

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2025

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Incidence, indications et effets secondaires de l'utilisation
d'adrénaline au bloc opératoire, une étude rétrospective sur 11
ans (2012 – 2023)**

Présentée et soutenue publiquement le 15 avril 2025
à 16 :00 au Pôle Recherche

Par Lucas CHENEAU

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Asseseurs :

Madame la Professeure Delphine HUET-GARRIGUE

Monsieur le Docteur Alexandre BOURGEOIS

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Damien ROUSSELEAU

Avertissement

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

Sigles

ASA Score	<i>American Society of Anesthesiologists score</i>
AUC	<i>Area under curve</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CNIL	Commission Nationale de l'informatique et des libertés
CI	Confident Interval
ENT Surgery	Ear Nose and throat surgery
ERC	<i>European Resuscitation Council</i>
ESA	<i>European Society of Anesthesiology</i>
ESTES	<i>European Society of Trauma and Emergency Surgery</i>
ESTES	<i>European Society of Trauma and Emergency Surgery</i>
ECLS	Extracorporeal life support
ECMO	ExtraCorporeal Membrane Oxygenation
INSEE	Institut National de la Statistique et Etudes Economiques
INclude	<i>INtegration Center of the Lille University hospital for Data Exploration</i>
ROC	<i>International Classification of Diseases, 10th revision (voir CIM10)</i>
IO	Intra-osseux
IV	Intraveineux
MOP	Multi-organ procurement
MINS	<i>Myocardial injury after non-cardiac surgery</i>
OR	Odd Ratio
PRS	<i>Post Reperfusion Syndrom</i>

PAM	Pression Artérielle Moyenne
RACS	Retour a une circulation cardiaque spontanée
SFAR	Société Française d'Anesthésie Réanimation
STROBE	<i>STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology</i>
PAS	Pression Artérielle Systolique
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
IVSE	Intraveineuse a la seringue électrique
EtCO2	<i>end-tidal CO2</i>
COPD	<i>Chronique Obstructive Pulmonary Disease</i>
ECG	Electrocardiogramme

Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements	3
Sigles.....	3
Sommaire	5
Préambule.....	7
Introduction.....	8
1 Introduction générale.....	8
2 Pharmacologie.....	9
2.1 Histoire de l'adrénaline.....	9
2.2 Généralités.....	11
2.3 Pharmacocinétique.....	13
2.4 Pharmacodynamie.....	15
3 Indications de l'administration d'adrénaline.....	17
3.1 Arrêt Cardiaque	17
3.2 Anaphylaxie	21
3.3 Hypotension réfractaire & État de choc	23
3.3.1 État de choc distributif	24
3.3.2 État de choc hypovolémique	26
3.3.3 État de choc cardiogénique.....	27
4 Incidence de l'utilisation d'adrénaline	27
5 Effets secondaires de l'utilisation d'adrénaline.....	28
5.1 Hypertension Artérielle.....	29
5.2 Troubles du Rythme	29
5.3 Syndrome de Takotsubo	30
5.4 Lésions myocardiques après une chirurgie non cardiaque (MINS).....	31
6 Objectifs	33

Article en Anglais	34
Incidence, indications, and adverse effects of epinephrine administration in operating room: an 11-Year retrospective study (2012–2023).....	35
1 Introduction	36
2 Material and methods	37
2.1 Data Management and ethical approvals	37
2.2 Participants	37
2.3 Data Collection	38
2.4 Statistical analysis	39
3 Results	40
3.1 Participants	40
3.2 Descriptive Data	41
3.3 Mortality	43
3.4 Adverse side effects	45
4 Discussion.....	47
Conclusion en Français	52
Listes des Tables	53
Liste des figures.....	54
Références	55
Appendix.....	61

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'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 Introduction générale

L'adrénaline est un médicament de l'urgence, utilisé dans 3 grandes indications : l'arrêt cardio-respiratoire, l'anaphylaxie ainsi que l'hypotension réfractaire [1].

Les posologies d'adrénaline, dans l'arrêt cardiaque reposent principalement sur des études animales. L'une des premières études, menée par Crile et Dolley en 1906, sur des modèles canins, a mis en évidence une restauration transitoire de la circulation après l'administration arbitraire d'un milligramme d'adrénaline dans la minute suivant un arrêt cardiocirculatoire induit artificiellement, comparativement aux animaux réanimés sans adrénaline [2]. Ces résultats suggéraient que l'adrénaline contribuait à la restauration de la pression artérielle, en complément du massage cardiaque externe et de l'oxygénation par ventilation artificielle. Ces résultats ont été corroborés dans la seconde moitié du XXe siècle, avec les études animales de Redding et Pearson, qui ont montré une augmentation significative de la pression de perfusion coronarienne, élément clé pour restaurer une circulation cardiaque spontanée (RACS), à la suite d'administration d'adrénaline [3,4].

Leurs méthodes expérimentales ont été intégrées presque à l'identique dans la première édition des recommandations concernant la réanimation cardiopulmonaire, publiées dans le JAMA en 1974, et ont été reconduites sans modifications majeures, dans les mises à jour successives, jusqu'à nos jours [5].

Certaines études, notamment celle de Gueugniaud *et al.* (1998), se sont intéressées à l'impact de plus hautes posologies d'adrénaline dans ce cadre nosologique. Les hautes doses d'adrénaline (5 mg) comparativement à la dose usuelle de 1 mg, n'augmentaient ainsi pas la survie à long terme, chez des patients ayant présenté un arrêt cardiaque en extrahospitalier [6].

La dose d'adrénaline déterminée par Crile et Dolley il y a plus d'un siècle a donc été adoptée sans ajustement, établissant l'injection intraveineuse de 1 mg comme référence pour la réanimation des patients adultes en arrêt cardiaque, quelle qu'en soit la cause.

Dans l'ensemble des indications, les études ancillaires n'incluaient pas de patients opérés d'une intervention sous anesthésie générale. Les protocoles d'administration des sociétés savantes (ERC, ESA-ESTES, SFAR) se sont donc basés sur les posologies administrées en extrahospitalier ou intra-hospitalier, en dehors du bloc opératoire. [7–9]

2 Pharmacologie

2.1 Histoire de l'adrénaline

Les premières observations concernant la glande surrénale remontent à l'antiquité. Cependant, l'identification de la molécule d'adrénaline et de ses effets, est plus récente ; et remonte au milieu du XIXe siècle. En 1856, le français Vulpian découvre, par le biais de deux réactions colorimétriques, la présence d'une molécule, uniquement dans les veines surrénaliennes de mammifères et d'oiseaux.

Plus tard, en 1894, Oliver et Schäfer démontrent que l'extrait de médullosurrénale augmente la pression artérielle chez un modèle canin, suggérant la présence d'une substance active.

Au début du XXe siècle, Uenaka, un technicien de laboratoire, travaillant aux États-Unis dans l'équipe du biochimiste Takamine, réussit à isoler et purifier l'adrénaline sous forme cristalline, ce qui marque la découverte officielle de l'hormone. Il dépose un brevet pour son extraction [10].

En 1904, Stolz, un chimiste allemand, réalise la première synthèse chimique de l'adrénaline [11].

En 1906, Henry Dale, un pharmacologue britannique, entreprend des recherches pionnières sur l'adrénaline et ses effets sur le système nerveux. Il réalisa des expériences sur des préparations d'organes isolés et des animaux afin d'observer les réactions physiologiques à l'injection d'adrénaline. Il démontra que l'adrénaline produisait des effets différents selon les tissus cibles et leur innervation [12] :

- Une augmentation de la pression artérielle en stimulant les vaisseaux sanguins,
- Une accélération du rythme cardiaque,
- Une dilatation des bronches,
- Une inhibition ou stimulation des muscles lisses, selon le type d'organe et son innervation.

Dale remarqua également que certaines réponses étaient médiées par des récepteurs spécifiques, qui réagissaient différemment selon les doses et les conditions expérimentales. Cela ouvrit la voie à l'hypothèse de l'existence de sous-types de récepteurs sensibles à l'adrénaline. Ces travaux ont été poursuivis par Ahlquist un pharmacologue américain, qui, en 1948, distingue les récepteurs α et β -adrénergiques. Il décrit ainsi le récepteur α , principalement impliqué dans les fonctions excitatrices, tout en jouant un rôle inhibiteur au niveau de l'intestin. Le récepteur β , quant à lui, est majoritairement associé aux fonctions inhibitrices, tout en exerçant une fonction excitatrice essentielle sur le myocarde [13].

2.2 Généralités

L'adrénaline est une des hormones du système nerveux autonome, système inconscient, permettant la régulation de l'équilibre homéostatique du fonctionnement de nombreux organes du corps humain. Ce dernier est composé de deux entités principales, le système parasympathique et le système orthosympathique, agissant de façon opposée (**Figure 1**).

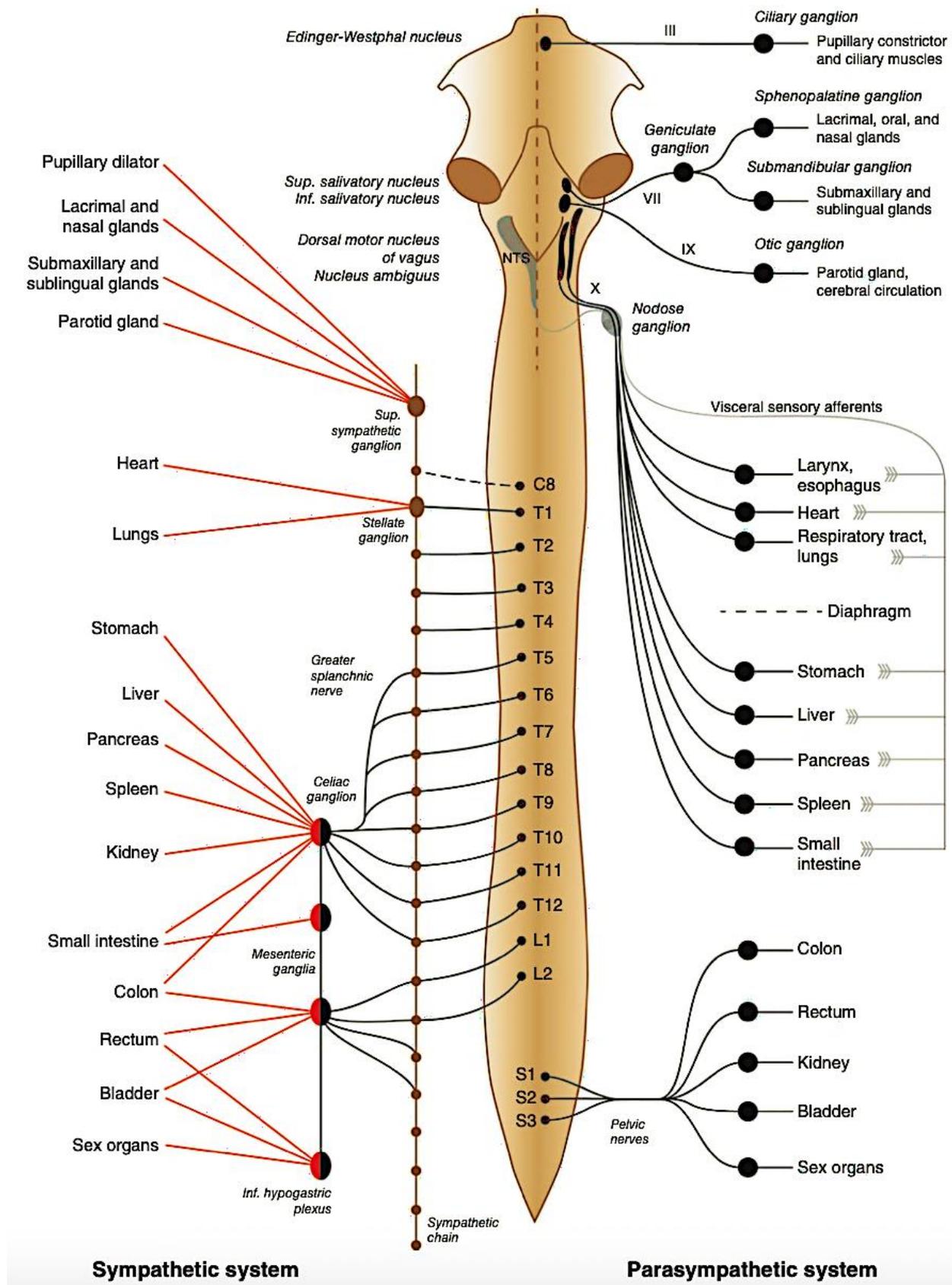


Figure 1. Distribution du système nerveux autonome (d'après [14])

2.3 Pharmacocinétique

L'adrénaline est synthétisée de façon endogène par la portion médullaire de la glande surrénale (**Figure 2**). Elle est ainsi relarguée dans la circulation sanguine lors d'une activation orthosympathique, médiée par un neurotransmetteur : la noradrénaline.

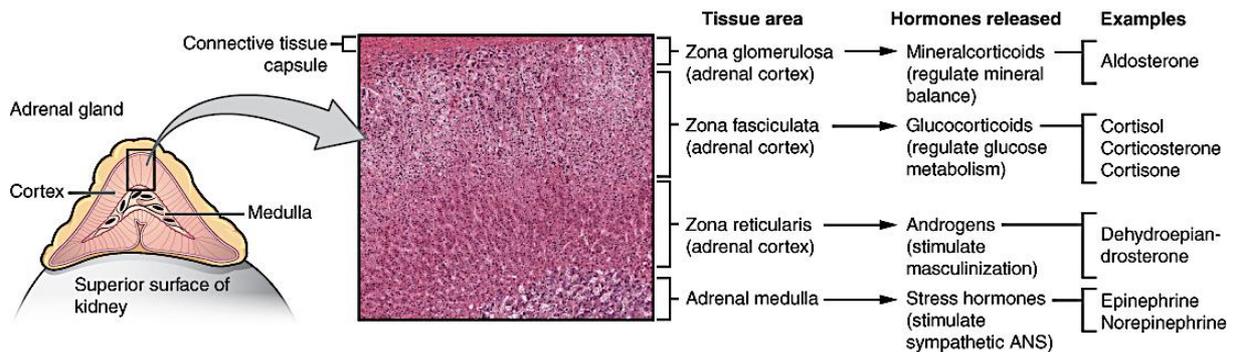


Figure 2. Anatomie de la glande surrénale (d'après [15])

Cette libération très rapide, permet à l'organisme de réagir instantanément aux situations de stress, par opposition au système hormonal qui lui agit en quelques minutes à quelques heures.

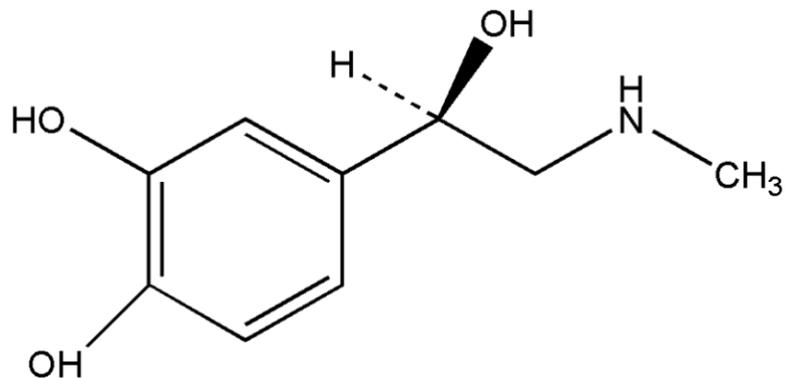


Figure 3. Structure chimique de l'adrénaline

L'adrénaline, du fait de sa fonction amine primaire commune aux principales catécholamines, n'est pas absorbée par la muqueuse intestinale et ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (**Figure 3**). Elle possède un volume de distribution similaire au volume plasmatique. Il s'agit également d'une molécule non liée aux protéines plasmatique, qui est métabolisée par la Monoamine oxydase (MAO) et la Catéchol-O-Méthyl-Transférase (COMT) circulantes, ou recaptée par des granules de stockage. Elle est par la suite éliminée par le rein. L'ensemble de ces caractéristiques métaboliques explique la durée d'action brève de cette molécule, de l'ordre de 2 à 10 minutes (**Figure 4**).

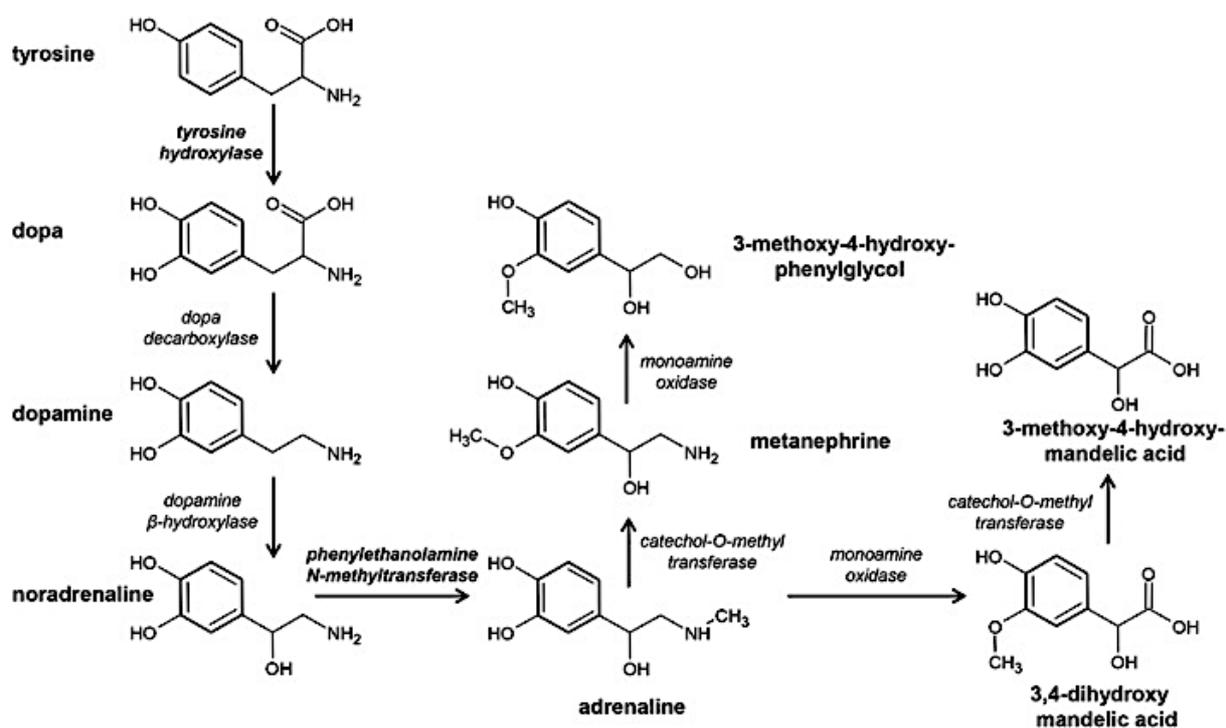


Figure 4. Métabolisme de l'adrénaline (d'après [16])

2.4 Pharmacodynamie

Les récepteurs catécholaminergiques comportent 2 types : α et β . Chaque classe de récepteurs se subdivise en sous-groupes : α_1 , α_2 , β_1 , β_2 et β_3 , ces derniers n'ont aucune implication en thérapeutique (**Table 1**). La localisation des différents récepteurs catécholaminergiques s'effectue comme suit :

- *Récepteurs α_1* : cellules musculaires lisses/vaisseaux périphériques
- *Récepteurs α_2* : système nerveux central, pancréas
- *Récepteurs β_1* : coeur, rein
- *Récepteurs β_2* : cellules musculaires lisses/vaisseaux périphériques, bronches, foie
- *Récepteurs β_3* : tissu adipeux

Toute molécule agoniste β exerce à la fois un effet sur les récepteurs β_1 et β_2 et c'est le rapport d'activité entre les 2 sous-groupes qui détermine son action globale [14].

L'adrénaline possède une activité β_2 prédominante a faible dose puis, avec l'augmentation des posologies, β_1 et enfin α_1 , a forte posologie (dès 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) [15].

A forte dose, elle possède une affinité pour les récepteurs α_1 inférieure à la noradrénaline, qui reste donc la molécule de choix en cas de situation avec une vasoplégie prédominante (par exemple, le choc septique).

	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Cœur	Inotrope + Chronotrope +		Inotrope + Chronotrope + + Dromotrope + + Bathmotrope +	Inotrope + Chronotrope +
Vaisseaux	Vasoconstriction			Vasodilatation
Bronche	Bronchoconstriction			Bronchodilatation
Tube Digestif	Diminution du péristaltisme et des sécrétions	Diminution de l'insulinosécrétion		
Utérus	Contraction			Relaxation
Œil	Mydriase			
SNC		Chute du tonus sympathique Analgésie médullaire Sédation		
Autres		Diminution de la libération de noradrénaline		Augmentation de la glycogénolyse Diminution de la sécrétion mastocytaire

Tableau 1. Effets de la stimulation des principaux récepteurs catécholaminergique

3 Indications de l'administration d'adrénaline

3.1 Arrêt Cardiaque

L'arrêt cardiaque est une situation dans laquelle survient un arrêt soudain des battements du cœur, via différents mécanismes (asystolie, fibrillation ventriculaire, dissociation électromécanique, désamorçage cardiaque par collapsus), interrompant la circulation sanguine.

L'adrénaline est utilisée dans la réanimation cardio pulmonaire de l'arrêt cardiaque, principalement pour son action sur les récepteurs vasculaires α_1 . Elle permet une augmentation de la pression artérielle aortique diastolique, majorant ainsi la pression de perfusion coronarienne, déterminant essentiel au retour à une circulation spontanée [16]. En cas de rythme non choquable, l'adrénaline par son effet α_1 et β_1 , participe à la conversion en rythme choquable, permettant la défibrillation et ainsi le retour à une circulation spontanée. Chez l'animal, l'adrénaline permet une réduction de la durée d'hypoperfusion cérébrale [17].

En dépit de son efficacité à court terme, son impact sur la survie à long terme sans séquelles (notamment cardiaques et neurologiques) reste débattu. L'utilisation de hautes doses cumulatives d'adrénaline est ainsi corrélée à l'apparition de dysfonction myocardique post-réanimation, entrant dans le cadre du syndrome post-réanimation [18]. L'adrénaline du fait de son action pro-arythmogène, augmente également le risque de second arrêt cardiaque sur rythme choquable.

L'étude de Gueugniaud *et al.* (1998) comparant hautes doses (5 mg) et dose standard (1 mg), chez des patients ayant présenté un arrêt cardiaque en préhospitalier, avait retrouvé un taux de RACS significativement plus important dans le groupe de 5 mg, ainsi qu'un nombre plus élevé de patients survivant à l'admission (26.5 % contre 23.6 %, $p = 0.05$). Aucune différence significative n'avait été observée concernant la survie jusqu'à la sortie de l'hôpital ni sur l'état neurologique des patients survivants [6]. PARAMEDICS2 (2018), un essai britannique contrôlé randomisé, en double aveugle, portant sur plus de 8000 patients ayant présenté un arrêt cardiaque extrahospitalier, avait comparé protocole standard (adrénaline 1 mg toutes les 3 à 5 minutes) et administration de placebo (Sérum Salé Isotonique à 0.9%). Il avait été retrouvé un taux de RACS et de survie à 30 jours significativement plus élevé dans le groupe adrénaline. Il n'y avait cependant pas de différence significative dans le taux de survie avec un bon état neurologique à la sortie de l'hôpital (2.2 % avec adrénaline vs 1.9 % avec placebo ; OR = 1.18 ; IC 95 % [0.86-1.61]). En revanche, une atteinte neurologique sévère (score de 4 ou 5 sur l'échelle de Rankin modifiée) était plus fréquente chez les survivants du groupe adrénaline (31.0 % vs 17.8 %) [19].

Cela pourrait s'expliquer en partie par une diminution du débit sanguin microvasculaire cérébral consécutif à l'administration d'adrénaline, entraînant donc une ischémie cérébrale et participant à la détérioration du pronostic neurologique des patients [20].

Ces données suggèrent l'importance des autres mesures de réanimation, susceptibles d'améliorer le pronostic neurologique, telles que le massage cardiaque externe et la défibrillation. L'étude rétrospective menée par Guy *et al.* (2020) avait exploré la relation entre la durée de l'intervalle de no-flow (temps écoulé entre l'arrêt cardiaque et le début de la réanimation cardiopulmonaire) et le pronostic neurologique à la sortie d'hospitalisation.

Portant sur plus de 7000 patients ayant subi un arrêt cardiaque extrahospitalier, elle avait mis en évidence une association inverse entre la durée du no-flow et l'issue neurologique favorable (risque relatif ajusté : 0.87 ; IC 95 % : 0.85-0.90). Chaque minute supplémentaire de no-flow entraînait une diminution de 13 % de la probabilité d'un pronostic neurologique favorable (IC 95 % : 10-15 %) [21].

Une étude de cohorte rétrospective japonaise, publiée en 2019 dans le Lancet, portant sur 28 019 patients, s'était intéressée au pronostic neurologique ainsi qu'à la survie à 30 jours, chez des sujets ayant présenté un arrêt cardiaque extrahospitalier. Celle-ci avait retrouvé un plus haut taux de survie et de pronostic neurologique favorable à 30 jours (défini comme un score de performance cérébrale de 1 (bon fonctionnement cérébral) ou 2 (handicap cérébral modéré)) chez les patients ayant reçu une défibrillation par défibrillateur semi-automatique accessible dans l'espace public, en comparaison aux patients n'en ayant pas bénéficié (37.7 % vs 22.6 %, $p < 0.0001$ pour le pronostic neurologique et 44.0 % vs 31.8 %, $p < 0.0001$ pour la survie) [22].

Les recommandations européennes ERC, reprises par la SFAR [8] (**Figure 5**) préconisent ainsi l'administration de 1 mg d'adrénaline Intraveineux (IV) ou Intra-osseux (IO) dès le début de la RCP en cas de rythme non choquable, ou après le 3^{ème} choc électrique externe pour les patients en arrêt cardio-respiratoire sur rythme choquable, puis toutes les 3 à 5 minutes [7].

L'arrêt cardiaque survenant au bloc opératoire est un évènement rare, avec une incidence estimée de 6 à 35 cas pour 10 000 interventions [23,24]. Cet évènement est grevé d'une mortalité significative. Une étude a rapporté une mortalité à 30 jours d'environ 72 % et un taux de sortie à 30 jours de seulement 19 % chez les patients chirurgicaux ayant nécessité une réanimation cardio-pulmonaire [25].

Les posologies sont comparables à celles recommandées pour l'arrêt cardiaque extrahospitalier, à l'exception d'une complication spécifique à l'anesthésie : l'intoxication aux anesthésiques locaux. Dans cette situation, la posologie d'adrénaline est diminuée à 50-100 µg par administration, afin de ne pas aggraver le bloc intracardiaque induit par le surdosage en anesthésiques locaux.

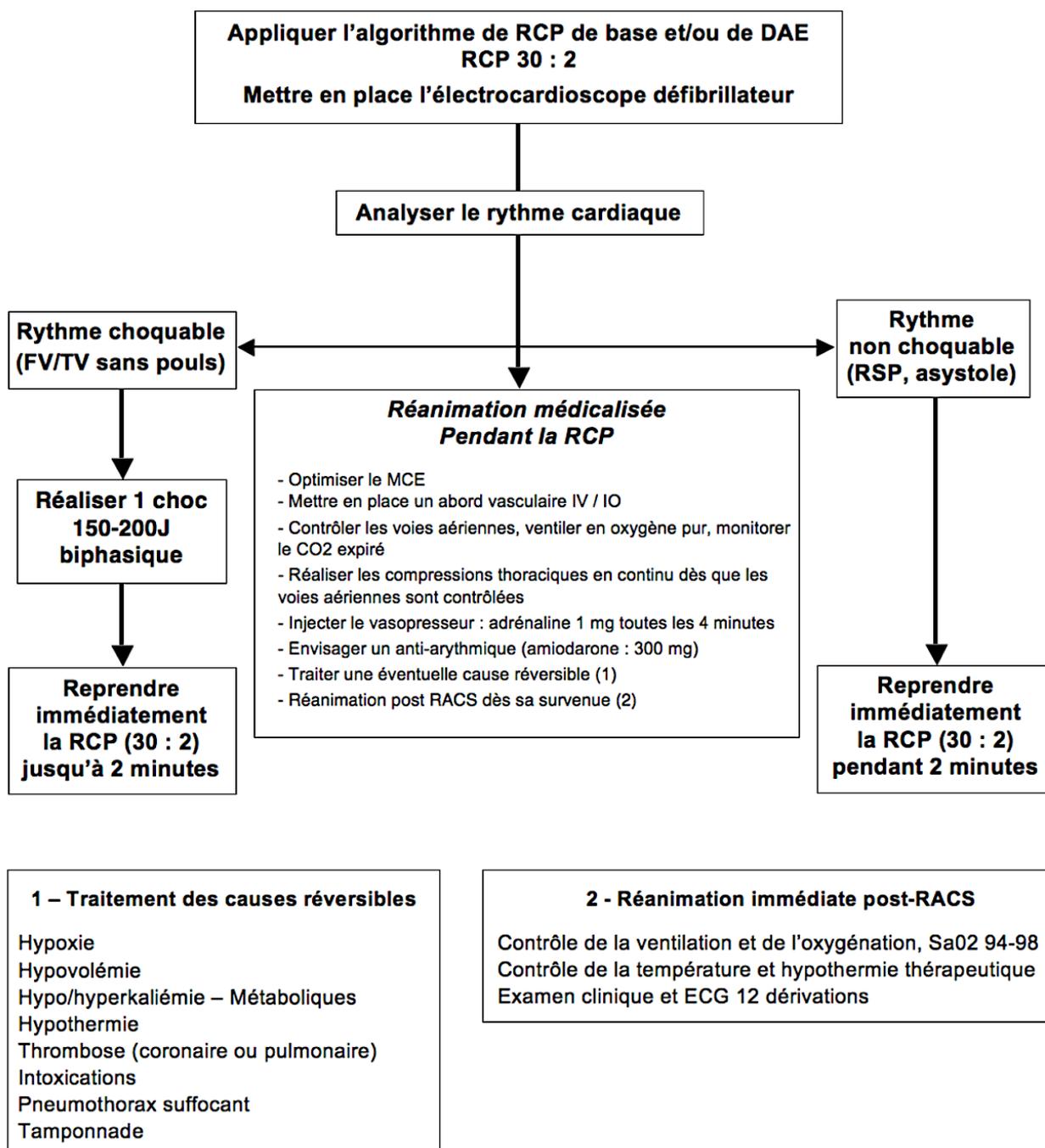


Figure 5. Algorithme SFAR de la prise en charge de l'arrêt cardiaque en périopératoire (d'après [8])

3.2 Anaphylaxie

L'anaphylaxie est une réponse immunitaire spécifique aboutissant à une vasodilatation et à une constriction des cellules musculaires lisses, pouvant entraîner le décès dans sa forme la plus sévère : le choc anaphylactique. Le tableau clinique se caractérise par une défaillance multiviscérale, associant un choc distributif marqué par une vasoplégie généralisée et une augmentation de la perméabilité capillaire.

L'adrénaline réverse la vasodilatation induite par ses effets sur les récepteurs α_1 , ce qui diminue l'hypotension induite ainsi que l'érythème, l'urticaire et l'angioœdème [26].

Par ses effets sur les récepteurs β_1 et β_2 , elle permet de lever la bronchoconstriction induite, augmenter le débit cardiaque et diminuer la sécrétion de médiateurs par les mastocytes et les polynucléaires basophiles en activant l'adénosine monophosphate cyclique cellulaire [27]. La plupart des recommandations sont fondées sur l'observation clinique, l'application de la physiopathologie ainsi que sur des modèles animaux. Les concentrations tissulaires et plasmatiques requises pour amender une anaphylaxie n'ont pas encore été définie chez l'humain [28].

Cependant, en raison de la rapidité de survenue, du caractère souvent inattendu et de la réponse rapide au traitement, il existe peu d'essais cliniques contrôlés randomisés dans ce domaine [29].

En France, les posologies d'adrénaline recommandées par la SFAR en 2025 se basent sur la classification de Ring et Messmer modifiée (**Table 2**).

Grades	Sévérité	Symptômes
Grade I <i>(non anaphylactique)</i>	Atteinte d'un seul système organique	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans œdème angioneurotique
Grade II	Atteinte de plus d'un système organique sans mise en jeu du pronostic vital	Signes cutanéomuqueux, tachycardie inhabituelle, hyperréactivité bronchique (bronchospasme, toux, dyspnée), symptômes digestifs
Grade III	Atteinte de plus d'un système organique avec mise en jeu du pronostic vital	Collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme
Grade IV	Arrêt cardio-respiratoire	Arrêt cardio-respiratoire
Grade V	Décès	Décès par échec de la réanimation cardiopulmonaire

Tableau 2. Classification de Ring et Messmer modifiée (selon [30])

La SFAR recommande ainsi [31] :

- Grade II : adrénaline en titration de 10-20 µg toutes les 2 min
- Grade III : adrénaline en titration de 100-200 µg toutes les 2 min
- Grade IV : adrénaline 1 mg toutes les 3 à 5 min
 - *Si instabilité hémodynamique persistante après 3 bolus* : débiter l'adrénaline IVSE à 0.05 – 0.1 µg/kg/min
 - *Chez les patients sous Bêta-Bloquants* : envisager Glucagon 1-2 mg IVL
 - *En cas de bronchospasme isolé* (notamment sans chute tensionnelle) :
Aérosols de Salbutamol en première intention (voir IVSE)

L'évaluation de la gravité peut être difficile chez un patient sous anesthésie générale. Cette difficulté réside en partie de la variabilité des manifestations cliniques et de la nécessité de distinguer ces réactions d'autres causes de défaillances respiratoires et hémodynamiques (ex. hypotension induite par les agents hypnotiques).

La chute tensionnelle peut être appréciée par l'EtCO₂ (marqueur corrélé aux variations rapides du débit cardiaque en périopératoire) qui, en dessous 25 mmHg, présente une bonne sensibilité et spécificité pour distinguer une chute tensionnelle liée à l'induction anesthésique, d'une anaphylaxie [32]. Le bronchospasme peut être révélé par une modification des courbes du respirateur (augmentation des pressions de crêtes, modifications de la pente de la courbe d'EtCO₂, augmentation des volumes trappés ect).

Hopkins *et al.* (2019) ont proposé un score clinique de probabilité clinique d'anaphylaxie périopératoire, basé sur une revue de la littérature identifiant les manifestations cliniques les plus fréquemment associées aux réactions d'hypersensibilité immédiates en anesthésie. Grâce à une méthode de Delphi, des experts ont évalué, classé et pondéré ces manifestations, permettant ainsi l'élaboration d'un score qui fut par la suite validé rétrospectivement sur des cas avérés [33].

3.3 Hypotension réfractaire & État de choc

Le terme de choc désigne une défaillance circulatoire menaçant le pronostic vital, causée par un déséquilibre entre l'apport et la demande en oxygène au niveau cellulaire. On distingue ainsi quatre grands types de choc :

- Le choc hypovolémique : caractérisé par une réduction du volume intravasculaire et une diminution subséquente de la précharge ventriculaire, par différents mécanismes (hémorragie, déshydratation, troisième secteur)

- Le choc distributif, dans lequel s'observe une diminution des capacités d'extraction tissulaire liée à une redistribution inhomogène des débits sanguins régionaux, associée à une vasoplégie (anaphylaxie, sepsis, ischémie-reperfusion)
- Le choc cardiogénique, caractérisé par une hypoperfusion des organes secondaire à une altération du débit cardiaque (infarctus du myocarde, myocardite, arythmie, valvulopathie)
- Le choc obstructif, étant la conséquence d'un obstacle au remplissage ou à l'éjection cardiaque (embolie pulmonaire, tamponnade).

Il peut cependant, au cours d'une même situation clinique, co-exister plusieurs de ces types de choc. Les catécholamines, dont l'adrénaline, occupent une place importante dans certaines de ces situations, afin de rétablir l'équilibre entre apport et besoins en oxygène des tissus.

3.3.1 État de choc distributif

3.3.1.1 Choc Septique

Le sepsis est une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital, causée par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Le choc septique est un sous-groupe de sepsis dans lequel les anomalies circulatoires, cellulaires et métaboliques sont associées à un risque de mortalité plus élevé que la sepsis seul. Les critères cliniques représentant cette définition étaient la nécessité d'une thérapie vasopressive pour maintenir une PAM \geq 65 mm Hg et un taux de lactate sérique $>$ 2 mmol/L persistant après une expansion volémique adaptée [34].

La noradrénaline est ainsi l'amine vasoactive de première intention dans le choc septique, recommandée par la Survival Sepsis Campaign (2021), du fait d'un profil d'efficacité et de sécurité bien évalué [35].

L'adrénaline est indiquée en seconde intention, en cas d'indisponibilité de la noradrénaline, ou en cas d'hypotension réfractaire chez un patient sous adrénaline et vasopressine. Malgré son effet à fortes doses sur l'élévation de la pression artérielle moyenne et du débit cardiaque, l'adrénaline présente de nombreux effets secondaires dans le contexte du choc septique. Elle a ainsi un effet délétère sur la circulation splanchnique [36]. Elle augmente le taux de lactates circulants, marqueur permettant de guider la réanimation du choc, en stimulant via ses récepteurs β_2 le muscle squelettique. Elle est également pro-arythmogène, dans un cadre nosologique pourvoyeur de dysfonctions myocardiques.

Un essai contrôlé randomisé a montré son absence de différence en comparaison avec la noradrénaline en termes de mortalité à 3 mois ainsi que de jours sans vasopresseurs, mais avec un profil de sécurité inférieur [37].

3.3.1.2 *Post-reperfusion syndrome*

Dans le cadre de la transplantation hépatique, il survient dans 10 à 30% un syndrome post-reperfusion (PRS) se manifestant par un état de choc distributif, par le biais d'un phénomène d'ischémie-reperfusion, entraînant la libération massive de cytokines et médiateurs pro inflammatoires, associés à une dysfonction endothéliale [38]. Cliniquement survient donc une chute tensionnelle brutale, plus ou moins associée à une bradycardie ainsi qu'une acidose métabolique du fait de l'hypoxie tissulaire. Une étude prospective randomisée a montré qu'une dose préventive d'adrénaline de 10 μg en IVD, avant les déclampages vasculaires, réduisait l'incidence de PRS de 30% [39].

3.3.2 État de choc hypovolémique

Le choc hémorragique représente la plus fréquente étiologie de choc hypovolémique. Dans ce cadre nosologique, la réanimation est centrée sur quatre grands principes (gestion de la coagulopathie, de l'hypothermie, de l'acidose et de l'hypocalcémie), afin de contrôler le saignement. Les substances vasopressives dans ce contexte n'occupent qu'une place annexe.

En effet, des études animales, puis humaines, notamment celle de Bickell *et al.* (1994), suggéraient le bénéfice d'une stratégie d'hypotension dite « permissive » (PAS < 90 mmHg), en terme de réduction des saignements et de mortalité [40]. Une méta-analyse conduite par Tran *et al.* (2018), regroupant 5 essais contrôlés randomisés soit 1 158 patients. Les objectifs de pression artérielle variaient entre une PAS de 50 à 70 mmHg ou une PAM \geq 50 mmHg pour le groupe expérimental, contre une PAS de 65 à 100 mmHg ou une PAM \geq 65 mmHg dans le groupe contrôle. Il avait été retrouvé une diminution de la perte sanguine, de la quantité de produits sanguins transfusés ainsi qu'un bénéfice en termes de survie pendant l'hospitalisation et à 30 jours après le traumatisme.

Cependant, la majorité des essais présentaient une faible validité interne (non significativité par manque de puissance, absence d'aveugle) [41].

La SFAR recommande ainsi de tolérer, en dehors des patients traumatisés crâniens grave (Coma Glasgow Score \leq 8), un certain degré d'hypotension avec comme objectif une PAS entre 80-90 mmHg (ou une PAM entre 60-65 mmHg), afin de minimiser le saignement. Elle recommande également un support vasopresseur par noradrénaline, en seconde intention, en cas de PAS < 80 mmHg persistante en dépit d'une expansion volémique bien conduite [42].

L'adrénaline n'a donc pas d'indication dans le choc hémorragique, en dehors de l'arrêt cardiorespiratoire dans un contexte de choc hémorragique dépassé, en compléments des mesures de contrôle de l'hémorragie.

3.3.3 État de choc cardiogénique

Dans le cadre du choc cardiogénique, la dobutamine demeure la catécholamine inotrope de référence, en association à la noradrénaline en cas d'hypotension artérielle concomitante. L'adrénaline est réservée en seconde intention [43]. L'étude OPTIMA conduite par Levy *et al* a montré que l'adrénaline, en comparaison à la noradrénaline, était associée à une fréquence plus élevée d'arythmies, de tachycardies, d'acidoses lactiques et de chocs cardiogéniques réfractaires [44]. De plus, en cas de choc cardiogénique post-arrêt cardiaque, en comparaison avec la noradrénaline, l'adrénaline était associée à un plus haut taux de mortalité intra-hospitalière toute cause confondue, mais aussi plus spécifiquement, à un plus haut taux de mortalité de cause cardiovasculaire [45].

4 Incidence de l'utilisation d'adrénaline

La littérature reste pauvre quand à l'incidence d'utilisation d'adrénaline, d'autant plus en peropératoire. Les données les plus solides proviennent principalement d'études sur l'anaphylaxie périopératoire, dont les résultats peuvent être extrapolés à l'incidence d'utilisation de l'adrénaline dans cette situation.

L'incidence de réaction anaphylactique périopératoire est estimée quant à elle entre 1/353 et 1/18 600 procédure anesthésique [46]. En France, une analyse croisée de plusieurs bases de données a permis d'estimer l'incidence de l'anaphylaxie allergique peropératoire à 100.6 [76.2 à 125.3] réactions pour un million d'anesthésies [47].

Cependant, une récente étude rétrospective chinoise, portant sur 447 cas d'anaphylaxie suspectés, ne retrouvait une administration d'adrénaline que dans 51.9% des cas [48].

5 Effets secondaires de l'utilisation d'adrénaline

L'adrénaline possède de nombreux effets indésirables, de gravité variable. Leur incidence n'a pas encore été évaluée, selon le résumé des caractéristiques du produit [1]. On retrouve ainsi :

- *Sur le plan cardiaque* : palpitations, tachycardie, cardiomyopathie de stress, arythmie cardiaque (tachycardie sinusale, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque), angor, infarctus du myocarde
- *Sur le plan vasculaire* : hypertension artérielle (avec risque d'hémorragie cérébrale), vasoconstriction cutanée, nécrose au site d'injection en cas d'extravasation
- *Sur le plan neurologique* : céphalées, tremblements, vertiges, syncopes
- *Sur le plan respiratoire* : dyspnée
- *Sur le plan gastro-intestinal* : nausées, vomissements
- *Sur le plan métabolique* : hyperglycémie, hypokaliémie, acidose métabolique avec Hyperlactatémie
- *Sur le plan psychiatrique* : anxiété, nervosité, hallucinations
- *Sur le plan ophtalmologique* : mydriase

Cependant, lors d'une anesthésie générale, plusieurs de ces effets, notamment neurologique et métabolique, ne sont pas observables ou récupérables du fait de l'état de conscience du patient.

5.1 Hypertension Artérielle

L'hypertension artérielle aiguë post-injection d'adrénaline entre dans le cadre d'une urgence hypertensive, si elle est associée à des lésions d'organes caractéristiques [49]. L'urgence hypertensive correspond à une situation où des valeurs de pression artérielle très élevées (souvent > 220/120 mmHg) sont associées à des lésions aiguës des organes cibles dues à l'hypertension (cœur, rétine, cerveau, rein, gros vaisseaux artériels, endothélium avec risque de microangiopathie thrombotique). Des cas ont été également décrits d'hémorragie cérébrale consécutivement à un pic hypertensif, survenue dans le cas d'administrations de doses massives par voie intraveineuse, inhalée ou intramusculaire d'adrénaline [50–52].

Cette situation nécessite une réduction immédiate de la pression artérielle afin de limiter l'extension ou de favoriser la régression des dommages aux organes cibles.

5.2 Troubles du Rythme

L'adrénaline peut provoquer des troubles du rythme cardiaque en agissant sur les récepteurs β_1 -adrénergiques cardiaques. Ses effets incluent :

- Tachycardie sinusale, due à l'effet chronotrope positif
- Fibrillation atriale
- Extrasystoles auriculaires et ventriculaires, fréquentes à fortes doses
- Fibrillations ventriculaires, risque accru en cas de cardiopathie sous-jacente
- Bradycardie réflexe, par réponse vagale compensatoire

Plusieurs études animales ont également démontré l'effet pro-arythmogène, notamment ventriculaire, de l'adrénaline, lors d'entretien anesthésique par agents halogénés. [53].

Chez l'humain, de rares cas ont été décrits, notamment sur la survenue de fibrillation atriale chez des patients sans antécédents cardiovasculaire ayant présenté un épisode anaphylactique, nécessitant l'administration d'adrénaline [54].

5.3 Syndrome de Takotsubo

Le syndrome de Takotsubo ou cardiomyopathie de stress est une cardiomyopathie caractérisée par une dysfonction ventriculaire aiguë et transitoire. Sa physiopathologie n'est pas encore élucidée mais une hypercathécolaminergie dans un contexte de stimulation sympathique importante pourrait en être à l'origine [55]. Il s'agit d'un des diagnostics différentiels de l'infarctus du myocarde, avec comme critères diagnostics principaux (*Critères InterTAK*) [56] :

- Une dysfonction ventriculaire gauche transitoire avec ballonnisation apicale ou troubles de la cinétique pariétale non systématisés à un territoire artériel
- Un facteur déclenchant émotionnel, physique ou combiné précédant
- Et/ou un facteur déclenchant neurologique (hémorragie sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire) ou neuro-hormonal (phéochromocytome)
- Des modifications électrocardiographique (sus ou sous ST, allongement du QTc, inversion des ondes T)
- Des marqueurs biologiques tels que : Troponine et CPK modérément augmentés, NT-Pro-BNP significativement augmentés
- Une possible atteinte coronarienne associée
- L'absence d'argument pour une myocardite
- Patiente classiquement de sexe féminin, en postménopause

Le pronostic est en général favorable avec une récupération ad integrum de la fonction myocardique dans les 1 à 3 semaines. Le taux de mortalité hospitalière varie de 1 à 5% des cas, lié principalement aux complications aiguës telles que l'insuffisance cardiaque, le choc cardiogénique ou les arythmies ventriculaires (fibrillation/tachycardie ventriculaire).

Une revue systématique a analysé 36 cas de syndrome de Takotsubo survenu après l'administration d'adrénaline. L'indication principale était l'anaphylaxie (n = 14, 34 %), suivie de l'administration peropératoire ou per-chirurgicale (n = 9, 21,9 %). La dose totale médiane d'adrénaline administrée était de 2,85 mg. Un seul patient était décédé de choc cardiogénique, le reste de la cohorte (97.5%) avait retrouvé une récupération ad integrum de sa fonction myocardique dans un délai de 14.73 +/- 18.47 jours [59].

5.4 Lésions myocardiques après une chirurgie non cardiaque (MINS)

Les lésions myocardiques après une chirurgie non cardiaque (MINS) sont un type d'atteinte myocardique définie par une augmentation des niveaux de troponine cardiaque par rapport à une valeur de base, au-dessus du 99^e percentile d'une population dite normale (sans seuil diagnostique précis dégagé), dans les 30 jours suivants une chirurgie non cardiaque [58].

Ces lésions sont fréquentes, de l'ordre de 8 à 24% selon les études. Elles sont dans 80% des cas asymptomatiques et traduisent un déséquilibre dans la balance énergétique du myocarde, aggravé par l'anesthésie et le stress chirurgical [59].

Les facteurs de gravités associés sont des valeurs élevées de troponine (Tn de 4^e génération > 30 ng/l ou Hs-Tn > 65 ng/mL) l'augmentation du taux de troponine entre deux dosages successifs, l'existence de symptômes cliniques ainsi que de signes électrocardiographiques (sus-décalages du segment ST, bloc de branche gauche de novo). Les MINS sont un facteur de risque indépendant de mortalité à 30 jours post-opératoire [60].

Elles sont également un facteur de risque de morbidité cardiovasculaire, notamment d'arrêt cardiaque (OR, 14.58; 95% CI, 5.75–37.02; $p < 0.001$), d'insuffisance cardiaque congestive (OR, 10.34; 95% CI, 7.99–13.37; $p < 0.001$) ainsi que d'AVC (OR, 4.66; 95% CI, 2.87–7.58; $p < 0.001$), dans les 30 jours suivants le bloc opératoire [59].

Certains auteurs préconisent de doser la troponine en préopératoire, à J1, J2 puis J3, chez les patients à risque. Cela concerne les patients de plus de 65 ans, avec des facteurs de risque cardiovasculaire tels qu'une hypertension artérielle, un diabète, une coronaropathie préexistante ou encore une insuffisance rénale chronique, et devant subir une intervention chirurgicale à risque cardiovasculaire élevé [61].

Les implications chez des patients avec des MINS authentifiés en postopératoire sont débattues à ce jour. Un seul essai contrôlé randomisé (MANAGE Trial) préconisait l'utilisation d'un anticoagulant oral, le DABIGATRAN à la dose de 110 mg 2 fois par jour, chez des patients à faible risque hémorragique afin de diminuer le risque de complications cardiovasculaires post opératoires. [62] D'autres auteurs ont démontré une diminution significative de la mortalité à 1 an après l'administration de statines dans cette catégorie de population à risque [63].

Il n'existe toutefois à l'heure actuelle aucune littérature sur la prévalence des MINS, chez des patients ayant reçu de l'adrénaline en peropératoire.

6 Objectifs

Les données exposées précédemment ont permis de mettre en évidence certaines carences de la littérature dans le contexte du périopératoire, notamment concernant les effets secondaires de l'adrénaline.

L'objectif principal de ce travail est donc de déterminer l'incidence de l'utilisation d'adrénaline, de ses indications ainsi que de ses effets secondaires lors de son administration au bloc opératoire.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact des doses administrées sur l'apparition d'effets secondaires, ainsi que de déterminer une dose seuil d'adrénaline, en fonction de l'indication, au-delà de laquelle la morbi-mortalité serait fortement impactée.

Article en Anglais

Incidence, indications, and adverse effects of epinephrine administration in operating room: an 11-Year retrospective study (2012–2023)

1 Introduction

Adrenaline is an emergency medication used in critical situations. Primary indications in the operating room include anaphylaxis, cardiac arrest, hypotension prevention during ischemia perfusion, bronchospasm, and, in some cases, refractory hypotension [1,38,39]. Adrenaline's adverse effects are dose dependent. However, currently recommended dosages are primarily based on animal studies [3,4].

During emergency situations, inappropriate use of adrenaline can lead to severe adverse effects, such as arterial hypertension, atrioventricular rhythm disorders, skin necrosis in case of extravasation, stress cardiomyopathy, or even acute coronary syndrome. Phase IV studies on this medication remain scarce due to its emergency context of use, and no Phase IV study investigating its perioperative use has been conducted so far.

Therefore, we developed this study to document the incidence, indications, and adverse effects associated with perioperative use of adrenaline. More specifically, we aimed to determine if there was a dose-effect relationship between the use of adrenaline and the occurrence of adverse side effects and whether a certain dose threshold was associated to long term pejorative prognostics.

2 Material and methods

2.1 Data Management and ethical approvals

This retrospective, single-center study analyzed data from patients who underwent general anesthesia at Lille University Hospital (France) between January 1, 2012, and December 31, 2023. Data were systematically collected from the anesthesia information system used in the OR (Diane, Bow Medical, France) and from the hospital's electronic medical record (SILLAGE, SIB, France). It was then stored in our data warehouse (INCLUDE project).

This project was approved by the French Data Protection Authority (CNIL) in 2019 (authorization no. 1754053) [64].

INCLUDE data warehouse ensures that Lille University Hospital researchers can process data end-to-end within a secure environment as required by with the General Data Protection Regulation (GDPR). The dataset created for this study was registered with Lille University Hospital's Data Protection Officers and the CNIL (reference: DEC24-172). All data have been anonymized. This article has been written in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines [65].

2.2 Participants

All adult patients over 18 years of age who underwent general anesthesia in the operating room were considered eligible. Patients who received non-IV adrenaline administration were excluded (aerosols, subcutaneous injections, irrigations) as well as those who received adrenaline in specific indications (Extra-Cardiac Life Support (ECLS), Multiorgan procurement (MOP)), or continuous intravenous syringe administration.

Patients who underwent cardiovascular or thoracic surgery were excluded due to specific use of adrenaline (postoperative ventricular dysfunction; refractory hypotension following ECLS), which is frequently administered as a continuous intravenous infusion.

2.3 Data Collection

Indications for adrenaline administration were collected manually, either extracted from patient records or from intraoperative reports. Cardiac arrest was defined by the need for closed-chest cardiopulmonary resuscitation (CPR) and/or the administration of external electric shock.

Anaphylaxis was suspected if patients scored 8 or higher on the Hypersensitivity Clinical Scoring System developed by Hopkins *et al.* to diagnose perioperative immediate hypersensitivity reactions [33] (**Appendix 1-2**). The severity of anaphylaxis was classified according to the Ring and Messner classification [30].

Shock classification was performed based on data extracted from the anesthesia software (vital signs, anesthetist's description of the event in the operating room). Hemorrhagic shock was defined by the need for massive blood transfusion (transfusion of at least 4 red blood cells units within 1 to 6 hours). Distributive shock was identified in specific contexts, such as septic shock or post-reperfusion syndrome in liver transplantation. Obstructive shock was diagnosed based on acute cor pulmonale or pericardial tamponade observed on echocardiography, as well as cases of cement embolism during orthopedic surgery or pneumothorax detected via pleuro-pulmonary echography. Cardiogenic shock was defined by echocardiographic evidence of cardiac dysfunction and/or biological markers of tissue hypoperfusion. Bronchospasm and aspiration were identified based on desaturation and anesthesiologist reports. Severe bradycardia was defined as an heart rate <40 bpm. Administration error was inferred from clinicians' comments.

Mortality data were collected by the INCLUDE laboratory through CHU and INSEE mortality data at 3 months, 6 months, and 1-year post surgery.

Patient characteristics (age, gender, Body Mass Index (BMI), American Society of Anesthesiologists Score (ASA Score), originating department, block type, cardiovascular and respiratory history, route of administration, total adrenaline dose administered) and adverse effects (hypertension, tachycardia, Myocardial Injury after Noncardiac Surgery (MINS)) were provided by the CHU data laboratory or extracted from the DIANE and SILLAGE softwares. Takotsubo syndrome was identified through CIM-10 coding [66].

The occurrence of adverse side events related to adrenaline administration was reported as follows. Hypertension was defined as an intraoperative blood pressure > 140 and/or 90 mmHg. Severe hypertension was defined as a blood pressure $> 180/110$ mmHg [67]. Tachycardia was defined as an intraoperative heart rate > 130 beats per minute. The presence of MINS was defined as a troponin level > 30 ng/mL measured within 30 days post-surgery [60].

2.4 Statistical analysis

Categorical variables are expressed as numbers (percentages). Continuous variables are expressed as means (standard deviation, SD) for normally distributed data, or as medians [range] otherwise. Normality of distribution was assessed using histograms and the Shapiro-Wilk test.

To determine the optimal threshold, the total dose of adrenaline administered in relation to 3-month mortality was assessed using the area under the curve (receiver operating characteristic, ROC), and the threshold value that maximized the Youden index was calculated. Sensitivity and specificity were also reported.

Associations between risk factors and the side effects were studied using Chi-square tests (or Fisher's exact tests when the expected cell frequency was <5) for categorical variables, and Mann-Whitney U or Student's t tests (depending on the normality of the distributions) for continuous variables.

A multivariate analysis was performed by including all factors with a p-value < 0.2 from univariate analysis, using a logistic regression model. Odds ratios (ORs) are presented as effect size measures, with their 95% confidence intervals (CIs).

Statistical testing was performed at the two-tailed α level of 0.05. Data were analyzed using the SAS software package, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3 Results

3.1 Participants

Among the 711 400 procedures performed under general anesthesia between 2012 and 2023, analysis of our data warehouse identified 1 022 procedures where patients received at least one injection of adrenaline. From this cohort, patients who received adrenaline via alternative administration routes were excluded (n = 304). Aerosol administration in Ear-Nose and Throat (ENT) surgeries was the main indication.

Fourteen patients also received adrenaline outside conventional indications (ECLS withdrawal, organ resuscitation for MOP). Additionally, 88 patients who received continuous intravenous adrenaline administration (without bolus) were excluded.

This method is typically reserved for narrow indications (refractory anaphylactic shock, advanced cardiogenic shock) associated with significant morbidity and mortality (**Figure 6**).

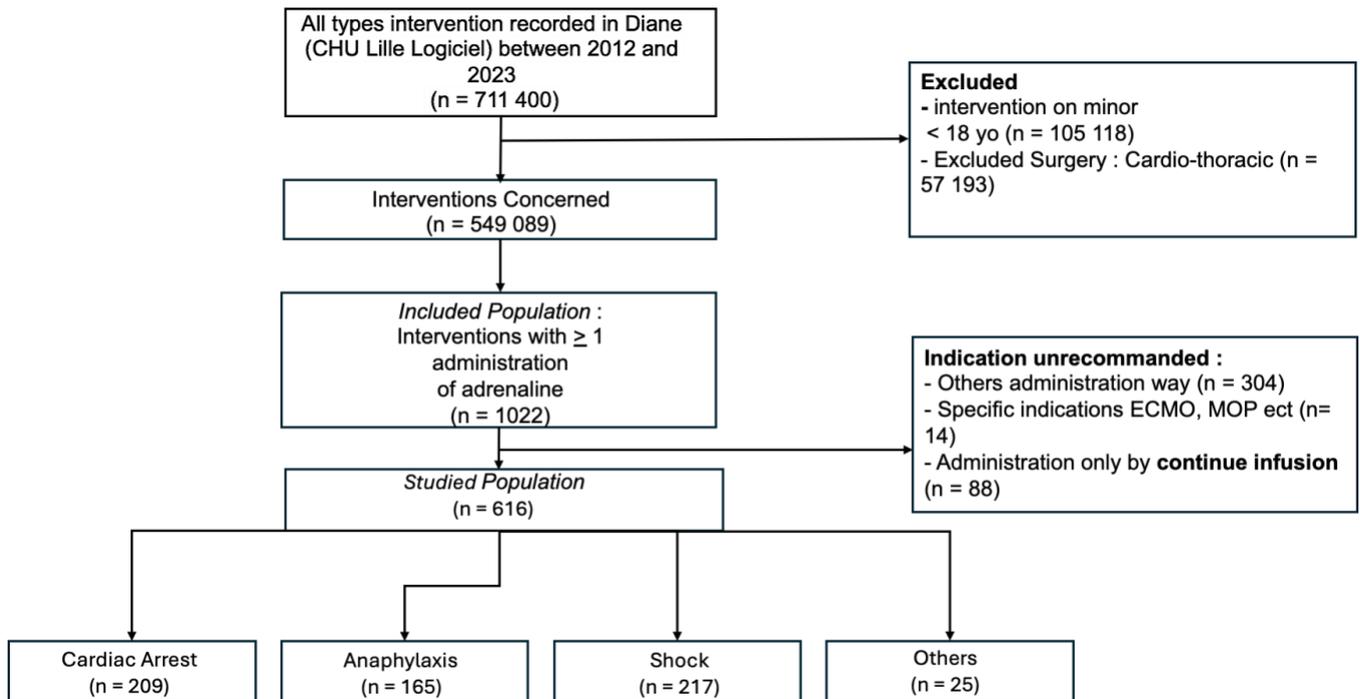


Figure 6. Flow Chart

3.2 Descriptive Data

The calculated incidence of adrenaline administration was 1.1 for 1,000 anesthesia procedure.

The mean age of patients who received adrenaline was 57.5 years, with most of them being overweight (mean BMI of 28.4 kg/m²). The main comorbidities were arterial hypertension (19.5%), active smoking (15.9%), and solid cancer (18.8%).

The cohort was evenly distributed across all three main indications: cardiac arrest (33.9%), anaphylaxis (26.8%), and shock (35.2%). Most shocks were distributive (63.6%), with a high prevalence of post-reperfusion syndrome among them (82.6%).

Most patients underwent general surgery or endoscopic surgery procedures (51.6%), had an average ASA score of 2.9 ± 1, and underwent emergency procedures (54.5%) (**Table 3**).

		Overall Population N = 616	%
Type of Surgery	General Surgery & Endoscopy	318	51.7
	Emergency Operating Room	157	25.5
	Gynecology-Obstetrics	37	6
	Neurosurgery	47	7.6
	Traumatology	28	4.5
	Specialties (ENT, Ophthalmology, Burns)	29	4.7
Type of Operating Room	Scheduled	280	45.5
	Emergency	336	54.5
Origin of Patients	Conventional Wards	280	45.5
	Intensive Care	336	54.5
Average ASA Score			2.9 ± 1.1
Average Age (Years)			57.5 ± 16.4
Gender	Male	362	58.8
	Female	254	41.2
Mean BMI (kg/m²)			28.4 ± 7.9
Medical History	Hypertension	120	19.5
	Diabetes	65	10.6
	Ischemic Heart Disease	40	6.5
	Arrhythmic Heart Disease	27	4.4
	Heart Failure	12	1.9
	Renal Failure	49	8
	Smoking	98	15.9
	Sleep Apnea Syndrome	31	5
	Stroke	24	3.9
	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)/Asthma	49	8
	Cirrhosis	51	8.3
	Solid Cancer	116	18.8
	Hematologic Cancer	3	0.5
	Beta-Blocker Treatment		120

Tableau 3. General characteristics of the population

Values are expressed as mean +/- standard deviation or n (%)

		Overall Population N = 616	%
Indications	Cardiac Arrest	209	33.9
	Anaphylaxis	165	26.8
	Grade I	0	0
	Grade II	6	3.6
	Grade III	153	92.7
	Grade IV	6	3.6
	Shock	217	35.2
	Hemorrhagic	70	32.3
	Distributive	138	63.6
	Cardiogenic	7	3.2
	Obstructive	2	0.9
	Other	25	4.1
	Bronchospasm, inhalation	20	80
	Severe Bradycardia	3	12
Accidental Injection	2	8	
Cumulative Adrenaline Dose (mg)	Cardiac Arrest	10.37 ± 18.11	
	Anaphylaxis	1.81 ± 5.24	
	Shock	1.59 ± 5.26	
	Other	0.57 ± 1.16	

Table 4. Indication and cumulative dose

Values are expressed as mean +/- standard deviation or n (%)

3.3 Mortality

Across all indications, 3-month mortality was 70.3% in cardiac arrest, 30% in shock and 4% in anaphylaxis (**Table 4**). Mortality reached 50% for cumulative adrenaline doses between 1000 and 1999 µg, and 80% for total doses exceeding 10,000 µg. Excluding cardiac arrest,

looking at moderate doses (41–400 µg) of adrenaline injection - typically administered during anaphylactic reactions - mortality ranged from 8.06% to 9.64% across all subcategories. For doses ranging between 1,000 and 1,999 µg, the mortality rate was 37%. 46.7% of those who received a total dose exceeding 10 mg died within three months following the procedure **(Appendix 4)**.

	Cardiac Arrest (n = 209)	Anaphylaxis (n = 165)	Shock (n = 217)	Others (n = 25)
Mortality				
At 3 months	70.3 (147)	3 (5)	30 (65)	4 (1)
At 6 months	72.7 (152)	4.2 (7)	32.3 (70)	8 (2)
At 1 year	74.6 (156)	7.3 (12)	33.6 (73)	12 (3)

Tableau 5. Mortality according to the indication

Values are expressed as % (n)

Across all indications, the ROC curve predicting 3-month mortality based on the total adrenaline dose administered yielded an AUC (95% CI) of 0.82 (0.789–0.857) **(Appendix 3)**. The optimal threshold, defined by the Youden Index, was 1 mg, with a sensitivity of 85% and a specificity of 67%. For cardiac arrest only, the ROC curve showed an AUC (95% CI) of 0.73 (0.655–0.809), with an optimal threshold at 2.48 mg, yielding a sensitivity of 79% and a specificity of 63% **(Figure 7)**.

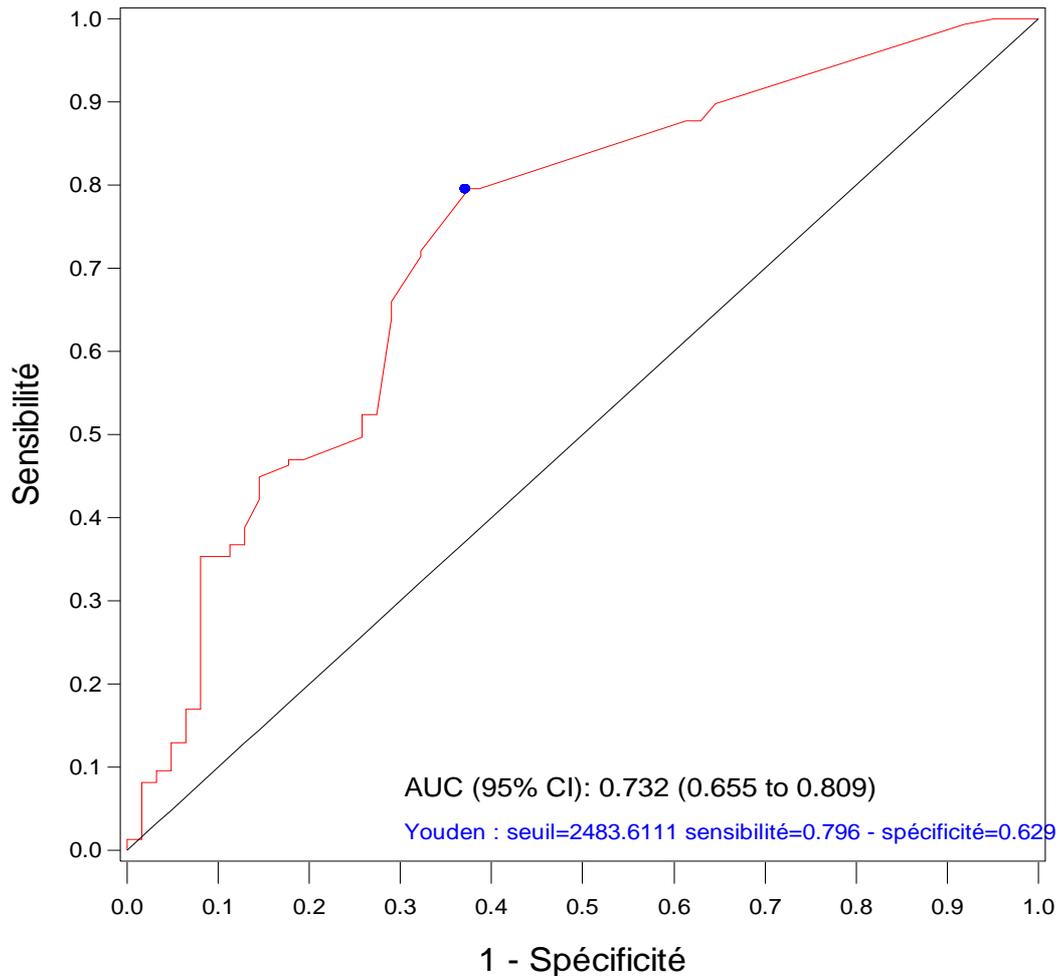


Figure 7. ROC Curve comparing for cardiac arrest, the total amount of adrenaline administered & mortality rate at 3 months post-administration

3.4 Adverse side effects

Adverse side events of adrenaline injection occurred in 75% of cases overall, with different occurrence rates depending on the indication. Hypertension occurred in approximately half of the patients, ranging from 47.9% in anaphylaxis to 52% in other indications, while severe hypertension affected 27.2% to 33% of all cases. Tachycardia was most common in cardiac arrest (66.5%) and less frequent in cases of anaphylaxis (50.9%) and shock (28.6%). MINS occurred in 15.7% of shock cases, 6.2% of cardiac arrest cases, and less frequently in anaphylaxis (1.2%) and other conditions (4%).

Takotsubo syndrome was reported in 5.7% of cardiac arrests, 8% of other cases, and rarely in anaphylaxis (1.2%) and shock (2.3%) (**Table 5**).

(total = 616)	Cardiac Arrest (n = 209)	Anaphylaxis (n = 165)	Shock (n = 217)	Others (n = 25)
Hypertension	48.8 (102)	47.9 (79)	51.6 (112)	52 (13)
Severe Hypertension	33 (69)	30.3 (50)	27.2 (59)	28 (7)
Tachycardia	66.5 (139)	50.9 (84)	28.6 (62)	28 (7)
Takotsubo	5.7 (12)	1.2 (2)	2.3 (5)	8 (2)
MINS	6.2 (13)	1.2 (2)	15.7 (34)	4 (1)

Tableau 6. Adverse effects according to the indication

Values are expressed as % (n)

A significant difference was observed in total adrenaline dose between patients who experienced side effects and those who did not. Median adrenaline dose was higher among patients experiencing any adverse side effect (400 µg [Q1–Q3: 100 µg; 1150 µg]) compared to those without adverse side effect (100 µg [Q1–Q3: 100 µg; 300 µg]), with a significant difference observed ($p < 0.001$), suggesting a dose-dependent relationship between adrenaline administration and the occurrence of adverse side effects.

The mean age of patients was similar between groups (55.9 ± 16.0 years vs. 55.4 ± 15.9 years, $p = 0.86$). The proportion of patients with a history of stroke was significantly higher in the group with adverse effects (5.4% vs. 1.2%, $p = 0.029$). No significant differences were observed for other variables, including gender, type of surgery, cardiovascular history, respiratory history, arterial hypertension, or chronic beta-blocker use.

Multivariate analysis further revealed a significantly lower likelihood of experiencing any adverse effect when adrenaline was administered for anaphylaxis compared to shock (OR = 0.576, 95% CI [0.361; 0.919], $p = 0.021$). Total adrenaline dose also influenced adverse side effect occurrence: an increase of 100 μg was associated with a significant rise in adverse side effect probability (OR = 1.014, 95% CI [1.003; 1.025], $p = 0.011$). Beta-blocker use was significantly associated with an increased probability of adverse side effects (OR = 1.828, 95% CI [1.052; 3.177], $p = 0.032$). In our cohort, the prevalence of Takotsubo syndrome was 3.4% ($n = 21$), occurring mainly after adrenaline injection for cardiac arrest in 57% of cases ($n = 12$). The median total adrenaline dose in this subgroup was 5 mg.

4 Discussion

This study represents a large cohort analyzing the administration of adrenaline in the perioperative period, providing new data on the morbidity and mortality associated with its use. The overall incidence of administration was 1,1 per 1,000 interventions in our tertiary care center.

The incidence of adrenaline administration during cardiac arrest reported in the literature varies from 5.6 to 9 cases per 10,000 anesthetic procedures. In our study, we found a slightly lower incidence, of 3.8 per 10,000 procedures, possibly due to the exclusion of cardiac and thoracic surgeries, which are often associated with cardiac arrest in the perioperative period [24].

The three-month mortality rate varied depending on the indication: 3% in cases of anaphylaxis, 30% in cases of shock, and 70.3% in cases of cardiorespiratory arrest. A study published in *JAMA Surgery* in 2013, focusing on the incidence, characteristics, and outcomes of patients experiencing intraoperative cardiac arrest (6,382 cases), reported a postoperative 30-day mortality of 71.6% [25]. In a study by Ramachandran *et al.* (2013) involving 2,524 perioperative cardiac arrests, the overall mortality was 68.3% [68]. This aligns with the high mortality rate of 70% found in our study.

Long-term survival rates are higher compared with in-hospital and out-of-hospital cardiac arrests. Studies on in-hospital cardiac arrest, both in the perioperative setting and non-surgical contexts, have reported survival to discharge rates ranging from 12% to 25% [69,70]. A meta-analysis by Yan *et al.* (2020), including 141 studies on out-of-hospital cardiac arrest mortality, reported a survival rates at 8.8% (95% CI, 8.2%–9.4%) to hospital discharge and 7.7% (95% CI, 5.8%–9.5%) at 1 year [71]. These disparities may be explained by a shorter duration of no-flow in perioperative cardiac arrest, which is closely associated with mortality [72]. Additionally, this could be explained by specific causes of perioperative cardiac arrest. According to Fry *et al.*, in a retrospective analysis of 684 perioperative cardiac arrests, cardiovascular events were the primary cause (62%), with massive hemorrhage (53%), embolic events (61%), and myocardial infarction (70%) being the major contributors. Airway and respiratory complications were responsible for 25% of cases, anaphylactic reactions for 8%, and other factors, including severe sepsis, for 5% [73].

In this study, among patients who suffered from cardiac arrest, an adrenaline dose greater than 2.48 mg predicted three-month mortality with a sensitivity of 79% and a specificity of 63%. Accordingly, considering the ERC guidelines recommending the administration of 1 mg of intravenous epinephrine every 3 to 5 minutes, our study suggests that beyond 3 resuscitation cycles for cardiac arrest, the patient's 3-month survival chances

are significantly compromised. This study also provides data on the proportionality of resuscitative measures and postoperative patient management. These findings highlight the importance of considering the total dose of adrenaline alongside the clinical context and patient comorbidities for optimal management.

Our study identified beta-blocker treatment as an independent risk factor of mortality (OR = 4.2, $p = 0.0011$), which aligns with the findings of a retrospective French study on 2,022 cases of severe anaphylaxis related to neuromuscular blocking agents [74]. This could be explained by two main factors: firstly, adrenaline loses its inotropic and mast cell-stabilizing properties, and secondly, patients on beta-blockers are generally older and have more cardiovascular comorbidities. However, we did not identify certain risk factors commonly reported in the literature, such as male gender, advanced age (55–58 years), or obesity [75]. The 3% mortality rate in our study is comparable to reported rates of 1–4% in some studies.

The low prevalence of MINS observed in our study (8%) may be attributed to the high proportion of emergency surgeries, which limits the routine use of troponin testing in preoperative assessments, despite the characteristics of our cohort which included several patients at risk for MINS (age > 45 years, presence of cardiovascular comorbidities, and major surgical interventions). Additionally, the low rate of MINS could be explained by the relatively recent recognition of the MINS concept, introduced by the VISION study in the early 2010s, and the therapeutic interventions associated with this nosological entity, which have not yet been proven by large, multicenter prospective trials [59].

Focusing on Takotsubo syndrome, among the 21 cases (3%) identified in our cohort, the mean dose was 5 mg, with a median dose of 2 mg. A 2016 meta-analysis published in the International Journal of Cardiology by Nazir et al. on 41 cases of Takotsubo syndrome associated with intraoperative adrenaline administration reported a mean total administered dose of 2.85 mg, with a mean age of 47 ± 15.7 years, a female predominance (83%), and characteristic biological, electrocardiographic, and echographic abnormalities (mild troponin elevation, ST-segment elevation, normal coronary angiography, reduced LVEF with apical ballooning) [57]. This discrepancy may be due to the large number of patients who suffered from anaphylaxis in their cohort ($n = 14$, or 34.1%), whereas in our study patients who suffered from cardiac arrest were overrepresented ($n = 12$, or 57.1%), and higher doses of adrenaline are typically administered.

This study has certain limitations. First, it is a retrospective study involving a substantial number of emergency interventions, where the primary focus is clinical management (e.g. Stabilization of the patient's hemodynamic and respiratory status). There may be missing or inaccurately recorded data in patient records, particularly concerning changes in intravenous adrenaline infusion rates and total doses administered, as well as post-administration arrhythmias (approximated in our study as tachycardia > 130 bpm). The causes of intraoperative cardiac arrest and the pre- and peri-resuscitation cardiac rhythms were not recorded in our study, which may have influenced the reported mortality outcomes.

The incidence of MINS and Takotsubo syndrome may also be underestimated due to limited routine screening outside of severe cases and the lack of integration into daily practices, owing to poorly defined therapeutic interventions for MINS. Additionally, this study is monocentric. However, our hospital, as a tertiary care center, serves a large and diverse population. Conducting multicentric studies could enhance statistical power.

Several areas require further exploration to better comprehend adrenaline injections' side effects and improve clinical practices. While this study captured 3-month, 6-month, and 1-year mortality data, our study does not assess long-term morbidity, including cardiovascular or neurological complications related to adverse side effects (eg, stroke, thromboembolic complication, myocardial infarction, chronic renal failure). Optimal dosage regimen for each specific indication must be carefully determined to ensure maximum efficacy while minimizing potential risks and adverse side effects.

In conclusion, this study evaluates the various adverse effects of adrenaline, whose benefit-risk balance is rarely assessed in an emergency setting due to the severity of the patient. Overall incidence of adrenaline administration was relatively low, but associated risks, particularly with higher doses, emphasize the need for careful consideration of dosage and clinical context in emergency situations.

Overall, while adrenaline remains an essential life-saving medication in operating room, this study underlines the need for dose optimization and careful monitoring to reduce the risk of adverse effects and improve patient outcomes.

Conclusion en Français

L'adrénaline est un médicament d'urgence au bloc opératoire, utilisé notamment en cas d'anaphylaxie, d'arrêt cardiaque ou d'hypotension réfractaire. Cette étude rétrospective menée au CHU de Lille entre 2012 et 2023 portant sur 616 patients a révélé une incidence d'administration de 1,1 pour 1 000 interventions sous anesthésie générale. Bien que l'adrénaline soit efficace, ses effets secondaires, tels que l'hypertension artérielle sévère, les troubles du rythme, le syndrome de Takotsubo et les MINS sont fréquents, et dose-dépendants. La probabilité de survenue d'effets secondaires dépendait de l'indication, avec une probabilité réduite en cas d'anaphylaxie en comparaison à l'état de choc réfractaire tandis qu'une augmentation de 100 µg de la dose totale d'adrénaline ainsi que l'utilisation de bêta-bloquants était associée à une probabilité accrue d'effets secondaires. La mortalité à trois mois variait selon les indications, atteignant 70 % après un arrêt cardiaque. L'administration de doses élevées, supérieures à 2.48 mg était associée à un risque accru de mortalité, soulignant l'importance d'une gestion adaptée des doses administrées, d'une réanimation particulièrement efficace durant 3 premiers cycles de réanimation notamment en cas d'arrêt cardiaque, ainsi que d'un suivi rigoureux en post-intervention. L'étude, bien que monocentrique et rétrospective, met en évidence la nécessité de protocoles optimisés pour minimiser les complications, notamment à travers des études multicentriques futures.

Listes des Tables

Tableau 1. Effets de la stimulation des principaux récepteurs catécholaminergique	16
Tableau 2. Classification de Ring et Messmer.....	22
Tableau 3. General characteristics of the population	42
Tableau 4. Indication and cumulative dose.....	43
Tableau 5. Mortality according to the indication.....	44
Tableau 6. Adverse effects according to the indication	46

Liste des figures

Figure 1. Distribution du système nerveux autonome	12
Figure 2. Anatomie de la glande surrénale	13
Figure 3. Structure chimique de l'adrénaline.....	13
Figure 4. Métabolisme de l'adrénaline.....	14
Figure 5. Algorithme SFAR de la prise en charge de l'arrêt cardiaque en périopératoire.....	20
Figure 6. Flow Chart	41
Figure 7. ROC Curve comparing for cardiac arrest, the total amount of adrenaline administered & mortality rate at 3 months post-administration.....	45

Références

- [1] Résumé des caractéristiques du produit - ADRENALINE AGUETTANT 0,1 mg/mL sans sulfite, solution injectable en seringue pré-remplie - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62024136&typedoc=R#RcpIndicTherap> (accessed February 20, 2025).
- [2] G C, Dh D. AN EXPERIMENTAL RESEARCH INTO THE RESUSCITATION OF DOGS KILLED BY ANESTHETICS AND ASPHYXIA. *J Exp Med* 1906;8. <https://doi.org/10.1084/jem.8.6.713>.
- [3] Redding JS, Pearson JW. Evaluation of drugs for cardiac resuscitation. *Anesthesiology* 1963;24:203–7. <https://doi.org/10.1097/00000542-196303000-00008>.
- [4] Redding JS, Pearson JW. Resuscitation from asphyxia. *JAMA* 1962;182:283–6.
- [5] Standards for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiac Care (ECC). *JAMA* 1974;227:833–68. <https://doi.org/10.1001/jama.227.7.833>.
- [6] Gueugniaud P-Y, Mols P, Goldstein P, Pham E, Dubien P-Y, Deweerdt C, et al. A Comparison of Repeated High Doses and Repeated Standard Doses of Epinephrine for Cardiac Arrest Outside the Hospital. *N Engl J Med* 1998;339:1595–601. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811263392204>.
- [7] ERC Guidelines n.d. <https://cprguidelines.eu/guidelines-2021> (accessed November 9, 2024).
- [8] Jouffroy R, Ditchi D, Carli P, Vivien B. Arrêt cardiaque au bloc opératoire en chirurgie programmée n.d.
- [9] Hinkelbein J, Andres J, Böttiger BW, Brazzi L, De Robertis E, Einav S, et al. Cardiac arrest in the perioperative period: a consensus guideline for identification, treatment, and prevention from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care and the European Society for Trauma and Emergency Surgery. *Eur J Anaesthesiol EJA* 2023;40:724. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001813>.
- [10] Miller WL, White PC. History of Adrenal Research: From Ancient Anatomy to Contemporary Molecular Biology. *Endocr Rev* 2022;44:70–116. <https://doi.org/10.1210/endo/bnac019>.
- [11] Rao Y. The First Hormone: Adrenaline. *Trends Endocrinol Metab* 2019;30:331–4. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.03.005>.
- [12] Dale HH. On some physiological actions of ergot. *J Physiol* 1906;34:163–206. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1906.sp001148>.
- [13] Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948;153:586–600. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586>.
- [14] Leone M, Pastene B. Pharmacologie des sympathomimétiques : indications thérapeutiques en réanimation. *Anesth-Réanimation* 2022;42:1–15. [https://doi.org/10.1016/S0246-0289\(21\)42101-8](https://doi.org/10.1016/S0246-0289(21)42101-8).
- [15] Smith LD, Oldershaw PJ. Inotropic and vasopressor agents. *Br J Anaesth* 1984;56:767–80. <https://doi.org/10.1093/bja/56.7.767>.
- [16] Coronary Perfusion Pressure and the Return of Spontaneous Circulation in Human Cardiopulmonary Resuscitation | *JAMA* | *JAMA Network* n.d.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/380814> (accessed November 6, 2024).

- [17] Johansson J, Gedeberg R, Basu S, Rubertsson S. Increased cortical cerebral blood flow by continuous infusion of adrenaline (epinephrine) during experimental cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2003;57:299–307. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(03\)00031-5](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(03)00031-5).
- [18] Bougouin W, Cariou A. Management of postcardiac arrest myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2013;19:195–201. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283607740>.
- [19] Perkins GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T, Nolan JP, Scomparin C, et al. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2018;379:711–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806842>.
- [20] Ristagno G, Tang W, Huang L, Fymat A, Chang Y-T, Sun S, et al. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2009;37:1408–15. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819cedc9>.
- [21] Guy A, Kawano T, Besserer F, Scheuermeyer F, Kanji HD, Christenson J, et al. The relationship between no-flow interval and survival with favourable neurological outcome in out-of-hospital cardiac arrest: Implications for outcomes and ECPR eligibility. *Resuscitation* 2020;155:219–25. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.06.009>.
- [22] Nakashima T, Noguchi T, Tahara Y, Nishimura K, Yasuda S, Onozuka D, et al. Public-access defibrillation and neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest in Japan: a population-based cohort study. *Lancet Lond Engl* 2019;394:2255–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32488-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32488-2).
- [23] Braz LG, Módolo NSP, do Nascimento P, Bruschi B a. M, Castiglia YMM, Ganem EM, et al. Perioperative cardiac arrest: a study of 53,718 anaesthetics over 9 yr from a Brazilian teaching hospital. *Br J Anaesth* 2006;96:569–75. <https://doi.org/10.1093/bja/ael065>.
- [24] Nunnally ME, O’Connor MF, Kordylewski H, Westlake B, Dutton RP. The incidence and risk factors for perioperative cardiac arrest observed in the national anesthesia clinical outcomes registry. *Anesth Analg* 2015;120:364–70. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000527>.
- [25] Kazaure HS, Roman SA, Rosenthal RA, Sosa JA. Cardiac arrest among surgical patients: an analysis of incidence, patient characteristics, and outcomes in ACS-NSQIP. *JAMA Surg* 2013;148:14–21. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.671>.
- [26] Kemp SF, Lockey RF, Simons FER, World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in Anaphylaxis. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008;63:1061–70. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01733.x>.
- [27] Kaliner M, Austen KF. Cyclic AMP, ATP, and reversed anaphylactic histamine release from rat mast cells. *J Immunol Baltim Md* 1950 1974;112:664–74.
- [28] Sicherer SH, Simons FER. Quandaries in prescribing an emergency action plan and self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:575–83. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1122>.
- [29] Brown AF. Therapeutic controversies in the management of acute anaphylaxis. *Emerg Med J* 1998;15:89–95. <https://doi.org/10.1136/emj.15.2.89>.
- [30] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet Lond Engl* 1977;1:466–9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)91953-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)91953-5).
- [31] Alter C. Diagnostic et prise en charge des réactions d’hypersensibilité immédiate périopératoires - La SFAR. Société Fr D’Anesthésie Réanimation 2025. <https://sfar.org/diagnostic-et->

prise-en-charge-des-reactions-dhypersensibilite-immediate-perioperatoires/ (accessed March 31, 2025).

[32] Erlich C, Lamer A, Moussa MD, Martin J, Rogeau S, Tavernier B. End-tidal Carbon Dioxide for Diagnosing Anaphylaxis in Patients with Severe Postinduction Hypotension. *Anesthesiology* 2022;136:472–81. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004123>.

[33] Hopkins PM, Cooke PJ, Clarke RC, Guttormsen AB, Platt PR, Dewachter P, et al. Consensus clinical scoring for suspected perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2019;123:e29–37. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.02.029>.

[34] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:775–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>.

[35] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181–247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.

[36] De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent J-L. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659–67. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000063045.77339.B6>.

[37] Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:2226–34. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1219-0>.

[38] DeMaria S, Nolasco L, Igwe D, Jules RS, Bekki Y, Smith NK. Prediction, prevention, and treatment of post reperfusion syndrome in adult orthotopic liver transplant patients. *Clin Transplant* 2023;37:e15014. <https://doi.org/10.1111/ctr.15014>.

[39] Ryu H-G, Jung C-W, Lee H-C, Cho Y-J. Epinephrine and phenylephrine pretreatments for preventing postreperfusion syndrome during adult liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2012;18:1430–9. <https://doi.org/10.1002/lt.23511>.

[40] Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus Delayed Fluid Resuscitation for Hypotensive Patients with Penetrating Torso Injuries. *N Engl J Med* 1994;331:1105–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410273311701>.

[41] Tran A, Yates J, Lau A, Lampron J, Matar M. Permissive hypotension versus conventional resuscitation strategies in adult trauma patients with hemorrhagic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Trauma Acute Care Surg* 2018;84:802. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001816>.

[42] Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanimation* 2015;1:62–74. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2014.12.007>.

[43] Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med* 2018;44:760–73. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5214-9>.

[44] Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:173–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.051>.

[45] Bougouin W, Slimani K, Renaudier M, Binois Y, Paul M, Dumas F, et al. Epinephrine versus

- norepinephrine in cardiac arrest patients with post-resuscitation shock. *Intensive Care Med* 2022;48:300–10. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06608-7>.
- [46] 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:e16–28. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.027>.
- [47] Tacquard C, Iba T, Levy JH. Perioperative Anaphylaxis. *Anesthesiology* 2023;138:100–10. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004419>.
- [48] Cai H, Liu X, Wang D, Li W, Ma H, Zhao J. Management of Suspected Life-Threatening Perioperative Anaphylaxis and Risk Factors for Near-Fatal and Fatal Outcomes: A Retrospective Study in China. *Ther Clin Risk Manag* 2023;19:383–94. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S406515>.
- [49] McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45:3912–4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>.
- [50] Cartwright MS, Reynolds PS. Intracerebral hemorrhage associated with over-the-counter inhaled epinephrine. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2005;19:415–6. <https://doi.org/10.1159/000086105>.
- [51] Delodovici ML, Cavaletti G, Crespi V, Sanguineti I. Intracerebral hemorrhage following intravenous administration of epinephrine. *Riv Neurol* 1989;59:64–5.
- [52] Yamamoto S, Hongo T, Tamura T, Yumoto T, Naito H, Nakao A. Rare case of intracerebral hemorrhage in anaphylactic shock following administration of intramuscular adrenaline: A case report. *Clin Case Rep* 2022;10:e6534. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6534>.
- [53] Rm B, Lj M, Jl A. Epinephrine-induced ventricular arrhythmias in dogs anesthetized with halothane: potentiation by thiamylal and thiopental. *Am J Vet Res* 1985;46.
- [54] Dahye P, Khan A. Transient Atrial Fibrillation After Epinephrine Use for Anaphylaxis. *Cureus* n.d.;14:e32230. <https://doi.org/10.7759/cureus.32230>.
- [55] Singh T, Khan H, Gamble DT, Scally C, Newby DE, Dawson D. Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation* 2022;145:1002–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055854>.
- [56] Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39:2032–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076>.
- [57] Nazir S, Lohani S, Tachamo N, Ghimire S, Poudel DR, Donato A. Takotsubo cardiomyopathy associated with epinephrine use: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;229:67–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.266>.
- [58] Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Large, International, Prospective Cohort Study Establishing Diagnostic Criteria, Characteristics, Predictors, and 30-day Outcomes. *Anesthesiology* 2014;120:564–78. <https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000113>.
- [59] Association Between Postoperative Troponin Levels and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA* 2012;307:2295–304. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5502>.
- [60] Writing Committee for the VISION Study Investigators. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA* 2017;317:1642–51. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4360>.

- [61] 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery | European Heart Journal | Oxford Academic n.d. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/39/3826/6675076> (accessed February 22, 2025).
- [62] Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, Tandon V, Rodseth R, Biccard BM, et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2018;391:2325–34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30832-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30832-8).
- [63] Park J, Kim J, Lee S-H, Lee JH, Min JJ, Kwon J, et al. Postoperative statin treatment may be associated with improved mortality in patients with myocardial injury after noncardiac surgery. *Sci Rep* 2020;10:11616. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68511-3>.
- [64] DELIBERATION n°2019-103 du 5 SEPTEMBRE 2019 - Légifrance n.d. <https://www.legifrance.gouv.fr/cnil/id/CNILTEXT000039292712> (accessed January 26, 2025).
- [65] STROBE. STROBE n.d. <https://www.strobe-statement.org/> (accessed January 26, 2025).
- [66] Catalogue des terminologies. - Serveur Multi-Terminol n.d. <https://smt.esante.gouv.fr/catalogue-des-terminologies/> (accessed January 26, 2025).
- [67] McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2024;45:3912–4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>.
- [68] Ramachandran SK, Mhyre J, Kheterpal S, Christensen RE, Tallman K, Morris M, et al. Predictors of Survival from Perioperative Cardiopulmonary Arrests: A Retrospective Analysis of 2,524 Events from the Get With The Guidelines-Resuscitation Registry. *Anesthesiology* 2013;119:1322–39. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318289baf6>.
- [69] Fernando SM, Tran A, Cheng W, Rochweg B, Taljaard M, Vaillancourt C, et al. Pre-arrest and intra-arrest prognostic factors associated with survival after in-hospital cardiac arrest: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;367:l6373. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6373>.
- [70] Thai TN, Ebell MH. Prospective validation of the Good Outcome Following Attempted Resuscitation (GO-FAR) score for in-hospital cardiac arrest prognosis. *Resuscitation* 2019;140:2–8. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.05.002>.
- [71] Yan S, Gan Y, Jiang N, Wang R, Chen Y, Luo Z, et al. The global survival rate among adult out-of-hospital cardiac arrest patients who received cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl* 2020;24:61. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2773-2>.
- [72] Goldberger ZD, Chan PS, Berg RA, Kronick SL, Cooke CR, Lu M, et al. Duration of resuscitation efforts and survival after in-hospital cardiac arrest: an observational study. *The Lancet* 2012;380:1473–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60862-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60862-9).
- [73] Bright MR, Endlich Y, King ZD, White LD, Concha Blamey SI, Culwick MD. Adult perioperative cardiac arrest: An overview of 684 cases reported to webAIRS. *Anaesth Intensive Care* 2023;51:375–90. <https://doi.org/10.1177/0310057X231196912>.
- [74] Reitter M, Petitpain N, Latarche C, Cottin J, Massy N, Demoly P, et al. Fatal anaphylaxis with neuromuscular blocking agents: a risk factor and management analysis. *Allergy* 2014;69:954–9. <https://doi.org/10.1111/all.12426>.

[75] Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1169–78. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.031>.

[76] (PDF) Contribution of Simulation in the Development of the Competences of Future Radiology Technicians in the Framework of the Management of the Risks Associated with the Medical Radiology Techniques. ResearchGate 2025. <https://doi.org/10.3991/ijoe.v17i08.23779>.

Appendix

Table 2 The clinical scoring system. Items contributing to the clinical score for suspected perioperative immediate hypersensitivity reactions (IHRs). Points are awarded within five categories, with features suggestive of an IHR (pink cells) having positive points values and features against an IHR (green cells) having negative points values. How points may be allocated to items is indicated for each category. The overall clinical score is the sum of the net scores of all categories. *For a score from one of the three organ systems, cardiovascular (CVS), respiratory (RS), dermal/mucosal (D/M) to contribute to a combination score, the net score for that system must be >2. The net score is the sum of scores for positive features minus the sum of scores for confounders within scores for that system. For definitions, see Table 1.

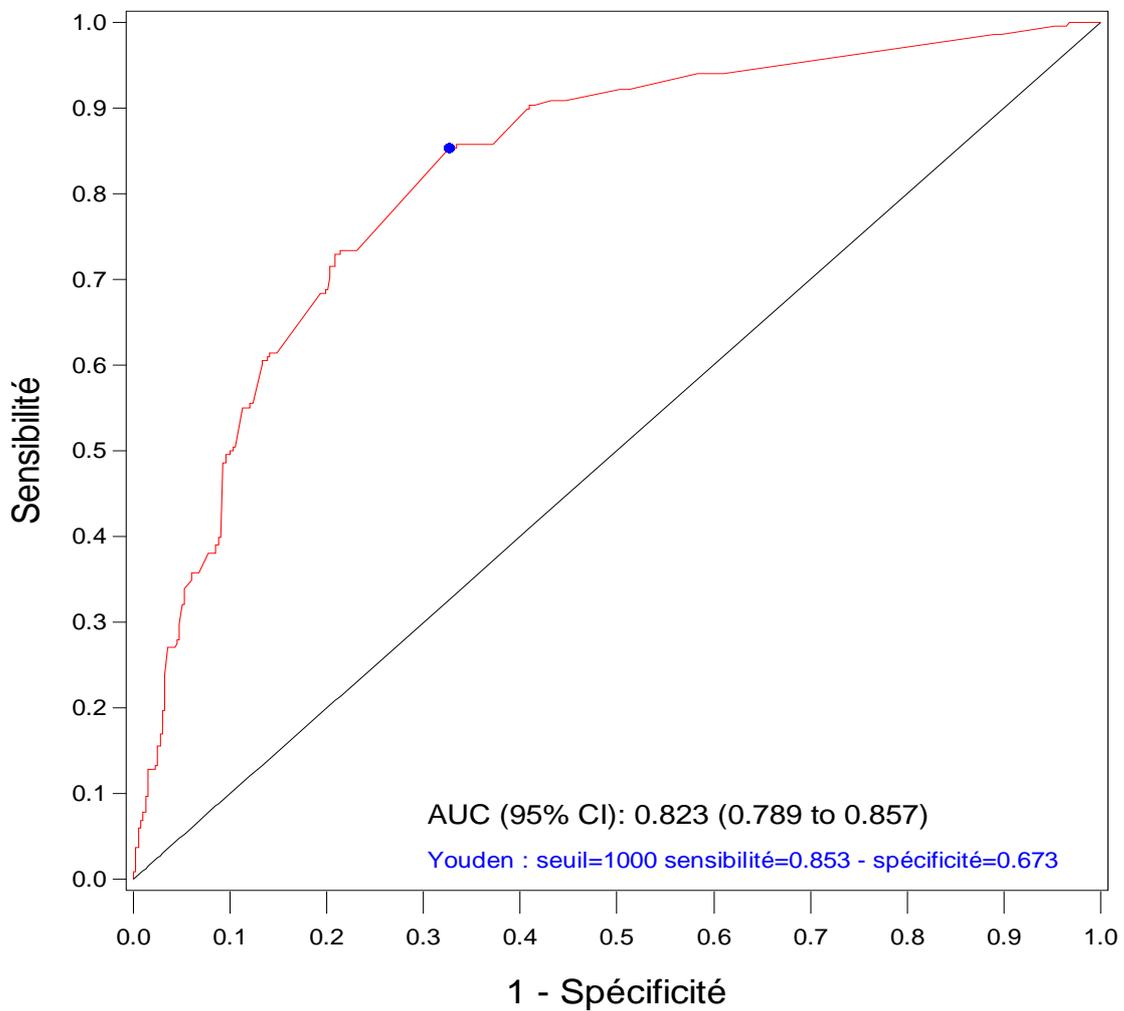
1. Cardiovascular (choose hypotension, severe hypotension, or cardiac arrest if appropriate, then any other items that apply)	Points
Hypotension	4
Severe hypotension	6
Cardiac arrest	9
Tachycardia	2
A poor or unsustained response of hypotension to standard doses of sympathomimetics used to treat pharmacological hypotension during anaesthesia (e.g. ephedrine, phenylephrine, metaraminol)	2
A point-of-care echocardiogram showing a hyperdynamic and poorly filled heart	2
Recurrence or worsening of hypotension after a further dose of a drug given before the initial event	1
<i>Cardiovascular confounders (in the presence of hypotension or cardiac arrest choose any that apply)</i>	
Excessive dose of anaesthetic drug or drugs	-2
Surgically induced hypovolaemia or relative hypovolaemia from prolonged fasting/dehydration	-1
Acute illness predisposing to hypotension	-1
Medications affecting cardiovascular responses during anaesthesia	-2
Neuraxial regional anaesthesia (epidural/spinal)	-1
Onset of hypotension after development of increased peak airway pressure during mechanical ventilation of the lungs	-2
2. Respiratory (choose bronchospasm or severe bronchospasm if appropriate, then any other items that apply)	
Bronchospasm	2
Severe bronchospasm	4
Recurrence or worsening of bronchospasm after a further dose of a drug given before the initial event	1
Bronchospasm occurring before airway instrumentation (having excluded airway obstruction)	2
<i>Respiratory confounders (in the presence of bronchospasm choose any that apply)</i>	
Respiratory disease associated with reactive airways	-1
Prolonged or multiple attempts at tracheal intubation	-1
Inadequate dose of drugs to obtund airway responses before airway instrumentation	-1
3. Dermal/mucosal (choose any items that apply)	
A generalised rash is itchy in the awake patient who has not received epidural/spinal opioids	1
Angioedema	3
Generalised erythema	3
Generalised urticaria	4
<i>Dermal/mucosal confounder</i>	
Angioedema in a patient taking an ACE inhibitor	-3
4. Combinations (choose a maximum of one item)*	
CVS>2 and RS > 2	5
CVS>2 and D/M >2	5
RS>2 and D/M >2	5
CVS>2 and RS>2 and D/M >2	8
5. Timings (choose a maximum of one item)	
Onset of cardiovascular or respiratory features within 5 min of possible IV trigger	7
Onset of cardiovascular or respiratory features within 15 min of possible IV trigger	3
Onset of cardiovascular or respiratory features within 60 min of possible non-IV trigger	2
Onset of cardiovascular or respiratory features more than 60 min after possible non-IV trigger	-1

Appendix 1. Hypersensitivity Clinical Scoring Scheme (according to [33])

Table 3 Clinical grading scale for interpretation of clinical score for suspected perioperative immediate hypersensitivity reactions (IHRs).

Interpretation	Total (net) score
Almost certain to be an IHR	>21
Very likely to be an IHR	15–21
Likely to be an IHR	11–14
Possible IHR	8–10
Unlikely to be an IHR	<8

Appendix 2. Clinical grading scale for interpretation of clinical score for suspected perioperative immediate hypersensitivity reactions (according to [33])



Appendix 3. ROC Curve comparing the total amount of adrenaline administered & mortality rate at 3 months post-administration

Cumulative adrenaline dose			
	Survival	Death	Total (n = 407)
10-50	93.2 (41)	6.8 (3)	44
51-100	92 (114)	8 (10)	124
101-400	90,3(75)	9.7(8)	83
401-999	76.8 (33)	23,2 (10)	43
1000-1999	63 (34)	37(20)	54
2000-3000	66.7 (10)	33.3 (5)	15
3001-6000	70 (14)	30 (6)	20
6001-10000	77,8 (7)	22,2 (2)	9
>10000	53,3 (8)	46,7(7)	15

Appendix 4. 3-month mortality based on total adrenaline administration, excluding cardiac arrest indication

Legend : cumulative dose (ug), survival/death % (n = patient)

AUTEUR : Nom : CHENEAU **Prénom :** Lucas

Date de soutenance : 15 Avril 2025

Titre de la thèse : Incidence, indications et effets secondaires de l'utilisation d'adrénaline au bloc opératoire, une étude rétrospective portant sur 11 ans (2012-2023)

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Anesthésie - Réanimation

DES : Anesthésie - Réanimation

Mots-clés : adrénaline, anaphylaxie peropératoire, arrêt cardiaque peropératoire, syndrome post-reperfusion

Contexte : L'adrénaline est un médicament de l'urgence, principalement utilisé au bloc opératoire en cas d'arrêt cardiaque, d'anaphylaxie ou d'état de choc réfractaire. Ses effets secondaires sont dose-dépendants. Les posologies actuelles ont été issues d'études principalement animales. Il n'existe pas d'étude de phase IV sur l'utilisation d'adrénaline chez l'homme, en contexte périopératoire. L'objectif principal était de déterminer l'incidence, les indications et effets secondaires de l'utilisation d'adrénaline en peropératoire. Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'influence des doses d'adrénaline administrées sur la survenue d'effets secondaires et de déterminer une dose seuil au-delà de laquelle la mortalité à 3 mois serait impactée.

Matériel et Méthodes : Cette étude monocentrique et rétrospective inclut des patients ayant reçu de l'adrénaline en peropératoire (hors chirurgie cardiovasculaire et pédiatrique) au CHU de Lille entre 2012 et 2023. Les indications ont été collectées manuellement à partir des dossiers informatisés, tandis que les caractéristiques des patients provenaient de l'entrepôt de données INclude. La mortalité a été analysée via la base de l'INSEE et INclude. Les données ont été comparées à l'aide d'une analyse multivariée par régression logistique.

Résultats : 616 patients ont été inclus dans l'analyse. L'incidence d'administration était de 1.1 pour 1 000 interventions sous anesthésie générale. La mortalité à trois mois variait selon les indications, allant de 3% en cas d'anaphylaxie à 70 % après un arrêt cardiaque. L'administration de doses élevées (cf. >2,48 mg) en cas d'arrêt cardiaque permettait de prédire un risque de décès à 3 mois avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 63%. La probabilité d'effets secondaires variait selon l'indication, étant plus faible en cas d'anaphylaxie qu'en état de choc réfractaire. Une augmentation de 100 µg d'adrénaline ou une prise chronique de bêta-bloquants augmentait significativement ce risque.

Conclusion : Cette étude analyse les effets secondaires de l'adrénaline, dont la balance bénéfico-risque est peu évaluée en situation d'urgence, en raison de la gravité des patients. Bien que son administration soit rare, les effets secondaires dépendaient de l'indication, de la dose et de l'usage de bêtabloquants. La mortalité à trois mois atteignait 70 % en cas d'arrêt cardiaque.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Pr Gilles LEBUFFE

Assesseurs : Madame la Pre Delphine HUET-GARRIGUE, Mr le Dr Alexandre BOURGEOIS

Directeur de thèse : Monsieur le Dr Damien ROUSSELEAU