

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2025

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Étude sur la morbi-mortalité au décours d'un choc
anaphylactique au cours d'une anesthésie générale.**

Présentée et soutenue publiquement le 07 octobre 2025 à 16
heures au pôle formation

Par Antoine Luong

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Alexandre BOURGEOIS

Monsieur le Docteur Cédric CIRENEI

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.

ACR	Arrêt cardio-respiratoire
AG	Anesthésie Générale
ASA	American Society of Anesthesiologists (Physical Status Classification)
ATG	Anti-Thymocyte Globulin
AUC	Area Under the ROC Curve
BMI	Body Mass Index
BPCO / COPD	Broncho-pneumopathie chronique obstructive/Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COX-1	Cyclo-Oxygenase-1
CVS	Cardiovascular system (HCSS)
D/M	Dermato-Mucosal system (HCSS)
D30 / H24	Day 30 / Hour 24
ECMO	Extra-Corporeal Membrane Oxygenation
EtCO₂	End-Tidal Carbon Dioxide
GDPR / RGPD	General Data Protection Regulation/Règlement général sur la protection des données
GERAP	Groupe d'Étude des Réactions Allergiques Périopératoires
IHR	Immediate Hypersensitivity Reaction
IEC / ACEi	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion/Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
IgE / IgG	Immunoglobuline E / G
IL	Interleukine
INCLUDE	Integration Center of Lille University Hospital for Data Exploration
HCSS	Hypersensitivity Clinical Scoring Scheme score (score)
IV	Intravenous

MRGPRX2	Mas-Related G Protein-Coupled Receptor X2
NAP6	6th National Audit Project (UK)
NMBAs	Neuromuscular Blocking Agents
NO	Nitric Oxide
PACU / SSPI	Post-Anaesthesia Care Unit
PAF	Platelet Activating Factor
PAS	Systolic Arterial Pressure
PGD2 / LTC4	Prostaglandin D2 / Leukotriene C4
POA	Perioperative Anaphylaxis
RCP / CPR	Réanimation cardio-pulmonaire/Cardio-Pulmonary Resuscitation
RFE	Recommandations formalisées d'experts
ROC	Receiver Operating Characteristic (curve)
RS	Respiratory system (HCSS)
SD	Standard Deviation
SFAR	Société Française d'Anesthésie-Réanimation
TNFα	Tumor Necrosis Factor alpha

Sommaire

Avertissement	2
Remerciements	3
Sommaire	9
Préambule	12
Introduction	13
1 Contexte général.....	13
1.1 Définitions	13
1.2 Épidémiologie	13
2 Physiopathologie [14,15].....	15
2.1 Mécanismes immunologiques.....	15
2.1.1 Voie IgE/FcεRI-dépendante (Figure 1).....	15
2.1.2 Mécanismes non-IgE dépendants.....	15
2.2 Mécanismes non immunologiques.....	16
2.2.1 Activation directe des mastocytes via MRGPRX2.....	16
2.2.2 Inhibition enzymatique.....	16
3 Présentations cliniques	19
3.1 Suspicion et diagnostic	19
3.1.1 Le score HCSS (Hypersensitivity Clinical Scoring Scheme score) : un outil standardisé pour le diagnostic des réactions d'hypersensibilité	19
3.2 Hémodynamique [14,21–23].....	22
3.2.1 Hypotension et débit cardiaque.....	22
3.2.2 Tachycardie/bradycardie	23
3.2.3 EtCO ₂ [24].....	23
3.3 Respiratoire [14,21,25].....	24
3.3.1 Bronchospasme :	24
3.3.2 Œdème pulmonaire	24
3.4 Signes cutanés et muqueux [21,26].....	25
3.4.1 Urticaires et rash cutanée	25
3.5 Sévérité du choc	25
3.5.1 Echelle de Ring et Messmer (1977) [27]	26
3.5.2 Echelle de Garvey et al. (2001) [28].....	26
3.5.3 Echelle de Mertes et al. (2003) [29]	26
3.5.4 Echelle de Krøigaard et al. (2007) [30].....	26

3.5.5	Échelle du 6th National Audit Project (NAP6) (2018) [31].....	26
4	Prise en charge [15,32,33] (Figure 2)	27
4.1	Traitements	27
4.1.1	L'adrénaline	27
4.1.2	Le remplissage vasculaire	28
4.1.3	Gestion des voies aériennes	29
4.1.4	Autres traitements	29
4.2	Facteur de risque de morbi-mortalité [6,21,35,36]	31
4.2.1	Score ASA, comorbidités cardiovasculaires et traitements	31
4.2.2	Age et sexe	32
4.2.3	Périopératoire	32
4.3	Surveillance [8,35,37]	32
5	Objectifs	33
	Article en Anglais	34
6	Abstract.....	34
6.1	Background.....	34
6.2	Methods	34
6.3	Results	35
6.4	Conclusion	35
7	Introduction	36
8	Methods	38
8.1	Data management and ethics approval	38
8.2	Participants :	38
8.3	Data collection	39
8.4	Morbidity and mortality	40
8.5	Endpoints	40
8.6	Statistical analysis.....	40
9	Results	41
9.1	General epidemiology and initial management of perioperative anaphylactic shock.....	41
9.2	Morbidity, mortality and sequelae	46
9.3	Sensitivity analysis	48
9.4	Comparison between ICU and non-ICU patients.....	49
10	Discussion	50
	Conclusion en Français.....	54

Liste des tables	55
Liste des figures	56
Références	57
Annexes	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'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

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

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

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

Introduction

1 Contexte général

1.1 Définitions

En préambule de ce travail trois définitions sont importantes à rappeler :

-Hypersensibilité : « ensemble des symptômes ou des signes cliniques reproductibles objectivement, initiés par une exposition à un stimulus défini, à une dose tolérée par des sujets normaux [1]. »

-Allergie : « réaction d'hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques. »

-Anaphylaxie périopératoire : « Réaction d'hypersensibilité généralisée potentiellement mortelle survenant le plus fréquemment à l'induction anesthésique caractérisée par une survenue aiguë de symptômes touchant plusieurs systèmes d'organes et nécessitant une prise en charge médicale immédiate [2]. »

1.2 Épidémiologie

Les réactions anaphylactiques périopératoires graves (grades III et IV) constituent une complication rare mais sévère de l'anesthésie générale (AG), avec une incidence estimée en France à environ 100,6 cas par million d'anesthésies. La mortalité, bien que rare, varie de 0 à 5 % selon les pays (France, Grande-Bretagne, Australie, États-Unis) et les périodes étudiées. [3–7]

Les curares représentent les principaux agents responsables d'anaphylaxie périopératoire en France, impliqués dans environ 60 % des cas. [3] Leur implication

est bien documentée, tant en termes d'incidence que de mortalité. [8,9] Cependant, une diminution progressive de leur rôle est observée au profit d'autres allergènes. Parmi les facteurs environnementaux associés figure la pholcodine, un antitussif provoquant une sensibilisation croisée aux curares retiré du marché français en 2022. En Norvège, le retrait de la pholcodine (2007) s'est accompagné d'une baisse significative de l'incidence des chocs anaphylactiques liés aux curares. [10]

Les antibiotiques sont la deuxième cause d'anaphylaxie périopératoire en France (25 %). [3] Dans certains pays comme le Royaume-Uni, leur implication est devenue majoritaire en périopératoire, représentant près de la moitié des cas, devant les curares (25 %) et la chlorhexidine (9 %). [11] En France, la céfazoline, recommandée dans l'antibioprophylaxie de nombreuses interventions chirurgicales par les Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) de la SFAR, est de plus en plus impliquée dans les réactions anaphylactiques. [12]

La chlorhexidine représente un allergène émergent en contexte périopératoire. Son usage croissant, notamment en solution concentrée, sur les muqueuses ou via des dispositifs médicaux imprégnés (ex. certains cathéters), a conduit à des réactions anaphylactiques sévères. [13]

Le latex et le bleu de méthylène figurent également parmi les allergènes périopératoires, leur fréquence variant selon les pratiques locales et les expositions environnementales. [3]

En France, le suivi épidémiologique de l'anaphylaxie est limité par un manque d'exhaustivité des données de pharmacovigilance. Au-delà de l'événement aigu, la littérature est pauvre concernant le devenir des patients ayant présenté une réaction anaphylactique en périopératoire. Les données sont limitées concernant la prise en charge, les critères guidant le transfert en soins intensifs, les modalités de

surveillance, ou encore les complications secondaires pouvant survenir dans les heures ou jours suivant l'événement.

2 Physiopathologie [14,15]

2.1 Mécanismes immunologiques

2.1.1 Voie IgE/FcεRI-dépendante (Figure 1)

Les antibiotiques et curares, représentant la majorité des médicaments impliqués, agissent comme des allergènes et induisent donc lors de la sensibilisation, la production d'IgE spécifiques qui se fixent sur les récepteurs FcεRI des mastocytes et basophiles.

Dans un second temps, lors de réexposition, l'allergène reconnu par les IgE, déclenchent une dégranulation massive et libèrent des médiateurs préformés (histamine, tryptase) ainsi que des médiateurs néoformés (leucotriènes (LTC₄), facteur d'activation plaquettaire (PAF), prostaglandines (PGD₂)) à l'origine des manifestations cliniques de l'anaphylaxie. On note également la libération de cytokines pro-inflammatoires et impliquées dans l'orientation de la réponse immunitaire (TNF α (Tumor Necrosis Factor) et IL-6 (InterLeukine) essentiellement). Ces médiateurs sont à l'origine des manifestations cliniques de l'anaphylaxie. **(Table 1)**

2.1.2 Mécanismes non-IgE dépendants

Outre la voie IgE-dépendante, d'autres mécanismes peuvent être à l'origine de réaction anaphylactoïdes : **(Figure 1)**

Activation par les IgG/FcγR : rare en périopératoire, suspectée avec certains anticorps monoclonaux mais les preuves sont à ce jour très limitées avec seulement quelques modèles animaux.

Activation du complément (C3a/C5a) : impliquée dans les réactions aux produits de contraste iodés, aux médicaments liposomaux et à l'héparine contaminée

2.2 Mécanismes non immunologiques

2.2.1 Activation directe des mastocytes via MRGPRX2

Le récepteur MRGPRX2 (Mas-related G protein-coupled receptor) est un récepteur exprimé sur les mastocytes pouvant être directement activé par certains médicaments (curares, opioïdes, antibiotiques). **(Figure 1)**

2.2.2 Inhibition enzymatique

Les réactions d'hypersensibilité périopératoires peuvent également survenir indépendamment de l'activation des mastocytes et des basophiles par des inhibiteurs enzymatiques avec par exemple l'implication des AINS (anti inflammatoire non stéroïdien) dans l'inhibition de la cyclooxygénase-1 (COX-1) à l'origine d'une baisse des prostaglandines et augmentation des leucotriènes favorisant l'urticaire et l'asthme.

Les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) par le blocage de la dégradation de la bradykinine peuvent provoquer l'apparition d'angioœdème dont le risque est accru en cas d'intubation difficile.

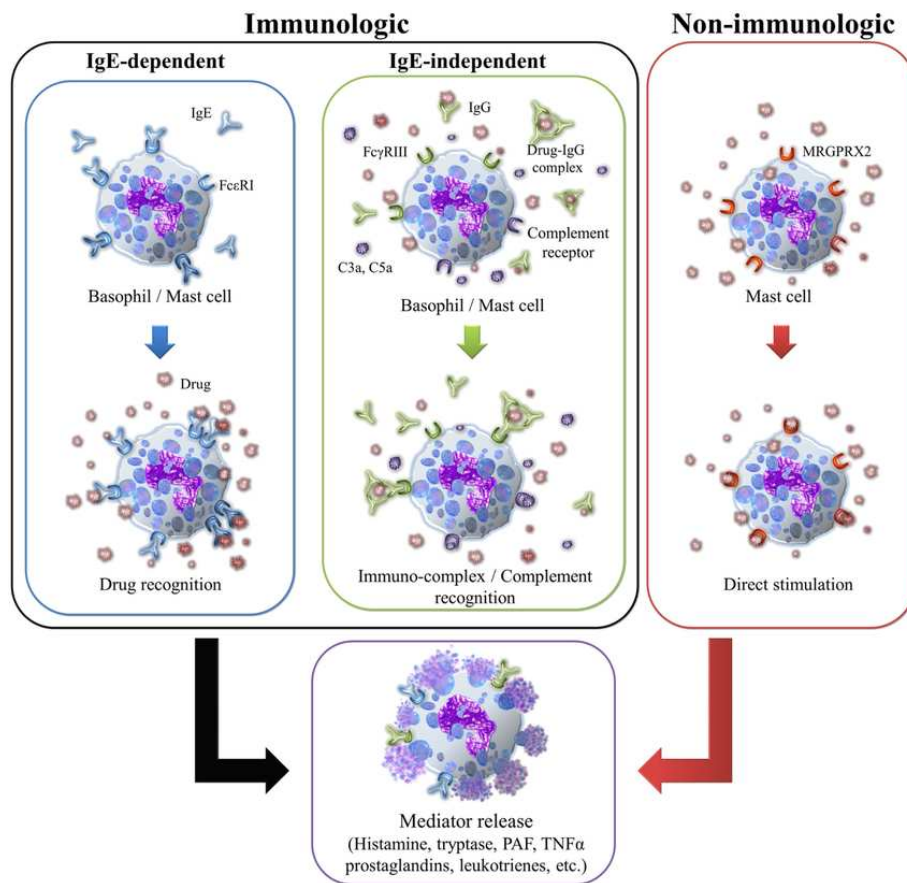


Figure 1 Les différents mécanismes d'activation des mastocytes [16]

Médiateur	Effets physiopathologiques	Manifestations cliniques
Histamine	- Vasodilatation - Augmentation de la perméabilité vasculaire - Bronchoconstriction	- Hypotension - Œdème - Bronchospasme
Tryptase	- Activation des récepteurs PAR - Amplification de l'inflammation - Augmentation de l'œdème	- Hypotension - Œdème
Monoxyde d'azote (NO)	- Vasodilatation - Relaxation des muscles lisses vasculaires	- Hypotension
TNF- α , IL-6, IL-1	- Activation de la cascade inflammatoire - Production de NO - Dysfonction multiviscérale	- Hypotension - Tachycardie
LTC ₄ , PGD ₂	- Bronchoconstriction - Inflammation	- Bronchospasme

Table 1 Rôles des médiateurs dans les manifestations cliniques [17]

3 Présentations cliniques

3.1 Suspicion et diagnostic

3.1.1 Le score HCSS (Hypersensitivity Clinical Scoring Scheme score) : un outil standardisé pour le diagnostic des réactions d'hypersensibilité

La précocité du diagnostic d'une réaction anaphylactique en contexte périopératoire et l'administration du traitement spécifique qu'est l'adrénaline, constitue un enjeu majeur. En effet, il a été montré que le retard d'administration de l'adrénaline est un facteur de risque indépendant de mortalité [18,19].

Les réactions anaphylactiques surviennent le plus souvent au moment de l'induction anesthésique, une période particulièrement complexe sur le plan clinique. Cette complexité est liée à l'exposition simultanée à plusieurs allergènes potentiels. De plus, certains signes cliniques observés (hypotension, bronchospasme, etc.) peuvent relever soit d'une anaphylaxie, soit d'effets indésirables non spécifiques liés à l'induction anesthésique, rendant le diagnostic différentiel particulièrement difficile.

Ces facteurs confondants peuvent retarder le diagnostic et entraîner une sous-estimation de la gravité de la réaction.

De plus, diagnostiquer avec certitude qu'un patient a présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate est essentiel pour organiser la prise en charge ultérieure et en particulier pour sécuriser les anesthésies futures par l'éviction des agents en cause.

Dans ce contexte, un score diagnostique de probabilité, le score HCSS, a été proposé en 2019 à partir d'un consensus international d'experts. **(Table 2)** Ce score

permet d'estimer, de manière reproductible, la probabilité qu'un événement périopératoire soit une réaction d'hypersensibilité immédiate, en intégrant les données cliniques (cardiovasculaire, respiratoire, cutanée), le délai d'apparition des symptômes et les éléments biologiques tels que la tryptase. [20]

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
Cardiovascular confounders (in the presence of hypotension or cardiac arrest choose any that apply)	
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
Respiratory confounders (in the presence of bronchospasm choose any that apply)	
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
Dermal/mucosal confounder	
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

Table 2 Score HCSS. Hypotension : pression artérielle systolique (PAS) < 70 mmHg ou une diminution > 20 % par rapport à une valeur stable, Severe hypotension : PAS < 60 mmHg ou diminution > 40 %, Cardiac arrest : arrêt cardiaque sans cause chirurgicale ou anesthésique identifiée, Tachycardia : majoration ≥ 50 % de la fréquence cardiaque, Bronchospasm : sibilants ou augmentation inexpliquée des résistance des voies aériennes, Severe bronchospasm : Bronchospasm + SpO₂ < 85%. Cardiovasculaire (CVS), respiratoire (RS), dermato-muqueux (D/M) [20].

Les points sont attribués dans cinq catégories. Les éléments en faveur d'une anaphylaxie (cellules roses) ont une valeur de points positive, tandis que les éléments s'opposant à une anaphylaxie (cellules vertes) ont une valeur de points négative. Le nombre de points attribués pour chaque catégorie est indiqué dans le tableau. Le score clinique global correspond à la somme des scores nets de toutes les catégories.

(Table 3)

Interprétation	Score total
Presque certain qu'il s'agit d'une anaphylaxie	> 21
Très probable qu'il s'agisse d'une anaphylaxie	15 à 21
Probable qu'il s'agisse d'une anaphylaxie	11 à 14
Possibilité d'une anaphylaxie	8 à 10
Peu probable qu'il s'agisse d'une anaphylaxie	< 8

Table 3 Interprétation du score clinique en cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité immédiate (IHR) en contexte périopératoire

Dans un second temps, et à distance de l'événement, ce score peut être affiné par l'intégration des concentrations maximales de tryptase au moment du choc, ainsi que de la tryptase basale grâce aux éléments suivants :

- Formule dite « positive » : Tryptase maximale $> (1,2 \times \text{tryptase basale}) + 2\text{ng/ml}$
- Formule dite « négative » : Tryptase maximale $< (1,2 \times \text{tryptase basale}) + 2\text{ng/ml}$
- Dépassement de la valeur seuil supérieure de 11,4ng/ml (définie comme la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la population de référence)
- Doublement par rapport à la valeur basale ($> 2 \times \text{tryptase basale}$).

Critères	Points
Aucun critère rempli	– 4 points
Formule négative mais tryptase > 11.4ng/ml	– 2 points
Formule positive mais tryptase < 11.4ng/ml	0 point
Formule positive et tryptase > 11.4ng/ml	+ 4 points
Tryptase > 2 × valeur basale et > 11.4ng/ml	+ 12 points

Table 4 Algorithme d'attribution des points en fonction des variations de tryptase mastocytaire, en complément du score clinique.

Ces éléments cliniques, associés aux données biologiques, permettent ainsi d'évaluer la probabilité d'une réaction d'hypersensibilité. **(Table 4)**

3.2 Hémodynamique [14,21–23]

3.2.1 Hypotension et débit cardiaque

L'hypotension est la manifestation hémodynamique la plus fréquente (70-100%) du choc anaphylactique périopératoire. Elle résulte principalement d'une diminution de la précharge et de la postcharge secondaire à une vasodilatation systémique, une augmentation de la perméabilité capillaire et l'extravasation vers le secteur interstitiel.

Dans un premier temps, cette chute tensionnelle est généralement compensée par une tachycardie et une augmentation de la fraction d'éjection ventriculaire, permettant de maintenir un débit cardiaque stable, voire transitoirement augmenté et d'assurer une perfusion tissulaire suffisante malgré la baisse de pression artérielle.

Toutefois, dans les formes sévères ou réfractaires, la réduction marquée du retour veineux liée à la redistribution vasculaire et aux pertes liquidiennes intravasculaires

peut dépasser les mécanismes compensatoires. Il en résulte une baisse du débit cardiaque et l'installation d'une défaillance circulatoire.

3.2.2 Tachycardie/bradycardie

La tachycardie est souvent (45%) observée lors d'une anaphylaxie périopératoire, principalement en raison de l'effet chronotrope positif des catécholamines endogènes. Cette tachycardie compensatoire joue un rôle déterminant en maintenant un débit cardiaque adéquat malgré la chute de la pression artérielle et de la précharge.

Cependant, une bradycardie paradoxale peut survenir (3%), notamment en lien avec le réflexe de Bezold-Jarisch. Ce phénomène est associé à une réduction soudaine du retour veineux, provoquant un remplissage ventriculaire inadéquat. Ce réflexe vise à préserver la fonction cardiaque en ralentissant sa fréquence favoriser un meilleur remplissage du ventricule.

3.2.3 EtCO₂ [24]

Le dioxyde de carbone en fin d'expiration (EtCO₂) est un marqueur permettant d'évaluer l'état hémodynamique du patient lors d'une réaction anaphylactique. Une baisse de l'EtCO₂ (à ventilation constante) est fréquemment observée en raison de la diminution du débit cardiaque et d'une perfusion tissulaire insuffisante. Lors de réaction anaphylactique sévère (grade III à IV), l'EtCO₂ effondrée reflète une dégradation du débit cardiaque. Cette chute de l'EtCO₂ peut précéder la baisse de la pression artérielle, soulignant son utilité comme indicateur précoce d'un état de choc. De plus, l'hypocapnie induite par une réaction anaphylactique est plus marquée que celle observée lors d'hypotensions d'autres origines, ce qui pourrait constituer un élément d'orientation utile en faveur du diagnostic de choc anaphylactique.

3.3 Respiratoire [14,21,25]

3.3.1 Bronchospasme :

Dans le contexte d'une réaction anaphylactique, le bronchospasme survient dans environ 45% des cas et résulte de l'action de plusieurs médiateurs inflammatoires libérés par les mastocytes. L'histamine (via les récepteurs H1) et les leucotriènes (LTC₄, LTD₄) provoquent une contraction directe des muscles lisses bronchiques, réduisant ainsi le calibre des voies aériennes. La tryptase, en activant les protéases, amplifie l'hyperréactivité bronchique et potentialise les effets de l'histamine.

Le bronchospasme est plus fréquent chez certains patients en cas d'asthme, de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'obésité. Ces patients présentent en effet une hyperréactivité bronchique accrue, souvent exacerbée par les manipulations des voies aériennes (intubation trachéale, ventilation mécanique) ou l'exposition à des agents anesthésiques.

Cliniquement, cela se traduit par des sibilants, une hypoxémie et une augmentation des résistances des voies aériennes, avec un pic de sévérité dans les 5 à 10 minutes suivant l'exposition à l'allergène. Les patients asthmatiques sont particulièrement à risque d'insuffisance respiratoire en raison de l'inflammation préexistante des voies aériennes, rendant le bronchospasme plus difficile à contrôler et augmentant la gravité des manifestations respiratoires.

3.3.2 Œdème pulmonaire

L'œdème pulmonaire anaphylactique est principalement dû à une augmentation de la perméabilité vasculaire médiée par l'histamine et le PAF, conduisant à une extravasation plasmatique dans les alvéoles. Il existe souvent également une part de

surcharge volémique iatrogène lors de la réanimation. Cliniquement, il se manifeste par des crépitations bilatéraux, une hypoxémie réfractaire. L'œdème peut survenir de manière retardée (15-30 minutes).

3.4 Signes cutanés et muqueux [21,26]

3.4.1 Urticaires et rash cutanée

Bien que le rash cutané ou de l'urticaire soient fréquents lors d'une anaphylaxie, leur absence n'exclut pas le diagnostic. Lors d'un choc sévère, les manifestations cutanées sont rares et n'apparaissent généralement qu'après la stabilisation du patient et la restauration d'une perfusion satisfaisante.

3.4.2 Œdème de Quincke

L'œdème de Quincke est un gonflement aigu des tissus sous-cutanés et sous-muqueux, lié à une augmentation de la perméabilité vasculaire induite par les médiateurs de l'anaphylaxie. En contexte périopératoire, il touche principalement le visage, les lèvres, la langue et le larynx, exposant à un risque majeur d'obstruction des voies aériennes supérieures.

3.5 Sévérité du choc

Il existe une grande diversité d'échelles de classification de la sévérité des réactions anaphylactiques, qui ont évolué entre 1977 et 2010. Ces classifications varient considérablement dans leurs définitions et leurs seuils.

3.5.1 Echelle de Ring et Messmer (1977) [27]

Classification en quatre grades, où le grade 3 décrivait un choc marqué par une atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement et grade 4 correspondait à un arrêt circulatoire.

3.5.2 Echelle de Garvey et al. (2001) [28]

Classification en trois grades, où le grade 3 décrivait des réactions très sévères nécessitant un traitement prolongé, typiquement le choc anaphylactique, généralement avec atteinte de plusieurs organes.

3.5.3 Echelle de Mertes et al. (2003) [29]

Classification inspirée de celle de Ring et Messmer en quatre grades mais plus adaptée au contexte anesthésique, où le grade 3 décrivait un choc caractérisé par un collapsus cardiovasculaire, des troubles du rythme ou un bronchospasme sévère et le grade 4 à une inefficacité circulatoire avec arrêt cardiaque et/ou respiratoire

3.5.4 Echelle de Krøigaard et al. (2007) [30]

Classification en cinq grades, où le grade 3 correspondait à une atteinte multiviscérale sévère nécessitant un traitement spécifique (collapsus, arythmie, bronchospasme sévère), le grade 4 à un arrêt circulatoire ou respiratoire et le grade 5 à un décès malgré les mesures de réanimation.

3.5.5 Échelle du 6th National Audit Project (NAP6) (2018) [31]

Dans le cadre du projet NAP6 mené au Royaume-Uni, une nouvelle échelle a été élaborée tableau 5, pour répondre aux limites des classifications précédentes qui sont hétérogènes, imprécises et parfois inadaptées au contexte périopératoire. Cette

classification vise à être à la fois reproductible et spécifique à l'anesthésie pour améliorer l'identification, l'évaluation et la prise en charge de l'anaphylaxie. (**Table 5**)

Grade	Caractéristiques
1	Non menaçant pour la vie : manifestations cutanées isolées ou combinées telles que rash, érythème ou œdème.
2	Non menaçant pour la vie : hypotension légère et inattendue ne nécessitant pas de traitement et/ou bronchospasme modéré ne justifiant pas de prise en charge spécifique, avec ou sans signes cutanés associés
3	Menaçant pour la vie : hypotension sévère inattendue, bronchospasme important ou œdème mettant en danger les voies respiratoires, avec ou sans manifestations cutanées.
4	Menaçant pour la vie : situation justifiant l'initiation d'une réanimation cardio-pulmonaire (RCP), notamment en cas de pression artérielle systolique inférieure à 50 mmHg.
5	Fatal : issue mortelle malgré la mise en œuvre des manœuvres de réanimation.

Table, 5 Classification de la sévérité des réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie en périopératoire selon le NAP6

4 Prise en charge [15,32,33] (Figure 2)

4.1 Traitements

4.1.1 L'adrénaline

L'adrénaline est le traitement de première ligne dans la gestion de l'anaphylaxie périopératoire. Elle est indispensable pour restaurer la perfusion tissulaire et contrer la vasodilatation. Dans un contexte périopératoire, devant une réaction anaphylactique de grade II de la classification de Ring et Messmer l'administration intraveineuse (IV) est privilégiée avec un bolus de 10 à 20 µg, répétée toutes les 2 minutes selon la

réponse clinique. Dans les réactions de grade III, un bolus de 100 à 200 µg, répétée toutes les 2 minutes.

Si le choc persiste malgré trois injections d'adrénaline IV, une perfusion continue d'adrénaline à un débit de 0,05 à 0,1 µg/kg/min peut être mise en place.

En cas d'arrêt cardiorespiratoire (ACR), il est recommandé d'administrer des bolus de 1 mg comme dans les recommandations internationales de l'ACR.

L'adrénaline agit en stimulant les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques, ce qui induit une vasoconstriction périphérique et une bronchodilatation tout en augmentant la contractilité myocardique.

L'adrénaline est donc le traitement de référence de l'anaphylaxie, soutenue par des recommandations fortes (RFE SFAR 2025), malgré une efficacité essentiellement documentée par des études observationnelles. En contexte périopératoire, son utilisation doit être titrée et adaptée au terrain : l'âge avancé et les comorbidités cardiovasculaires justifient le recours à la fourchette basse des posologies afin de limiter le risque d'effets indésirables graves (troubles du rythme, ischémie myocardique, hypertension sévère). [30,34]

4.1.2 Le remplissage vasculaire

La réanimation volémique à débit élevée est essentielle pour compenser la vasodilatation et l'extravasation des liquides. Les cristalloïdes sont à privilégier, administrés en bolus de 30mL/kg sur 30 minutes, répétés si nécessaire pour maintenir une perfusion adéquate. La mise en position de Trendelenbourg permet d'augmenter le volume veineux contraint. Les colloïdes peuvent être envisagés en seconde ligne si les cristalloïdes ne suffisent pas. Un remplissage trop rapide peut entraîner un œdème

pulmonaire, notamment chez les patients présentant des comorbidités cardiaques ou respiratoires.

Plusieurs études observationnelles montrent que les volumes administrés sont fréquemment inférieurs aux recommandations. Cette sous-administration, bien que corrélée de façon indirecte, pourrait contribuer à une morbi-mortalité évitable. [8,11,35] Ces signaux appellent à une stratégie de remplissage précoce, rapide et monitorée, adaptée à la sévérité du choc et aux comorbidités du patient.

4.1.3 Gestion des voies aériennes

En cas d'insuffisance respiratoire aiguë, il peut être nécessaire de réaliser une intubation orotrachéale voire une trachéotomie en cas d'intubation impossible du fait de l'œdème

Ventiler avec une FiO₂ à 1 pour surpasser l'effet shunt intrapulmonaire et en mode manuel de manière à vaincre les résistances des voies aériennes ;

Devant un bronchospasme, il est recommandé d'administrer des agonistes β -2-adrénérgiques, inhalés, voire par voie intraveineuse en cas de forme sévère ou d'échec.

4.1.4 Autres traitements

Noradrénaline : En cas d'hypotension persistante malgré l'administration d'adrénaline et le remplissage vasculaire, la noradrénaline peut être utilisée comme soutien inotrope.

Vasopressine : En cas d'inefficacité de l'adrénaline pour restaurer la pression artérielle, la vasopressine est utilisée comme agent de secours. La dose initiale 0.01 UI/min avec une majoration du débit toutes les 15 à 20 minutes. La vasopressine agit

via les récepteurs V1 en provoquant une vasoconstriction puissante, ce qui est particulièrement utile chez les patients présentant une résistance à l'adrénaline, notamment ceux sous bêtabloquants.

Glucagon :Le glucagon est proposé dans certaines recommandations chez les patients sous bêtabloquants car il permettrait de surmonter la bradycardie induite par ces médicaments. Le glucagon stimule l'adénylate cyclase indépendamment des récepteurs bêta-adrénergiques, augmentant ainsi la contractilité cardiaque.

Corticostéroïdes : Les corticoïdes permettraient de prévenir l'anaphylaxie biphasique bien qu'extrêmement rare en contexte périopératoire.

L'Oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) : Pour les patients en choc cardiogénique réfractaire malgré les vasopresseurs et la réanimation, l'ECMO peut être envisagée pour assurer une oxygénation et une perfusion tissulaire adéquates lorsque les méthodes conventionnelles ont échoué.

PRISE EN CHARGE D'UNE REACTION D'HSI PÉRIOPÉRATOIRE				
REFLEXES	Appel à l'aide Retrait de l'allergène si possible Monitoring : Fréquence cardiaque (FC), ECG, Pression Artérielle (PA) automatisée, Saturation pulsée en O2 (SpO2), Capnométrie (EtCO2) FiO2 100% Déplacement de l'utérus vers la gauche chez la femme enceinte			
EVALUATION DE LA GRAVITÉ	Signes cutanés isolés diffus GRADE I	Variation modérée de PA, FC ou SpO2 GRADE II	Variation intense de PA, FC ou SpO2 EtCO2 basse GRADE III	Inefficacité circulatoire GRADE IV
ADRÉNALINE	AUCUN TRAITEMENT	ADRÉNALINE IV EN BOLUS		
		Adulte : 10 à 20 µg Enfant : 1 µg/kg (max 10µg) toutes les 2 min	Adulte : 100 à 200 µg Enfant : 1µg/kg (max 5-10 µg/kg) toutes les 2 min	Adulte : 1mg Enfant : 10 µg/kg toutes les 3-5 min
		ADRÉNALINE IVSE		
		Si instabilité hémodynamique persistante après 3 bolus Débit initial à 0,05-0,1 µg/kg/min puis ajustement		
REPLISSAGE VASCULAIRE	AUCUN TRAITEMENT	Si absence de voie veineuse ou absence de monitoring: ADRÉNALINE IM		
10 µg/kg (500 µg max par dose) à répéter une fois si inefficace Face antéro-latérale de la cuisse				
Cristalloïdes 10 ml/kg en 30 minutes		Cristalloïdes 30 ml/kg en 30 minutes Colloïdes en 2 ^{ème} ligne si hypovolémie persistante		
ETAT DE CHOC REFRACTAIRE ?	AUCUN TRAITEMENT	Selon les disponibilités locales : -ETT ou ETO ou monitoring invasif pour optimiser le remplissage -ETT ou ETO pour évaluer une dysfonction myocardique -Autres Vasopresseurs : Noradrénaline, Bleu de méthylène,, Argipressine -Extracorporel Life Support		
CHIRURGIE		Poursuite possible Selon stabilisation		Discuter le report (hors urgence vitale)
ORIENTATION		SSPI (parcours standard)	SSPI prolongée	SSPI prolongée ou secteur de soins critiques

Figure 2 Prise en charge d'une réaction d'hypersensibilité peropératoire (Recommandations Formalisées d'Experts, diagnostic et prise en charge des réactions d'hypersensibilité immédiate périopératoires)

4.2 Facteur de risque de morbi-mortalité [6,21,35,36]

4.2.1 Score ASA, comorbidités cardiovasculaires et traitements

Les comorbidités cardiovasculaires avec notamment les antécédents de coronaropathie, l'insuffisance cardiaque congestive et l'obésité constituent des facteurs de risque importants de mortalité en cas de choc anaphylactique.

Les patients ayant un score ASA élevé présentent un risque accru de morbi-mortalité lors d'un choc anaphylactique.

Les traitements par bêta-bloquants et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont associés à une augmentation du risque de mortalité, en raison de leur effet

de potentialisation des réactions anaphylactiques et de la réduction de la réponse compensatoire.

4.2.2 Age et sexe

Les hommes et les patients âgés de plus de 65 ans présentent un risque accru de mortalité au décours d'une réaction anaphylactique.

4.2.3 Périopératoire

Les procédures urgentes sont associées à un risque accru d'anaphylaxie sévère.

Le retard à l'administration de l'adrénaline et les volumes insuffisants de cristalloïdes sont associés à une morbi-mortalité accrue.

4.3 Surveillance [8,35,37]

Selon les recommandations actuelles de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) de 2025, en cas de réaction sévère, définie par un grade supérieur à III, une prise en charge en unité de soins intensifs est recommandée.

Cette prise en charge vise à surveiller l'éventuelle survenue secondaire d'une défaillance d'organe, à administrer des amines vasopressives si besoin et à assurer un monitoring rigoureux du remplissage vasculaire.

Bien que la crainte d'une réaction biphasique persiste, celle-ci demeure extrêmement rare dans le contexte spécifique de l'anaphylaxie périopératoire.

5 Objectifs

La surveillance post-opératoire des patients ayant présenté un choc anaphylactique est une composante essentielle de la prise en charge. Les recommandations de 2025 de la SFAR préconisent une surveillance en soins intensifs ou une surveillance prolongée en SSPI pour les réactions de grade III ou IV.

Cependant, ces recommandations reposent sur des avis d'experts sans apporter de critères objectifs permettant de distinguer les patients nécessitant des soins intensifs de ceux pouvant être simplement surveillés en SSPI.

Mieux identifier les patients à haut risque de décompensation après une suspicion d'anaphylaxie périopératoire permettrait d'optimiser la prise en charge post-opératoire et de rationaliser l'utilisation des ressources en soins intensifs.

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

En exploitant de manière rétrospective une base de données de onze années et en adoptant une approche systématique, nous avons pu analyser les données des patients ayant présenté une réaction anaphylactique de grade 2, 3 ou 4 selon l'échelle de Ring et Messmer.

Nos objectifs sont d'identifier les patients nécessitant des soins intensifs en analysant le lien entre la dose totale d'adrénaline administrée et la morbi-mortalité. Nous comparerons également les patients hospitalisés en soins intensifs avec ceux pris en charge en secteur conventionnel.

Article en Anglais

6 Abstract

6.1 Background

Perioperative anaphylaxis is a rare but potentially life-threatening. Hypersensitivity reaction, most often occurring during anaesthetic induction. After diagnosis and initial management, clinicians must decide whether patients require prolonged monitoring in the post-anaesthesia care unit or admission to the intensive care unit, in a context where critical care beds are limited. In France, current recommendations are mainly based on expert opinion, and no study has yet evaluated the criteria for ICU admission after perioperative anaphylaxis.

6.2 Methods

We conducted a single-centre retrospective study over an 11-year period at Lille University Hospital. Adult patients undergoing general anaesthesia were screened for suspected perioperative anaphylaxis based on perioperative tryptase measurement, intraoperative administration of adrenaline or noradrenaline, or an explicit mention of anaphylactic shock in medical records. Probable cases were identified using the HCSS clinical score. Comparisons between groups were performed using appropriate statistical tests, and logistic regression was applied to explore factors associated with 30-day sequelae. The prognostic value of adrenaline dose was assessed by ROC curve analysis.

6.3 Results

Out of 630,000 anaesthesia procedures, 183 cases of probable perioperative anaphylaxis were identified. Neuromuscular blocking agents (73.2%) were the most frequently implicated, followed by antibiotics (19.1%). The 30-day mortality rate was 2.7%, while 20.2% of patients experienced organ sequelae, primarily respiratory, renal, or cardiovascular. High adrenaline doses ($>400\text{ }\mu\text{g}$) were associated with increased risk of sequelae, although predictive performance was limited ($\text{AUC} = 0.61$). Patients admitted to the ICU had more sequelae at 30 days (26.8% vs 5.4%, $p = 0.0006$).

6.4 Conclusion

Severe perioperative anaphylaxis was associated with early morbidity in 20% of patients. A higher total intraoperative adrenaline dose ($>400\text{ }\mu\text{g}$) was associated with 30-day sequelae but showed limited discriminative performance. Clinical bedside assessment appeared accurate to identify patients who could be safely managed outside the ICU. Multicentric studies are now needed to validate early markers of severity and, eventually, to integrate their composite scores to optimise postoperative referral strategies.

7 Introduction

Perioperative anaphylaxis (POA) is a rare but potentially life-threatening hypersensitivity reaction, most frequently occurring at anaesthetic induction. In the United Kingdom, the NAP6 project reported an incidence of one in 11,752 anaesthetics, while in France, the GERAP survey estimated an incidence of 100 per million anaesthetics. [3,21] Mortality, although rare, ranges from 0 to 5% depending on country and period studied.

Neuromuscular blocking agents remain the leading cause of POA in France, being implicated in approximately 60% of cases, followed by antibiotics (25%). In NAP6, antibiotics were the leading cause of POA (47%), followed by neuromuscular blocking agents (33%), chlorhexidine (9%), Patent Blue dye (5%) and other agents (7%) in UK. [3,32]

A recent single-centre study conducted at the Lille University Hospital (CHU de Lille) specifically studied morbidity following NMBA-related anaphylaxis. Among over 155,000 general anaesthesia involving NMBAs, the incidence of grade 2, 3 or 4 anaphylaxis was 56 per 100,000 procedures. Suxamethonium and rocuronium were the most frequently implicated agents. Like the NAP6 findings, this study highlighted a likely underestimation of the true incidence of perioperative anaphylaxis [38]

Despite advances in diagnostic approaches and increased awareness, the early recognition and optimal postoperative management of POA is complex, particularly for severe presentations.

Once the diagnosis of POA is established, decisions regarding patient disposition remain challenging. Patient orientation is easy at the extremes: mild reactions (grade

I) rarely require specific monitoring, whereas life-threatening reactions (severe grade III with need for mechanical ventilation and vasopressors, or grade IV) necessitate intensive care. However, for intermediate-severity cases (grades II–III), evidence remains scarce to guide management decisions.

International data reveals that a substantial and variable proportion of patients admitted to intensive care units did not require immediate organ support. In the NAP6, one-third of ICU-admitted patients did not require ongoing inotropes, and only 5% continued bronchodilator therapy. In Australia and New Zealand, 26% of admitted patients received vasopressors and 21% required mechanical ventilation. In France, 40% of ICU-admitted patients were not receiving vasopressors at the admission [32,35,39]. These findings suggest that ICU admission for a significant proportion of patients is not based on objective clinical criteria such as organ failure.

French expert guidelines suggest considering ICU admission or prolonged post-anesthesia care unit (PACU) monitoring for patients with severe perioperative immediate hypersensitivity reactions, no objective criteria currently guide the decision between these levels of care, leaving clinicians without clear recommendations in this context [40].

The main objective was to identify patients requiring intensive care following severe perioperative anaphylaxis. The secondary objective was to compared patients admitted to the intensive care unit with those managed in non-critical care unit.

8 Methods

8.1 Data management and ethics approval

This retrospective single-center study analysed data from patients undergoing general anaesthesia at Lille University Hospital (Lille, France) between January 1, 2012 and December 31, 2023. Data were routinely collected from our anaesthesia information medical system (Diane®, Bow Medical, France), hospital's electronic patient record system (SILLAGE®, SIB, France), and stored in our data warehouse (INCLUDE [Intégration Center of the Lille University hospital for Data Exploration]) which has been approved by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) from 2019 (authorization number: 1754053) (<https://www.legifrance.gouv.fr/cnil/id/CNILTEXT000039292712>), from which the data were extracted. The INCLUDE data warehouse ensures that researchers at Lille University Hospital can process data end-to-end in a secure, General Data Protection Regulation (GDPR)-compliant environment. The data provided were pseudonymized. The dataset created for the current work was registered with Lille University Hospital's Data Protection Officer and with the French National Data Protection Commission (Lille, France; reference: DEC24-159).

8.2 Participants :

Adult patients aged 18 years or older having undergone general anaesthesia in an operating room were considered for inclusion. Patients suspected of experiencing perioperative anaphylaxis (POA) were identified by selecting those who had a tryptase measurement within 72 hours following anaesthetic induction and who received either

epinephrine or norepinephrine during anaesthesia. To guarantee that all potential cases were identified, we also reviewed patient records that mentioned "anaphylactic shock", either directly or indirectly.

An individual review of each patient file allowed us to exclude cases in which epinephrine was administered for reasons other than perioperative hypersensitivity, as well as tryptase measurements that were unjustified or unrelated to suspected perioperative anaphylaxis. For each patient the HCSS, Hypersensitivity Clinical Scoring Scheme score was calculated. (**Table 2**).

We included patients with an anaphylactic shock classified as 'probable' according to the HCSS clinical score, defined by a score strictly greater than 10.

8.3 Data collection

Several characteristics were directly extracted from the data warehouse for all included patients, including sex, age, weight, BMI (body mass index), doses of epinephrine boluses, use of norepinephrine, and comorbidities. Other variables were retrieved through individual review of patient records, such as chronic medications, anesthetic history, procedure details, suspected allergen, clinical signs (including the lowest end-tidal CO₂ [EtCO₂] value), and management of perioperative anaphylaxis. When available, biological evaluations were also collected, including highest and baseline tryptase levels, as well as specific IgE concentrations. Postoperative management was also assessed, including the type of postoperative care unit (PACU, ICU, or ward), whether the surgical procedure was continued or interrupted, and the occurrence of biphasic reaction. Finally, the allergological follow-up was reviewed for each case.

8.4 Morbidity and mortality

All postoperative complications occurring between H24 and D30 were recorded, irrespective of their causal relationship with anaphylaxis. Mortality was assessed from H24 to D30, and from D30 to D90. The definitions of all morbidity outcomes are provided in Supplementary Table S1. Morbidity attributable to shock could be either temporary or permanent. All included patient records were independently reviewed by two anaesthesiologists, and consensus was required for final inclusion.

8.5 Endpoints

The primary endpoint was the occurrence of sequelae at day 30. Our objective was to identify patients likely to require intensive care admission, the presence of 30-day sequelae was selected as a marker of post-anaphylaxis morbidity. The secondary endpoints were mortality between H24–D30 and D30–D90 and the comparison between patients admitted to the intensive care unit and those managed in non-critical care services.

8.6 Statistical analysis

Qualitative variables were expressed in terms of numbers and percentages. Quantitative variables were expressed by their mean and standard deviation, or by their median and interquartile range [IQR] in the case of a non-normal distribution.

Comparisons between groups were made according to the occurrence of sequelae at 30 days (SEQ variable). Qualitative variables were compared using the Chi² test or Fisher's exact test when the theoretical numbers were insufficient. Quantitative

variables were compared using the Student's t test or the Wilcoxon test, depending on the normality of the distributions.

Logistic regression modelling was used to explore the association between certain exposure variables and the occurrence of sequelae. The discriminatory capacity of the adrenaline dose was also studied using an ROC curve.

A subgroup analysis was conducted specifically on patients admitted to intensive care units to assess the reproducibility of the results in this setting. The statistical significance threshold was set at 0.05.

Analyses were performed using SAS software, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary,

9 Results

9.1 General epidemiology and initial management of perioperative anaphylactic shock

Between 2012 and 2023, 630,000 anaesthetic procedures were performed at Lille University Hospital. Of these, 303 procedures performed in adult patients (≥ 18 years) were identified as suspected of an intraoperative immediate hypersensitivity reaction (IHR) **Figure 3**.

One hundred twenty cases were excluded: 13 due to a grade 1 reaction, 22 related to another aetiology of shock (cardiogenic, obstructive or haemorrhagic), 10 were excluded because they had not undergone general anaesthesia, 25 occurring in the postoperative phase, and 50 cases considered to be unlikely to be suggestive of anaphylaxis (HCSS score < 10). A total of 183 patients were included in the final analysis.

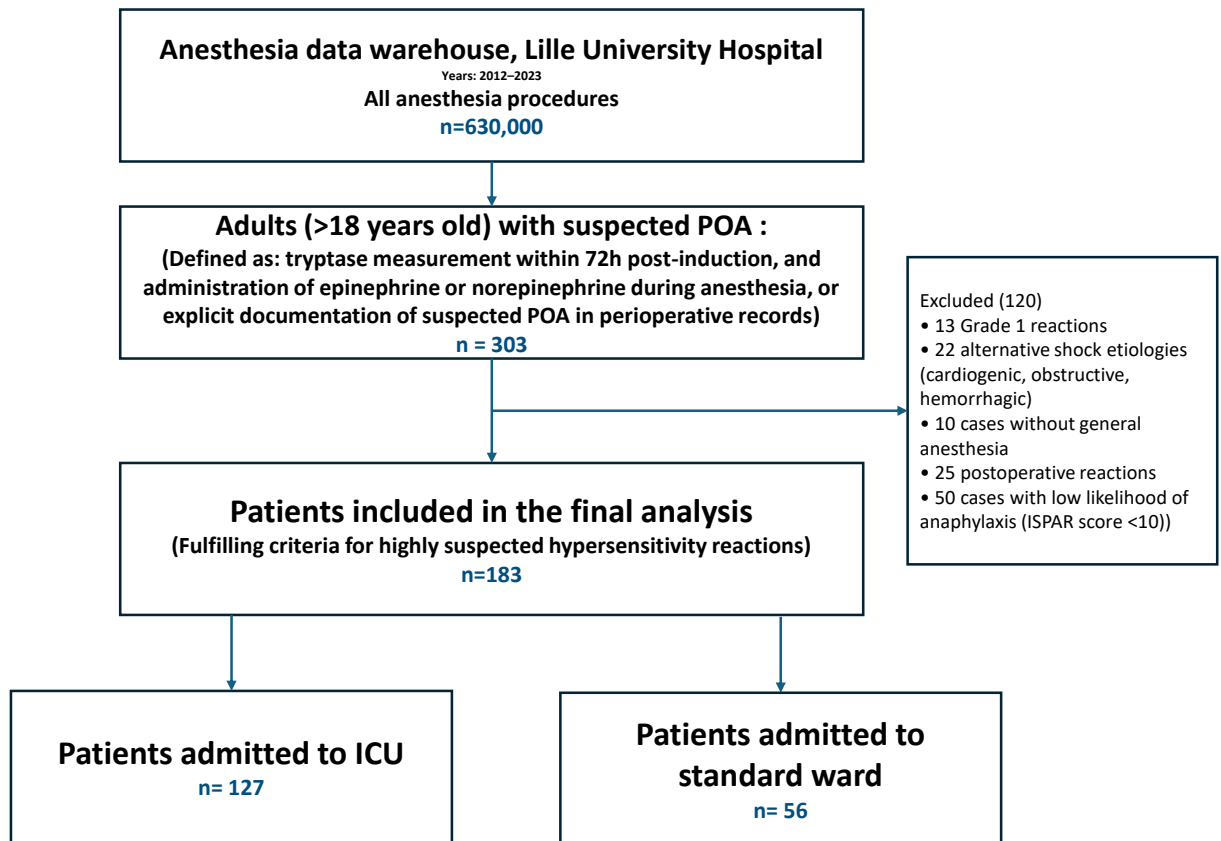


Figure 3 Study flow chart

Of these, 154 (84.2%) had a grade 3 reaction and 10 (5.5%) a grade 4 reaction according to the Ring and Messmer classification. Their characteristics are summarized in **Table 6**. The median age of the patients was 57 years [43; 68], with a balanced sex ratio (54.1% male), a median ASA score of 2 [2; 3], and a median BMI of 28.0 kg/m² [23.7; 33.1]. 43% of patients were obese (BMI ≥ 30).

Characteristics	Value (n=183)
Age (years)	57 [43; 68]
Sex	
Male	99 (54,1)
Female	84 (45,9)
BMI (kg/m ²)	28,0 [23,7; 33,1]
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	79 (42,9)
Hypertension	57 (31,1)
Diabetes	36 (19,7)
COPD or asthma	24 (13,1)
Ischemic heart disease	8 (4,4)
Tabagic	55 (30,1)
Beta blocker	35 (19,1)
ASA Physical status	
I	29 (15,8)
II	99 (54,1)
III	51 (27,9)
IV	3 (1,6)
V	1 (0,5)
Allergen	
Neuromuscular blocking agents	134 (73,2)
Antibiotics	35 (19,1)
Hypnotics	4 (2,2)
Iodinated contrast media	3 (1,6)
Nefopam	2 (1,1)
Gelatin	2 (1,1)
Latex	1 (0,5)
Local anesthetics	1 (0,5)
ATG	1 (0,5)
Dyes	0 (0,0)
Morphinics	0 (0,0)

Table 6 Patient characteristics of the study population Values are presented as number (percentage) or median [25th–75th percentiles]. ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, Body Mass Index; ATG, anti-thymocyte globulin; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Allergens most frequently suspected were NMBA (n = 134; 73.2%), followed by antibiotics (n = 35; 19.1%). Other agents were hypnotics (n = 4), iodinated contrast agents (n = 3), nefopam (n = 2), gelatin (n = 2), latex (n = 1), local anaesthetics (n = 1) and anti-thymocyte globuline (n = 1).

Shock characteristics and management are summarized in **Table 7**. The clinical symptoms were dominated by cardiovascular dysfunction (90.2%), circulatory collapse

(86.9%) and bronchospasm (50.8%). Bradycardia was reported in 9.3% of cases, and cardiac arrest in 4.9%. Skin signs were present in 51.4% of cases.

Characteristics	Value (n=183)
Clinical characteristics	
Grade of anaphylactic shock	
Grade 2	19 (10.4%)
Grade 3	154 (84.2%)
Grade 4	10 (5.5%)
Nadir EtCO ₂ (mmHg)	
Mean $\pm$ SD	22.3 $\pm$ 8.3
Median [Q1; Q3]	23.0 [15.0; 28.0]
Cutaneous erythema	90 (49.2%)
Cardiovascular signs	165 (90.2%)
Cardiovascular collapse	159 (86.9%)
Bradycardia	17 (9.3%)
Cardiac arrest	9 (4.9%)
Bronchospasm	93 (50.8%)
Anaphylaxis management	
Corticosteroids administered	64 (35.0%)
Total epinephrine dose (μ g)	
Mean $\pm$ SD	871.9 $\pm$ 2578
Median [Q1; Q3]	150.0 [100.0; 500.0]
Fluid resuscitation (mL/kg)	
Mean $\pm$ SD	21.6 $\pm$ 16.3
Median [Q1; Q3]	18.0 [10.0; 30.1]
Noradrenaline	92 (50.3%)
Orientation characteristics	
Procedure termination	95 (51.9%)
ICU admission	127 (69.4%)
ICU – Mechanical ventilation	59 (46.5%)
ICU – Noradrenaline	70 (55.1%)
ICU – Renal replacement therapy	6 (4.7%)

Table 7 Shock characteristics and management, Values are presented as number (percentage), median [25th–75th percentiles] or mean $\pm$ standard deviation. EtCO₂, End-Tidal Carbon Dioxide; ICU, Intensive Care Unit

Initial management was heterogeneous across patients. Adrenaline was administered to 160 patients (87.4%), with a median dose of 150 μ g [100-500].

Crystalloid vascular filling was initiated in 175 patients (95.6%), with a median volume administered of 18.0 mL/kg [10.0-30.1]. Fifty-five patients (30.1%) received colloids, with a median volume of 0 mL [0-500]. Bronchodilators were administered in 60 cases (32.8%). The surgical procedure was discontinued in 95 cases (51.9%).

The mean nadir of expiratory capnia (EtCO₂) was 23 mmHg [15-28].

Allergy consultation was performed in 127 patients (69.4%), with higher rates observed in those with HCSS >21 (83%) compared to intermediate (69.5%) and lower scores (42.9%). **Figure 4** summarises the distribution of consultations and the results of immunologic investigations according to HCSS score.

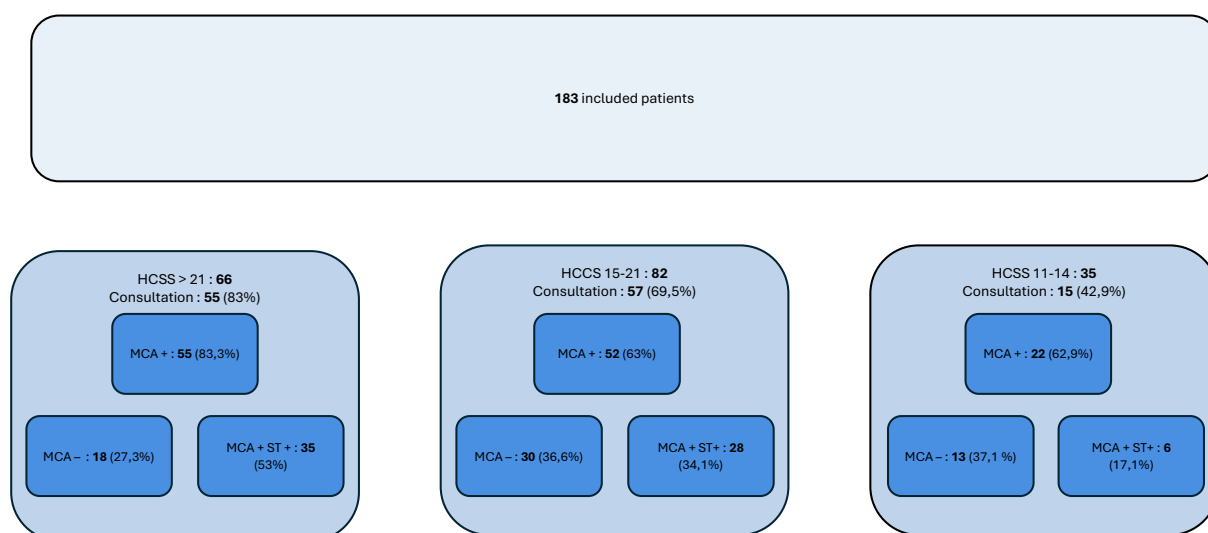


Figure 4 Diagnostic assessment of the 183 included patients. HCSS, Hypersensitivity Clinical Scoring Scheme score; MCA, mast cell activation; ST: skin test.

9.2 Morbidity, mortality and sequelae

Sequelae at 30 days were found in 37 patients (20.2%). The most frequent organ dysfunction was to the respiratory (n = 15; 8.2%), renal (n = 16; 8.7%) and cardiovascular (n = 12; 6.6%). Infectious sequelae were observed in 13 patients (7.1%), while neurological, psychiatric and hepatic dysfunction was rarer (<5%). The 30-day mortality rate was 5 patients (2.7%). (**Table 8**)

Of the 127 patients admitted to intensive care, 70 (55.1%) received vasopressor amines, 59 (46.5%) required mechanical ventilation and 6 (4.7%) renal replacement therapy.

The initially planned surgery was rescheduled in 66 cases (36.1%), with a median delay of 126 days [40; 185]. No cases of biphasic reaction were observed in the cohort.

Sequelae (D30)	Value (n=183)
Any sequelae	37 (20.2)
Cardiovascular	12 (6.6)
Respiratory	15 (8.2)
Neurological	8 (4.4)
Renal	16 (8.7)
Disability	4 (2.2)
Psychiatric	4 (2.2)
Hepatic	2 (1.1)
Infectious	13 (7.1)

Table 8 *Thirty-day sequelae by organ system, Values are presented as number (percentage)*

The association between the total dose of adrenaline administered during the acute phase and the occurrence of 30-day sequelae was evaluated. Patients who developed sequelae received a higher median dose of adrenaline (300 µg [100–1200]) compared to those without sequelae (100 µg [100–300]; $p = 0.0383$, Wilcoxon test).

The optimal threshold of total adrenaline dose for predicting 30-day sequelae identified using the Youden index was 400 µg, corresponding to a sensitivity of 48.6% and a specificity of 77.4%. The positive predictive value was 35%, whereas the negative predictive value reached 86%, suggesting that a total adrenaline dose ≤400 µg may help identify patients at low risk of sequelae, although overall discriminative performance remained limited.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis yielded an area under the curve (AUC) of 0.6094 (95% CI: 0.4944–0.7245), indicating limited discriminative performance. **(Figure 5)**

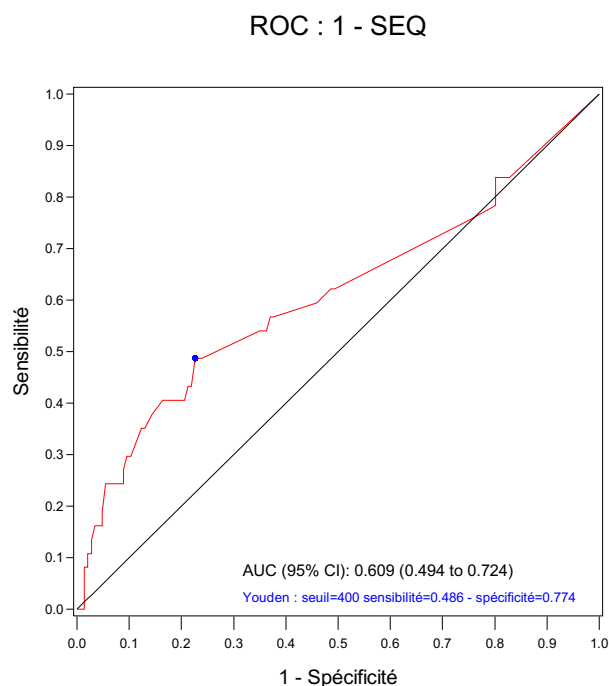


Figure 5 Predictive Performance of Adrenaline Dose for Identifying Patients at Risk of Post-Anaphylaxis Sequelae.

The HCSS score, used here as an exploratory marker of initial severity, was not significantly associated with the occurrence of sequelae, either in terms of median score (17.0 [15–21] vs 18.0 [15–23]; $p = 0.1470$) or distribution across predefined categories ($\text{Chi}^2 = 1.70$; $p = 0.428$).

9.3 Sensitivity analysis

A sensitivity analysis excluding patients with a strong indication for intensive care admission (mechanical ventilation or vasopressor use at admission) was performed (**Table 9**). Patients admitted to intensive care received higher cumulative doses of adrenaline on average, although median values were comparable between groups. They also received greater volumes of fluid resuscitation. The EtCO₂ nadir was slightly lower in the ICU group, without a marked difference. Sequelae at 30 days remained rare and occurred at similar frequencies in both groups (8.3% vs 5.5%). Owing to the small number of events, statistical testing was not feasible, and these findings should be interpreted descriptively and with caution.

Variable		Non-ICU	ICU
Adrenaline (µg)	N	55	48
	Mean ± SD	137.3 ± 195.6	270.8 ± 384.6
	Median (IQR)	100 (0 ; 150)	100 (50 ; 300)
EtCO ₂ nadir (mmHg)	N	44	42
	Mean ± SD	24.5 ± 8.9	23.0 ± 7.6
	Median (IQR)	27 (19 ; 30)	24 (18 ; 28)
Fluid resuscitation (mL)	N	55	48
	Mean ± SD	985.5 ± 678.8	1468 ± 1026
	Median (IQR)	1000 (500 ; 1500)	1500 (1000 ; 1500)
Sequelae at 30 days	N	55	48
	Rate	3 (5.5%)	4 (8.3%)

Table 9 Sensitivity analysis of selected variables in patients admitted or not to intensive care, after exclusion of those with a strong indication for ICU admission (mechanical ventilation or vasopressor use at admission). Data are expressed as mean ± standard deviation (SD) or median (interquartile range, IQR) as appropriate. EtCO₂ = end-tidal carbon dioxide; ICU = intensive care unit.

9.4 Comparison between ICU and non-ICU patients

Of the 183 patients included, 127 (69.4%) were admitted to the ICU and 56 (30.6%) were managed in the conventional sector. There was no significant difference in circulatory collapse (89.8% vs. 80.4%, $p = 0.1337$) or in bronchospasm (52.0% vs. 48.2%, $p = 0.7583$). The median dose of adrenaline administered was significantly higher in patients admitted to intensive care (280 μg [100-800] vs 100 μg [0-175], $p < 0.0001$). The nadir of expiratory capnia (EtCO_2) was also lower in this group (22 mmHg [15-28] vs 27 mmHg [19-30], $p = 0.0363$). Patients admitted to the ICU had more sequelae at 30 days (26.8% vs 5.4%, $p = 0.0006$).

10 Discussion

This 11-year retrospective cohort study aimed to identify indicators that could help guide the decision to admit (or not) patients to the intensive care unit (ICU) following an anaphylactic shock during general anaesthesia. ICU beds are a limited and costly resource, heterogeneously distributed across hospitals. Although triage guidelines exist (often based on the presence of at least two organ failures) but they are frequently outdated, scarce, and lack clarity, while real-world adherence remains highly variable [41–45]. In this context, we intended to assess whether patients with suspected POA should be admitted to ICU. Patients were considered as suspected cases of POA based on the HCSS score [20], as this approach reflects routine clinical practice.

Among the 183 included patients, 20.2% developed sequelae within 30 days. A total adrenaline dose above 400 µg was associated with a higher risk of morbidity, but its predictive performance was limited (AUC = 0.61). The HCSS score was not found to be a reliable tool for predicting the occurrence of sequelae.

Patients admitted to the ICU had more severe initial features, such as higher cumulative doses of adrenaline and lower end-tidal CO₂ levels and experienced significantly more complications at 30 days compared to patients managed in conventional care (26.8% vs. 5.4%). These findings suggest that clinical judgment was generally accurate in identifying patients who did not require intensive care, as the 3 complications observed in the non-ICU group were limited to psychiatric disorders or a transient KDIGO stage 1 renal impairment, conditions for which ICU admission would not have change management.

The occurrence of sequelae at day 30 was used to assess anaphylaxis morbidity. All postoperative complications were recorded, irrespective of their presumed causal relationship with the index anaphylactic event. This approach was deliberately chosen because distinguishing whether a complication is directly attributable to anaphylaxis is challenging.

Twenty percent of patients experienced one or more organ sequelae, with respiratory, renal, and cardiovascular complications being the most frequent. In NAP6, 34% of patients reported sequelae after perioperative anaphylaxis. However, this proportion included a psychological or functional complaints (anxiety, altered mood, memory or coordination), while only a minority had documented organic complications (myocardial infarction, cardiac failure, acute kidney injury). Follow-up was performed at a mean of 101 days, potentially underestimating transient but clinically relevant morbidity. These methodological differences may explain for the differences between the two cohorts [32]. The 30-day mortality rate was 2.7%, consistent with international data.

Half of ICU admissions were clearly justified based on objective indicators of severity. In our cohort, 46.5% of ICU patients required mechanical ventilation, and 55.1% received vasopressor support, both of which are widely accepted criteria for ICU admission. [42,44,45] However, 40.2% of ICU-admitted patients did not require vasopressors, and 48.8% did not undergo mechanical ventilation which is consistent with findings from other studies [3,35,39]. These patients were in grey area where ICU admission was not driven by organ failure, but rather by anticipated risk. The main anticipated concern is biphasic reaction. However, no biphasic reactions were observed in our cohort, consistent with the findings of the NAP6 study and with larger series showing that such events are rare (<5%) and not associated with mortality. This

suggests that the risk of biphasic alone should not justify systematic ICU admission once the initial episode has resolved [32,46,47].

In these cases, identifying reliable early markers of severity is a challenge. A total intraoperative adrenaline >400µg dose is associated with the occurrence of 30-day sequelae, it must be interpreted with caution, as its overall prognostic performance was limited (AUC = 0.61) and therefore insufficient for standalone decision-making. However, using this threshold, the negative predictive value was 83%, suggesting that patients receiving lower doses had a low risk of complications. Although the HCSS score proved useful for the initial selection of cases, it does not predict the occurrence of sequelae. Among the 50 patients admitted to the ICU without hard criteria for intensive care (i.e. mechanical ventilation or vasopressor support), applying the 400 µg adrenaline cut-off would have reclassified 39 patients as not requiring ICU admission. Only 3 of these patients subsequently developed sequelae (7.7%), suggesting that this threshold could help refine the identification of patients who may be safely managed outside the ICU.

The main strength of this study is the large number of patients analysed. The database, structured using the INCLUDE data warehouse, enabled the study of more than 630,000 anaesthesia procedures over an 11-year period.

This volume provides nearly exhaustive coverage for identifying suspected cases of perioperative anaphylaxis, thanks to a combination of criteria: intraoperative administration of adrenaline or noradrenaline and tryptase measurement within 72 hours, or explicit documentation in anaesthesia reports.

Manual review of records and use of the HCSS score reinforce the diagnostic validity of the cases included. Moreover, to come as close as possible to real-time clinical decision-making, and in line with our main objective we deliberately selected

patients solely based on the clinical score, which can be used at the patient's bedside. As biological data were often unavailable at the time of initial referral.

However, this study has several limitations. It is a single-centre analysis conducted in a university hospital, which limits its external validity. The retrospective nature of the data collection introduces a risk of incomplete or non-standardised data, particularly for biological variables, poorly documented manifestations or minor sequelae. Furthermore, no assessment of quality of life or sequelae was performed beyond day 30, limiting the analysis to early morbidity alone. Finally, the limited number of patients with sequelae ($n = 37$) did not allow for multivariate analyses; only univariate analyses were performed, which makes it difficult to formally identify independent prognostic factors. Multicentre studies, ideally prospective, incorporating early biomarkers and long-term assessments, now seem essential to refine the criteria for post-anaphylaxis management.

While the decision between admission to intensive care and prolonged monitoring in the PACU is currently based on the clinician's clinical assessment, our results suggest that this empiric evaluation remains generally relevant given the low complication rate observed in patients not admitted to intensive care. The administration of a total dose of adrenaline greater than 400 μg could be an indicator of severity, easily accessible and usable in immediate post-operative period.

However, its prognostic performance remains limited, and its use alone does not provide a reliable risk assessment. The development of more robust predictive tools, incorporating early physiological variables (lactate, EtCO_2) as well as individual patient characteristics, appears relevant for refining monitoring decisions and harmonising post-reaction management practices.

Conclusion en Français

Notre étude fournit des données inédites sur l'orientation en réanimation après une suspicion d'anaphylaxie périopératoire sévère. Parmi les 183 patients inclus, la morbidité à 30 jours concernait 20 % des cas, dominée par des complications respiratoires, rénales et cardiovasculaires. Les patients admis en réanimation présentaient plus souvent des signes initiaux de gravité (adrénaline cumulée élevée, EtCO₂ bas) et ont présenté davantage de complications, tandis que les patients pris en charge en service conventionnel ont évolué favorablement. Aucune réaction biphasique n'a été observée.

Ces résultats confirment la pertinence de l'évaluation clinique du praticien pour identifier les patients qui ne nécessitent pas une admission en réanimation. Une dose totale d'adrénaline supérieure à 400 µg était associée à la survenue de séquelles, mais sa valeur pronostique restait limitée et le score HCSS ne permettait pas d'anticiper les complications.

Le développement d'outils prédictifs intégrant des marqueurs physiologiques précoces et des caractéristiques des patient apparaît nécessaire pour affiner les décisions d'orientation. Des études multicentriques et prospectives, incluant un suivi au long cours, sont indispensables pour identifier les patients nécessitant une surveillance intensive et optimiser l'allocation des ressources critiques.

Liste des tables

Table 1 Rôles des médiateurs dans les manifestations cliniques [17].....	18
Table 2 Score HCSS	20
Table 3 Interprétation du score clinique en cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité immédiate (IHR) en contexte périopératoire.....	21
Table 4 Algorithme d'attribution des points en fonction des variations de tryptase mastocytaire, en complément du score clinique.	22
Table, 5 Classification de la sévérité des réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie en périopératoire selon le NAP6	27
Table 6 Patient characteristics of the study population	43
Table 7 Shock characteristics and management	44
Table 8 Thirty-day sequelae by organ system.	46
Table 9 Sensitivity analysis of selected variables in patients admitted or not to intensive care, after exclusion of those with a strong indication for ICU admission.	48

Liste des figures

Figure 1 Les différents mécanismes d'activation des mastocytes [16]	17
Figure 2 Prise en charge d'une réaction d'hypersensibilité peropératoire	31
Figure 3 Study flow chart	42
Figure 4 Diagnostic assessment of the 183 included patients.	46
Figure 5 Predictive Performance of Adrenaline Dose for Identifying Patients at Risk of Post-Anaphylaxis Sequelae	47

Références

- [1] Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. Révision de la nomenclature de l'allergie (version longue). *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004;44:218–30. <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2003.12.005>.
- [2] Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy* 2022;77:357–77. <https://doi.org/10.1111/all.15032>.
- [3] Tacquard C, Serrier J, Viville S, Chiriac A-M, Franchina S, Gouel-Cheron A, et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis in France in 2017–2018: the 11th GERAP survey. *Br J Anaesth* 2024;132:1230–7. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.01.044>.
- [4] Perez-Codesido S, Rosado-Ingelmo A, Privitera-Torres M, Pérez Fernández E, Nieto-Nieto A, Gonzalez-Moreno A, et al. Incidence of Fatal Anaphylaxis: A Systematic Review of Observational Studies. *J Investig Allergy Clin Immunol* 2022;32:245–60. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0693>.
- [5] Gibbs NM, Sadleir PH, Clarke RC, Platt PR. Survival from perioperative anaphylaxis in Western Australia 2000–2009. *Br J Anaesth* 2013;111:589–93. <https://doi.org/10.1093/bja/aet117>.
- [6] Pouessel G, Tacquard C, Tanno LK, Mertes PM, Lezmi G. Anaphylaxis mortality in the perioperative setting: Epidemiology, elicitors, risk factors and knowledge gaps. *Clin Exp Allergy* 2024;54:11–20. <https://doi.org/10.1111/cea.14434>.
- [7] Tacquard C, Iba T, Levy JH. Perioperative Anaphylaxis. *Anesthesiology* 2023;138:100–10. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004419>.
- [8] 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>.
- [9] Reddy JI, Hannam JA. Anaphylaxis Is More Common with Rocuronium and Succinylcholine than with Atracurium. *Perioper Med* n.d.
- [10] Florvaag E, Johansson SGO, Irgens Å, De Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market: Effects of pholcodine withdrawal. *Allergy* 2011;66:955–60. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02518.x>.
- [11] Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth* 2018;121:159–71. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.014>.
- [12] Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky J -M., Petitpain N, Demoly P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the

- 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:290–9. <https://doi.org/10.1111/aas.12855>.
- [13] Khan RA, Kazi T, O'Donohoe B. Near fatal intra-operative anaphylaxis to chlorhexidine—is it time to change practice? *BMJ Case Rep* 2011;2011:bcr0920092300. <https://doi.org/10.1136/bcr.09.2009.2300>.
- [14] Ebo DG, Clarke RC, Mertes P-M, Platt PR, Sabato V, Sadleir PHM. Molecular mechanisms and pathophysiology of perioperative hypersensitivity and anaphylaxis: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019;123:e38–49. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.031>.
- [15] Dewachter P, Savic L. Perioperative anaphylaxis: pathophysiology, clinical presentation and management. *BJA Educ* 2019;19:313–20. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2019.06.002>.
- [16] Montañez MI, Mayorga C, Bogas G, Barrionuevo E, Fernandez-Santamaria R, Martin-Serrano A, et al. Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis of Drug-Induced Anaphylaxis. *Front Immunol* 2017;8:614. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00614>.
- [17] Lauritano D, Mastrangelo F, D'Ovidio C, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, et al. Activation of Mast Cells by Neuropeptides: The Role of Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines. *Int J Mol Sci* 2023;24:4811. <https://doi.org/10.3390/ijms24054811>.
- [18] Xu YS, Kastner M, Harada L, Xu A, Salter J, Wasserman S. Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:38. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-38>.
- [19] 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>.
- [20] 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>.
- [21] Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth* 2018;121:159–71. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.014>.
- [22] les membres de la commission des référentiels de la SFMU, et experts de la SFA, du GFRUP et de la SP2A, Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). *Ann Fr Médecine Urgence* 2016;6:342–64. <https://doi.org/10.1007/s13341-016-0668-2>.

- [23] Manian DV, Volcheck GW. Perioperative Anaphylaxis: Evaluation and Management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022;62:383–99. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08874-1>.
- [24] 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>.
- [25] Barthel G, Zheng F, Demoulin B, Davidson J, Montémont C, Gaburro J, et al. Biphasic airway–lung response to anaphylactic shock in Brown Norway rats. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;189:47–51. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.07.003>.
- [26] Membership of the Working Party, Harper NJN, Dixon T, Dugué P, Edgar DM, Fay A, et al. Suspected Anaphylactic Reactions Associated with Anaesthesia: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia* 2009;64:199–211. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05733.x>.
- [27] J Ring, K Messmer. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *The Lancet* 1977;309:466–9.
- [28] Garvey LH, Roed-Petersen J, Menné T, Husum B. Danish Anaesthesia Allergy Centre – preliminary results. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1204–9. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.451005.x>.
- [29] Mertes PM, Laxenaire M-C, Alla F. Anaphylactic and Anaphylactoid Reactions Occurring during Anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology* 2003;99:536–45. <https://doi.org/10.1097/00000542-200309000-00007>.
- [30] Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, Johansson SGO, Mosbech H, Florvaag E, et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia*. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:655–70. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01313.x>.
- [31] Cook TM, Harper NJN, Farmer L, Garcez T, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: protocol and methods of the 6th National Audit Project (NAP6) of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth* 2018;121:124–33. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.001>.
- [32] Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Lucas DN, Thomas M, Kemp H, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: management and outcomes in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth* 2018;121:172–88. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.015>.
- [33] Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, Mertes PM, Voltolini S, Clarke R, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth* 2019;123:e50–64. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.04.044>.
- [34] Mertes P, Malinovsky J, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the Risk of Anaphylaxis During Anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21.
- [35] Guerci P, Tacquard C, Chenard L, Millard D, Soufir L, Malinovsky J-M, et al. Epidemiology and outcome of patients admitted to intensive care after

- anaphylaxis in France: a retrospective multicentre study. *Br J Anaesth* 2020;125:1025–33. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.08.024>.
- [36] Gonzalez-Estrada A, Campbell RL, Carrillo-Martin I, Renew JR, Rank MA, Volcheck GW. Incidence and risk factors for near-fatal and fatal outcomes after perioperative and periprocedural anaphylaxis in the USA, 2005–2014. *Br J Anaesth* 2021;127:890–6. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.06.036>.
- [37] Højlund, Søre-Jensen, Perner, Bestle, Carl, Thormar. Low Incidence of Biphasic Allergic Reactions in Patients Admitted to Intensive Care after Anaphylaxis. *Anesthesiology* 2019.
- [38] LEDESVE d'HEUDIÈRES, Pierre. Comparaison de la morbi-mortalité induite après choc anaphylactique selon le curare utilisé : étude rétrospective observationnelle sur 11 ans au CHU de Lille n.d.
- [39] Lim (Zee) ZJ, Karalapillai D, Kolawole H, Fiddes C, Pilcher D, Subramaniam A. A retrospective registry-based study into the proportion of patients admitted to intensive care who have anaphylaxis as a principal diagnosis and their outcomes in Australia and New Zealand. *Crit Care Resusc* 2024;26:185–91. <https://doi.org/10.1016/j.ccrj.2024.06.002>.
- [40] Mertes Paul Michel, CHIRIAC Anca, TACQUARD Charles, FACON Alain, FRANCHINA Sébastien. Diagnostic et prise en charge des réactions d'hypersensibilité immédiate périopératoires n.d.
- [41] Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage n.d.
- [42] Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, et al. ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Crit Care Med* 2016;44:1553–602. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001856>.
- [43] Boumendil A, Somme D, Garrouste-Orgeas M, Guidet B. Should elderly patients be admitted to the intensive care unit? *Intensive Care Med* 2007;33:1252. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0621-3>.
- [44] Wong DJN, Popham S, Wilson AM, Barneto LM, Lindsay HA, Farmer L, et al. Postoperative critical care and high-acuity care provision in the United Kingdom, Australia, and New Zealand. *Br J Anaesth* 2019;122:460–9. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.026>.
- [45] Leone M, Constantin J-M, Dahyot-Fizelier C, Duracher-Gout C, Joannes-Boyau O, Langeron O, et al. French intensive care unit organisation. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37:625–7. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.10.011>.
- [46] Penney K, Balram B, Trevisonno J, Ben-Shoshan M. Incidence of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:AB204. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1602>.
- [47] Rohacek M, Edenhofer H, Bircher A, Bingisser R. Biphasic anaphylactic reactions: occurrence and mortality. *Allergy* 2014;69:791–7. <https://doi.org/10.1111/all.12404>.

Annexes

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

Table S 1 Definition of morbidity criteria. CT, Computed Tomography; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Morbidity data collection involved identifying all significant sequelae, even temporary ones

Patient	Sexe	Age	Grade	Observations
13	F	58	3	Surgical site infection requiring antibiotics
14	F	32	3	Prolonged mechanical ventilation; ventilator-associated pneumonia
27	F	18	3	Surgery for appendectomy canceled due to anaphylactic shock, failure of medical management at 72 hours: localized peritonitis.
28	M	69	3	Decision for neuroprotection through analgo-sedation with mechanical ventilation for 48 hours following prolonged collapse. Delirium tremens upon awakening. Oxygen requirement for 3 days.
35	F	63	4	Post-traumatic stress disorder (PTSD).
42	M	55	3	Mechanical ventilation >24h; vasopressor dependence >24h; ventilator-associated pneumonia; neurological sequelae
44	F	75	3	Persistent shock, difficult weaning from ventilation, critical illness myopathy, reactivation of varicella zoster virus (VZV), and early pneumonia due to Klebsiella pneumoniae. Death after limitation of active treatments on the 23rd day.
59	M	71	3	Non-ST elevation acute coronary syndrome; pulmonary superinfection requiring antibiotics
62	M	68	3	Acute kidney injury (creatinine elevation, KDIGO 1)
70	M	54	3	Acute kidney injury (acute tubular necrosis, KDIGO 3) requiring renal replacement therapy
71	F	34	3	Cardiogenic shock; vasopressor dependence >24h
74	M	47	3	Mechanical ventilation >24h
77	F	65	3	AKI KDIGO 3 (no RRT); prolonged vasopressor dependence; prolonged mechanical ventilation
86	M	53	2	Mechanical ventilation >24h
96	M	62	2	Surgical fistula infection; prolonged oxygen requirement
107	M	71	2	Nosocomial pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa with prolonged oxygen requirement
108	F	72	2	Mechanical ventilation >24h; pulmonary infection requiring antibiotics; neurological sequelae
115	F	59	3	Functional acute kidney injury (KDIGO 1); major anxiety disorder

122	M	60	3	Infectious pneumonia with prolonged oxygen requirement; bilateral posterior ischemic optic neuropathy
124	M	30	2	Secondary hemorrhagic shock on anastomotic bleeding at day 12
132	F	59	2	Type 2 respiratory failure with hypercapnic coma requiring reintubation; suicidal ideation; surgical site infection
136	F	59	3	Emotional distress with anxious–depressive features related to surgery postponement (major tearfulness, sadness)
146	M	66	3	Renal failure KDIGO 2 (no RRT); delirium (confusion episode)
153	M	55	3	Severe neurological sequelae due to malignant MCA stroke
162	F	70	3	Acute kidney injury (creatinine elevation, KDIGO 2); myocardial injury (cardiac enzyme rise post-CA)
163	M	55	3	Renal failure KDIGO 2 ; atrial fibrillation requiring electrical cardioversion
168	F	39	3	Cardiogenic shock due to Tako-Tsubo, mechanical ventilation for 24 hours, initial acute kidney injury KDIGO stage 3, biological DIC, hepatocellular failure, and nosocomial pneumonia caused by Klebsiella aerogenes requiring CEFEPIME.
171	M	54	3	Acute kidney injury KDIGO stage 2.
173	M	55	3	Atrial fibrillation; AKI KDIGO 1
179	M	68	2	Neuroprotection through analgo-sedation with mechanical ventilation for 36 hours.
180	M	70	3	Minimally symptomatic ischemic stroke related to collapse from undiagnosed carotid stenosis. Semi-urgent endarterectomy successfully performed
181	M	70	3	Acute kidney injury KDIGO stage 3; four days of renal replacement therapy.
190	M	75	4	Acute kidney injury KDIGO stage 2.
193	F	26	3	Cardiogenic shock due to Tako-Tsubo, acute kidney injury KDIGO stage 1, transient hepatic function disturbance. Restoration of myocardial function to baseline.
195	M	64	4	Acute kidney injury KDIGO stage 2.
196	M	69	4	Acute kidney injury KDIGO stage 3; four days of renal replacement therapy.
206	M	56	3	Major collapse resulting in acute coronary syndrome treated late and significant post-anoxic encephalopathy, with prolonged rehabilitation.

Table S 2 Detailed characteristics of patients with morbidity occurring within 30 days following anaphylactic shock.

Abbreviations: CARD = Cardiovascular; RESP = Respiratory; NEUR = Neurological; NEPH = Nephrological; PSY = Psychiatric; HEP = Hepatic; INF = Infectious; DIS = Disability (loss of autonomy); KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; M = Male; F = Female.

AUTEUR : Nom : Luong **Prénom :** Antoine

Date de Soutenance : 7 octobre 2025

Titre de la Thèse : Étude sur la morbi-mortalité au décours d'un choc anaphylactique au cours d'une anesthésie générale.

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Anesthésie

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

Mots-clés : Anaphylaxie périopératoire, choc anaphylactique, adrénaline, réanimation, séquelles, morbidité, score HCSS, prise en charge postopératoire

Contexte : L'anaphylaxie périopératoire est une réaction d'hypersensibilité rare mais potentiellement fatale, survenant le plus souvent lors de l'induction anesthésique. Après le traitement initial, le clinicien doit décider de la surveillance du patient : en salle de réveil prolongée ou en réanimation, dans un contexte où les lits de soins critiques sont limités. En France, les recommandations actuelles reposent essentiellement sur l'avis d'experts, sans étude ayant spécifiquement évalué les critères d'admission en réanimation après anaphylaxie périopératoire.

Matériel et Méthodes : Nous avons conduit une étude rétrospective monocentrique sur 11 ans au CHU de Lille. Les patients adultes sous anesthésie générale ont été sélectionnés sur la base d'un dosage peropératoire de tryptase associé à une administration d'adrénaline ou de noradrénaline, ou de la mention explicite d'un choc anaphylactique dans le dossier médical. Les cas probables ont été validés par le score clinique HCSS. Les comparaisons intergroupes ont été réalisées par tests statistiques adaptés, et une régression logistique a exploré les facteurs associés aux séquelles à 30 jours. La valeur pronostique de la dose d'adrénaline a été évaluée par analyse ROC.

Résultats : Parmi 630 000 procédures anesthésiques, 183 cas d'anaphylaxie périopératoire probable ont été recensés. Les curares étaient les agents les plus souvent impliqués (73,2 %), suivis des antibiotiques (19,1 %). La mortalité à 30 jours était de 2,7 %, et 20,2 % des patients présentaient des séquelles d'organe, principalement respiratoires, rénales ou cardiovasculaires. Une dose élevée d'adrénaline (>400 µg) était associée à un risque accru de séquelles, bien que sa performance prédictive reste limitée (AUC = 0,61). Les patients admis en réanimation présentaient plus souvent des complications à 30 jours (26,8 % vs 5,4 %, $p = 0,0006$).

Conclusion : L'anaphylaxie périopératoire sévère était associée à une morbidité précoce dans 20 % des cas. Une dose totale d'adrénaline supérieure à 400 µg était liée à la survenue de complications, mais avec une valeur discriminative limitée. L'évaluation clinique au lit du malade semble pertinente pour identifier les patients pouvant être pris en charge en dehors de la réanimation. Des études multicentriques prospectives sont nécessaires pour valider des marqueurs précoces de sévérité et, à terme, développer des scores composites optimisant les stratégies d'orientation postopératoire.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs : Monsieur le docteur Alexandre BOURGEOIS
Monsieur le docteur Cédric CIRENEI

Directeur : Monsieur le docteur Damien ROUSSELEAU