformés exposés ci-avant. Parmi les composés néoformés et ainsi libérés, on trouve l'acide arachidonique, substrat de cyclo-oxygénases et de peroxydases induisant la production de prostaglandines notamment D2, substrat également de la 5-lipoxygénase qui elle forme des leucotriènes (B4, C4, D4 et E4). Outre l'acide arachidonique, ce métabolisme lipidique donne lieu à la synthèse de lysophosphatidylcholine, précurseur du *Platelet Activator Factor* [PAF]. Ces médiateurs lipidiques s'avèrent être de puissants

chémioattractants leucocytaires, bronchoconstricteurs, algogènes et pro-inflammatoires : ils participent notamment au maintien des effets immédiats, après un délai de quelques heures. Une dernière vague, cytokinique et de facteurs de croissance, survient douze à vingt-quatre heures plus tard ; elle est d'origine transcriptionnelle et contribue à l'installation d'une réaction inflammatoire chronique (IL-1 et 6, $TNF\alpha$ notamment).

Les preuves d'une allergie médiée par des IgG avec leur récepteur $Fc\gamma R$ (*Fragment crystallizable γ Region*) sont à ce jour très limitées, aucune étude n'en apporte de preuve irréfutable malgré quelques modèles animaux.

La réaction d'hypersensibilité immédiate allergique est la plus fréquente en cas d'anaphylaxie ; il s'agit de la réaction de type 1 exposée dans la classification de Gell et Coombs (**Figure 1**) [6] des réactions d'hypersensibilité.

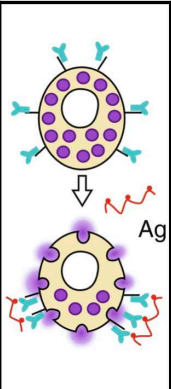
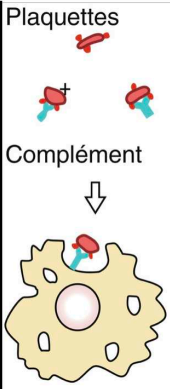
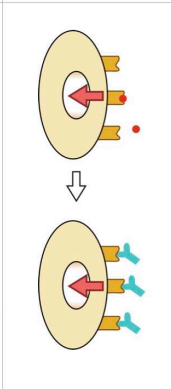
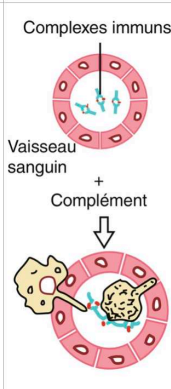
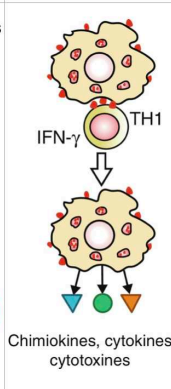
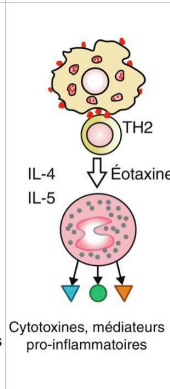
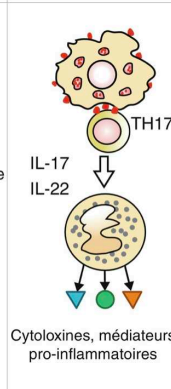
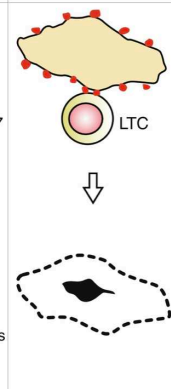
Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	Lymphocytes Th1	Lymphocytes Th2	Lymphocytes Th17	Lymphocytes T cytotoxiques
Antigène soluble	Antigène d'une cellule ou de la matrice	Récepteur cellulaire de surface	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène associé à une cellule
Activation des mastocytes (production d'histamine)	Complément, cellule FcR ⁺ (phagocytes, NK)	Anticorps anti-récepteur	Complément, phagocytes	Activation macrophagique	Production d'IgE, activation des éosinophiles et mastocytes	Activation des neutrophiles	Cytotoxicité
	 <p>Plaquettes</p> <p>Complément</p>		 <p>Complexes immuns</p> <p>Vaisseau sanguin + Complément</p>	 <p>IFN-γ TH1</p> <p>Chimiokines, cytokines cytotoxines</p>	 <p>IL-4 IL-5</p> <p>Éotaxine</p> <p>Cytotoxines, médiateurs pro-inflammatoires</p>	 <p>IL-17 IL-22 TH17</p> <p>Cytotoxines, médiateurs pro-inflammatoires</p>	 <p>LTC</p> <p>Cytotoxicité</p>
Pathologies associées							
Rhinite allergique Asthme Anaphylaxie (urticaire)	Cytopénies médicamenteuses Réaction transfusionnelle Anémie hémolytique auto-immune Pemphigus	Thyroïdite Myasthénie Urticaire chronique (avec anticorps anti-Fc ϵ R1 α)	Réaction d'Arthus Maladie sérique Lupus érythémateux Vascularite	IDR à la tuberculine Rejet de greffe Arthrite Diabète Psoriasis	Asthme chronique Rhinite chronique Dermatite atopique	Psoriasis Maladie de Crohn Polyarthrite rhumatoïde	Dermatite de contact Rejet de greffe Diabète de type 1

Figure 1 Classification des mécanismes d'hypersensibilité spécifique, d'après la classification de Gell et Coombs [6] et adaptée de [7]

IFN : interféron, Ig : Immunoglobuline, IL : InterLeukine, LTC : lymphocyte T cytotoxique, Lymphocyte Th : Lymphocyte T *helper*, Fc : *Fragment crystallizable*, IDR : IntraDermoRéaction, NK : *Natural Killer*.

1.1.1.2. *Hypersensibilité non-allergique [5]*

Lorsque d'origine non-allergique, l'hypersensibilité est indépendante de l'immunité spécifique, indépendante des anticorps.

D'abord, elle peut résulter de l'activation de mastocytes et de basophiles, comme dans l'hypersensibilité d'origine allergique, mais par des mécanismes indépendants des anticorps. On peut ainsi citer l'activation du système du complément, avec la génération d'anaphylatoxines C3a et C5a, qui activent basophiles et mastocytes via respectivement leur fixation sur C3aR et C5aR. Ce mécanisme est fréquemment décrit pour les réactions aux produits de contraste iodés. Egalement liée au système du complément, la CARPA (*Complement Activation-related Pseudoallergy*) est une sous-catégorie d'hypersensibilité immédiate impliquant généralement des thérapeutiques solubilisées sous forme liposomale ou dans des micelles ; c'est le cas par exemple de l'amphotéricine B ou du paclitaxel. Ensuite, le *Mas-related G-protein coupled receptor member X2* (MRGPRX2), décrit récemment, en 2015, peut activer les mastocytes après son occupation par plusieurs classes médicamenteuses et notamment les curares.

Sans faire intervenir les cellules mastocytaires ou basophiles, l'hypersensibilité peut faire intervenir d'autres voies comme celle de la COX1 (cyclooxygénase-1) qui, bloquant la synthèse de prostaglandines, augmente celle de leucotriènes, ou encore celle du système kinine-kallicréine, soit des deux ou par des voies non encore identifiées. En tout état de cause, les IgE n'interviennent pas. Elles peuvent en outre être déclenchées par le froid ou la chaleur, certains médicaments comme les opioïdes ou la vancomycine, dont les récepteurs sont notamment positionnés en surface des mastocytes ; un exemple classique est le *red man syndrome* provoqué par une administration trop rapide de ce glycopeptide.

1.1.2. Le cas de l'anaphylaxie

En 1977, Ring et Messmer [8] proposent une classification clinique des hypersensibilités immédiates en quatre grades (1 à 4). Apparaissant dans un délai inférieur à deux heures mais bien souvent en quelques minutes, elles s'opposent à l'hypersensibilité retardée, qui se manifeste, elle, en plus de deux heures, régulièrement après un délai de 48 à 72 heures. L'hypersensibilité retardée peut certes être responsable d'une mise en jeu du pronostic vital du patient, dans le cadre d'un syndrome de Stevens-Johnson par exemple, mais cette entité ne sera pas abordée dans ce travail.

Au sein de cette classification, on peut distinguer les grades 1 et 2 d'une part des grades 3 et 4 d'autre part. Les premiers, même si parfois impressionnants et inquiétants, ne sont pas censés mettre en péril le patient. En revanche, les secondes, systématiquement graves voire fatales, sont régulièrement dénommées « chocs anaphylactiques » ; cette terminologie tend cependant à être abandonnée par les consortiums internationaux, la jugeant réductrice aux manifestations cardiovasculaires.

Comme expliqué plus haut, la symptomatologie anaphylactique est directement liée à la libération de médiateurs dans le secteur extracellulaire et à leur fixation sur leurs récepteurs.

Le grade 3 se présente sur le plan cardiovasculaire sous la forme d'un choc de type distributif avec une évolution hémodynamique classique en deux phases. La première est hyperkinétique et dure quelques minutes ; on assiste à un effondrement des résistances vasculaires systémiques, une hypotension artérielle, une tachycardie et augmentation du débit cardiaque. S'ensuit une phase hypokinétique avec chute des pressions de remplissage secondaire à l'hypovolémie par fuite capillaire majeure

et chute du débit cardiaque encouragée par une vasoconstriction veineuse splanchno-pulmonaire et une baisse intrinsèque de la contractilité myocardique. Sur le plan métabolique, contrairement au choc septique, l'anaphylaxie ne s'accompagne pas d'une inhibition du métabolisme cellulaire : l'augmentation rapide de la glycolyse anaérobie et l'épuisement des substrats énergétiques conduisent rapidement à une faillite complète de la production énergétique cellulaire.

Sur le plan respiratoire, la clinique est celle d'un bronchospasme avec hypersécrétion muqueuse dépassant l'hyperréactivité bronchique du grade II et engendrant une hypoxie ; plusieurs médiateurs semblent impliqués à l'étage bronchique (histamine bien que discuté du fait d'un possible effet bronchodilatateur via les HR2, prostaglandines, complément, leucotriènes notamment). Par ailleurs, l'hématose peut être compromise par la présence d'un œdème pulmonaire, bien que plus rarement décrit, en lien avec une insuffisance de la membrane alvéolo-capillaire, une hypertension capillaire pulmonaire, ou les deux, responsables d'un œdème alvéolaire dès lors que les capacités de drainage lymphatique sont dépassées.

Plusieurs particularités au bloc opératoire sont enfin à souligner. D'abord, lors d'une anesthésie générale, aucun symptôme ne peut être rapporté par le patient, comme les douleurs abdominales. L'absence de manifestations tégumentaires n'est pas exceptionnelle, appauvrissant davantage la clinique. Enfin, fait notable, la présence d'une ventilation mécanique, créant une pression positive intra-thoracique, participe à la baisse de la pré-charge et pouvant s'avérer délétère dans le traitement du choc.

Le grade 4 correspond quant à lui à l'arrêt cardiaque.

Au total, l'anaphylaxie est ainsi définie par une « réaction d'hypersensibilité généralisée ou systémique sévère mettant en jeu le pronostic vital, caractérisée par

l'apparition rapide d'une défaillance du système respiratoire et/ou circulatoire, généralement associée à des symptômes cutanés et muqueux » [4]. Liée à la libération soudaine de médiateurs dans la circulation systémique à partir des polynucléaires basophiles et des mastocytes, elle ne préjuge en aucun cas du mécanisme physiopathologique sous-jacent puisque pouvant aussi bien être d'origine allergique que non allergique, bien que le premier soit plus fréquent ; elle correspond de fait aux réactions de grade 3 et 4 précédemment citées, et seront l'objet de notre travail. La figure 2 résume les liens entre les différentes définitions précitées.

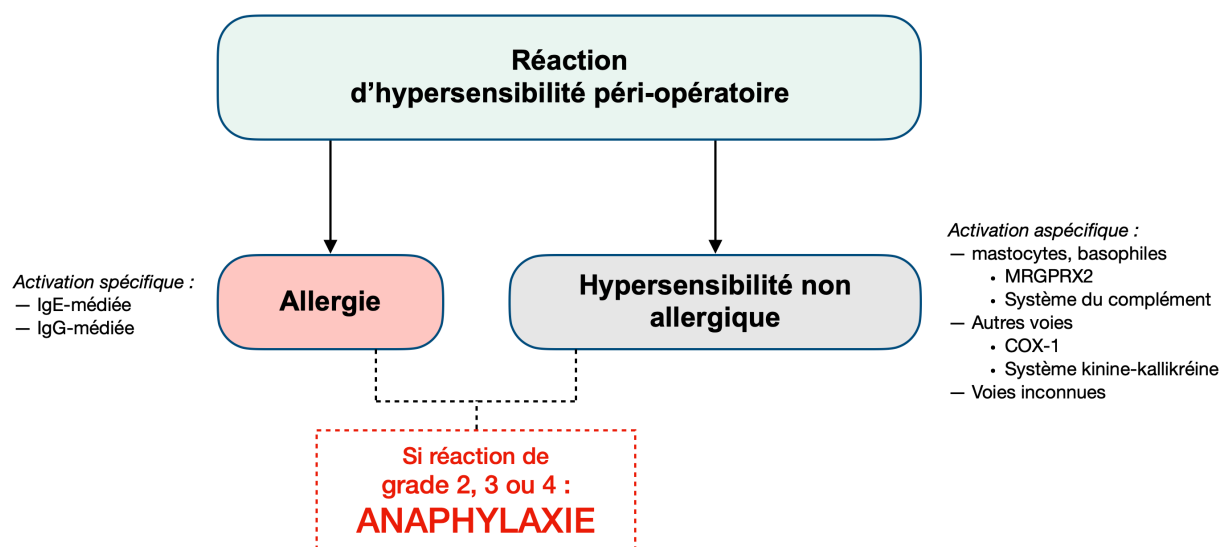


Figure 2 Notions de terminologie de l'allergie

COX1 : cyclooxygénase-1, MRGPRX2 : *Mas-related G-protein coupled receptor member X2*, Ig : Immunoglobuline.

1.2. Epidémiologie de l'anaphylaxie et molécules impliquées

1.2.1. Généralités

Les sources d'anaphylaxie sont nombreuses et dépassent le cadre de l'effet indésirable grave au bloc opératoire. On peut les classer en trois catégories :

— les allergènes protidiques avec notamment les allergies alimentaires (arachides) et les venins d'hyménoptères ;

— les haptènes, représentés par de nombreux médicaments dont les antibiotiques ou les curares ;

— les déclenchant n'appartenant à aucune des deux catégories précédentes : le froid, l'exercice ou les situations idiopathiques.

En Europe, on estime la prévalence de l'anaphylaxie à 0,3% [9], et elle semble en augmentation au fil des années, de même que le nombre d'hospitalisations ; cette augmentation pourrait cependant être due, entre autres, à la modification de la nomenclature de la Classification Internationale des Maladies (CIM) impactant le codage. La mortalité a été évaluée à 0,47 cas par million d'habitants ; la principale cause était les médicaments [10]. Ces décès étaient plus souvent secondaires à une atteinte respiratoire en cas d'anaphylaxie alimentaire et à une atteinte cardiovasculaire pour les anaphylaxies médicamenteuses ou liées aux hyménoptères. Les facteurs déclenchant sont chez l'enfant essentiellement alimentaires, tandis que les médicaments et les venins d'hyménoptères sont plus fréquents dans la population adulte [9]. Au total, l'étiologie médicamenteuse représente 4,8% de l'anaphylaxie de l'enfant et 22% de l'anaphylaxie de l'adulte [11].

1.2.2. Contexte péri-anesthésique [2]

Parmi les médicaments ou dispositifs médicaux péri-opératoires, plusieurs sont régulièrement incriminés dans l'hypersensibilité per-anesthésique. Cette

dernière est estimée en France annuellement à environ 55 cas par million de procédure chez les sujets de sexe masculin, et trois fois plus chez les sujets de sexe féminin, à 155 cas par million, soit 100 cas par million tous sexes confondus [12].

1.2.2.1. Curares et sugammadex

Nombreuses sont les séries ayant établi que les curares en étaient les principaux [12] ou les seconds [13] pourvoyeurs. La sensibilisation peut d'abord passer par une exposition préalable à la phlocodine, opioïde semi-synthétique utilisé pour ses propriétés antitussives et porteur d'un groupe ammonium quaternaire de la même manière que les curares. Aussi, cette sensibilisation pourrait passer par une exposition à certains cosmétiques ou désinfectants, eux aussi contenant un groupe ammonium tertiaire ou quaternaire substitué, voire les deux. Les pratiques dans les différents pays ou les parts de marché des différents curares peuvent aussi expliquer en partie les variations internationales ; certaines études démontrent un haut risque d'hypersensibilité pour la succinylcholine et le rocuronium et un risque beaucoup plus faible pour le cisatracurium, tandis que d'autres et notamment le NAP6 [National Audit Project] [13] ne retenait que la succinylcholine comme curare à haut risque ; cependant, la part de marché du cisatracurium outre-Manche ne dépasse guère les 2%.

Le sugammadex, réverseur du rocuronium, a été mis sur le marché européen peu avant 2010 ; certains auteurs évaluent le risque anaphylactique à 1 pour 2580 administrations [14].

1.2.2.2. Antibiotiques et antiseptiques

Les antibiotiques semblent avoir une imputabilité dans l'hypersensibilité péri-opératoire de l'ordre de 18% [15], en hausse ces dernières années, avec plus de la moitié des cas liés aux céphalosporines (soit 10% des hypersensibilité au bloc opératoire), molécules de choix dans l'antibioprophylaxie chirurgicale. En hausse également la part des antiseptiques et désinfectants avec essentiellement la chlorhexidine dont la part de marché est croissante ; elle se situe au troisième rang des pourvoyeurs d'hypersensibilité péri-opératoire. Celle de la povidone iodée est en revanche moindre.

1.2.2.3. Colorants

Au quatrième rang sont se trouvés les colorants, représentés notamment par les bleus de patenté, surtout, et de méthylène ; leur diagnostic est rendu difficile par les fréquentes manifestations cliniques retardées.

1.2.2.4. Hypnotiques et anesthésiques locaux

Les hypersensibilités aux hypnotiques sont devenues rares depuis le retrait de la liste des excipients de l'huile de ricin polyoxyéthylénée (ou Kolliphor EL) ; ils ne sont responsables que de 2,2% des cas selon le GERAP (Groupe d'études des réactions anaphylactoïdes per- anesthésiques) [15], soit onze réactions, dominées par le propofol et la kétamine ; le NAP6 ne retrouve qu'une occurrence, liée au propofol. Les cas liés aux opioïdes sont rares, et sont surtout le fait de réactions non allergiques par libération histaminique. Aucun cas d'allergie aux anesthésiques locaux n'a été rapporté par le NAP6 [13].

1.2.2.5. Latex

De par la réduction de la présence de latex de caoutchouc naturel dans les blocs opératoires, la fréquence des événements lui étant liés on fortement baissé dans les dernières séries.

1.2.2.6. Autres produits

Les colloïdes, regroupant des produits de synthèse et l'albumine humaine, peuvent être impliqués, à hauteur de moins d'un pour cent selon le GERAP. Les antalgiques, anti-inflammatoires ou paracétamol notamment, sont peu concernés. De rares cas d'accidents liés à l'aprotinine et à la protamine, respectivement utilisés pour l'anticoagulation en chirurgie cardiaque et pour la réversion de l'effet anticoagulant des héparines, ont été rapportés. Enfin peut être nécessaire au bloc opératoire la transfusion de produits sanguins labiles : l'incidence de l'hypersensibilité est estimée à 6 pour 10000 transfusions ; la sévérité semble variable suivant le composé, majorée pour les concentrés plaquettaires [16].

1.3. Recommandations et thérapeutiques

1.3.1. Recommandations disponibles en France

Deux recommandations traitent de l'anaphylaxie en France :

- la première, rédigée conjointement entre la Société française de médecine d'urgence (SFMU), la Société Française d'Allergologie (SFA), le Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP), et la Société Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie (SP²A) concernant l'anaphylaxie en médecine d'urgence, a été publiée en 2016 [17] ;
- la seconde, celle de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation), datant de 2011 et prenant en compte le contexte anesthésique [18].

On notera cependant la rédaction par la SFAR en 2016 avec mise à jour six ans plus tard d'une fiche d'aide cognitive concernant la prise en charge des réactions de grade supérieur ou égal à 2 ; y apparaissent quelques modifications par rapport à la Recommandation Formalisée d'Experts (RFE), comme la disparition de la possibilité d'administration d'adrénaline par voie intra-musculaire.

Comme le rappellent ces deux RFE, aucune étude clinique n'a validé les traitements recommandés. Ces derniers le sont notamment sur la base des connaissances en physiopathologie ou de l'expérience clinique ainsi que de l'évaluation de la balance bénéfice risque des traitements proposés.

1.3.2. Grandes lignes des traitements [18,19]

Premièrement, il convient d'interrompre si possible l'administration de l'antigène. Non envisageable pour les agents déjà administrés par voie intra-veineuse, tels les curares ou les antibiotiques, cette stratégie au bloc opératoire reste valide pour l'interruption des perfusions de colloïdes ou du port de gants en latex.

Ensuite, s'agissant du patient intubé, il est préférable de le positionner en position de Trendelenburg de manière à augmenter le volume veineux contraint. De la même manière qu'au court d'un arrêt cardiaque, les manœuvres favorisant la décompression aorto-cave doivent être mises en place chez la femme enceinte. Le patient encore éveillé doit se positionner dans la position qu'il juge la plus confortable en cas de dyspnée ou allongée avec Trendelenburg en cas de collapsus cardiovasculaire.

Chez le patient sédaté se pose la question de l'allègement de l'anesthésie afin de ne pas aggraver la baisse du débit cardiaque. Il serait ainsi logique de privilégier les anesthésiques peu ou non histaminolibérateurs pour l'entretien de l'anesthésie si

nécessaire, tels pour les hallogénés le desflurane ou le sévoflurane ou bien le rémifentanil.

La gestion des voies aériennes et de la ventilation peut s'appuyer, en fonction de la gravité, sur les éléments suivants :

- intubation pour la lutte contre l'hypoxémie ; trachéotomie en cas d'intubation impossible du fait de l'œdème ;

- ventilation en oxygène pur pour surpasser l'effet shunt intrapulmonaire et en mode manuel de manière à vaincre les résistances des voies aériennes ;

- agonistes β -2-adrénergiques, inhalés, voire par voie intraveineuse en cas de forme sévère ou d'échec ; lorsque le patient est au long cours sous bêtabloquants, on peut tenter d'atteindre les récepteurs muscariniques via l'ipratropium.

Le traitement des manifestations cardiovasculaires vise à éviter les ischémies cérébrales et myocardiques du fait de la baisse des pressions de perfusion. On s'appuiera ainsi sur :

- les vasoconstricteurs avec l'adrénaline, qui est d'ailleurs abondamment et mondialement recommandée. Deux voies d'administrations sont recommandées : la voie veineuse, centrale ou périphérique, est celle de prédilection. En son absence, la voie intra-musculaire doit être privilégiée. En tout état de cause, la pose d'un abord veineux intra-osseux doit être considérée ; l'adrénaline peut tout à fait y être administrée. L'administration en territoire sus-ombilical est à privilégier chez la femme enceinte. L'évaluation de la balance bénéfice risque est particulièrement vraie pour cette thérapeutique de même que sa titration. En effet, l'adrénaline n'est pas dépourvue de graves effets adverses, y compris en cas de collapsus cardiovasculaire initial, tels la poussée hypertensive avec crises convulsives, d'ischémie myocardique ou de troubles malins du rythme cardiaque, y compris en

l'absence de cardiopathie ischémique connue. D'un point de vue physiopathologique, il semblerait que la toxicité de l'adrénaline soit liée dans ce contexte d'une part à l'augmentation de la consommation du myocarde en oxygène pendant la fibrillation ventriculaire et d'autre part, par l'effet bêta-2-adrénergique qu'elle provoque, à une vasodilatation coronarienne avec vol coronaire aux dépens des territoires sous-endocardiques, dont la consommation en oxygène y est pourtant importante. D'autres vasoconstricteurs peuvent être envisagés, notamment la noradrénaline, passée une dose totale de 10 mg d'adrénaline. La vasopressine a été également proposée, de même que la terlipressine en bolus, qui se différencie de la vasopressine par sa longue demi-vie ;

- l'expansion volémique. Il semblerait qu'un remplissage vasculaire insuffisant contribue à une hausse de la mortalité. Les cristalloïdes sont à utiliser en première intention ; cependant, les Tajima *et al.* [20] suggèrent une administration précoce de colloïdes d'après leurs modèles animaux, pourvus que ceux-ci ne soient pas suspectés dans le processus anaphylactique en cours ;

- l'assistance circulatoire par ExtraCorporeal Life Support (ECLS) peut enfin être envisagée lorsque le choc semble réfractaire aux thérapeutiques usuelles mentionnées précédemment. Quelques case-reports rapportent en effet la survie de patient en ayant bénéficié dans un tel contexte ;

- les corticoïdes et anti-histaminiques ne sont pas indiqués dans le traitement de l'urgence.

1.3.3. Suites à donner

Tout incident ou suspicion doit donner lieu à une enquête allergologique. Pour aider l'allergologue dans ses investigations, le dosage de l'histamine et de la tryptase est recommandé, de même que les IgE dans les trente minutes idéalement (sont

disponibles au dosage les IgE ammonium quaternaire pour les curares, les IgE Latex, Thiopental ou encore Chlorhexidine). Enfin, comme prévu par la loi dans le Code de la santé publique (Article R5121-170), un choc anaphylactique se doit d'être déclaré au CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) par tout professionnel de santé en étant témoin [21]. L'information du patient en cas de survie est une évidence.

2. Application de l'anaphylaxie aux curares

Les curares sont la classe de médicament la plus allergisante au bloc opératoire en France. Près des deux tiers de ces évènements sont liés à cette classe pharmacologique. En France, le GERAP a montré la stabilité de cette implication dans plusieurs études. Quelques variations par curares sont cependant observables : le rocuronium voit ainsi son imputabilité diminuer de 16,9% à 6,4% entre les périodes 1997-2004 [12] et 2011-2012 [15], contrairement à la succinylcholine qui voit son imputabilité doubler (41,3% contre 19,2%). Les variations des molécules disponibles, des pratiques et des recommandations à travers les différents pays peuvent expliquer les variations de fréquence entre eux. La méthodologie des études impacte également les résultats. Les britanniques, au travers de leur NAP6 [13], ont retrouvé comme premier pourvoyeur d'anaphylaxie per-opératoire les antibiotiques à hauteur de 47,2% pour moins d'un tiers s'agissant des curares avec de surcroît une imputabilité de la succinylcholine assez faible, inférieure à 8% de l'ensemble des évènements. L'exhaustivité du recueil des données n'a toutefois pas été aussi importante que celle du GERAP ; par exemple, seuls 13% des anesthésistes du secteur privé ont contribué à renseigner le registre déclaratif mis en place. On soulignera toutefois que, malgré les nombreuses données manquantes, seuls les évènements avec mise en jeu du pronostic vital étaient consignés et analysés.

La mortalité des réactions anaphylactiques liées aux curares n'a pas été étudiée de manière abondante. Une importante cohorte française [22] a identifié après analyse des registres de pharmacovigilance l'ensemble des cas d'hypersensibilité per-opératoires en lien avec cette classe pharmacologique. Parmi

ces 2022 patients, 1247 avaient présenté une réaction de grade III ou IV et 84 d'entre eux sont décédés, soit un taux de mortalité de 4,1%.

Aucun curare n'a été identifié comme facteur de risque de décès lorsqu'un choc anaphylactique survenait. Cette donnée importante, en accord avec la cohorte australienne de Sadleir *et al.* [23], va à l'encontre de celle de Light *et al.* [24] menée sept ans plus tôt qui retrouvait une mortalité supérieure avec la succinylcholine. Il est toutefois difficile de comparer ces deux cohortes tant les pratiques locales ou le recueil de données sont différents. On précise que l'étude française de Ritter *et al.* [22] a retrouvé comme facteur de risque le sexe masculin, les antécédents cardiovasculaires, un traitement par bêta-bloquant lors de l'anesthésie et l'anesthésie réalisée dans un contexte d'urgence. Enfin, s'agissant des choc anaphylactiques avec hypersensibilité, l'évaluation de la mortalité varie de 0-1,4% en Australie sur la période 2000-2009 [25], à 4 [26] ou 4,76% [27] pour les équipes Américaines et Japonaises, respectivement.

3. Objectifs

Les curares sont essentiels dans la pratique anesthésique, mais leur utilisation est associée à un risque significatif d'anaphylaxie. Dans la mesure où cet effet indésirable médicamenteux peut être mortel et qu'il représente la première cause d'anaphylaxie périopératoire, devant les antibiotiques, avec une incidence estimée des réactions IgE-médiées de 18,4 pour 100 000 anesthésies, il semble licite d'approfondir la comparaison entre les différentes molécules de cette classe pharmacologique. Les études concernant la morbidité spécifique des curares sont d'ailleurs quasi-inexistantes et aucune alternative n'existe à ce jour pour suggérer la substitution des curares à une autre classe pharmacologique.

L'un des principaux obstacles à de telles investigations reste la relative rareté de ces évènements ainsi que la grande difficulté à mettre en place des études prospectives. La recherche sur l'anaphylaxie s'appuie en effet souvent sur des bases de données non systématiques ou non exhaustives dans leur recueil d'informations.

En exploitant de manière rétrospective une base de données de onze années et en adoptant une approche systématique, nous avons pu analyser les données des patients ayant présenté un choc anaphylactique de grade 3 ou 4 selon l'échelle de Ring et Messmer.

Nos objectifs sont de comparer la morbi-mortalité liée aux curares à 30 et 90 jours puis de décrire le parcours de soins du patient dans les suites de la survenue du choc anaphylactique.

Article en anglais

Article soumis dans un journal à comité de relecture le 10 décembre 2024,
en cours de relecture.

Morbidity and mortality after an anaphylactic shock related to neuromuscular blocking agents: an 11-year retrospective study

**Pierre d'Heudières¹, Cédric Cirenei^{1,2}, Alexandre Bourgeois^{1,2,3}, Charlotte Geay³,
Laurine Cadart⁴, Julien Labreuche⁴, Camille Potey⁵, Gilles Lebuffe^{1,6} and
Damien Rousseleau^{1,6}**

1. Department of Anaesthesiology and Critical Care, Lille University Hospital, Claude Huriez Hospital, Lille University Hospital, Lille, France
2. ULR 2694-METRICS, Centre d'Etudes et de Recherche en Informatique Médicale, Lille University, Lille, France
3. Include Health Data Warehouse, Lille University Hospital, Lille, France
4. Department of Biostatistics, Lille University Hospital, Lille, France
5. Centre Régional de Pharmacovigilance, Lille University Hospital, Lille, France
6. ULR 7365-GRITA-Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les Technologies Associées, Lille University, Lille, France

Keywords: epinephrine; morbidity; neuromuscular blocking agents; outcome; perioperative anaphylaxis; perioperative hypersensitivity; suxamethonium

4. Abstract

4.1. Background

Few data are available regarding the morbidity of patients who have experienced an anaphylactic shock to neuromuscular blocking agents (NMBAs). The aim of this study was to describe the outcome of these patients.

4.2. Methods

This retrospective study analyzed data from adult patients receiving NMBAs during general anaesthesia from 2012 to 2022 and who experienced grade 3 or 4 NMBA-related anaphylactic shock. Data were collected using an electronic data warehouse and through individual review of medical records.

4.3. Results

Among the 155,237 general anaesthetics with one of the five NMBAs selected for the study, neuromuscular blockade, 89 patients experienced severe anaphylactic shock. The incidence was higher than described in the literature as we found 55.9 reactions per 100,000 administrations of NMBAs, all agents combined. Suxamethonium was associated with significantly higher adverse outcomes due to anaphylactic shock compared to other NMBAs (OR, 1.88; 95% CI, 1.02–3.46). Eighteen patients experienced morbidity, including renal failure (n=10), cardiovascular complications (n=7), and neurological complications (n=4).

4.4. Conclusions

Our study highlighted a significant underestimation of the incidence of perioperative anaphylaxis related to NMBA and its reporting to pharmacovigilance center. The increased rate of complications associated with suxamethonium requires further investigation and multicenter studies are needed to confirm these findings and improve perioperative management strategies.

5. Introduction

Neuromuscular blocking agents (NMBAs) are essential in anaesthesia practice, but their use is associated with a significant risk of perioperative anaphylaxis (POA), a rare yet life-threatening hypersensitivity reaction [1,4,28-29]. In France, NMBAs are the leading cause of perioperative anaphylaxis, surpassing antibiotics, with an estimated incidence of IgE-mediated reactions of 18.4 per 100,000 anaesthesia with a NMBA (95% CI, 13.9–23.0) [12]. Rocuronium and suxamethonium are more frequently implicated than other NMBAs, though mortality does not appear to be directly related to the specific agent used [2,22-23]. Despite initiatives to lower the use of NMBA through techniques like using short-acting opioids, no effective replacement has yet been found [30].

Perioperative hypersensitivity reactions to NMBAs are a significant issue in anaesthesiology due to their potential severity. However, their low incidence, combined with complex pathophysiology [5] and diagnostic challenges, limits the ability to conduct comprehensive research. It remains unclear whether the frequent involvement of suxamethonium and rocuronium in perioperative anaphylaxis indicates a higher risk of morbidity compared to other NMBAs. Understanding this association is important to guide clinicians in choosing the most appropriate NMBAs for different clinical situations.

Research on anaphylaxis often relies on databases that are not systematic or exhaustive in their reporting [13,31-33]. By using a registry-like data warehouse that approaches systematicity, we investigated the outcomes of patients who experienced grade 3 or 4 NMBA-related anaphylactic shock, classified according to the Ring and Messmer scale [8].

The main objective of this work was to describe morbidity and mortality at one and three months after anaphylactic shock, depending on the NMBA used. The secondary objectives aimed to study the patient's care pathway following the shock.

6. Methods

6.1. Data management and ethics approval

This retrospective single-center study analysed data from patients undergoing general anaesthesia at Lille University Hospital (Lille, France) between January 1, 2012 and December 31, 2022. Data were routinely collected from our anaesthesia information medical system (Diane®, Bow Medical, France), hospital's electronic patient record system (SILLAGE®, SIB, France), and stored in our data warehouse (INCLUDE [INtegration Center of the Lille University hospital for Data Exploration]) which has been approved by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) from 2019 (authorization number: 1754053) (<https://www.legifrance.gouv.fr/cnil/id/CNILTEXT000039292712>), from which the data were extracted. The INCLUDE data warehouse ensures that researchers at Lille University Hospital can process data end-to-end in a secure, General Data Protection Regulation (GDPR)-compliant environment. The data provided were pseudonymized. Although not required by French law, an information letter was sent to each included patient, and none expressed opposition. The dataset created for the current work was registered with Lille University Hospital's Data Protection Officer and with the French National Data Protection Commission (Lille, France; reference: DEC24-011). The analysis was studied by INCLUDE's Scientific and Ethical Committed on 2024, April 19th, and received a positive opinion (n°2024-19-04-V-03). The article complied

with the applicable Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) standards (<http://www.strobe-statement.org/>).

6.2. Participants

Adult patients aged 18 years or older having undergone general anaesthesia in an operating room with the administration of an NMBA were considered for inclusion. Patients were excluded if they received vecuronium or pancuronium, as these agents are no longer available in France. To screen for patients suspected of POA, we reviewed all patients in whom both NMBA administration and epinephrine use were documented simultaneously. To guarantee that all potential cases were identified, we also reviewed patient records that mentioned "anaphylactic shock", either directly or indirectly.

An individual review of each patient file allowed us to exclude cases where epinephrine was administered for reasons other than perioperative hypersensitivity. Records without explicit documentation of epinephrine use were excluded.

Diagnosis of NMBA-induced anaphylactic shock was based on a short delay between NMBA administration and the onset of clinical symptoms, with no other plausible causes. Consequently, the presence of any confounding factors, such as antibiotic administration prior to the onset of hypersensitivity symptoms, resulted in the exclusion of these patients. Two groups were individualized. The first group included patients with IgE-mediated hypersensitivity, confirmed by an allergist. The diagnosis was based on the anaesthetic record, the performance of skin tests (prick test and IDT [intra-dermal test]) and any biological assays carried out (tryptase, histamine, specific quaternary ammonium or suxamethonium IgE). The diagnostic method was in accordance with the 2011 SFAR (French society of anaesthesia and

intensive care) and SFA (French Society of Allergology) guidelines¹⁴. A second group was composed of suspected non-allergic hypersensitivity according to the allergist, and by patients who did not meet the allergist but whose clinic presentation and eventual biologics data were highly evocative of an immediate hypersensitivity. To sustain the causality of curare in these cases, the Naranjo Adverse Drug Reaction (ADR) probability score¹⁵ was calculated. We retained only the records where the causality was deemed "probable", meaning those with a score between 5 and 8 points.

6.3. Data collection

Several characteristics were directly obtained from the data warehouse for all included patients (sex, age, BMI [body mass index], doses of epinephrine boluses), while others were retrieved through individual review of patient records (medical and allergic history, chronic medication, anaesthetic history, procedure details, clinical signs (including the lowest E_TCO_2 [end-tidal carbon dioxide] value) and management of POA, biological evaluation when available [highest tryptase levels and specific IgE concentrations], as well as postoperative management, including the patient's allergological workup.

6.4. Morbidity and mortality

Morbidity and mortality data were collected at two intervals, from 24 hours to 30 days, and from 31 to 90 days post-shock. The definition of all morbidity is provided in the **Supplementary Table S1**. Morbidity attributable to shock could be temporary or permanent. Mortality was considered only when directly attributable to anaphylactic shock. All included patient records were reviewed by two anaesthesiologists, and consensus was required for the final inclusion.

6.5. Statistical analyses

Categorical variables are expressed as frequencies and percentages. Quantitative variables are expressed as mean and standard deviation, or as median and interquartile range [IQR] in the case of non-Gaussian distributions. The normality of distributions was verified graphically and using the Shapiro-Wilk test. The three groups of NMBAs (suxamethonium, rocuronium, atracurium and cisatracurium combined) were compared on shock characteristics and post-anaphylactic shock management and morbi-mortality outcome using a Chi-square test (or Fisher's exact test in case of expected cell frequency <5) for categorical variables, or using one-way analysis of variance (or Kruskal-Wallis test in case of non-normal distribution) for quantitative variables. No statistical comparisons were done for categorical variables with frequency <5. We further compared the morbi-mortality outcome rate at 90-day between the anesthesia procedures with suxamethonium versus other NMBAs before and after adjustment on the emergency of the procedure by using exact logistic regression models. Odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CIs) for suxamethonium versus other NMBAs were reported as effect size. Statistical testing was done at the 2-tailed α level of 0.05. Data were analyzed using the SAS package, release 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

7. Results

The analysis of our data warehouse identified 155,237 general anaesthetic procedures in adult patients involving one of the five selected NMBAs, accounting for 159,133 instances of neuromuscular blockade, as some patients received two different NMBAs during the same anaesthetic procedure. Of them, 36.830 were done with rocuronium, 14.293 with suxamethonium, 791 with mivacurium, and 107.219 with atracurium/cisatracurium. The evolution of consumption of different NMBAs over

the 11-year period in our hospital has reported in **Supplementary Figure S1**. In terms of absolute numbers, the use of NMBAs globally increased, with a more pronounced rise after 2020. Regarding the type of agents, rocuronium use increased by 193% while cisatracurium use decreased by 44.5%. The use of atracurium and suxamethonium remained stable.

Among the 155,237 general anesthesia procedure, 1,242 met the criteria for further screening (**Figure 3**). After manual data review, 89 general anesthesia procedures were associated with an anaphylactic shock and all occurred in different patients. Their characteristics are summarized in **Table 1**. The median [25th;75th percentiles] age of the patients was 59 years [44;69]; 36 (42.9%) were obese, with an equal gender distribution (48.3% male). Of these patients, 58.2% had a confirmed prior exposure to an NMBA. 47 occurred under anesthesia protocol with rocuronium, 23 under anesthesia protocol with suxamethonium and 19 under anesthesia protocol atracurium/cisatracurium. The corresponding incidence of anaphylactic shocks per 100,000 general anesthetics procedure conducted in adults patients was 160.9 for suxamethonium, 127.6 for rocuronium, and 17.7 for atracurium/cisatracurium, resulting in a total incidence of 55.9 per 100,000. A total of 67 patients (75.3%) had a proven IgE-mediated allergy, while the remaining patients had a Naranjo ADR Probability Scale score between 5 and 8, indicating a "probable" association.

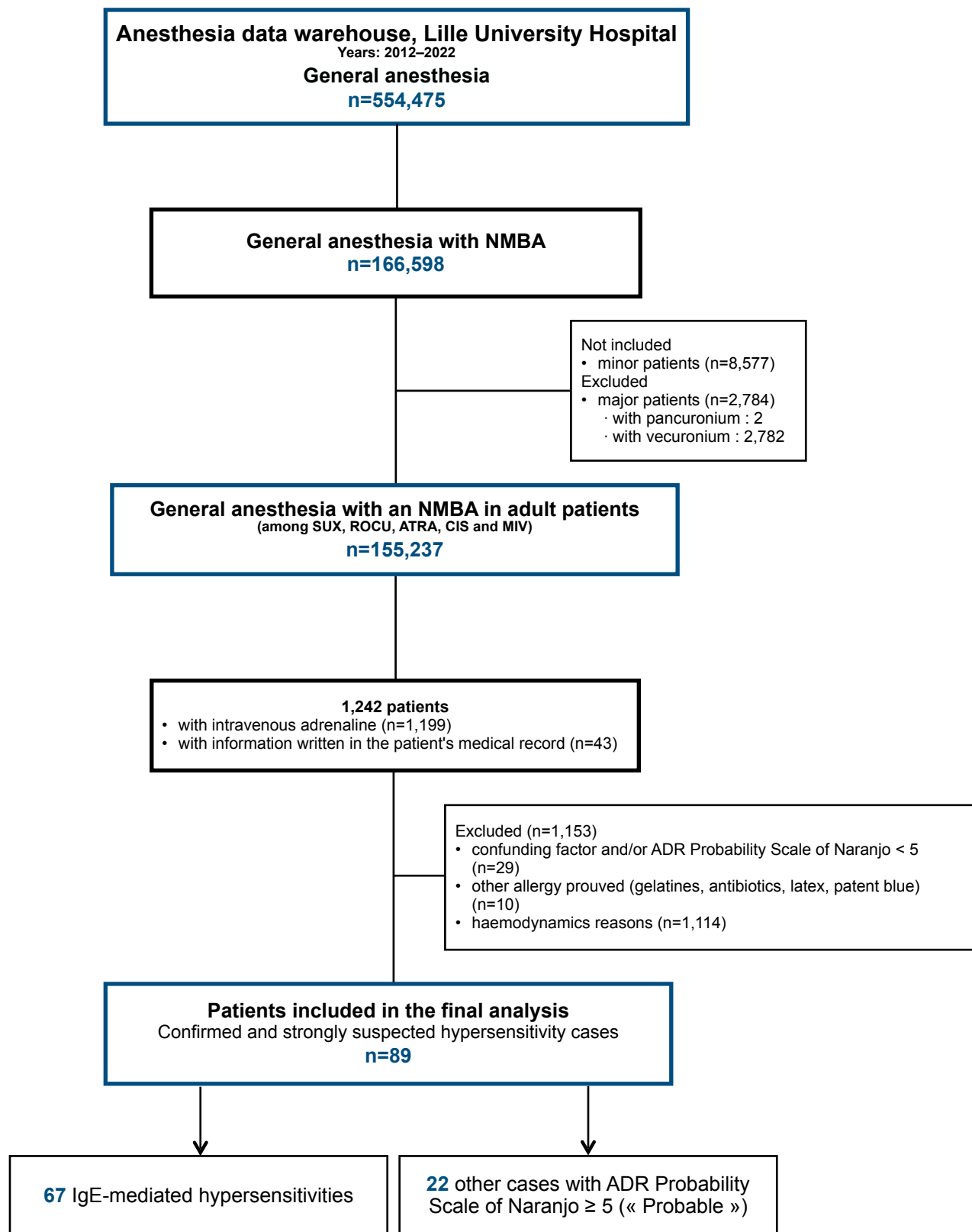


Figure 3 Study flow chart

ADR, Adverse Drug Reaction; ATRA, Atracurium; CIS, Cisatracurium; MIV, Mivacurium; NMBA, Neuromuscular Blocking Agent; ROCU, Rocuronium; SUX, Suxamethonium.

Characteristics	Overall (n=89)	NMBA		
		Suxamethonium (n=23)	Rocuronium (n=47)	Atracurium and Cisatracurium (n=19)
Age (year)	59 [44–69]	57 [40–63]	62 [53–70]	57 [31–68]
Sex				
Male	43 (48.3)	12 (52.2)	22 (46.8)	9 (47.4)
Female	46 (51.7)	11 (47.8)	25 (53.2)	10 (52.6)
BMI (kg m ²)	28.5 [25.2–36.7]	28.7 [25.0–37.0]	28.5 [26.3–36.8]	28.0 [24.2–35.2]
Obesity (BMI ≥ 30 kg m ²)	36 (42.9)	9 (42.9)	20 (43.5)	7 (41.2)
ASA Physical status				
I	11 (12.4)	3 (13.0)	6 (12.8)	2 (10.5)
II	57 (64.0)	15 (65.2)	27 (57.4)	15 (78.9)
III	21 (23.6)	5 (21.7)	14 (29.8)	2 (10.5)
Reported allergic history	26 (29.2)	7 (30.4)	11 (23.4)	8 (42.1)
Tabagic	10 (11.2)	3 (13.0)	6 (12.8)	1 (5.3)
Certain previous exposure to curare	32 (58.2)	9 (60)	16 (57.1)	7 (58.3)
Chronic medication				
Beta blocker	15 (16.9)	3 (13.0)	10 (21.3)	2 (10.5)
ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker	21 (23.6)	6 (26.1)	9 (19.1)	6 (31.6)
Surgical procedures				
Skin, abscess, wound care	3 (3.4)	0 (0)	2 (4.3)	1 (5.3)
Chest, cardiothoracic and vascular	12 (13.5)	2 (8.7)	5 (10.6)	5 (26.3)
Ear-nose-throat, dental	3 (3.4)	3 (13.0)	0 (0)	0 (0)
Endoscopic and interventional procedures	9 (10.1)	4 (17.4)	5 (10.6)	0 (0)
Urinary and reproductive organs	13 (14.6)	3 (13.0)	8 (17.0)	2 (10.5)
Neurological and ophthalmological	9 (10.1)	4 (17.4)	1 (2.1)	4 (21.1)
Orthopedic and traumatologic	2 (2.2)	0 (0)	0 (0)	2 (10.5)
Digestive, thyroid, adrenal	38 (42.7)	7 (30.4)	26 (55.3)	5 (26.3)

Table 1 Patient characteristics of the study population

Values are presented as number (percentage) or median [25th–75th percentiles]. ACE, Angiotensin-Converting Enzyme; ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, Body Mass Index; NMBA, Neuromuscular Blocking Agent.

Of 89 cases, 13 were reported to our CRPV (Regional Pharmaco-Vigilance Center), representing a reporting rate of 15%. Among those in whom the IgE-mediated nature of the hypersensitivity was definitively confirmed, only 10 cases of cases were reported. **Figure 4** summarizes the incidences based on IgE-mediated characteristics and the data warehouse under consideration.

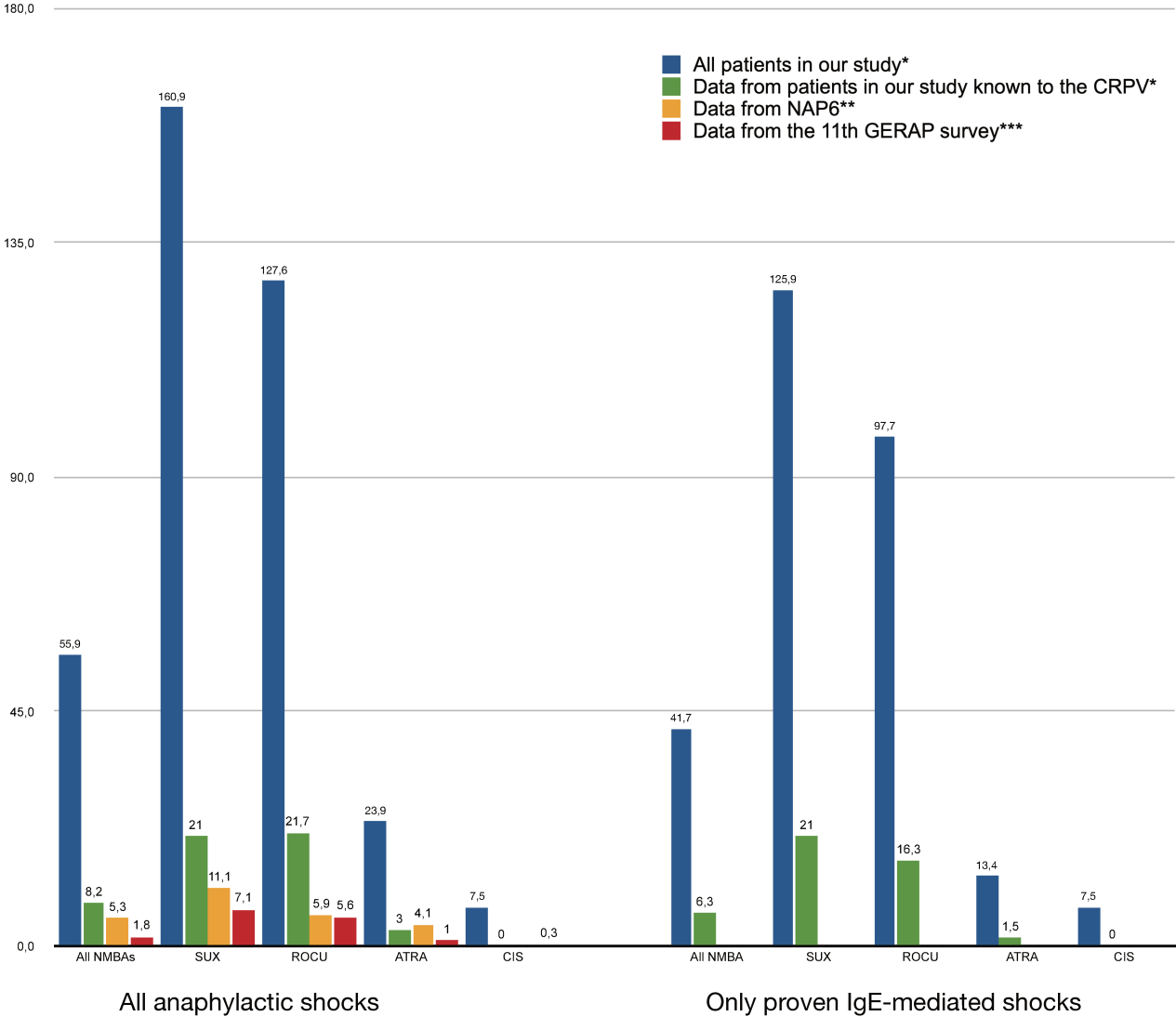


Figure 4 Number of anaphylactic shocks
 Values are expressed per *100,000 patients, or estimated per **100,000 exposures by the NAP6 [13] or per ***100,000 vials sold by the GERAP [28]. ATRA: atracurium; CIS: cisatracurium, CRPV : Regional Pharmaco-Vigilance Center. GERAP: Perioperative Anaphylactoid Reactions Study Group; NAP6: 6th National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. NMBA: neuromuscular blocking agent, ROCU: rocuronium; SUX: suxamethonium.

7.1. Shock characteristics and post-anaphylactic shock management

Most of the anaphylactic shocks were classified as grade 3 (**Table 2**). 73 patients (84.9%) underwent comprehensive allergology investigations, and 74 patients (86%) had at least one minimal biological assay conducted in the immediate aftermath of the shock. 58 procedures (65.2%) were interrupted due to the occurrence of anaphylactic shock. We report a median delay of 118 days [38;197] for rescheduling surgery when it could not be initially performed. Patients admitted to the ICU (Intensive Care Unit) (67%) were primarily there due to the administration of vasopressors (35 out of 59 patients, or 60.3%). We noted that two multidisciplinary meetings after anaphylactic shock were held without an anaesthetist, leading to patients being temporarily deemed unsuitable for general anaesthesia, even though other techniques were possible.

Characteristics	Overall (n=89)	NMBA			P-value
		Suxamethonium (n=23)	Rocuronium (n=47)	Atracurium and Cisatracurium (n=19)	
Grade of anaphylactic shock					
3	83 (93.3)	21 (91.3)	43 (91.5)	19 (100)	0.54
4	6 (6.7)	2 (8.7)	4 (8.5)	0 (0)	
Shock management					
Epinephrine (mg)	300 [100–700]	300 [120–800]	250 [100–700]	200 [100–500]	0.33
Norepinephrine	39 (44.3)	9 (39.1)	20 (43.5)	10 (52.6)	0.67
Crystalloids (mL)	1500 [1000–2000]	1500 [1000–2000]	1500 [1000–2000]	1000 [1000–1500]	0.23
Clinical and biological characteristics					
Cutaneous signs	43 (48.3)	10 (43.5)	20 (42.6)	13 (68.4)	0.14
Cardiovascular signs	87 (97.8)	23 (100)	45 (95.7)	19 (100)	NA
Bronchospasm	50 (56.2)	13 (56.5)	28 (59.6)	9 (47.4)	0.66
Lowest E _T CO ₂ level (mmHg)	17.9 ± 7.4	19.7 ± 7.1	16.6 ± 7.0	19.0 ± 8.4	0.26
Peak tryptase concentration (µg mL ⁻¹)	42.3 [25.3–115.5]	46.3 [28.5–124.0]	45.0 [23.3–107.0]	29.6 [24.4–108.1]	0.79
Anti-quaternary ammonium IgE (kU L ⁻¹)	2.4 [0.9–8.0]	1.7 [0.4–2.8]	5.1 [1.2–17.9]	1.7 [1.2–7.9]	0.15
Organisational characteristics					
Procedure termination	58 (65.2)	10 (43.5)	35 (74.5)	13 (68.4)	0.036
Emergency procedure	20 (22.5)	12 (52.2)	4 (8.5)	4 (21.1)	< 0.001
Admission to the ICU	59 (67.0)	16 (72.7)	29 (61.7)	14 (73.7)	0.52
Increase length of stay	48 (54.5)	16 (69.6)	23 (50)	9 (47.4)	0.24
Admission to the ICU with mechanical ventilation	30 (51.7)	9 (52.9)	14 (51.9)	7 (50)	0.99
Admission to the ICU with direct intravenous vasopressor(s)	35 (60.3)	10 (58.8)	19 (70.4)	6 (42.9)	0.23
RRT in ICU	4 (6.9)	1 (5.9)	3 (11.1)	0 (0)	NA

Table 2 Shock characteristics and management overall, according to the NMBA
Values are presented as number (percentage), median [25th–75th percentiles] or mean ± standard deviation. E_TCO₂, End-Tidal Carbon Dioxide; ICU, Intensive Care Unit; NA, Not Applicable; NMBA, Neuromuscular Blocking Agent; RRT, Renal Replacement Therapy.

7.2. Morbi-mortality

Three deaths within 90-days after the anaphylactic shock were identified. The patients were aged 56, 71, and 75 years. The youngest patient died rapidly in the ICU despite early use of ECLS (ExtraCorporeal Life Support). He had no significant medical history and was not on any medication. Another death occurred after several days of ICU care due to multiorgan failure. The third patient died shortly after hospital discharge due to a delayed intervention for a coronary syndrome.

Among the 89 cases of anaphylactic shock, 18 (20.2%) experienced morbidity at 30-days following anaphylactic shock induced by NMBA. The affected systems and severity of complications varied, with renal and cardiovascular issues being the most prevalent, as presented in **Table 3**. Renal complications were observed in 10 (11.2%) patients and cardiovascular complications in 7 (7.9%) of the patients. Detailed description of patient's complications is available in the **Supplementary Table S2**. Among the 17 alive patients who experienced at least one event within the first 30-days, 11 patients (64.7%) experienced no further events afterward.

Outcome, n (%)	Overall (n=89)	NMBA			P-value
		Suxamethonium (n=23)	Rocuronium (n=47)	Atracurium and Cisatracurium (n=19)	
Morbidity at 30 days	18 (20.2)	8 (34.8)	9 (19.1)	1 (5.3)	0.067
Cardiovascular	7 (7.9)	2 (8.7)	4 (8.5)	1 (5.3)	-
Respiratory	4 (4.5)	0 (0)	3 (6.4)	1 (5.3)	-
Renal	10 (11.2)	4 (17.4)	6 (12.8)	0 (0)	-
Disability	2 (2.2)	1 (4.3)	0 (0)	1 (5.3)	-
Psychiatric	1 (1.1)	1 (4.3)	0 (0)	0 (0)	-
Hepatic	2 (2.2)	1 (4.3)	1 (2.1)	0 (0)	-
Infectious	4 (4.5)	1 (4.3)	2 (4.3)	1 (5.3)	-
Neurology	4 (4.5)	2 (8.7)	2 (4.3)	0 (0)	-
Death at 90 days	3 (3.4)	1 (4.3)	1 (2.1)	1 (5.3)	NA
Morbidity and/or death at 90 days	19 (21.3)	9 (39.1)	9 (19.1)	1 (5.3)	0.029

Table 3 Morbi-mortality complications after anaphylactic shock, overall and according to the NMBA

NA, Not Applicable; NMBA, Neuromuscular Blocking Agent.

None of the alive patients at 3 months without complications during first 30-days experienced morbidity complications between 30 days and 90 days, yielding a rate of patients with complication or mortality of 21.3% at 90-days.

The morbi-mortality rate at 90-days was higher in anaphylactic shock due to suxamethonium agent (39.1%) by comparison to rocuronium (19.1%) or atracurium/cisatracurium (5.3%) (p for comparison between three NMBA groups=0.029). After pooled together rocuronium and atracurium/cisatracurium agents, suxamethonium remained significantly associated with a higher 90-days morbi-mortality rate before (OR=1.88, 95% CI 1.02 to 3.46) and after adjustment on emergency nature of the surgery (OR=2.03, 95% CI 1.02 to 4.11).

8. Discussion

This study updates data on perioperative anaphylaxis related to NMBAs. Suxamethonium and rocuronium are the two agents most frequently implicated in POA. The overall calculated incidence of perioperative anaphylaxis to NMBAs is 55.9 reactions per 100,000 procedures. Sequelae are rare when an anaphylactic shock occurs, as 81.4% of surviving patients will present none. The majority of patients (n=12, 66.7%) had only temporary sequelae and was mainly renal and cardiovascular failures. The morbi-mortality at 90-days was more frequent in the suxamethonium group compared to other NMBAs (OR=1.88, 95% CI 1.02 to 3.46). We also noted that the reporting of these serious adverse drug reactions to the CRPV remains insufficient.

To our knowledge this study is the first specifically exploring morbidity after NMBAs anaphylaxis. Some studies have focused on morbidity after an anaphylactic shock but not specifically linked to NMBAs. The 6th National Audit Project of the

Royal College of Anaesthetists (NAP6) [13,34] collected, based on self-reporting at two different times, the sequelae occurring after perioperative anaphylactic shock regardless of the cause (192 cases, including 65 related to NMBAs), with a classification according to the severity stage. Early sequelae were found in 104 patients (67 mild, 29 moderate, and 8 severe), and 91 involved psychological impact. The observed complications included 4 myocardial infarctions, 3 cases of heart failure, and 6 instances of renal failure. However, the authors reported insufficient data collection and completion errors, exposing their work to an underestimation of incidences. In 2020, Guerci and colleagues studied the sequelae of anaphylactic shocks of all causes admitted to the ICU [35]. A total of 339 anaphylactic shocks admitted to the ICU were included, and 130 were related to an NMBA (70 cases linked to suxamethonium and 37 to rocuronium). The observed complications included 9% coagulopathy, 6% hepatocellular insufficiency, 16 myocardial infarctions, and 2 cases of Tako-Tsubo cardiomyopathy. Renal insufficiency was reported in 7 patients who required renal replacement therapy. Although the underlying causes differ (perioperative anaphylaxis in our study versus all-cause anaphylactic shocks in theirs) the proportions of each complication vary between studies, likely due to differences in data collection methods and study design.

Our study demonstrated an incidence of grade 3 or 4 anaphylaxis of 56 reactions per 100,000 injections across the five NMBAs studied. Several studies have previously estimated this incidence, notably by French [12,15,28,31], American [36], British [13], and Australian [23] teams; however, our results are three times higher than those previously reported by our French colleagues from GERAP (Perioperative Anaphylactoid Reactions Study Group). These differences are likely due to the data collection methodology: to our knowledge, this is the first study on

NMBAs using this specific collection technique, allowing for a more registry-like comparison of our findings. Higher incidences for suxamethonium and rocuronium are found in several studies [23,28,37], which aligns with our results, in the same way that atracurium and cisatracurium remain the NMBAs least associated with POA. Although we observe the same ranking of NMBAs by incidence, our findings consistently report higher values, even when considering only patients who experienced grade 3 or 4 anaphylactic shock and whose definitive diagnosis was confirmed by an allergist-anaesthetist.

Our results demonstrate a reporting rate of grade 3 and 4 anaphylaxis to CRPV of 15%. Despite the severity of this adverse drug reaction, this is the first study highlighting its significant under-reporting. Collecting incidence data is essential, especially as the NMBA market continues to evolve with the withdrawal of vecuronium and pancuronium and the more recent introduction of rocuronium. We observed an evolution in the use of different NMBAs, with an increasing use of rocuronium, likely facilitated by the availability of sugammadex, and a decreasing use of cisatracurium. However, the occurrence of POA over time remained stable when adjusted by the number of injections. Furthermore, the withdrawal of cough syrups containing pholcodine from the market, notably in France [38], has been associated with a decrease in the incidence of anaphylaxis in some countries [39], as the causative link through sensitization was recently demonstrated [40].

Our data suggest an unreported difference in morbimortality among NMBAs. Anaphylaxis due to suxamethonium appears to present a higher risk of morbidity. The main hypothesis to explain this difference may stem from the distinct molecular environments and steric hindrance of the antigenic determinants of NMBAs, specifically the quaternary ammonium groups [41], as studied several years ago [42].

This may increase not only the frequency of perioperative hypersensitivity but also morbidity, suggesting a potential link between the two.

The strength of this study lies in the large number of patients analysed to specifically investigate, for the first time, morbidity following anaphylactic shock related to NMBAs. Digitization of anaesthesia records allowed us to screen over half a million procedures, including more than 155,000 involving NMBAs, providing a novel quantitative perspective on the sequelae following such adverse events. A key strength of this study is the individual review of anaesthesia records suspected of adverse events, identified through the use of epinephrine or anaesthetist annotations. Additionally, by using the cross technique to identify cases of anaphylaxis among anaesthesia records, we approached near-exhaustive case identification. This approach enabled us to update and refine the incidence data of anaphylactic shock related to NMBAs, similar to a registry. The scale of our data supports the reliability of our results and highlights the potential benefits of incorporating big data approaches in similar studies.

This study does, however, have several limitations. Our study is indeed single-centre, but our hospital is a tertiary care centre serving a large and diverse population base. Conducting multicenter studies would, however, increase statistical power and make it possible to apply propensity score matching. Also, it could be relevant to weight the impact of each sequela according to its clinical severity. Data collection was also retrospective, introducing the possibility of incomplete data, especially for therapies not systematically recorded in the electronic anaesthesia records. This may be particularly relevant in emergency situations where the focus is on immediate clinical management rather than precise documentation. Furthermore, some morbidity outcomes, such as post-traumatic stress disorder, may have been

underreported due to the retrospective nature of the study. Finally, the incidence of anaphylaxis and morbidity may be underestimated.

In conclusion, this study is the first to describe the morbidity of anaphylactic shocks associated with NMBA using a register-like patients record. Most surviving patients experiencing post-operative anaphylaxis recover without sequelae, and many complications appear to be transient. By leveraging big data, we conducted a more comprehensive assessment of patient outcomes following POA and also demonstrated that the incidence of anaphylactic shocks is probably underestimated. Our findings suggest that certain NMBAs, particularly suxamethonium, are associated with higher morbidity compared to others. Future multicenter studies, including intensive care patients, are needed to validate these findings and optimize the strategy for NMBA use.

Conclusion en français

Notre étude renforce les connaissances sur l'anaphylaxie périopératoire liée aux curares. Avec une incidence plus élevée, le suxaméthonium et le rocuronium sont les deux curares les plus fréquemment associés à l'anaphylaxie peropératoire. Le suxaméthonium semble être lié à une morbidité plus importante que les autres curares. La plupart des séquelles observées étaient temporaires. Nous avons également mis en évidence les perturbations du parcours du patient après un choc anaphylactique, notamment en ce qui concerne l'important recours aux unités de soins critiques pour la surveillance ou le traitement des défaillances survenues, ainsi que l'important délai nécessaire à la reprogrammation des procédures.

Cependant, le taux de recours à un allergo-anesthésiste était satisfaisant, permettant de poser un diagnostic clair et définitif. En revanche, le taux de déclaration de ces événements indésirables au CRPV restait insuffisant, limitant ainsi la capacité des études basées uniquement sur ces registres déclaratifs à refléter fidèlement l'anaphylaxie peropératoire.

Par conséquent, des études multicentriques futures, intégrant le dépistage des chocs anaphylactiques grâce à l'administration d'adrénaline et incluant des patients en réanimation, sont nécessaires pour valider et généraliser ces résultats. Ces études permettraient également d'affiner les données de morbidité et d'identifier, à terme, des facteurs de risque associés à une mauvaise évolution grâce à des cohortes de patients plus importantes.

Liste des tables

Table 1 Patient characteristics of the study population	38
Table 2 Shock characteristics and management overall, according to the NMBA	41
Table 3 Morbi-mortality complications after anaphylactic shock, overall and according to the NMBA	42

Liste des figures

Figure 1 Classification des mécanismes d'hypersensibilité spécifique, d'après la classification de Gell et Coombs [6] et adaptée de [7].....	13
Figure 2 Notions de terminologie de l'allergie.....	17
Figure 3 Study flow chart	37
Figure 4 Number of anaphylactic shocks.....	39

Références

- [1] Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. The risk of allergy related to general anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 1993;23(8):629-33.
- [2] Mertes PM, Ebo DG, Garcez T, Rose M, Sabato V, Takazawa T, et al. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2019; 123(1):e16-28.
- [3] Thomas C, Clark S, Fallaha D, Wilson M, Hopkins PM, Savic S, et al. DALES, Drug Allergy Labels in Elective Surgical patients: a prospective, multicentre cross-sectional study of prevalence, nature and anaesthetists' approach to management. *Br J Anaesth*. 2021;127(6):897-904.
- [4] Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832-6.
- [5] Ebo DG, Clarke RC, Mertes PM, Platt PR, Sabato V, Sadleir PHM. Molecular mechanisms and pathophysiology of perioperative hypersensitivity and anaphylaxis: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019; 123:e38-49.
- [6] Gell PGH, Coombs RRA. *Clinical aspects of immunology*. 2nd edn. Edinburgh: Blackwell Scientific, 1963.
- [7] Augey F. *Le système immunitaire cutané*. John Libbey-Eurotext, 2010.
- [8] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;1(8009):466-9.
- [9] Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-45.
- [10] 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):956-963.e1.
- [11] Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014;69(10):1397-404.
- [12] Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglà E. Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranaesthésiques. Anaphylaxis during anaesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(2):366-73.
- [13] Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth*. 2018; 121(1):159-71

- [14] Miyazaki Y, Sunaga H, Kida K, Hobo S, Inoue N, Muto M, et al. Incidence of Anaphylaxis Associated With Sugammadex. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1505-8.
- [15] Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky JM, Petitpain N, Demoly P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:290-99.
- [16] Mertes PM, Bazin A, Alla F, Bienvenu J, Caldani C, et al. Hypersensitivity reactions to blood components: document issued by the allergy committee of the French medicines and healthcare products regulatory agency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(3):171-8.
- [17] 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* 2016(6), 342–64.
- [18] Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L; Working Group of the SFAR and SFA; Aberer W, Terreehorst I, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):442-53.
- [19] Dodd A, Turner PJ, Soar J, Savic L; representing the UK Perioperative Allergy Network. Emergency treatment of peri-operative anaphylaxis: Resuscitation Council UK algorithm for anaesthetists. *Anaesthesia*. 2024;79(5):535-41.
- [20] Tajima K, Zheng F, Collange O, Barthel G, Thornton SN, Longrois D, et al. Time to achieve target mean arterial pressure during resuscitation from experimental anaphylactic shock in an animal model. A comparison of adrenaline alone or in combination with different volume expanders. *Anaesth Intensive Care*. 2013;41(6):765-73.
- [21] Article R5121-170 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006914927/2004-08-08 consulté le 3 mars 2024.
- [22] Reitter M, Petitpain N, Latache C, Cottin J, Massy N, Demoly P, et al. Fatal anaphylaxis with neuromuscular blocking agents: a risk factor and management analysis. *Allergy* 2014; 69(7):954-59.
- [23] Sadleir PHM, Clarke RC, Bozic B, Platt PR. Consequences of proceeding with surgery after resuscitation from intra-operative anaphylaxis. *Anaesthesia*. 2018;73(1):32-39.
- [24] Light KP, Lovell AT, Butt H, Fauvel NJ, Holdcroft A. Adverse effects of neuromuscular blocking agents based on yellow card reporting in the U.K.: are there differences between males and females? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(3):151-60.

- [25] Gibbs NM, Sadleir PH, Clarke RC, Platt PR. Survival from perioperative anaphylaxis in Western Australia 2000-2009. *Br J Anaesth*. 2013;111(4):589-93.
- [26] Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg*. 2003;97(5):1381-95.
- [27] Mitsuhata H, Hasegawa J, Matsumoto S, Ogawa R. The epidemiology and clinical features of anaphylactic and anaphylactoid reactions in the perioperative period in Japan: a survey with a questionnaire of 529 hospitals approved by Japan Society of Anesthesiology. *Masui*. 1992;41(11):1825-31.
- [28] Tacquard C, Serrier J, Viville S, Chiriac AM, Franchina S, Gouel-Cheron A, et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis in France in 2017-2018: the 11th GERAP survey. *Br J Anaesth* 2024; 132(6): 1230-7.
- [29] Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56(12): 813-24.
- [30] Grillot N, Lebuffe G, Huet O, Lasocki S, Pichon X, Oudot M, et al. Effect of Remifentanyl vs Neuromuscular Blockers During Rapid Sequence Intubation on Successful Intubation Without Major Complications Among Patients at Risk of Aspiration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329(1): 28-38.
- [31] Petitpain N, Argouillon L, Masmoudi K, Fedrizzi S, Cottin J, Latache C, et al. Neuromuscular blocking agents induced anaphylaxis: Results and trends of a French pharmacovigilance survey from 2000 to 2012. *Allergy* 2018; 73(11):2224-33.
- [32] Moreau A, Gouel-Chéron A, Roland E, McGee K, Plaud B, Blet A. Allergie peranaesthésique : revue et guide de bonnes pratiques. *Anaesth Reanim* 2023; 9:184-96.
- [33] National Center for Biotechnology Information. Adverse Drug Reaction Probability Scale (Naranjo) in Drug Induced Liver Injury. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/> (accessed 9 March 2024).
- [34] Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Lucas DN, Thomas M, Kemp H, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: management and outcomes in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth* 2018; 121(1):172-88.
- [35] Guerci P, Tacquard C, Chenard L, Millard D, Soufir L, Malinovsky JM, et al. Epidemiology and outcome of patients admitted to intensive care after anaphylaxis in France: a retrospective multicentre study. *Br J Anaesth* 2020; 125 (6):1025-33.
- [36] Gonzalez-Estrada A, Carrillo-Martin I, Renew JR, Rank MA, Campbell RL, Volcheck GW. Incidence of and risk factors for perioperative or periprocedural anaphylaxis in the United States from 2005 to 2014. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126(2):180-86.e3.

- [37] Reddy JI, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, Hannam JA, Fitzharris P, Mitchell SJ. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium. *Anaesthesiology* 2015; 122(1):39-45.
- [38] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Pholcodine : suspension des autorisations de mise sur le marché et retrait de toutes les boîtes de sirop contenant de la pholcodine en raison d'un risque d'allergie croisée avec les curares. 2022. Available from: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/pholcodine-suspension-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-et-retrait-de-toutes-les-boites-de-sirop-contenant-de-la-pholcodine-en-raison-dun-risque-dallergie-croisee-avec-les-curares> (consulté le 19 avril 2024).
- [39] de Pater GH, Florvaag E, Johansson SG, Irgens Å, Petersen MN, Guttormsen AB. Six years without pholcodine; Norwegians are significantly less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2017; 72(5):813-19.
- [40] Mertes PM, Petitpain N, Tacquard C, Delpuech M, Baumann C, Malinovsky JM, et al. Pholcodine exposure increases the risk of perioperative anaphylaxis to neuromuscular blocking agents: the ALPHO case-control study. *Br J Anaesth* 2023; 131(1):150-58.
- [41] Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature* 1983; 306(5940):262-64.
- [42] Guéant JL, Mata E, Masson C, Gérard P, Moneret-Vautrin DA, Mouton-Faivre C, et al. Non-specific cross-reactivity of hydrophobic serum IgE to hydrophobic drugs. *Mol Immunol* 1995; 32(4):259-66.

Annexes

Table S1 Definition of morbidity criteria. CT, Computed Tomography; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Morbidity data collection involved identifying all significant sequelae, even temporary ones, based on major body systems at two intervals : after the initial 24 hours of care up to the first month, and then between the first and third months.

They were classified into eight categories : cardiovascular, respiratory, neurological, nephrological, psychiatric, hepatic, infectious, and related to loss of autonomy. The events occurring within the first 24 hours were excluded as they were associated with the immediate consequences of the shock, allowing them to be distinguished from morbidity and sequelae, which are longer-term processes.

Categories	Morbidity criteria
Cardiovascular	Diagnosis of myocardial stunning (Tako-Tsubo syndrome) by a cardiologist. Diagnosis of acute coronary syndrome by a cardiologist, with or without coronary angioplasty. Dependence on vasopressors (epinephrine, norepinephrine, dobutamine) beyond the first 24 hours following shock.
Respiratory	Persistence of ventilator dependence at 24 hours. Oxygen requirement after the first 24 hours. Bronchospasm defined by ventilation difficulties as assessed by the anesthesiologist and/or intensivist.
Neurological	Neurological events that were assessed included strokes, delirium, and neurological deficits (diagnosis based on clinical assessment and/or imaging).
Nephrological	Renal failure was recorded when it reached KDIGO stage 1, whether or not it required renal replacement therapy.
Psychiatric	Psychiatric complications were considered when they met DSM-5 criteria.
Hepatic	Any persistent alteration in liver function (on at least two different lab tests spaced more than 24 hours apart) and its impact on hemostasis.
Infectious	Any confirmed infection (by clinical examination, laboratory tests, and/or imaging) leading to the prescription of anti-infective treatment that would likely not have occurred if not for the anaphylactic shock. Infectious pneumonia (clinical and imaging, either X-ray or CT scan, required for diagnosis) leading to the prescription of anti-infective treatment. Tracheobronchitis was excluded even if treated with anti-infective treatment.
Disability	Loss of autonomy was considered when observed by the physical medicine and rehabilitation department of our institution or if a critical illness neuromyopathy was diagnosed by the intensive care physician and managed accordingly.

Patient	Year	Sex	Age	Ring and Messmer grade	NMBA	Morbidity	Observations
1	2014	F	18	3	suxamethonium	INF	Surgery for appendectomy canceled due to anaphylactic shock, failure of medical management at 72 hours: localized peritonitis.
9	2018	F	39	3	rocuronium	CARD, RESP, NEPH, HEP, INF	Cardiogenic shock due to Tako-Tsubo, mechanical ventilation for 24 hours, initial acute kidney injury KDIGO stage 3, biological DIC, hepatocellular failure, and nosocomial pneumonia caused by <i>Klebsiella aerogenes</i> requiring CEFEPIME. Favorable progression within a few days.
16	2017	H	54	3	suxamethonium	NEPH	Acute kidney injury KDIGO stage 2.
18	2020	H	55	3	rocuronium	CARD, NEPH	Acute kidney injury KDIGO stage 2 and atrial fibrillation rhythm resolved after external electrical shock.
27	2013	F	63	4	suxamethonium	PSY	Post-traumatic stress disorder (PTSD).
31	2021	H	68	3	suxamethonium	NEUR	Neuroprotection through analgo-sedation with mechanical ventilation for 36 hours.
32	2021	H	69	3	rocuronium	CARD, RESP, NEUR	Decision for neuroprotection through analgo-sedation with mechanical ventilation for 48 hours following prolonged collapse. Delirium tremens upon awakening. Oxygen requirement for 3 days.
33	2014	H	70	3	rocuronium	NEUR	Minimally symptomatic ischemic stroke related to collapse from undiagnosed carotid stenosis. Semi-urgent endarterectomy successfully performed.
34	2021	H	70	3	rocuronium	NEPH	Acute kidney injury KDIGO stage 3; four days of renal replacement therapy.
36	2012	H	71	3	rocuronium	CARD, RESP, INF	Oxygen requirement. Acute coronary syndrome. Early pneumonia without microbiological documentation of favorable evolution under antibiotic therapy. Delayed death as a consequence of acute coronary syndrome and patient weakening following anaphylactic shock.
47	2015	H	75	4	rocuronium	NEPH	Acute kidney injury KDIGO stage 2.
50	2018	F	26	3	suxamethonium	CARD, NEPH, HEP	Cardiogenic shock due to Tako-Tsubo, acute kidney injury KDIGO stage 1, transient hepatic function disturbance. Restoration of myocardial function to baseline.
56	2021	H	64	4	suxamethonium	NEPH	Acute kidney injury KDIGO stage 2.
57	2015	H	69	4	rocuronium	NEPH	Acute kidney injury KDIGO stage 3; four days of renal replacement therapy.
62	2018	F	75	3	atracurium	CARD, RESP, DIS, INF	Persistent shock, difficult weaning from ventilation, critical illness myopathy, reactivation of varicella zoster virus (VZV), and early pneumonia due to <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Death after limitation of active treatments on the 23rd day.
73	2017	H	54	3	rocuronium	NEPH	End-stage chronic kidney disease. Patient still on dialysis at 3 months.
74	2016	H	55	3	suxamethonium	NEPH	Acute kidney injury KDIGO stage 2.
75	2012	H	56	3	suxamethonium	CARD, NEUR, DIS	Major collapse resulting in acute coronary syndrome treated late and significant post-anoxic encephalopathy, with prolonged rehabilitation.

Table S2 Detailed characteristics of the 18 patients with morbidity at 30 days following anaphylactic shock. CARD, Cardiovascular; DIC, Disseminated Intravascular Coagulation; DIS, Disability; F, Female; HEP, Hepatic; INF, Infectious; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; M, Male; NEPH, Nephrological; NEUR, Neurological; NMBA, Neuromuscular Blocking Agent; PSY, Psychiatric; RESP, Respiratory.

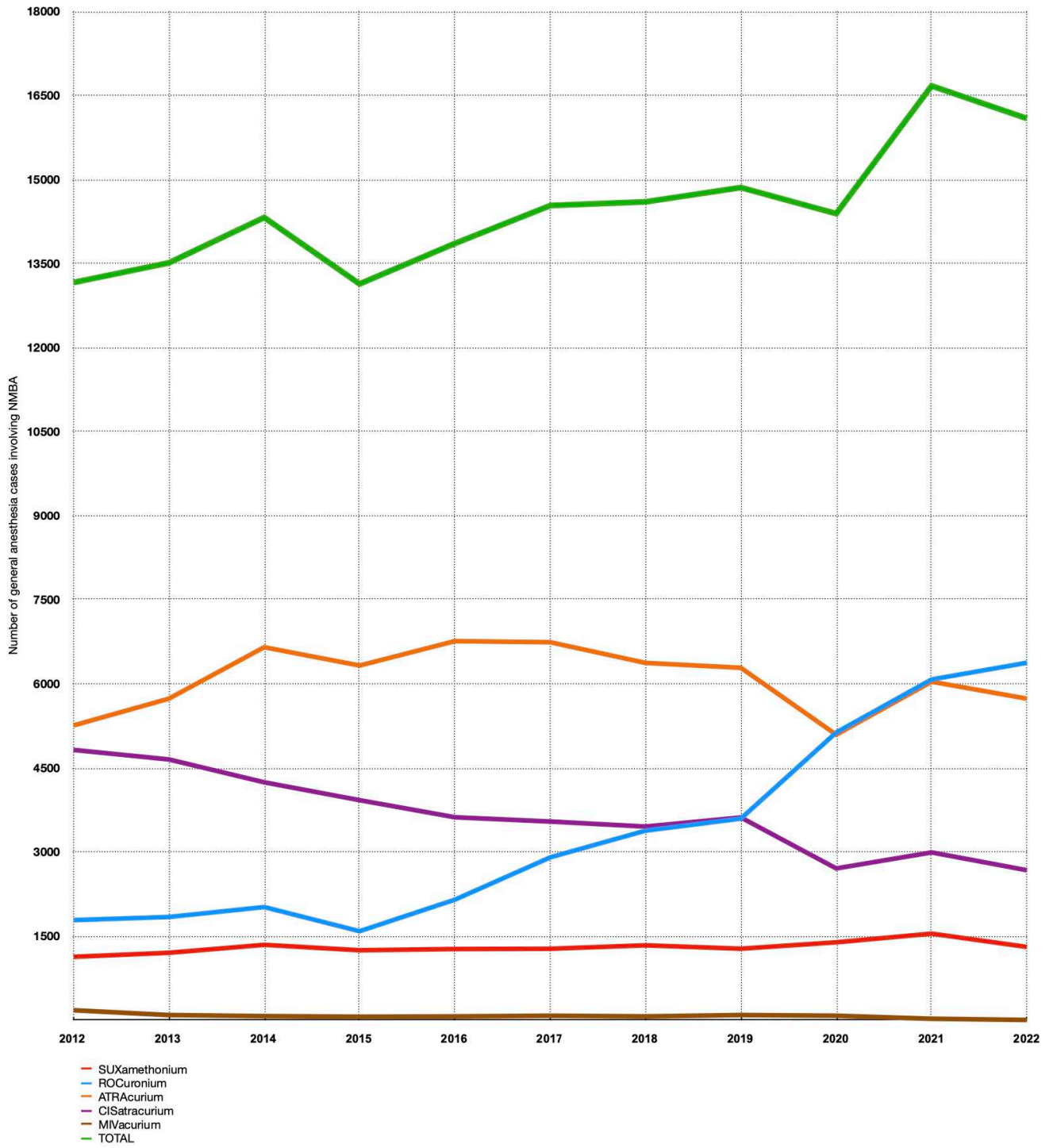


Figure S1 Trends in the use of NMBA by year at Lille University Hospital from 2012 to 2022. NMBA: neuromuscular blocking agent.

AUTEUR : Nom : LEDESVE d'HEUDIÈRES **Prénom :** Pierre

Date de Soutenance : 10 janvier 2025

Titre de la Thèse : Comparaison de la morbi-mortalité induite après choc anaphylactique selon le curare utilisé : étude rétrospective observationnelle sur 11 ans au CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Anesthésie

DES + FST ou option : Anesthésie, Réanimation et Médecine périopératoire

Mots-clés : adrénaline, morbidité, curares, anaphylaxie périopératoire, hypersensibilité périopératoire, suxaméthonium, rocuronium

Contexte : L'anaphylaxie périopératoire liée au curare concernerait chaque année 5,3 patients pour 100000 patients exposés, l'issue étant parfois fatale. En outre, les données des principales études portent sur des registres déclaratifs et la morbidité de ces patients n'a presque jamais été étudiée. Notre étude rétrospective monocentrique vise à comparer la morbi-mortalité de ces patients en fonction du curare utilisé et décrire leur prise en charge.

Matériel et Méthodes : Tous les dossiers des patients majeurs ayant eu une anesthésie générale avec curarisation et utilisation d'adrénaline entre 2012 et 2022 au CHU de Lille ont été sélectionnés. Les données ont été collectées depuis l'entrepôt de données électronique de notre établissement puis par une revue individuelle des dossiers retenus, après approbation d'un comité d'éthique. Les patients inclus avaient présenté un choc anaphylactique de grade 3 ou 4 selon la classification de Ring et Messmer, prouvé ou fortement suspecté. Les patients présentant des facteurs confondants étaient systématiquement exclus.

Résultats : Parmi les 155237 anesthésies générales avec curarisation, 89 patients ont présenté un choc anaphylactique de grade 3 ou 4 avéré ou fortement suspecté. L'incidence globale de l'anaphylaxie liée au curare était plus élevée que celle rapportée dans la littérature. Le suxaméthonium était associé à statistiquement plus de séquelles comparativement aux autres curares (OR, 1.88; 95% IC, 1.02–3.46). Dix-huit patients ont présenté au moins une séquelle, telle une insuffisance rénale (n=10), une complication cardiovasculaire (n=7) ou d'ordre neurologique (n=4).

Conclusion : Notre étude a mis en évidence une sous-estimation importante de l'incidence de l'anaphylaxie périopératoire liée aux curares et de leur signalement au centre régional de pharmacovigilance. La description et la comparaison de la morbi-mortalité exclusivement liées à cette classe pharmacologique sont inédites, mais le spectre des séquelles observées semble similaire aux chocs anaphylactiques toutes causes confondues. L'augmentation de la morbi-mortalité associée au suxaméthonium nécessite des investigations supplémentaires pour confirmer ces résultats et ainsi améliorer les stratégies de prise en charge périopératoire.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Grégoire ANDRIEU
Madame le Docteur Cécile RIVOAL-PRUVOST

Directeur : Monsieur le Docteur Damien ROUSSELEAU