



HAL
open science

L'anaphylaxie dans les services d'urgences lorrains : épidémiologie et prise en charge pratique en 2015

Jérémy Corriger

► **To cite this version:**

Jérémy Corriger. L'anaphylaxie dans les services d'urgences lorrains : épidémiologie et prise en charge pratique en 2015. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932186

HAL Id: hal-01932186

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932186v1>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par
Jérémy CORRIGER

le 19 octobre 2016

L'ANAPHYLAXIE DANS LES SERVICES D'URGENCES LORRAINS : ÉPIDÉMIOLOGIE ET PRISE EN CHARGE PRATIQUE EN 2015

MEMBRES DU JURY :

Président :

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Président

Juges :

M. le Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

Juge

M. le Professeur Roland JAUSSAUD

Juge

M. le Docteur Etienne BEAUDOUIN

Directeur

M. le Docteur Christophe ROTHMANN

Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX – Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT – Jean-Marie ANDRE – Alain AUBREGE – Jean AUQUE – Gérard BARROCHE – Alain BERTRAND
Pierre BEY – Marc-André BIGARD – Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI – Jacques BORRELLY – Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON – Jean-Claude BURDIN – Claude BURLET – Daniel BURNEL
Claude CHARDOT – Jean-François CHASSAGNE – François CHERRIER – Jean-Pierre CRANCE – Gérard DEBRY
Emile de LAVERGNE – Jean-Pierre DESCHAMPS – Jean DUHEILLE – Jean-Bernard DUREUX – Gilbert FAURE – Gérard FIEVE
Jean FLOQUET – Robert FRISCH – Alain GAUCHER – Pierre GAUCHER – Alain GERARD – Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ – Gilles GROSDIDIER – Oliéro GUERCI – Philippe HARTEMANN
Gérard HUBERT – Claude HURIET – Christian JANOT – Michèle KESSLER – François KOHLER – Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT – Pierre LANDES – Marie-Claire LAXENAIRE – Michel LAXENAIRE – Alain LE FAOU – Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN – Bernard LEGRAS – Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL – Pierre MATHIEU
Michel MERLE – Pierre MONIN – Pierre NABET – Jean-Pierre NICOLAS – Pierre PAYSANT – Francis PENIN – Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN – Luc PICARD – François PLENAT – Jean-Marie POLU – Jacques POUREL – Jean PREVOT – Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER – Denis REGENT – Michel RENARD – Jacques ROLAND – Daniel SCHMITT – Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER – Daniel SIBERTIN-BLANC – Claude SIMON – Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER – Gilbert THIBAUT – Gérard VAILLANT – Paul VERT – Hervé VESPIGNANI – Colette VIDAILHET
Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT – Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Alain GERARD – Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE – Professeur Alain LE FAOU – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER – Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU – Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur François PLENAT
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT – Professeur Alain BLUM – Professeur Serge BRACARD – Professeur Michel CLAUDON
Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT – Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Bernard NAMOUR – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT – Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT – Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeure Céline PULCINI – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur François ALLA – Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur Thierry CONROY – Professeur François GUILLEMIN – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER – Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Sébastien GIBOT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET – Professeur Jean-Yves JOUZEAU – Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Louis MAILLARD – Professeur Luc TAILLANDIER – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE – Professeur Thierry CIVIT – Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS – Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS – Professeur Didier MAINARD – Professeur Daniel MOLE – Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT – Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND – Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV – Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT – Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE – Professeur Jacques HUBERT

**53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET
MÉDECINE GÉNÉRALE**

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV – Professeur Laurent BRESLER – Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET – Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO – Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI – Professeur Marc KLEIN – Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

**44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE
ET NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteure Sophie FREMONT – Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND – Docteur Marc MERTEN – Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA – Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section : (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET – Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET
MÉDECINE GÉNÉRALE**

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

**54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE
OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Nick RAMALANJAONA – Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN – Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY – Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical

Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-

PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de jury

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
Professeur de Réanimation médicale et Médecine d'Urgence
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider notre jury de thèse et de juger ce travail, que vous avez soutenu et enrichi par votre critique constructive et vos conseils.

Nous vous remercions de votre intérêt et votre temps, votre regard de réanimateur universitaire étant une contribution essentielle dans ce travail collaboratif multidisciplinaire.

Que cette thèse soit le témoignage de notre reconnaissance et notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT
Professeur d'Immunologie

Vous nous avez accompagné à de nombreuses étapes de notre cursus universitaire, toujours prompt à nous donner de votre temps et nous faire profiter de votre science, et vous nous accordez aujourd'hui l'honneur de juger notre travail.

Nous vous sommes reconnaissant de nous avoir guidé lors de nos premiers pas derrière une paillasse et de notre apprentissage de l'immunologie, et de nous avoir transmis votre passion pour cette belle discipline.

Que ce travail soit le reflet de notre gratitude et notre amitié à votre égard, et la promesse d'autres travaux communs passionnants.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD

Professeur de Médecine Interne

Vous avez dès le départ soutenu notre formation en immunologie clinique et notre projet professionnel, et vous nous faites aujourd'hui l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Nous sommes fier d'avoir la chance de poursuivre notre formation à vos côtés, et nous tenons à vous remercier pour la confiance que vous nous témoignez.

Que le fruit de nos recherches soit pour vous une marque de notre estime et de notre respect, et le prélude à une collaboration riche.

A notre Directeur de Thèse, Maître et Juge

Monsieur le Docteur Etienne BEAUDOUIN
Praticien Hospitalier en Médecine Interne – Allergologie

Vous nous avez accueilli et guidé depuis le début de notre internat, partageant avec nous votre érudition et votre passion dans bien des domaines, allergologiques ou non, et vous nous faites aujourd'hui l'honneur de diriger et juger notre travail.

Nous avons appris et continuons d'apprendre énormément à votre contact, et nous souhaitons vous remercier pour vos conseils, votre disponibilité et votre soutien. Vous êtes un modèle pour nous, votre science de l'immuno-allergologie n'ayant d'égale que vos qualités pédagogiques et humaines, et nous sommes heureux de continuer à travailler et apprendre à vos côtés.

Nous tenons à faire de cette thèse un témoignage de notre admiration et notre amitié, et le point de départ à de nombreux autres travaux ensemble.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur Christophe ROTHMANN
Praticien Hospitalier en Médecine d'Urgence et Médecine Légale

Vous nous avez très tôt orienté dans le choix et l'élaboration de notre sujet puis soutenu dans sa réalisation, et vous nous accordez à présent l'honneur de votre jugement et votre bienveillance sur notre travail.

Nous vous sommes reconnaissant d'avoir permis la conduite de cette étude, et vous remercions de nous avoir conseillé, soutenu et accueilli lors de nos nombreux passages aux urgences, d'abord comme interne puis dans le cadre de la thèse.

Qu'en ce travail vous puissiez trouver l'expression de notre respect et notre sympathie, et l'invitation à une collaboration future toujours plus étroite entre urgentistes et allergologues.

A mes Maîtres

Mme le Professeur Dominique-Anne MONERET-VAUTRIN

Pour tout ce que vous avez apporté à l'allergologie et pour m'avoir ouvert les portes de cette fabuleuse spécialité lors de l'enseignement dispensé au cours de mon cursus universitaire.

M. le Professeur Gilbert FAURE et Mme le Professeur Marie-Christine BENE

Pour m'avoir initié à l'immunologie et accompagné dans de nombreuses étapes de mon cursus universitaire, toujours avec un regard bienveillant et constructif.

M. le Professeur Pierre KAMINSKY

Pour m'avoir ouvert les portes de la médecine interne pendant l'externat, pour m'avoir accueilli sans réserve une fois interne, et pour m'avoir accompagné dans ma formation avec une générosité et une gentillesse de tous les instants.

M. le Professeur Jean-Paul FERMAND et Mme le Professeur Annick BARBAUD

Pour m'avoir aidé à construire et réaliser mon projet professionnel, et pour l'enseignement dispensé en immunologie clinique et en allergologie.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation et ont su me faire progresser, pour faire de moi le médecin que je suis aujourd'hui :

Dr Pascal HENNEQUIN, Dr Fabrice COLNOT

Pr Giselle KANNY, Dr Maxime HOSOTTE, Dr Laurianne MOUMANE

Dr Shirine MOHAMED, Dr Joelle DEIBENER-KAMINSKY

Dr Philippe TAGU, Dr Assaad NAKAD, Dr Philippe EVON, Dr Marie-Pierre RAPT, Dr Circée SPERDUTO

Dr Isabelle HELLUY-HERTZ, Dr Philippe PLANE

Dr Arnaud MASSON, Dr Jocelyne LOUYOT-KELLER

Dr François BRAUN et toute l'équipe des urgences de Mercy, en particulier les docteurs SCHMUTZ, VIARD, AMBARD, BAUER, DIB, SCHNEE, HABCHI, MAHLER, MECHTOUFF

Dr Michel LEGAGNEUR, Dr Riad HATAHET, Dr Maher DALATI, Dr Alexandre HABIB

Dr Van Mai NGUYEN, Dr Julia PICAUD, Dr Julie WATON, Dr Jean-Pierre PONTIER

M. Jean-Yves BOULANGER

Pour m'avoir fait découvrir et aimer le monde de l'immunologie et m'avoir orienté grandement dans mon choix de formation et de carrière.

A ma famille

A Emmanuelle

Parce que tu es mon rayon de soleil au quotidien, parce que tu es mon bonheur jour après jour, parce que tu me soutiens (et supportes !) à chaque instant, et particulièrement ces derniers mois. Pour tous nos beaux moments passés ensemble, et les nombreux autres à venir. Je t'aime.

A mes parents

Pour m'avoir toujours soutenu dans mes choix, qu'ils soient bons ou moins bons, et pour avoir toujours été là pour moi, dans les moments agréables comme les mauvais. Ces quelques lignes ne sont pas suffisantes pour vous exprimer tout mon amour, mais à défaut d'avoir pu vous le témoigner autant que souhaité ces derniers temps, je vous dédie le fruit de ces mois de labeur.

A ma petite sœur et à Simon

Pour toutes les bonnes tranches de rigolade et tous les bons moments passés et à venir avec mon Minimoys adoré et son Bambi. Si le temps m'a manqué récemment, cela ne m'a pas empêché de penser à toi sœurlette. A présent il est temps de rattraper ces derniers mois, qui étaient aussi importants pour vous deux que pour moi.

A mes grands-parents

Merci pour votre gentillesse et votre amour, et pour votre soutien depuis toujours. Une pensée toute particulière pour ceux qui ne pourront être physiquement à nos côtés. Papi, Pépé, Mémé, j'aurais aimé vous compter présents pour ce jour particulier.

A toute ma famille

Pour tous ces moments de partage et de bonheur en famille depuis toujours, et nos réunions de famille malheureusement devenues trop rares à mon goût. J'espère vous voir nombreux pour cette occasion ! Une pensée pour toutes celles et ceux qui ne pourront se joindre à nous.

A mes amis

A Pol et Iulia

A toi mon Bro', qui en toutes circonstances répond toujours présent pour moi, et qui ne me tient jamais rigueur de mes périodes d'ermitage. Tu regrettes sans doute que ma thèse n'ait pas résolu le mystère de la demi-goutte de sang, mais console-toi en te disant qu'on va à nouveau pouvoir passer du temps à en débattre ensemble ! En attendant je vous souhaite à toi, la petite Iu', et « DJ Lum » tout le bonheur du monde.

A Nounou et Mimi, Pierrot et Malice, Chichounay et Fred-Flo, Giwdul et ses nombreuses personnalités, Anne-Cha, Hélèneoute, Juju, Théo, Manue et Romain

Pour tous ces bons moments ensemble, et le chemin parcouru côte à côte depuis les bancs de la fac. Ni le temps qui passe ni la distance qui nous sépare n'entament mon amitié pour vous. Avec un souvenir nostalgique pour la mélodique chanson des « coin », nos voyages linguistiques « on the floor now » et nos épopées virtuelles à grands renforts de « nous vaincrons » !

A mes anciens cointernes

D'abord à Professeur Becker, Elo ma P'tite Souris, Mélanie, Chif', Marion, Anne et toute la fine équipe de l'auberge espagnole spinalienne, pour le meilleur premier semestre de tous les temps et l'invention de la piscine-pong à boules.

A la dream team nancéienne : l'inénarrable Charbitounet, Thom-Thom « mégacapillaire » Moulinette, Doc Cabon, Gaby, Fifounette, qui au fond (très au fond, troisième porte à droite) apprécie (peut-être un peu) mon humour. Sans oublier notre Mufasa-Kirikou préférée avec qui va s'écrire prochainement une nouvelle page de la médecine interne Revuz et Corriger.

A Alice, Clotilde, Camille, Virginie, et les autres anciens barisiens pour les soirées déguisées et les barbeuk à l'internat. Je vous aime quand même les gens, malgré votre impardonnable assiduité devant l'amour est dans le pré.

A tous les urgentistes messins en herbe, et les quelques « intrus » qui comme moi se sont glissés dans cette fabuleuse équipe : Arnaud, Guitoune, Ben', Flo, Charles mais aussi Céline, Eve, Mandoche et mon petit Glatounette.

Aux apprentis pédiatres que le vent hivernal a porté jusqu'en Moselle-Est : ma petite Sophie, Clairounette, JAC', Shleg's, Marie, Camille, mais aussi toutes les autres belles rencontres faites au détour de discussions sur des chenilles humaines lors de nos soirées forbachoises.

A mes collègues et compagnons d'armes rencontrés au cours de ma formation

Tout d'abord à Quentin et Hélène, à ma « cousine Steinert » Estelle, à Aude, Seb et Emilie, aux deux Sarah, ainsi qu'à tous les autres collègues et amis allergologues de leur état ou en devenir.

A Elodie et Aurélie pour les restos et soirées lors de nos séjours parisiens d'immunologie clinique.

Aux virées grenobloises avec mes compères cytométristes de tous horizons : Agathe, Wil, Madeline, Vicky, Denis, et surtout Hélène ma binôme de choc lorraine. Au plaisir de vous revoir bientôt !

A Mory et Alain, pour avoir partagé de nombreux vendredis à Cochin pendant près de deux ans.

A mes amis d'adoption : Mélo et José, à Vivi et Paul, à Julie et Amandine, et à leurs petites familles.

Aux « vieux de la vieille », aux anciens du collège et du lycée

A Mariah, qui j'espère sait que « loin des yeux » n'est pas synonyme de « loin du coeur », loin de là.

A Mel', ma froggie préférée, et à nos castagnes sur les tatamis ou autour d'un tarot et d'un goûter.

A Anne-Souchie et Hugo, qui à ma grande tristesse s'éloignent de quelques centaines de kilomètres supplémentaires à chaque déménagement.

A Gwen, dont j'espère un petit massage pour me féliciter de ce travail de longue haleine !

A Popo, que j'espère avoir le bonheur de voir plus souvent à présent qu'elle est devenue spinalienne.

A Lolo le roi de la BDT, que nous espérons revoir même si tes deux bouts de choux occupent 200 % de ton temps. Tu nous manques, depuis ton Luxembourg d'adoption.

A Alex, pour son amitié de longue date et son flegme légendaire.

A Mélanie et Ton', Mahaut, Jean-Charles, et tous les autres.

Aux équipes paramédicales et médicales rencontrées pendant mon internat

Pour m'avoir accueilli à chaque fois à bras ouverts et dans la bonne humeur, et pour m'avoir transmis des outils précieux pour l'exercice de mon métier, que ce soit pour ma pratique ou sur le plan humain. Une pensée toute particulière pour l'équipe spinalienne d'allergologie, remplie de personnes merveilleuses et compétentes avec qui je suis heureux de pouvoir continuer à travailler.

Aux équipes de soignants des services inclus dans ce travail, m'ayant accueilli sans réserve pendant des longues journées et soirées de recueil de données. Un remerciement spécial à l'équipe verdunoise pour son accueil et son soutien au cours de mes nuits blanches sur place, et aux docteurs Claire GOUTET, Philippe ATAIN-KOUADIO et Phi-Linh NGUYEN-THI pour leur appui ayant facilité la réalisation et l'aboutissement de ce travail.

A toutes celles et ceux que j'oublie de citer et qui m'ont accompagné dans mon cursus

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations	21
I. L'anaphylaxie en 2016 : état des connaissances et recommandations	23
A. Données générales sur l'anaphylaxie	23
1. Cadre historique	23
2. Epidémiologie	24
3. Mécanismes physiopathologiques	25
B. Aspects cliniques	27
1. Définition et critères diagnostiques	27
2. Grades de sévérité	28
3. Formes cliniques particulières	34
a. Anaphylaxie induite par l'effort	34
b. Anaphylaxie à l'alpha-galactose	36
c. Anaphylaxie cardiaque et syndrome de Kounis	36
d. Réflexe de Bezold-Jarish	37
e. Anaphylaxie cataméniale	37
f. Anaphylaxie idiopathique	38
4. Evolution naturelle	39
a. Résolution spontanée et récurrence	39
b. Réaction biphasique	39
c. Anaphylaxie létale	40
5. Facteurs étiologiques et facteurs aggravants	41
a. Agents étiologiques	41
b. Terrains à risque et cofacteurs	41
6. Diagnostic différentiel	43
C. Eléments du diagnostic	44
D. Prise en charge thérapeutique	45
1. Traitement de première ligne : l'adrénaline	46
2. Traitements de deuxième ligne	48
3. Traitements de troisième ligne	49
4. Orientation à la sortie et prise en charge à distance	50
II. Article original – soumis à la Presse Médicale. L'anaphylaxie dans les services d'urgence lorrains : données épidémiologiques, caractéristiques et prise en charge en 2015	51
A. Résumé / Summary	51
B. Introduction	53

C. Méthodes	54
1. Sélection des patients	54
2. Recueil de données	55
3. Analyse statistique	57
D. Résultats	57
1. Incidence	57
2. Caractéristiques cliniques	57
3. Récurrences et récurrences	59
4. Facteurs étiologiques et cofacteurs	60
5. Surveillance et admissions hospitalières	62
6. Prise en charge en urgence et orientation des patients	63
E. Discussion	65
III. Perspectives et conclusions	71
A. Filières de soins	71
1. Amélioration des filières de soins existantes	71
2. Développement de nouvelles filières de soins	74
B. Education et formation	76
1. Formation des professionnels	76
2. Education thérapeutique : « école de l'anaphylaxie »	77
C. Travaux et publications en prévision	77
IV. Bibliographie	78
V. Annexes	86

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAIE :	anaphylaxie alimentaire induite par l'effort, voir AIEPIA
AIEP :	anaphylaxie induite par l'exercice physique
AIEPIA :	anaphylaxie induite par l'exercice physique et l'ingestion d'aliments
AINS :	anti-inflammatoire non stéroïdien
ANOVA :	analyse de variance
ARA-2 :	antagoniste du récepteur de l'angiotensine-2
CCRL2 :	récepteur de chimiokine <i>CC-like</i> de type 2 (<i>C-C chemokine receptor-like 2</i>)
CCTIRS :	comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé
CHRU :	centre hospitalier régional universitaire
CIC :	complexe immunitaire circulant
CIM-10 :	classification internationale des maladies, 10 ^{ème} révision
DEP :	débit expiratoire de pointe (<i>peak-flow</i>)
DES :	diplôme d'études spécialisées
DPP4 :	dipeptidyl peptidase-4
EAACI :	académie européenne d'allergologie et immunologie clinique (<i>european academy of allergy and clinical immunology</i>)
ECNi :	épreuves classantes nationales informatisées
EDTA :	éthylène diamine tétra-acétique (acide éthylène-diamine-tétraacétique)
EPP :	évaluation des pratiques professionnelles
FcR :	récepteurs du fragment cristallisable des immunoglobulines (ex. FcεR pour les IgE)
FMC :	formation médicale continue
GALT :	tissu lymphoïde associé au tube digestif (<i>gut-associated lymphoid tissue</i>)
GFRUP :	groupe francophone de réanimation et urgences pédiatriques
GM-CSF :	facteur de croissance granulocytaire (<i>granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>)
HAS :	haute autorité de santé
IEC :	inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
Ig :	immunoglobuline
IL :	interleukine
IMC :	indice de masse corporelle
IPP :	inhibiteur de la pompe à protons
LT :	leucotriène
LTP :	protéine de transfert lipidique (<i>lipid transfer protein</i>)
MIP :	protéine inflammatoire macrophagique (<i>macrophage inflammatory protein</i>)
MCAS :	syndrome d'activation mastocytaire (<i>mast cell activation syndrome</i>)
MCP :	protéine chimio-attractante monocyttaire (<i>monocyte chemoattractant protein</i>)
NLRP :	protéine activatrice de l'inflammasome <i>NOD-like receptor family, pyrin domain containing</i>

NOD : non obèse diabétique (*non-obese diabetic*)
OR : *odds ratio*
ORULOR : observatoire régional des urgences de Lorraine
PAF : facteur d'activation plaquettaire (*platelet activating factor*)
PAI : protocole d'accueil individualisé
PG : prostaglandine
RAV : réseau d'allergo-vigilance
RFE : recommandations formalisées d'experts
SAU : service d'accueil des urgences, voir **SU**
SU : service d'urgences
SAMU : service d'aide médicale urgente
SMUR : service médical d'urgence régional
SFA : société française d'allergologie
SFMU : société française de médecine d'urgence
SpO2 : saturation périphérique en oxygène
STAT : transducteur du signal et facteur activateur de la transcription (*signal transducer and activator of transcription*)
SWAP70 : complexe protéique de *switch* lymphocytaire B (*switching B-cell complex protein*)
TA(S) : tension artérielle (systolique)
TCR : récepteur lymphocytaire T (*T-cell receptor*)
TNF : facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor*)
UHCD : unité d'hospitalisation de courte durée
USC : unité de soins continus, voir **USI**
USI : unité de soins intensifs
WAO : organisation mondiale d'allergologie (*world allergy organization*)

I. L'anaphylaxie en 2016 : état des connaissances et recommandations

A. Données générales sur l'anaphylaxie

1. Cadre historique

Des réactions anaphylactiques sévères ou fatales sont observées depuis l'Antiquité ; on leur impute vraisemblablement à tort la mort du Pharaon Menes en 2600 avant J. C. (1), mais elles ont plus assurément été décrites par Aristote ou mentionnées au sein du Talmud hébraïque (2). Cependant il faut attendre 1699 pour retrouver trace d'une observation détaillée rédigée en latin par un moine bavarois nommé Udalricus Staudigelius (*De curiosis post apium ictus symptomatibus*), faisant état d'une réaction anaphylactique après une piqûre d'abeille (3).

Près d'un siècle et demi plus tard, François Magendie réalise la première description expérimentale du phénomène dans ses *Leçons sur le sang*. S'intéressant aux propriétés physiologiques de l'albumine, il injecte itérativement sur plusieurs jours de l'ovalbumine intraveineuse à un chien. La troisième injection conduit de façon inattendue à la mort de l'animal en quelques minutes (4). Ces constatations expérimentales seront reproduites par différents auteurs dans les années suivantes, dont Emil von Behring, qui en tirera les bases du concept d'hypersensibilité (2).

Le terme d'anaphylaxie a été créé par Charles Richet et Paul Portier en 1902, suite à leurs expérimentations animales, initiées lors d'une expédition à bord du *Princesse-Alice II* emmenée par le prince Albert I^{er} de Monaco. Ainsi leur tentative d'immunisation de six chiens par une toxine d'anémone de mer (*Actinia*), injectée à dose non toxique après une pré-sensibilisation deux à trois semaines auparavant conduit au développement systématique chez tous les animaux d'une réaction « paradoxale » rapidement mortelle, à peine 30 minutes à 2 heures après l'injection (5).

Baptisé d'abord « aphyllaxie » par l'association du terme grec « phyllaxis » (protection) avec le « a » privatif, le phénomène est rapidement renommé « anaphylaxie » pour des raisons d'euphonie. On notera que le terme ainsi modifié s'adapte en fait davantage au concept, puisque d'un point de vue purement étymologique le préfixe grec « ana » signifie « à l'inverse ». Les travaux de Charles Richet sur l'anaphylaxie lui vaudront finalement le Prix Nobel de Physiologie et Médecine en 1913.

Au cours des décennies suivantes, les progrès de la biologie et de l'immunologie moderne permettent une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'anaphylaxie. En

particulier, les travaux expérimentaux de Sir Henry Hallett Dale et Patrick Playfair Laidlaw sur les effets *in vivo* de la β -iminazolethylamine (histamine) témoignent en 1910 de l'implication de cette molécule dans la genèse de la réaction anaphylactique (6). Le rôle pathogénique des mastocytes et polynucléaires basophiles, décrits près d'un siècle plus tôt par Recklinghausen et Ehrlich, est quant à lui suggéré plus tardivement, lorsqu'en 1953 James F. Riley et Geoffrey B. West démontrent que leurs granulations cytoplasmiques constituent le lieu de stockage prédominant en histamine de l'organisme (7).

On pourra citer également la découverte des prostaglandines par Ulf von Euler puis des leucotriènes par Samuelsson, la mise en évidence des IgE par le couple Ishizaka, ainsi que la classification des mécanismes d'hypersensibilité d'abord par Gell et Coombs puis par Johansson, aboutissant aux concepts de l'allergologie moderne et au cadre contemporain de l'anaphylaxie (2,3,8).

2. Epidémiologie

Les données épidémiologiques concernant l'anaphylaxie sont relativement récentes et variables, du fait de méthodologies assez hétérogènes entre les études, et d'un intérêt jusqu'alors moins porté sur la pathologie elle-même que sur ses facteurs étiologiques.

Une analyse récente portant sur une sélection de 49 publications estime l'incidence de l'anaphylaxie en Europe entre 1,5 et 7,9 pour 100 000 personnes par an, et sa prévalence cumulée sur la vie à 0,3 % (9). Toutefois, des études plus récentes retrouvent des valeurs d'incidence plus élevées, entre 50 et 103 pour 100 000 personnes par an (10).

Si ces valeurs varient en fonction de la méthodologie choisie, de l'âge ou l'origine géographique des patients, et du type d'exposition allergénique, il semble indéniable que la fréquence de l'anaphylaxie croît, avec en moyenne un taux d'augmentation de l'incidence estimé à 1,05 d'une année sur l'autre (10). On pourrait discuter toutefois la responsabilité – au moins partielle – dans cette augmentation de la meilleure identification et définition des cas d'anaphylaxie.

Les conséquences morbides de l'anaphylaxie suivent la même tendance à la hausse. Ainsi, le nombre d'hospitalisations pour anaphylaxie chez les moins de 20 ans à New York est passé de 1 à 4,7 pour 100 000 patients par an entre 1990 et 2006 (11). Plus globalement aux États-Unis et sans considération d'âge, cette augmentation est évaluée à 2,23 % d'hospitalisations supplémentaires par an dans les suites d'une anaphylaxie, pour la période couvrant 1999 à 2009 (12). Les constatations

sont identiques dans les pays européens, comme en témoigne une publication récente en Grande-Bretagne, où le nombre d'hospitalisations a été multiplié par 7 entre 1992 et 2012, passant de 1 à 7 pour 100 000 patients par an en à peine 20 ans (13). Toujours en Grande-Bretagne, l'anaphylaxie a été estimée responsable de 0,1 % des admissions en unité de soins intensifs (USI) et réanimation pédiatriques contre 0,3 % chez l'adulte entre 2005 et 2009 ; ces chiffres sont là encore en augmentation sur la période considérée (nombre d'admissions multiplié par 2 chez l'enfant, par 4 chez l'adulte) (14).

La mortalité semble quant à elle demeurer stable sur les dernières années (13), et l'anaphylaxie létale reste d'une manière générale un évènement rare voire exceptionnel, touchant entre 0,12 et 1,06 pour 10⁶ habitants par an (10). Toutefois chez les patients admis en USI ou réanimation, plus sévères, on observe environ 5 % de décès au cours de la prise en charge aiguë, et jusqu'à 8,1 % en ce qui concerne les adultes avant leur sortie de l'hôpital (14).

3. Mécanismes physiopathologiques

L'anaphylaxie correspond à une réaction d'hypersensibilité immédiate (type I de Gell et Coombs). Elle peut être médiée par un mécanisme immunologique, généralement IgE-dépendant ou plus rarement impliquant des IgG, des complexes immuns, le complément (fractions C3a et C5a, anciennes « anaphylatoxines »), voire d'autres acteurs cellulaires (lymphocytes T, polynucléaires éosinophiles). Elle peut également être de nature non-immunologique, traduisant une activation directe et non spécifique des cellules cibles, soit par des facteurs psychiques (stress) ou physiques (effort physique, températures extrêmes, substance P dans les stimuli douloureux, alcool, radiations...), soit par l'action pharmacologique de certaines molécules (opiacés, AINS, produits de contraste, vancomycine, venins d'insectes...) (15,16). Plusieurs mécanismes, immunologiques et/ou non-immunologiques, peuvent être impliqués en même temps (17).

Dans tous les cas, cela aboutit à une activation d'effecteurs cellulaires (mastocytes, polynucléaires basophiles, voire macrophages), dont la dégranulation brutale libère des effecteurs solubles avec une action périphérique responsable des symptômes au niveau des organes cibles. Ces médiateurs sont soit préformés – histamine, tryptases, chymases, carboxypeptidase A3, protéoglycane comme l'héparine – soit néoformés tels que les prostaglandines et leucotriènes (PGD₂, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄), le thromboxane A₂, le *Platelet Activating Factor* (PAF), la sérotonine, ou encore des cytokines et facteurs de croissance (IL-6, TNF- α , IL-5, IL-13, IL-33, GM-CSF, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1) (17–19). L'activation mastocytaire peut également conduire à une activation du

complément via les sérine-protéases (trypsine, tryptase) et du système contact avec auto-activation du facteur XII, aboutissant *in fine* à la libération de bradykinine via la synthèse de kalllicréine (16,18). Le relargage de ces différents médiateurs inflammatoires et/ou vasoactifs se déroule classiquement en trois phases (Figure a), et entraîne une altération de la perméabilité vasculaire et de la contraction du muscle lisse.

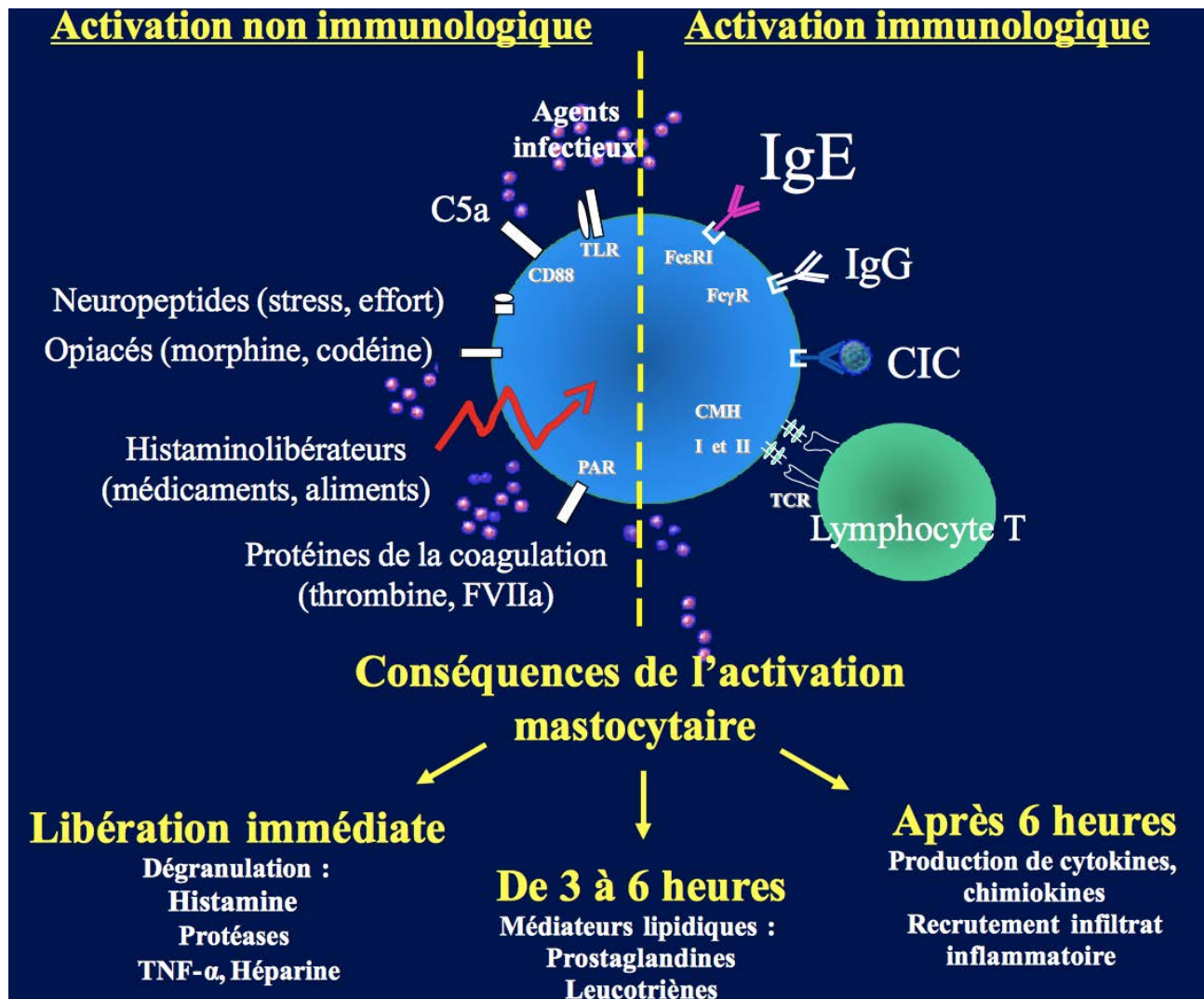


Figure a. Principaux mécanismes d'activation et médiateurs relargués par le mastocyte dans la réaction anaphylactique (d'après Berard F. *Urticaire et angioedème. Communication orale, Paris, juin 2015*).

Lorsque l'anaphylaxie est de mécanisme IgE-médié, l'activation cellulaire est initiée par la reconnaissance de l'allergène par des anticorps IgE spécifiques fixés sur leur récepteur membranaire de haute affinité FcεRI. L'allergène entraîne ainsi un pontage des IgE spécifiques (*cross-linking*), responsable d'un rapprochement des domaines intracytoplasmiques des FcεRI (*clustering*), activant

différentes voies de signalisation intracellulaire aboutissant à la transcription de gènes cibles (17,16,18). L'activation mastocytaire se trouve auto-amplifiée via la synthèse de PAF, et augmentée par la présence de cytokines Th2 (IL-4, IL-13) dans le micro-environnement (16,18).

En cas d'anaphylaxie immunologique, une sensibilisation préalable par l'allergène incriminé est souvent retrouvée mais n'est pas systématique, particulièrement pour les mécanismes non IgE-médiés. Cette sensibilisation contribue à l'intensité de la réaction anaphylactique par la synthèse d'anticorps spécifiques de l'allergène (particulièrement d'isotype IgE), pré-existants au moment de la réaction, et *up*-régulant l'expression membranaire de récepteurs de haute affinité (particulièrement FcεRI) à la surface des cellules effectrices (16).

L'anaphylaxie serait enfin associée à certains polymorphismes génétiques, concernant des loci impliqués dans la barrière épithéliale (filaggrine), l'immunité innée (NLRP3, c-kit, SWAP-70, PAF-acétylhydrolase, sphingosine-kinase, RCan I, CCRL2), l'immunité adaptative (STAT-6, IL-4, IL-13, IL-10, IL-18), ou de fonction encore inconnue (DOCK8) (19).

B. Aspects cliniques

1. Définition et critères diagnostiques

L'anaphylaxie est définie comme une réaction aiguë systémique d'hypersensibilité immédiate, potentiellement sévère et pouvant mettre en jeu le pronostic vital (20–22). Son diagnostic repose sur des critères cliniques consensuels (Tableau A), permettant d'identifier une réaction anaphylactique avec une excellente sensibilité (95,7 %) et une bonne spécificité (82,4 %) (20,23,24).

Les symptômes cliniques débutent généralement dans les 2 heures suivant l'exposition à l'allergène. Le délai moyen est de 30 minutes en cas d'allergie alimentaire, plus court si le facteur déclenchant est un médicament (particulièrement injectable) ou une piqûre d'hyménoptère (25). Cependant dans certains cas ce délai peut être supérieur, par exemple en cas d'allergie à l'alpha-galactose, un résidu glucidique présent dans les viandes de mammifères non primates, où les symptômes peuvent survenir 6 à 12 heures après l'ingestion voire être nocturnes (26,27).

Anaphylaxie hautement probable lorsqu'au moins un des 3 critères suivants est rempli :

1. Survenue aiguë (minutes à plusieurs heures) d'anomalies cutanées et/ou muqueuses, telles qu'une éruption généralisée, un prurit, un flush, un oedème labial, lingual ou palatin

ET AU MOINS UN DES CRITERES SUIVANTS :

- a. Atteinte respiratoire : dyspnée, bronchospasme, sibilants-wheezing, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe (DEP), hypoxémie
- b. Hypotension artérielle ou signes de défaillance d'organe : collapsus, syncope, insuffisances d'organe

2. Deux ou plus des signes suivants surviennent rapidement après exposition à un allergène ***probable*** pour ce patient (minutes à plusieurs heures) :

- a. Anomalie cutanéomuqueuse : éruption généralisée, flush, oedème labial, lingual ou palatin
- b. Atteinte respiratoire : dyspnée, bronchospasme, sibilants-wheezing, stridor, diminution du débit expiratoire de pointe (DEP), hypoxémie
- c. Hypotension artérielle ou signes associés : collapsus, syncope, insuffisances d'organe
- d. Symptômes gastro-intestinaux persistants : crampes, douleurs abdominales, vomissements

3. Hypotension artérielle après exposition à un allergène ***connu*** pour ce patient (minutes à plusieurs heures) :

- a. Enfants et nourrissons : TA systolique basse (pour l'âge) ou diminution > 30 % de la TA systolique*
- b. Adultes : TA systolique inférieure à 90 mmHg ou diminution > 30 % de la valeur de base du patient

* Une tension artérielle (TA) basse chez l'enfant est définie par :

- une valeur inférieure à 70 mmHg de 1 mois à 1 an
- une valeur inférieure à $(70 + 2 \times \text{âge})$ mmHg de 1 à 10 ans
- une valeur inférieure à 90 mmHg de 11 à 17 ans

Tableau A. **Critères cliniques pour le diagnostic de l'anaphylaxie** (extrait de *Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary Report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium, Sampson HA et al. (23)*).

L'anaphylaxie est généralement caractérisée par l'atteinte d'au moins deux organes cibles, mais une hypotension voire un collapsus cardio-tensionnel peuvent être constatés isolément. L'atteinte cutanéomuqueuse reste la plus fréquente (84 %), bien que non systématique ; ensuite viennent les troubles cardio-circulatoires (72 %), les signes respiratoires hauts ou bas (68 %), puis les symptômes gastro-intestinaux (40 %) (28). Les principaux symptômes correspondant à chaque organe cible sont détaillés dans le Tableau B. La présentation clinique dépend de l'âge, la fréquence des signes cardiovasculaires augmentant parallèlement à celui-ci tandis que celle des symptômes respiratoires diminue (28).

Atteinte cutanéomuqueuse (84 %)	Atteinte cardio-circulatoire (72 %)	Atteinte respiratoire (68 %)	Atteinte gastro-intestinale (40 %)
Urticaire (49 %)	Vertiges (36 %)	Voies aériennes supérieures	Nausées (23 %)
Angioedème (46 %)	Chute tensionnelle (22 %)	Stridor (10 %)	Vomissements (14 %)
Prurit (36 %)	Collapsus (21 %)	Arbre bronchique	Dysphagie (6 %)
Flush (19 %)	Tachycardie (15 %)	Oppression thoracique (1 %)	Diarrhées (6 %)
Erythème (12 %)	Somnolence (15 %)	Non précisée	Douleurs abdominales (6 %)
	Malaise (14 %)	Dyspnée (62 %)	
	Arrêt cardiaque (2 %)	Toux (2 %)	
	Sueurs (2 %)	Apnée (2 %)	
	Asthénie (1 %)		

Tableau B. **Atteintes d'organes cibles dans l'anaphylaxie** (extrait de *Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe, Worm M et al. (28)*).

Des signes neurologiques traduisant une hypoperfusion cérébrale ou une anoxie peuvent se manifester par des troubles de conscience ou des convulsions, occasionnant des tableaux moins typiques (29). L'action des protéases libérées lors de l'activation mastocytaire pourrait également être responsable de phénomènes secondaires d'angioedème à bradykinine (16,18). D'autres tableaux atypiques sont également décrits, plus souvent retrouvés dans les réactions anaphylactiques non IgE-médiées, incluant des poussées hypertensives, des douleurs thoraciques ou dorso-lombaires, voire des phénomènes hyperthermiques et/ou des frissons (30,31). Enfin, des signes prodromiques peuvent être annonciateurs d'une anaphylaxie en voie de constitution : paresthésies voire prurit palmo-plantaire, sensation de mort imminente, goût métallique, céphalées avec sensation de désorientation, douleurs abdomino-pelviennes et contractions utérines (29,32).

2. Grades de sévérité

De nombreuses classifications permettent d'évaluer la gravité de la réaction anaphylactique. Aucune n'est consensuelle, et leur usage est dépendant des habitudes locales et du contexte. En France, la classification de Ring et Messmer modifiée est la plus couramment utilisée, tout particulièrement pour les études épidémiologiques portant sur l'anaphylaxie per-anesthésique (33,34). Les recommandations actuelles se basent peu sur ces classifications, la prise en charge à la phase aiguë étant surtout conditionnée par le diagnostic d'anaphylaxie et par certains *pattern* cliniques (collapsus, arrêt cardio-circulatoire, angioedème laryngé), bien que ces derniers se superposent en fait aux grades les plus sévères (21,22).

Initialement élaborée en 1977 à partir de l'observation de 248 réactions dites anaphylactoïdes consécutives à l'administration de colloïdes (35), la classification de Ring et Messmer a depuis évolué afin notamment d'intégrer l'atteinte laryngée (32). Elle reste assez simple d'usage, et s'adapte volontiers au contexte per-anesthésique ou à l'urgence, permettant une gradation rapide des réactions systémiques d'hypersensibilité immédiate. La classification de Ring et Messmer modifiée est détaillée dans le Tableau C.

Grade	Symptômes			
	Cutanéo-muqueux¹	Abdominaux	Respiratoires	Cardiovasculaires
I		–	–	–
II	Prurit Flush	Nausées Douleurs abdominales	Rhinorrhée Enrouement, toux Dyspnée	Tachycardie ² (> 20 bpm) Chute de TAS ³ (> 20 mmHg) Arythmie Trouble du rythme
III	Erythème étendu Urticaire Angioedème	Vomissements Diarrhées	Oedème laryngé Bronchospasme Cyanose	Collapsus
IV			Arrêt respiratoire	Arrêt cardiaque

Tableau C. **Classification de Ring et Messmer modifiée** (extrait de *History and classification of anaphylaxis*, Ring J et al. (32)).

bpm : battements par minute ; TAS : tension artérielle systolique ; ¹ Les signes cutanéomuqueux peuvent être initialement absents et n'apparaître qu'au moment de la restauration hémodynamique ; ² Une bradycardie peut parfois être observée ; ³ Chez l'enfant les valeurs de référence de la tachycardie et de la tension artérielle doivent être prises en considération : 180 bpm en dessous de 1 an, 140 bpm entre 2 et 5 ans, 130 bpm entre 6 et 12 ans, 110 bpm entre 13 et 18 ans ; 70 mmHg en dessous de 1 an, 70 + (2 x âge) mmHg entre 1 et 10 ans, 90 mmHg entre 11 et 17 ans.

La classification de Harry L. Mueller, élaborée à la fin des années 50 puis légèrement modifiée par Ulrich R. Müller par la suite, reste la plus utilisée dans l'anaphylaxie liée aux piqûres d'hyménoptères (36,37). Elle permet tout particulièrement de poser l'indication d'une immunothérapie allergénique par voie sous-cutanée aux venins d'hyménoptères, pour les grades ≥ 2 (Tableau D).

Grade	Sévérité	Symptômes
–	Réaction locorégionale	Oedème important touchant ≥ 2 articulations Durée ≥ 24 heures
1	Réaction générale légère	Urticaire ou prurit généralisé, s'accompagnant éventuellement d'une sensation de malaise et d'anxiété
2	Réaction générale modérée	<i>Tout symptôme de grade inférieur associé à ≥ 2 parmi :</i> - angioedème - oppression thoracique - douleurs abdominales - nausées et/ou vomissements - diarrhées - vertiges
3	Réaction générale sévère	<i>Tout symptôme de grade inférieur associé à ≥ 2 parmi :</i> - dyspnée - dysphonie ou raucité de la voix - stridor, sifflements respiratoires - dysphagie, dysarthrie - sensation de malaise - asthénie ou faiblesse généralisée - confusion - sentiment de mort imminente
4	Choc anaphylactique	<i>Tout symptôme de grade inférieur associé à ≥ 2 parmi :</i> - hypotension artérielle - collapsus - syncope, perte de connaissance - cyanose - incontinence

Tableau D. **Classification révisée de Mueller** (d'après *Diagnosis and treatment of insect sensitivity*, Mueller HL. (37)).

La classification d'Astier est utilisée dans les travaux français réalisés en allergie alimentaire, et permet particulièrement d'évaluer la gravité des réactions allergiques survenant lors de tests de provocation orale (38). Elle a été élaborée à Nancy dans le cadre de travaux conduits sur l'allergie à l'arachide, après modification des grades publiés précédemment par Ewan et Clark (39). Cette classification a pour particularité d'être basée sur le nombre d'organes cibles atteints (Tableau E).

Grade	Symptômes
0	Absence
1	Urticaire limitée (< 10 papules) Eczéma Douleurs abdominales de résolution spontanée Rhinoconjonctivite
2	1 organe cible atteint* Urticaire généralisée Angioedème sans atteinte laryngée Douleurs abdominales nécessitant un traitement médicamenteux Asthme léger (toux et/ou chute de DEP < 20 %)
3	2 organes cibles atteints*
4	3 organes cibles atteints* <i>ou</i> Angioedème laryngé <i>ou</i> Crise d'asthme nécessitant un traitement médicamenteux <i>ou</i> Hypotension artérielle
5	Atteinte cardio-respiratoire nécessitant une admission en soins intensifs

Tableau E. **Classification d'Astier** (extrait de *Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy*, Astier C et al. (38)).

* Atteintes d'organes cibles : voir grade 2 ; DEP : débit expiratoire de pointe.

Plus utilisée au niveau international, la classification de Brown est un premier pas en direction d'une homogénéisation des pratiques de gradation des réactions généralisées d'hypersensibilité (40). Elle est polyvalente, simple d'usage, et ses grades 2 et 3 se superposent relativement bien à la définition actuelle de l'anaphylaxie (Tableau F). Toutefois, elle n'est que rarement utilisée en France, plus volontiers en cas d'anaphylaxie médicamenteuse, particulièrement dans les algorithmes décisionnels visant à indiquer une accoutumance aux chimiothérapies et biomédicaments (30,41).

Grade	Définition	Symptômes
1 (léger)	Atteinte cutanéomuqueuse isolée, avec ou sans angioedème	Erythème généralisé Urticaire Oedème péri-orbitaire Angioedème
2 (modéré)	Atteinte respiratoire, cardiovasculaire ou gastro-intestinale	Dyspnée Stridor, sifflements Oppression thoracique Gorge serrée Nausées, vomissements Douleurs abdominales Vertiges Sensation de malaise Sueurs profuses
3 (sévère)	Hypoxie, hypotension, ou troubles neurologiques	Cyanose ou SpO2 ≤ 92 % Hypotension*, collapsus Perte de connaissance Confusion Incontinence

Tableau F. **Classification de Brown** (extrait de *Clinical features and severity grading of anaphylaxis, Brown SGA. (40)*).

* Tension artérielle systolique < 90 mmHg chez l'adulte, 70 mmHg en dessous de 1 an, 70 + (2 x âge) mmHg entre 1 et 10 ans, 90 mmHg entre 11 et 17 ans ; SpO2 : saturation périphérique en oxygène.

En regard de cette grande hétérogénéité, une classification internationale a été proposée par la WAO en 2010, avec une volonté de standardisation et d'homogénéisation des pratiques (42). Cette classification s'applique en fait surtout aux réactions systémiques dues à l'immunothérapie allergénique par voie sous-cutanée (Tableau G), et reste assez marginale dans son utilisation, d'autant plus qu'elle est complexe à mettre en œuvre. Son intérêt principal est sa validité scientifique et sa reproductibilité, utiles dans le cadre d'études cliniques.

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<p><i>1 organe atteint* parmi :</i></p> <p>Peau et muqueuses Prurit généralisé Urticaire, flush Sensation de chaleur Angioedème (à l'exclusion du larynx, de la langue ou la luvette)</p> <p>App. respiratoire haut Rhinite Raclement de gorge Toux d'origine haute (non laryngée)</p> <p>Conjonctive Erythème Prurit Larmolement</p> <p>Autres atteintes Nausées Goût métallique Céphalées</p>	<p>≥ 1 organe atteint* OU ≥ 1 parmi :</p> <p>App. respiratoire bas Asthme Toux, dyspnée Sifflements Chute du DEP < 40 % Réponse aux BD</p> <p>Tractus digestif Douleurs abdominales Vomissements Diarrhées</p> <p>Autres atteintes Contractions utérines</p>	<p>≥ 1 parmi :</p> <p>App. respiratoire bas Asthme sévère Chute du DEP ≥ 40 % Non-réponse aux BD</p> <p>App. respiratoire haut Oedème laryngé Oedème de la luvette Oedème lingual \pm stridor laryngé</p>	<p>≥ 1 parmi :</p> <p>App. respiratoire (haut ou bas) Détresse respiratoire \pm perte de connaissance</p> <p>App. cardiovasculaire Hypotension \pm perte de connaissance</p>	<p>Décès</p>

Tableau G. **Grades de sévérité des réactions systémiques à l'immunothérapie allergénique par voie sous-cutanée selon la WAO** (extrait de *Speaking the same language : The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System*, Cox L et al. (42)).

* La gradation est basée sur les organes atteints et leur sévérité. Les organes cibles considérés sont l'atteinte cutanéomuqueuse, conjonctivale, respiratoire haute, respiratoire basse, gastro-intestinale, cardiovasculaire, et les autres atteintes d'organes. Le score inclut un suffixe indiquant si et quand l'adrénaline a été administrée (délai après le début des symptômes) : a, ≤ 5 min ; b,]5-10] min ; c,]10-20] min ; d, > 20 min ; z, non administrée. Le calcul du score doit être réalisé *a posteriori*, en considérant l'ensemble des données cliniques de la réaction et de sa prise en charge. Le premier symptôme et son délai d'apparition après l'injection de l'immunothérapie par voie sous-cutanée doit être consignée. Par exemple, une réaction de grade 2 ayant débuté par une rhinite 10 min après la désensibilisation injectable et ayant bénéficié d'une injection d'adrénaline moins de 5 min après le début des symptômes sera codée ainsi : grade 2a ; rhinite : 10 minutes.

App. : appareil ; DEP : débit expiratoire de pointe ; BD : bronchodilatateurs.

3. Formes cliniques particulières

a. Anaphylaxie induite par l'effort

L'anaphylaxie induite par l'exercice physique (AIEP) est une forme d'anaphylaxie où les symptômes apparaissent durant l'effort et nécessite généralement un cofacteur pour s'exprimer cliniquement : prise d'un aliment ou d'un médicament, consommation d'alcool, exposition à des pollens ou à la chaleur ou au froid, infection intercurrente ou période menstruelle (43).

Décrite initialement par Maulitz et Kidd dans les années 1980 (44,45), l'anaphylaxie alimentaire induite par l'effort (AAIE), ou anaphylaxie induite par l'exercice physique et l'ingestion d'aliment (AIEPIA), est une forme particulière d'AIEP. Elle est plus fréquemment observée chez l'adolescent et le jeune adulte, et dans les ethnies asiatiques (46). La séquence chronologique consiste généralement en l'ingestion de l'aliment suivie d'un effort physique, les symptômes apparaissant quelques minutes après le début de l'exercice. En revanche, la consommation de l'aliment responsable non suivie d'un effort, ou l'exercice physique sans ingestion de l'aliment responsable dans les 4 à 5 heures précédentes n'entraînent aucun symptôme (47). Le tableau clinique est généralement assez reproductible pour un même individu, et souvent précédé d'une phase prodromique au cours de laquelle la réaction peut encore être désamorcée sans traitement si l'exercice est interrompu précocement (46).

L'effort est singulier puisque l'AAIE s'observe plutôt lors de la marche, de la course, de séances d'aérobic et plus rarement lors de la pratique du vélo, du ski ou de la natation. Les aliments concernés sont le plus souvent le blé et les crustacés. Des observations éparses ont mis en cause d'autres allergènes, incluant céleri, pêche, pomme, noix, graines de pavot, tomate, raisin, kiwi, maïs, lentilles, escargots (46,47). Lorsque le blé est en cause l'allergène concerné est le plus souvent une fraction du gluten (ω -5 gliadine dans 80 % des cas), plus rarement une protéine hydrosoluble (LTP dans 20 %) et exceptionnellement une gluténine de haut poids moléculaire (48,49).

La physiopathologie reste méconnue mais l'effort serait responsable d'une sécrétion majorée d'IL-6 induisant une augmentation de la perméabilité intestinale et une surexpression de la transglutaminase tissulaire, qui via la modification post-transcriptionnelle des gliadines favoriserait la production par *cross-linking* antigénique de complexes de haut poids moléculaire à haute affinité pour les IgE. De même l'exercice physique induirait une hyper-réactivité mastocytaire et des polynucléaires basophiles, par le biais de l'augmentation de l'osmolalité sanguine et la baisse du pH cellulaire. Cette acidose induite par l'effort pourrait être contrecarrée par l'ingestion pré-exercice de bicarbonate de sodium (48). Il convient toutefois de différencier l'AAIE où la cause est une sensibilisation IgE-dépendante vis-à-vis de l'aliment déclenchant, du syndrome de Novey où les symptômes sont reproduits pour des aliments quelconques et seraient expliqués par un désamorçage cardiaque dû à une redistribution sanguine dans les muscles et le territoire splanchnique consécutive au processus de digestion (50).

b. Anaphylaxie à l'alpha-galactose

L'oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal) est une cause récemment identifiée d'anaphylaxie IgE-médiée. Contrairement au cas habituel, la sensibilisation se fait à l'encontre d'un résidu glucidique et non d'une séquence peptidique (51). L'alpha-gal existe chez la quasi-totalité des mammifères, sauf l'être humain et les grands singes chez qui l'enzyme responsable de sa synthèse est inactivée. L'Homme peut ainsi produire naturellement des IgG anti-alpha-gal (52), qui subiront un *switch* isotypique vers les IgE en cas de sensibilisation lors d'une morsure de tique probablement responsable d'un relargage d'alpha-gal salivaire (salive possiblement adjuvantatrice). Dans certaines régions endémiques d'Amérique, jusqu'à 22 % de la population serait sensibilisée et porteuse d'IgE anti-alpha-gal (51,52).

L'anaphylaxie se manifestera de différentes manières selon le mode de contact ultérieur avec l'alpha-gal. Il peut ainsi s'agir d'une réaction aiguë « classique » lors de l'ingestion d'abats (ex. rognons de porc riches en alpha-gal) ou d'une réaction de délai semi-retardé survenant 3 à 6 heures après l'ingestion de viande de mammifère non-primate (viandes rouges) en raison de la digestion enzymatique nécessaire à la libération d'alpha-gal (51). Elle peut enfin survenir lors de l'administration de certains biomédicaments dont la structure comporte de l'alpha-gal (notamment le Cétuximab, possiblement rapporté pour le Rituximab), et ce dès la première dose chez les patients pré-sensibilisés (53,54). On notera que cette modification post-transcriptionnelle n'est pas présente sur le Panitumumab, un autre EGFR, expliquant l'absence de réactivité croisée avec les IgE anti-Cétuximab anti-alpha-gal (55,56). Il convient ainsi de rechercher et prévenir toute réactivité croisée, alimentaire comme médicamenteuse, en cas d'allergie à l'alpha-gal (41).

c. Anaphylaxie cardiaque et syndrome de Kounis

Un dysfonctionnement cardiaque primitif peut être observé dans l'anaphylaxie, lié à la libération de médiateurs *in situ*, responsables de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque ou d'un syndrome coronarien aigu par vasospasme coronaire (16,57). Ces phénomènes sont d'autant plus marqués en cas de cardiopathie sous-jacente, la densité en mastocytes (entre les fibres musculaires péri-vasculaires et dans l'intima artériolaire) étant plus importante que dans un cœur sain et davantage encore au niveau des plaques d'athérome (58). Le syndrome de Kounis peut ainsi

survenir sur coronaires saines (type I), ou sur coronaires pathologiques (types II et III) où la dégranulation mastocytaire peut alors être responsable d'un infarctus myocardique avec anomalies électrocardiographiques et enzymatiques voire d'une thrombose sur stent, le traitement de l'anaphylaxie cardiaque étant dans ce cas associé au traitement anti-thrombotique (59).

Il convient de distinguer le syndrome de Kounis du syndrome de Tako-tsubo où le syndrome coronarien aigu sur coronaires saines résulte presque toujours de la iatrogénie induite par l'adrénaline administrée par voie intraveineuse et à des posologies importantes (60).

d. Réflexe de Bezold-Jarish

Une bradycardie paradoxale peut être observée lors de l'anaphylaxie, et ce en dehors de tout traitement par bêta-bloquants. Elle traduit une hypovolémie majeure et brutale et correspond en fait à un mécanisme d'adaptation permettant le remplissage du ventricule par stimulation de mécanorécepteurs cardiaques et stimulation réflexe du nerf vague (29,61). Ce phénomène pourrait toucher jusqu'à 10 % des patients présentant une anaphylaxie (16).

e. Anaphylaxie cataméniale

Comme décrit dans le cas princeps rapporté par Meggs en 1984 (62), une hypersensibilité à la progestérone ou aux progestogènes peut être responsable d'un tableau d'anaphylaxie cyclique, à l'origine de multiples récurrences en période prémenstruelle (phase lutéale), en cours de grossesse ou lors de l'administration de traitements progestatifs exogènes (63). Cette cause d'anaphylaxie demeure rare, bien que probablement sous-estimée et de fréquence croissante avec l'essor des techniques de procréation médicalement assistée (64). Au-delà des conséquences aiguës de l'anaphylaxie, elle peut être considérée comme une cause d'infertilité chez les patientes nécessitant une aide à la procréation (65).

Les mécanismes sous-jacents sont méconnus, néanmoins la progestérone favoriserait le switch isotypique vers les IgE et induirait une sécrétion accrue de prostaglandines et une activation mastocytaire directe (63,65). L'hypothèse d'une hypersensibilité IgE-médiée est supportée par la positivité des pricks, intradermoréactions et tests de provocation chez certaines patientes (63).

Toutefois l'hypothèse d'une participation auto-immune est également envisagée, certaines patientes présentant un terrain dysimmunitaire et des IgG anti-progestérone, faisant à ce jour de l'anaphylaxie cataméniale l'une des présentations cliniques de la dermatite auto-immune à la progestérone (65). Ceci est soutenu par la description de passages d'un tableau d'anaphylaxie à d'autres présentations de dermatite auto-immune à la progestérone (66).

Les traitements prophylactiques reconnus comme efficaces dans cette entité comprennent les anti-histaminiques, les analogues de la LHRH, la medroxyprogestérone, voire une hystéro-ovariectomie en cas d'échec thérapeutique (62,63,65). Le rôle des corticoïdes, anti-dégranulants mastocytaires et anti-leucotriènes, ainsi que des AINS reste débattu à ce jour. La lactation semble également protéger des épisodes anaphylactiques. Enfin, des protocoles d'immunothérapie à la progestérone par voie intravaginale, orale et intramusculaire ont été proposés par différents auteurs avec de bons résultats (63,65,64).

f. Anaphylaxie idiopathique

L'anaphylaxie idiopathique est un diagnostic d'exclusion, qui ne devrait être porté qu'après élimination des autres causes (aliment, médicament, piqûre d'insecte, exercice physique) et des principaux diagnostics différentiels (angioedème héréditaire, mastocytose et syndrome d'activation mastocytaire, syndromes post-prandiaux et flushes...) de l'anaphylaxie. Une cause psychogène (syndrome de Munchausen, trouble somatoforme, simulation) doit également être écartée (67). La découverte récente de certains cadres nosologiques, comme l'allergie à l'alpha-gal et les syndromes d'activation mastocytaire a permis de redresser le diagnostic porté par défaut chez certains patients (68). Il faut savoir rechercher certaines causes plus exceptionnelles avant de conclure à une anaphylaxie idiopathique, comme les additifs ou excipients, les épices, le latex ou les médicaments (ex. antibiotiques, AINS) présents dans l'alimentation, l'ingestion d'insectes voire d'acariens (« pancake syndrome ») (67,69,70).

On distingue différents tableaux d'anaphylaxie idiopathique selon la fréquence des épisodes (plus ou moins de 6 par an) et la présentation clinique (organes cibles, sévérité, réponse au traitement) (67,71). De nombreuses hypothèses physiopathologiques ont été proposées (augmentation du nombre ou de l'excitabilité des mastocytes et basophiles, suractivation lymphocytaire, phénomènes d'auto-réactivité ou d'auto-immunité anti-IgE, dysrégulation cytokinique...) mais les mécanismes impliqués dans l'anaphylaxie idiopathique restent obscurs (67). Une sensibilisation à des allergènes

encore inconnus reste également une explication envisageable (70). La prise en charge à la phase aiguë et au long cours sont globalement superposables au traitement d'une anaphylaxie de cause identifiée. Toutefois une prise d'anti-histaminique au long cours est souvent proposée bien que pas toujours efficace pour prévenir la récurrence, voire une corticothérapie prolongée plusieurs mois au décours de l'épisode anaphylactique. En cas de contrôle insuffisant ou de cortico-dépendance, d'autres traitements seraient utiles, incluant le montélukast, l'albutérol, le kétotifène, ou encore les cromones (67,68,70). Il est dans tous les cas essentiel de supprimer tout cofacteur évitable, particulièrement les médicaments aggravant ou masquant la réaction anaphylactique (67,70).

4. Evolution naturelle

a. Résolution spontanée et récurrence

Dans l'immense majorité des cas l'évolution est spontanément favorable. Les signes cardiovasculaires et respiratoires disparaissent rapidement, la tachycardie et les oedèmes perdurent quelques heures et l'asthénie plusieurs jours (29).

Toutefois, la récurrence est une problématique majeure dans l'anaphylaxie, concernant environ 35 % des patients (10). L'incidence de la première récurrence est estimée entre 3,2 à 19,2 pour 100 personnes-année (72). L'anaphylaxie alimentaire (particulièrement l'anaphylaxie alimentaire au blé induite par l'effort), celle liée au latex ou de cause indéterminée, de même que l'âge jeune favoriseraient la survenue d'une ou plusieurs récurrences anaphylactiques. De même le terrain atopique, de par des réactivités croisées et des phénomènes d'extension épitopique (*epitope spreading*), serait un facteur de risque de récurrence anaphylactique (72). Evidemment, la persistance de l'exposition ou un risque élevé de réexposition, par exemple professionnelle ou selon les zones géographiques, est associée à un surrisque de récurrence, notamment pour les anaphylaxies liées aux piqûres d'hyménoptères (10).

b. Réaction biphasique

Un profil évolutif important à prendre en considération est la survenue d'une réaction biphasique, cette dernière conditionnant la durée minimale de surveillance hospitalière après une anaphylaxie. Une réaction biphasique peut se définir comme une récurrence des symptômes dans les 72 heures

suivant les manifestations initiales de l'anaphylaxie, sans réexposition à l'allergène (73). Selon certains auteurs, ce phénomène concernerait jusqu'à 20 % des anaphylaxies (22,74), toutefois une méta-analyse récente permet d'estimer une récurrence moindre, survenant pour 4,6 % des patients (75). Le délai moyen par rapport aux symptômes initiaux est de 11 heures, avec comme extrêmes de 0,2 à 72 heures. L'hypotension initiale et l'absence d'étiologie déterminée seraient des facteurs de risque de récurrence, tandis qu'un facteur causal alimentaire serait un facteur protecteur (75). D'autres facteurs de risque plus controversés sont rapportés, notamment l'absence d'utilisation d'adrénaline ou son retard d'injection, ainsi que le non-recours à des gluco-corticoïdes (75,74,76,77).

c. Anaphylaxie létale

L'évolution fatale d'une réaction anaphylactique est exceptionnelle, bien que probablement sous-estimée (78). Une telle évolution est en revanche rapide et imprévisible, le délai moyen entre l'exposition à l'allergène et l'arrêt cardio-respiratoire étant de 5 minutes en cas de cause médicamenteuse parentérale, 15 minutes en cas de piqûre d'hyménoptère, et 30 minutes en cas d'étiologie alimentaire (79).

Les facteurs étiologiques responsables d'anaphylaxies létales sont, par ordre décroissant, les médicaments dans plus de la moitié des cas, les causes indéterminées (19 %), les piqûres d'insectes (15 %), puis les causes alimentaires (7 %) (10,80). En cas d'allergie alimentaire, l'arachide et les fruits à coque semblent être les allergènes les plus fréquemment impliqués dans la survenue de réactions mortelles (60 à 80 %) (81,82), tandis qu'en cas d'étiologie médicamenteuse il s'agirait surtout d'antibiotiques (40 %) et de produits de contraste (30 %) (72,80).

L'association avec un ou plusieurs cofacteurs aggravants, détaillés plus loin, est fréquemment retrouvée en cas d'anaphylaxie létale. Le non-recours à l'adrénaline ou son retard d'utilisation, un mauvais posturage en percritique, ou un terrain sous-jacent fragilisé ou de compliance moindre (âge extrême, grossesse) sont souvent retrouvés en cas d'évolution fatale (10,12,81–83). Enfin, des comportements « à risque », plus souvent observés chez le sujet masculin et/ou adolescent, de même que la prise de repas hors du domicile ont été décrits comme facteurs de risque d'anaphylaxie alimentaire létale (10,13,81).

5. Facteurs étiologiques et facteurs aggravants

a. Agents étiologiques

Les principaux *triggers* de l'anaphylaxie sont schématiquement séparés en 3 grandes catégories : d'une part les causes alimentaires qui concernent plutôt les enfants et adultes jeunes, d'autre part les causes médicamenteuses et piqûres d'insectes qui affectent surtout les personnes d'âge moyen et personnes âgées. L'anaphylaxie est dite idiopathique lorsqu'aucun agent causal n'est retrouvé ; ce diagnostic d'élimination concernerait jusqu'à 20 % des réactions anaphylactiques, avec une fréquence augmentant parallèlement à l'âge (20–22).

Les étiologies alimentaires varient selon les habitudes socio-culturelles et l'âge des patients. Chez l'enfant, l'allergie alimentaire seraient responsables de 2/3 des anaphylaxies, avec comme aliments les plus souvent incriminés l'arachide (25 %), les fruits à coque (23 %), les laits de vache et de chèvre (12 %), et les œufs de poule (10 %) (84). Chez l'enfant d'âge scolaire, l'exposition à l'allergène alimentaire en cas d'anaphylaxie létale aurait lieu dans 1/4 des cas à domicile, dans 1/5 des cas au restaurant, et presque aussi souvent en milieu éducatif (13).

Les causes médicamenteuses sont également représentées de façon variable selon les zones géographiques et les pathologies qui y prédominent. Les principaux allergènes médicamenteux sont les anti-infectieux, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les produits de contraste en radiodiagnostic, les chimiothérapies et biomédicaments (9,21). En contexte péri-opératoire, les causes classiques sont les agents curarisants, hypnotiques, opiacés, anti-infectieux, ainsi que le latex, les antiseptiques et les produits de remplissage plasmatique (21). Enfin, certains contaminants des médicaments peuvent également être impliqués, tels que la chondroïtine sulfate hypersulfatée dans l'héparine (85).

b. Terrains à risque et cofacteurs

Des terrains morbides à risque et des cofacteurs amplifiant l'anaphylaxie sont désormais identifiés, tels que la consommation d'alcool, le stress psychique, une infection aiguë intercurrente ou un état fébrile, la période prémenstruelle, l'effort physique et la prise de certains médicaments. Ainsi, des

cofacteurs seraient présents dans 20 à 30 % des cas d'anaphylaxie, voire jusque dans 3/4 des anaphylaxies liées au résidu alpha-galactose en cas d'allergie aux viandes de mammifères non primates (20,22,26,86).

Certaines périodes de la vie sont à plus haut risque d'anaphylaxie sévère, comme l'adolescence, la grossesse et la vieillesse. En effet l'adolescent, essentiellement lorsqu'il souffre d'allergie alimentaire, a des conduites dangereuses et des attitudes de déni avec prises de risque, comme la non observance des évictions, le mauvais équilibre de l'asthme, l'exercice et la non disponibilité à portée de main de l'adrénaline auto-injectable (21,28,87). La patiente enceinte aura un recours moindre à l'adrénaline, soit par crainte de s'auto-administrer le cas échéant, soit par « adrénophobie » des soignants ; elle aura également davantage tendance à présenter des tableaux plus sévères sur le plan hémodynamique, du fait d'une hypovolémie relative (21). Enfin, en avançant en âge, le patient allergique notamment aux hyménoptères ou aux médicaments, s'expose à une anaphylaxie d'autant plus sévère que ses comorbidités comme les maladies cardiovasculaires ou respiratoires sont patentées et que les prises médicamenteuses sont fréquentes et nombreuses (21,28,88).

L'asthme et les pathologies respiratoires chroniques constituent un facteur de risque établi (20–22). Ainsi la présence d'un asthme est associée à des manifestations respiratoires dans plus de 3/4 des cas d'anaphylaxie alimentaire, et est prédictive de la sévérité de l'anaphylaxie (10,89). De plus, un asthme sous-jacent est fréquemment retrouvé en cas d'anaphylaxie fatale, *a fortiori* en cas de contrôle sub-optimal de ce dernier (10,81,82).

Une mastocytose ou un syndrome d'activation mastocytaire (MCAS) peut être responsable d'un tableau d'anaphylaxie de mécanisme non-immunologique, conséquence d'une activation mastocytaire directe non spécifique. De surcroît, lorsqu'il existe une sensibilisation IgE-dépendante chez ces patients, l'anaphylaxie peut être particulièrement sévère, voire létale (21). Ainsi la prévalence cumulée de l'anaphylaxie en cas de mastocytose est de 22 à 49 %, les facteurs étiologiques étant par ordre décroissant les hyménoptères (19 à 55 %), les aliments (3 à 16 %), et les médicaments (5 à 9 %) ; dans 39 % des cas l'anaphylaxie est qualifiée d'idiopathique (90). A l'inverse, l'anaphylaxie peut être révélatrice d'une pathologie mastocytaire, particulièrement quand le facteur causal est une piqûre d'hyménoptère (1 à 8 % des cas) (21,90).

Sur le plan médicamenteux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine, aggravent les manifestations de l'anaphylaxie en augmentant la perméabilité de la muqueuse gastro-intestinale par relâchement des jonctions serrées intercellulaires. Cette altération de l'intégrité de la barrière entérocytaire est responsable d'un passage accru de molécules de plus haut poids

moléculaire, dont des allergènes peptidiques ingérés *per os*, avec un meilleur accès aux cellules du système immunitaire associé à la muqueuse digestive (GALT) (48). De plus, les AINS favorisent la dégranulation mastocytaire (48,49).

Certaines médications à visée cardiovasculaire comme les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes du récepteur de l'angiotensine-2 (ARA-2) sont susceptibles d'aggraver ou prolonger la réaction anaphylactique (20–22,91). Il apparaît ainsi que l'anaphylaxie liée au venin d'hyménoptères soit potentiellement plus sévère chez les patients traités par IEC comparativement au groupe non traité (92,93). Ce sur-risque d'anaphylaxie sévère, se manifestant par l'atteinte de plus de 3 organes cibles, était constaté par Lee en cas de traitement par bêta-bloquant, IEC, ARA-2, diurétiques ou inhibiteurs calciques (OR = 2,8 ; IC95 % [1,5 – 5,2]), avec également un sur-risque d'hospitalisation (OR = 4 ; IC95 % [1,9 – 8,4]) (94). L'association de ces différents traitements pourraient avoir un effet additif ou synergique en aggravant l'anaphylaxie et majorant l'activation mastocytaire, comme observé pour les bêta-bloquants et IEC (95). Cependant ces données sont sujettes à débats, une simulation sur 10 000 patients allergiques à l'arachide et souffrant de cardiopathie ayant suggéré l'effet bénéfique d'un traitement par bêta-bloquants sur la survie au détriment d'un surrisque d'anaphylaxie fatale (96).

Enfin, certains facteurs associés, comme l'exercice physique, la prise d'alcool, ou l'exposition à la chaleur, peuvent également aggraver la réaction anaphylactique par augmentation de la perméabilité de la muqueuse gastro-intestinale, par un mécanisme similaire aux AINS (21,48). Une activation directe du mastocyte, capable d'amplifier l'anaphylaxie, est également possible en ce qui concerne l'effort, la prise d'alcool, l'exposition à la chaleur, et le stress psychique. Enfin, l'exercice physique pourrait potentialiser la réaction en favorisant la dégranulation mastocytaire via une baisse du pH cellulaire, et en transportant préférentiellement l'allergène vers les mastocytes des tissus conjonctifs, plus excitables, via une redistribution du débit sanguin vers les muscles et la peau (48).

6. Diagnostic différentiel

Les principaux problèmes diagnostiques sont posés par les acutisations d'asthme, les épisodes syncopaux, et les attaques de panique ; en cas de collapsus, il convient de faire la part des choses avec un éventuel autre mécanisme sous-jacent (21,22). D'autres syndromes post-prandiaux doivent être considérés, en particulier la scombroidose, consistant en une intoxication histaminique après consommation de poisson cru conservé dans de mauvaises conditions de température (21). De même, les pathologies mastocytaires ou des polynucléaires basophiles, clonales ou non, sont

responsables d'un excès de production endogène d'histamine. Une hydatidose peut également être responsable d'un tableau d'anaphylaxie par relargage de larves d'*Echinococcus granulosus* lors de la rupture kystique. Certaines thérapeutiques peuvent également mimer un tableau d'anaphylaxie, par un mécanisme pharmacologique comme le disulfirame, ou par induction d'un syndrome de fuite capillaire systémique comme certains biomédicaments. Les cadres pathologiques se manifestant par des épisodes de flush peuvent également poser question : syndrome carcinoïde, carcinome médullaire thyroïdien, phéochromocytome, ou encore *red man syndrome* aux glycopeptides (21,22). Enfin, les tableaux d'angioedème de chronologie atypique doivent faire considérer un mécanisme bradykinique sous-jacent, constitutionnel ou acquis, particulièrement en cas de tropisme laryngé.

C. Éléments du diagnostic

Le diagnostic de l'anaphylaxie repose en premier lieu sur des données cliniques. L'interrogatoire s'attachera à préciser l'histoire détaillée de l'épisode incluant les expositions potentielles, les cofacteurs en présence, et les caractéristiques cliniques de la réaction (organes atteints, gravité, évolution chronologique) (21,33). L'identification de l'anaphylaxie est fondée avant tout sur les critères cliniques de Sampson, détaillés précédemment (20,23).

L'anaphylaxie constitue une urgence engageant le pronostic vital en quelques minutes, aussi aucun examen complémentaire ne doit retarder la mise en place d'une thérapeutique adaptée (21). Toutefois certains examens paracliniques pratiqués en phase aiguë ont un intérêt indiscutable dans le cadre de la prise en charge diagnostique à distance.

La tryptase est un médiateur préformé de la famille des protéases, libéré sous forme mature lors de la dégranulation mastocytaire ; son pic plasmatique survient une vingtaine de minutes après le début des symptômes et sa demi-vie est de 2 heures (97). Une sécrétion basale sous forme immature existe également, constante et relativement stable pour un individu donné. Ainsi, la tryptasémie mesurée reflète la masse mastocytaire de l'organisme (tryptase basale) et celle libérée lors de la réaction anaphylactique. Dans l'idéal, un prélèvement devrait être pratiqué le plus tôt possible entre 30 et 120 minutes après le début des symptômes ; un second prélèvement est recommandé dans les 4 heures, au mieux 1 à 2 heures après le début de la réaction, ainsi qu'un taux de base au moins 24 heures après la résolution de l'anaphylaxie, afin d'étudier sa cinétique (21,22,33). La valeur seuil est fixée à 11,5 µg/L, mais on considère une tryptasémie au pic plasmatique $\geq 120\%$ de la valeur basale + 2 µg/L comme le témoin d'une dégranulation mastocytaire (98). Un dosage post-mortem peut être utile pour établir le diagnostic d'anaphylaxie létale, avec dans ce cas une valeur seuil

retenue de 110 µg/L, certains évènements pré-mortem pouvant contribuer à augmenter la tryptase (traumatisme, massage cardiaque, choc électrique externe, nécrose myocardique...) (97). La normalité de la tryptasémie percritique n'exclut toutefois pas le diagnostic d'anaphylaxie, particulièrement lorsque la réaction est due à un facteur alimentaire ou que le sujet est normotendu en phase aiguë (21). Enfin, des valeurs seuil de tryptasémie basale ont été évaluées comme marqueur de sévérité de l'anaphylaxie en cas d'allergie alimentaire ou aux hyménoptères (97).

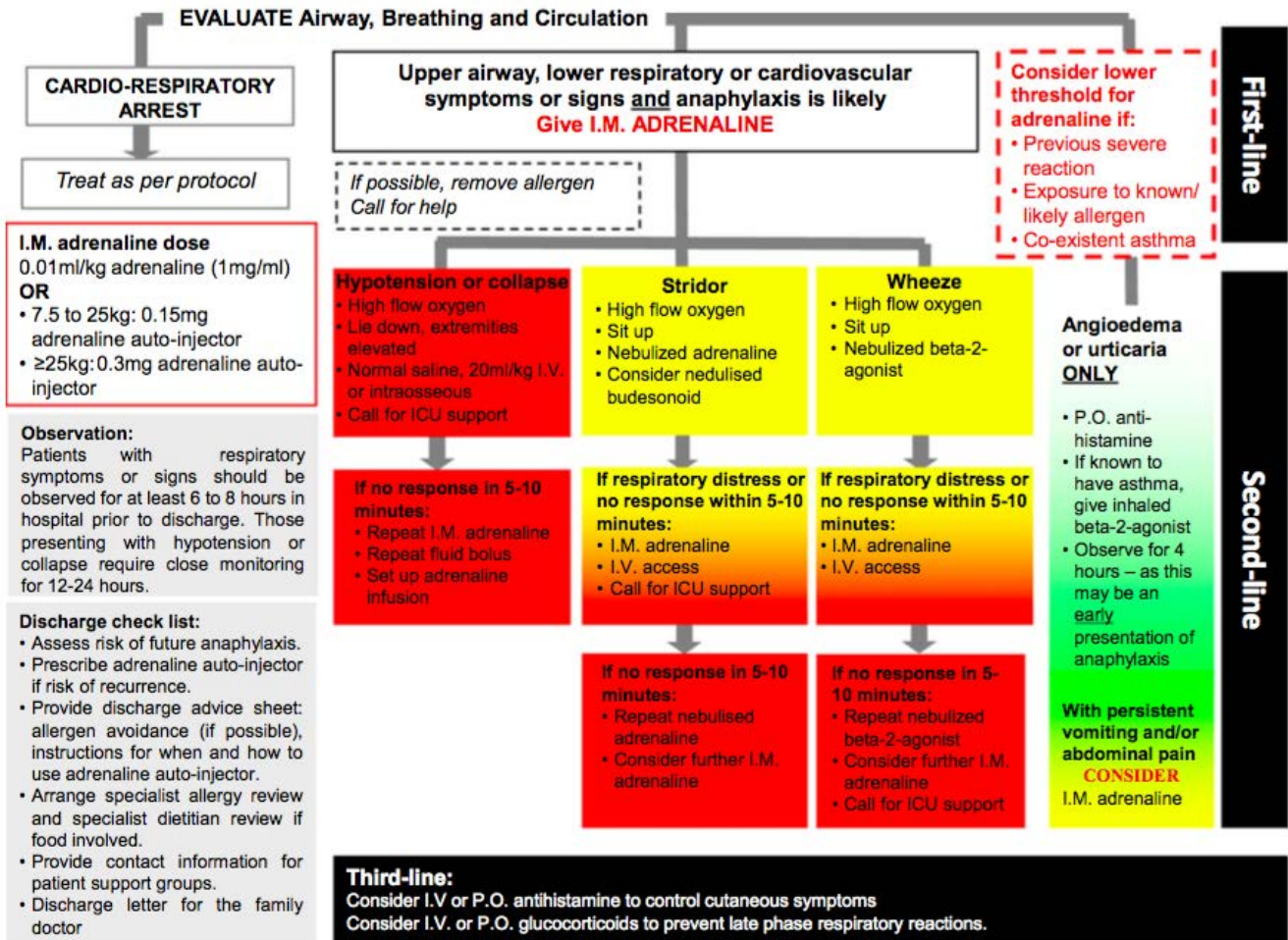
Le dosage de l'histaminémie permet également d'argumenter une dégranulation mastocytaire s'il est réalisé dans les 15 à 60 minutes suivant les symptômes initiaux, mais n'a plus sa place dans la prise en charge de l'anaphylaxie (21). Les techniques utilisées pour son dosage sont hétérogènes et cet acte est aujourd'hui côté hors nomenclature en France.

D'autres biomarqueurs expérimentaux présenteraient un intérêt, à l'image du dosage de la carboxypeptidase A3 et du PAF (21). La concentration en PAF circulant serait corrélée avec la sévérité de la réaction anaphylactique, mais sa technique de dosage actuelle ne permet pas de prédire l'évolution de la réaction en phase aiguë (16).

Le bilan allergologique sera quant à lui réalisé à distance, au moins 4 à 6 semaines après la réaction, délai nécessaire pour obtenir une réactivité correcte des mastocytes après le phénomène de sidération consécutif à la dégranulation intense ayant eu lieu en phase aiguë (20,33). Le rôle du bilan allergologique est essentiel afin d'identifier et confirmer l'allergène responsable, adapter la trousse d'urgence et le protocole de soins d'urgence, intégrer le patient dans un programme éducatif, et mettre en place les mesures d'éviction appropriées (21,99). Il peut aussi orienter la prise en charge au long cours, débouchant dans certains cas sur des protocoles d'immunothérapie allergénique, d'induction de tolérance orale, ou d'accoutumance médicamenteuse (21). Sa réalisation repose classiquement sur une synthèse des données cliniques *a posteriori*, associée avec des tests cutanés (pricks tests et intradermoréactions), des tests biologiques (dosages d'IgE spécifiques, tests d'activation des basophiles, tryptasémie basale) et des *rechallenges* allergéniques en milieu hospitalier (21,99).

D. Prise en charge thérapeutique

De nouvelles recommandations formalisées d'experts (RFE) françaises sont en cours de validation, basées sur les recommandations internationales de la WAO, européennes de l'EAACI, et les points clés proposés par la Haute Autorité de Santé (HAS) (20–22,33). Un algorithme de traitement identique est proposé pour l'enfant et l'adulte (Figure b) (22).



Third-line:

Consider I.V or P.O. antihistamine to control cutaneous symptoms

Consider I.V. or P.O. glucocorticoids to prevent late phase respiratory reactions.

First-line

Second-line

Figure b. **Algorithme de prise en charge d'urgence proposé par l'EAACI dans la réaction anaphylactique** (extrait de *Anaphylaxis : guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Muraro A et al. (22)*).

1. Traitement de première ligne : l'adrénaline

Désormais toutes les recommandations insistent sur l'importance d'un recours précoce et de première intention à l'adrénaline par voie intramusculaire (face antéro-externe du tiers moyen de la cuisse) pouvant le cas échéant être renouvelée 5 à 10 minutes plus tard en cas d'aggravation ou de réponse clinique insuffisante (20–22). En effet, les propriétés pharmacologiques de l'adrénaline (sympathomimétique α , β_1 et β_2 d'action directe, inhibition de l'activation mastocytaire) permettent de bloquer la cascade des médiateurs de l'anaphylaxie, de traiter ses symptômes, et d'éviter une aggravation secondaire (20,21,100) (Figure c).

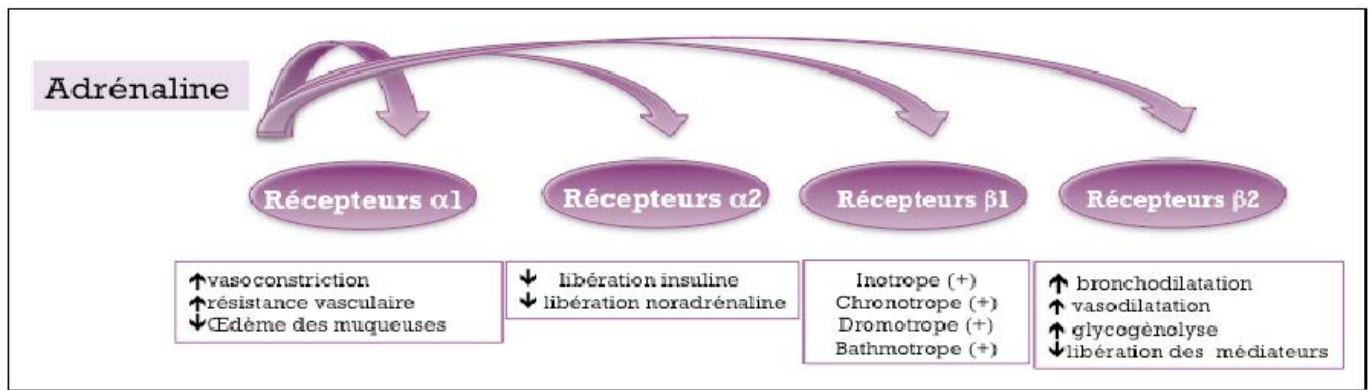


Figure c. **Principaux effets pharmacologiques de l'adrénaline** (d'après *First-aid treatment of anaphylaxis to food : Focus on epinephrine, Simons FER et al. (100)*).

L'adrénaline est un sympathomimétique d'action directe agoniste sur les récepteurs $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ et $\beta 2$. De par ses effets α -adrénergiques, elle induit une vasoconstriction réduisant l'œdème muqueux à l'origine de l'obstruction des voies respiratoires, et augmentant les résistances vasculaires périphériques. Elle augmente la contractilité et la fréquence cardiaque via son action $\beta 1$ -adrénergique, et est responsable d'une bronchodilatation par son effet $\beta 2$ -adrénergique. Enfin, l'adrénaline bloque l'activation mastocytaire, réduisant la libération des médiateurs de l'anaphylaxie (21).

Il existe encore une trop grande sous-utilisation de l'adrénaline (environ 20 % de recours) en urgence (28,101), en dépit du fait que son défaut ou retard d'utilisation soit un facteur de risque reconnu de létalité (21,82,83). Les effets secondaires qui sont trop souvent mis en avant concernent l'administration intraveineuse de l'adrénaline, qui devrait n'être utilisée qu'en titration sous scope par des équipes qualifiées, et uniquement en cas d'arrêt cardio-respiratoire associé ou d'anaphylaxie réfractaire malgré plusieurs injections intramusculaires (15,21,102). Il n'y a en revanche aucune contre-indication à l'utilisation d'adrénaline intramusculaire, y compris chez le sujet âgé, la femme enceinte, ou en cas de pathologie cardiovasculaire sous-jacente ou de traitement anti-thrombotique concomitant, qui peut toutefois entraîner aux posologies habituelles pâleur, nausées, palpitations transitoires et céphalées (20–22). L'adrénaline peut enfin être utilisée en aérosol en cas d'atteinte des voies aériennes supérieures, uniquement en complément de la voie intramusculaire (22).

Les doses recommandées sont de l'ordre de 0,01 mg/kg (sans dépasser 0,5 mg) en intramusculaire, 1 μ g/kg (sans dépasser 50 μ g) par bolus intraveineux relayée au pousse-seringue, et 0,1 mg/kg (sans dépasser 5 mg) en aérosol (15,21,22,102). L'utilisation d'un système auto-injectable permet de sécuriser la dose délivrée et constitue un gain de temps (102). Les stylos dosés à 150 μ g sont indiqués chez les enfants dont le poids se situe entre 7,5 et 25 kg, tandis que ceux dosés à 300 μ g sont réservés aux patients de plus de 25 kg (20–22,103). En France, trois dispositifs sont actuellement disponibles sur le marché : Anapen®, Jext® et EpiPen® (Figure d).




 <p>Epipen® (MEDA)</p> <p>Jext® (ALK)</p> 	<p>Anapen® (Vetter Pharma)</p> 
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prendre l'auto-injecteur dans la main dominante (celle utilisée pour écrire). 2. Retirer le bouchon de sécurité avec l'autre main. (bleu Epipen® / jaune Jext®) 3. Placer l'extrémité de l'auto-injecteur (orange Epipen® / noire Jext®) au milieu de la face extérieure de la cuisse, tenir l'injecteur à angle droit de la cuisse (environ 90°). Il peut être utilisé à travers les vêtements. 4. Presser fermement l'extrémité de l'injecteur (orange Epipen® / noire Jext®) contre l'extérieur de la cuisse jusqu'à entendre le déclat confirmant le début de l'injection. 5. Maintenir l'injecteur en position pendant 10 secondes puis retirer. L'extrémité s'étire automatiquement pour recouvrir l'aiguille (usage unique). 6. Masser la zone d'injection pendant 10 secondes. <p>Contactez immédiatement un service d'urgences médicales (15, 112).</p>    	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prendre l'auto-injecteur dans la main dominante (celle utilisée pour écrire). 2. Retirer les 2 bouchons de sécurité avec l'autre main [1,2]. 3. Placer l'extrémité fléchée du stylo au milieu de la face extérieure de la cuisse, tenir l'injecteur à angle droit de la cuisse (environ 90°) [3]. Il peut être utilisé à travers les vêtements. 4. Appuyer sur le bouton rouge avec le pouce tout en pressant fermement l'injecteur contre l'extérieur de la cuisse pour débiter l'injection [3,4]. 5. Maintenir l'injecteur en position pendant 10 secondes puis retirer [4]. L'aiguille reste apparente aussi être prudent de ne pas se piquer (usage unique). 6. Masser la zone d'injection pendant 10 secondes. <p>Contactez immédiatement un service d'urgences médicales (15, 112).</p>      

Figure d. Stylos auto-injecteurs d'adrénaline disponibles en France et consignes d'utilisation.

Trois dispositifs auto-injectables d'adrénaline sont commercialisés en France, chacun avec un dosage adulte et un dosage pédiatrique : Anapen® 0,3 mg/0,3 mL et 0,15 mg/0,3 mL, Epipen® 0,3 mg/0,3 mL et 0,15 mg/0,3 mL, et Jext® 0,3 mg/0,3 mL et 0,15 mg/0,15 mL. Elles sont conditionnées par lots de deux seringues, permettant une seconde injection en cas de nécessité dans les 5 à 15 minutes suivant la première injection. Leur utilisation relativement simple permet une administration précoce par le patient ou son entourage en attendant l'arrivée des secours, mais ne dispense pas d'un contact rapide avec les services d'urgences médicales (15, 112), toute anaphylaxie devant bénéficier d'une évaluation et d'une surveillance médicale adaptée.

2. Traitements de deuxième ligne

Un recours aux services d'urgences est essentiel, et doit être envisagé aussi tôt que possible, après avoir bénéficié d'une injection d'adrénaline lorsqu'elle était disponible. La soustraction à l'allergène déclenchant est réalisée également au plus tôt, quand elle est possible (22).

Le posturage du patient doit être adapté à la situation : position allongée voire en Trendelenburg en cas d'instabilité hémodynamique ou de malaise, position demi-assise en cas de détresse respiratoire, position latérale de sécurité en cas de troubles de conscience et enfin décubitus latéral gauche en cas de grossesse (15). L'orthostatisme devra être proscrit à la phase aiguë, devant le risque de désamorçage de la pompe cardiaque lors du relevage.

Des mesures d'urgence et thérapeutiques adaptées seront associées : libération des voies aériennes supérieures, oxygénothérapie au masque à haut débit, mise en place d'une voie d'abord veineuse voire intra-osseuse pour expansion volémique rapide par cristalloïdes (20 mL/kg) le cas échéant (15,20–22). La mise en place d'un scope cardio-tensionnel est nécessaire à la phase aiguë, avec éventuellement réalisation d'un électrocardiogramme pour éliminer un syndrome de Kounis. Enfin, le recours aux β 2-mimétiques de courte durée d'action sera envisagé en complément de l'adrénaline en cas de bronchospasme associé (22).

3. Traitements de troisième ligne

Les traitements anti-histaminiques et corticoïdes, trop souvent prescrits d'emblée, occupent finalement une place restreinte d'autant que leur efficacité n'est pas démontrée formellement. Les anti-histaminiques ont un intérêt principalement en cas d'atteinte cutanéomuqueuse, tandis que les corticoïdes auraient peut-être la capacité de prévenir les récurrences (20–22). Les anti-histaminiques seront plus volontiers administrés *per os*, permettant d'éviter le risque d'hypotension inhérent à leur administration intraveineuse (22). Les corticoïdes seront quant à eux administrés soit par voie entérale (Prednisolone), soit par voie intraveineuse (Méthylprednisolone), à des doses de 1 à 2 mg/kg (21,22).

La durée de surveillance en milieu hospitalier en cas d'anaphylaxie est de 6 heures au minimum après résolution de l'épisode (22,33). Elle sera prolongée de 12 à 24 heures en cas d'atteinte cardiovasculaire ou respiratoire sévère, ou en cas d'évolution non favorable, voire davantage en cas d'événement grave en cours de surveillance (22). Le lieu de surveillance doit être adapté selon la gravité de la réaction initiale.

4. Orientation à la sortie et prise en charge à distance

Tout patient ayant présenté une anaphylaxie ou une réaction allergique généralisée devrait être orienté vers un allergologue afin d'identifier l'allergène responsable et de guider la prise en charge au long cours (20,33,99).

Dans l'attente de la consultation allergologique, des consignes générales d'éviction ainsi qu'un protocole de soins d'urgence devrait être proposés et expliqués au patient avant sa sortie de la structure d'urgence (21,22,33). Une trousse d'urgence devra être prescrite incluant, sauf allergène parfaitement identifié et évitable (ex. produit de contraste iodé), deux stylos d'adrénaline auto-injectable dont le maniement sera montré, et un β 2-mimétique de courte durée d'action en cas d'asthme associé ou d'anaphylaxie avec manifestation respiratoire (15,21,22). Des informations sur les principaux risques (récidive, réaction biphasique, létalité, réactions croisées éventuelles) devraient être fournies dans les grandes lignes au patient, ainsi qu'un compte-rendu détaillé du passage hospitalier en vue de la consultation allergologique (20,33,99). La HAS a formalisé en 2013 une *check-list* de la conduite à tenir après traitement d'urgence d'une réaction supposée anaphylactique (Annexe 1).

Un traitement de sortie par corticoïdes et anti-histaminiques *per os* est généralement prescrit pendant 3 à 5 jours, bien qu'il n'existe pas de preuve formelle de son bénéfice.

Enfin, après réalisation du bilan allergologique, la prise en charge au long cours reposera sur des mesures d'éviction adaptées, exposées si possible dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique personnalisé et formalisées sur une carte d'allergique. Un Protocole d'Accueil Individualisé (PAI) sera rédigé au besoin pour les enfants et adolescents d'âge scolaire. Un signalement au Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU) départemental et/ou à la pharmacovigilance sera réalisé, voire un signalement aux réseaux d'allergovigilance national et européen. Le cas échéant, une immunothérapie allergénique sera envisagée (ex. venins d'hyménoptères), une induction de tolérance orale (ex. lait de vache, œuf, arachide et fruits à coque), voire un protocole d'accoutumance médicamenteuse (ex. chimiothérapies et biomédicaments) (21,22,99). Le système auto-injectable d'adrénaline reste essentiel même à distance de la réaction anaphylactique, et il conviendra de renouveler et d'adapter le contenu de la trousse d'urgence au profil individuel de chaque patient, de surveiller la date de péremption des auto-injecteurs, et de ré-enseigner régulièrement sur leur manipulation (21,22).

L'anaphylaxie dans les services d'urgences lorrains : données épidémiologiques, caractéristiques et prise en charge en 2015

Jeremy Corriger ^{1,2,a,b}, Etienne Beaudouin ^{1,a}, Christophe Rothmann ^{3,c}, Emmanuelle Penven ^{2,a}, Quentin Haumonte ^{1,a}, Hélène Thomas ^{1,a}, Julia Picaud ^{1,a}, Van Mai Nguyen-Grosjean ^{1,a}, Joséphine Corriger-Ippolito ^{2,5,a,c}, François Braun ^{3,c}, Marc De Talancé ^{1,c}, Brigitte Auburtin ^{1,d}, Philippe Atain-Kouadio ^{2,c}, Anne Borsa-Dorion ^{2,d}, Daniel Bagnon ^{4,c}, Marcelo De Carvalho ^{2,e}, Roland Jaussaud ^{2,b}, Phi Linh Nguyen-Thi ^{2,f}, Pierre-Edouard Bollaert ^{2,g}

1. Centre Hospitalier Emile Durkheim d'Epinal, 88000 Epinal, France
2. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France
3. Centre Hospitalier de Mercy – Metz, 57530 Ars-Laquenexy, France
4. Centre Hospitalier de Verdun Saint-Mihiel, 55100 Verdun, France
5. Cabinet d'allergologie libérale, 54710 Ludres, France

a. Service d'allergologie
b. Département de médecine interne et immunologie clinique
c. Service des urgences – SAMU
d. Service de pédiatrie et urgences pédiatriques
e. Laboratoire d'immunologie biologique
f. Plateforme d'Aide à la Recherche Clinique, unité ESPRI-BioBase
g. Service de réanimation médicale

■ Résumé

Introduction > L'anaphylaxie est une urgence allergique dont la fréquence augmente dans tous les pays depuis les années 2000. Son management repose sur l'administration d'adrénaline et la coordination entre urgentistes et allergologues. L'objectif de l'étude était de déterminer l'incidence de l'anaphylaxie en 2015, d'en décrire les principales caractéristiques et d'évaluer les pratiques en Lorraine pour cette même année.

Méthodes > Quatre centres hospitaliers lorrains ont été sélectionnés pour participer à l'étude. Pour chacun, les dossiers médicaux informatiques des patients admis aux urgences adultes ou pédiatriques entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2015 ont été interrogés sur leurs motifs de recours et code diagnostique. Les dossiers dont le codage était susceptible de correspondre à une réaction anaphylactique (95 codes sélectionnés) étaient revus individuellement par un investigateur allergologue, puis inclus en cas de confirmation. Un questionnaire standardisé a permis de recueillir les données épidémiologiques et caractéristiques cliniques des anaphylaxies, et d'évaluer leur prise en charge et orientation.

Résultats > L'anaphylaxie représente 0,16 % des passages aux urgences des centres participants pour l'année 2015 ; l'incidence estimée est de 34 pour 100 000 personnes-année en Lorraine. La présentation clinique est influencée significativement par l'âge, le facteur étiologique, certains cofacteurs (asthme, comorbidité cardiovasculaire, médicaments), et la gravité de la réaction. En cas d'anaphylaxie sévère (grade ≥ 3), le recours à l'adrénaline n'était que de 32,4 % (48/148), et 4 fois sur 10 la durée de surveillance hospitalière était inférieure à 6 heures. Une orientation vers l'allergologue était proposée chez 57,9 % (187/323) des patients.

Conclusions > L'anaphylaxie est une cause non exceptionnelle d'admission aux urgences en Lorraine. Les recommandations sont encore trop peu appliquées, et une meilleure connaissance de la pathologie et de sa prise en charge est nécessaire pour les professionnels gérant l'urgence.

■ Summary

Anaphylaxis in Lorraine's emergency rooms : epidemiology, characteristics, and management in 2015

Background > Anaphylaxis is an allergic emergency, and its frequency increases in all countries since the 2000's. Epinephrine administration and allergist-emergency room interactions are the keypoints of its management. The objective of the study was to determine the incidence of anaphylaxis in 2015, to describe its main characteristics and to evaluate practices in Lorraine for this period.

Methods > Four hospitals in Lorraine were selected. Medical records from each center's adult and pediatric emergency rooms, from January 1st to December 31th 2015, were classified based on their admission cause and diagnosis code. When data were consistent for an anaphylaxis (95 selected ICD-10 codes), record was analyzed by an allergist practitioner and included if confirmed. Epidemiological data, clinical characteristics, management assessment and orientation were provided through a standardized questionnaire.

Results > Anaphylaxis is responsible for 0.16 % emergency rooms' admissions in the participating centers in 2015 ; the estimated incidence in Lorraine is 34 per 100,000 person-years. Clinical presentation depends on age, etiologic agent, several cofactors (asthma, cardiovascular comorbidities, treatments) and reaction's gravity. When anaphylaxis was serious (Ring-Messmer's grade ≥ 3), epinephrine use was only 32.4 % (48/148) and observation duration was less than 6 hours 4 times on 10. An allergist referral was proposed in 57.9 % (187/323) patients.

Conclusion > Anaphylaxis is not a rare cause for emergency rooms' admission in Lorraine. Therefore guidelines are insufficiently followed and a better knowledge of the pathology and its management is necessary for emergency healthcare practitioners.

Ce qui était connu

- La fréquence de l'anaphylaxie est variable selon les études épidémiologiques, mais la plupart s'accordent sur son augmentation.
- La prise en charge repose sur l'injection d'adrénaline en urgence et l'orientation vers un allergologue au décours de la réaction, qui restent cependant trop peu appliquées.

Ce qu'apporte l'étude

- L'incidence de l'anaphylaxie est estimée à 34 pour 100 000 personnes-année en Lorraine.
- Seulement le tiers (32,4 %) des anaphylaxies sévères reçoit de l'adrénaline ; plus de la moitié (57,9 %) des anaphylaxies est orientée vers un allergologue.
- Près de la moitié (42,1 %) des anaphylaxies sévères sont surveillées moins de 6 heures, en dépit des recommandations françaises et européennes de l'EAACI et la HAS.

Définie comme une réaction d'hypersensibilité systémique, sévère et engageant le pronostic vital (20,22,23), l'anaphylaxie constitue une véritable urgence allergique. Sa prise en charge doit être initiée sans délai et repose sur l'administration d'adrénaline injectable. Des recommandations françaises impliquant médecins urgentistes et allergologues sont actuellement en cours de validation, reprenant de récents *guidelines* internationaux (20–22).

Les données épidémiologiques, notamment françaises, demeurent disparates et varient en fonction de la population considérée et de la méthodologie utilisée. Il est indéniable que la fréquence de ce phénomène est en augmentation, de même que son tribut financier et morbide pour la société. Ainsi, aux Etats-Unis la croissance du nombre d'hospitalisations pour anaphylaxie était estimée à 2,2 % par an entre 1999 et 2009 (12). En France, son coût était estimé entre 1895 et 5610 euros par patient en 2008 (104) et probablement sous-évalué, d'autant que la récurrence est fréquente (3 à 19 % des patients par an) (72). Une prise en charge concertée entre urgentistes et allergologues est donc indispensable, mais encore trop peu mise en œuvre (99). La région Lorraine est le berceau de figures pionnières dans les domaines de l'allergologie et de la médecine d'urgence modernes. Ainsi, à l'aube de la diffusion des nouvelles recommandations françaises, il s'agit d'un théâtre idéal pour étudier la façon dont s'articulent aujourd'hui ces deux spécialités dans la prise en charge de l'anaphylaxie, le tout dans un contexte de réorganisation de l'offre de soins régionale.

Les objectifs de cette étude étaient :

- de déterminer l'incidence de l'anaphylaxie en Lorraine à partir des passages dans les plus importants services d'urgences de la région ;
- d'en décrire les principales caractéristiques et d'analyser les déterminants influençant sensiblement la présentation clinique de l'anaphylaxie ;
- d'évaluer les points clés de la prise en charge des réactions anaphylactiques au sein des structures d'urgences lorraines.

Méthodes

Sélection des patients

Cette étude rétrospective a été conduite sur les données recueillies au sein des structures d'urgences de quatre hôpitaux publics lorrains : le Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy, le Centre Hospitalier Régional de Mercy (Metz), le Centre Hospitalier Emile Durkheim d'Epinal, et le Centre Hospitalier de Verdun Saint-Mihiel. Le choix des centres inclus a porté sur leur nombre de passages aux urgences en 2014 (données de l'Observatoire Régional des Urgences de Lorraine – ORULOR), permettant ainsi de sélectionner pour chaque département lorrain le centre drainant le plus de passages sur l'année. Chacune des structures d'urgences participant à l'étude utilisait le logiciel Resurgences pour ses dossiers médicaux, garantissant une meilleure homogénéité des données.

Au sein de chaque centre, les passages de patients présents aux urgences adultes et pédiatriques entre le 1^{er} janvier 2015 à 0:00 et le 31 décembre 2015 à 23:59 étaient sélectionnés et interrogés via le requêteur Resurgences sur leur motif de recours codé et leur code diagnostique final (diagnostic principal et/ou secondaire). Quatre-vingt quinze codes CIM-10 (Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} révision) étaient ainsi retenus, susceptibles d'être associés à une réaction anaphylactique (*figure 1*).

Chaque dossier sélectionné était ensuite revu individuellement par un unique investigateur allergologue, qui déterminait si les données du dossier étaient en faveur d'une anaphylaxie ou non. Les dossiers répondant aux critères diagnostiques consensuels de l'anaphylaxie selon la WAO (23) et l'EAACI (22) étaient ainsi inclus, de même que les réactions systémiques de bas grade à condition qu'elles soient généralisées et bien définies sur un plan diagnostique, mécanistique et étiologique. En revanche, étaient exclus les dossiers ne permettant pas d'étayer de façon formelle le diagnostic d'anaphylaxie (données anamnestiques et/ou chronologiques incertaines, remplissage insuffisant), ainsi que les réactions de haut grade (grade ≥ 2) ne réunissant pas strictement les critères diagnostiques de la WAO. Les réactions de bas grade (grade 1) étaient exclues lorsqu'un diagnostic différentiel était au moins aussi probable, lorsqu'elles n'étaient pas généralisées (syndrome de Lessof isolé, réaction locale ou loco-régionale), de chronologie non immédiate (réaction retardée ou semi-retardée), de mécanisme incertain ou douteux (éruption virale, histamino-libération non spécifique, urticaire spontanée en poussée, mécanisme bradykinique), ou lorsqu'aucun facteur étiologique n'était identifié ou au moins suspecté.

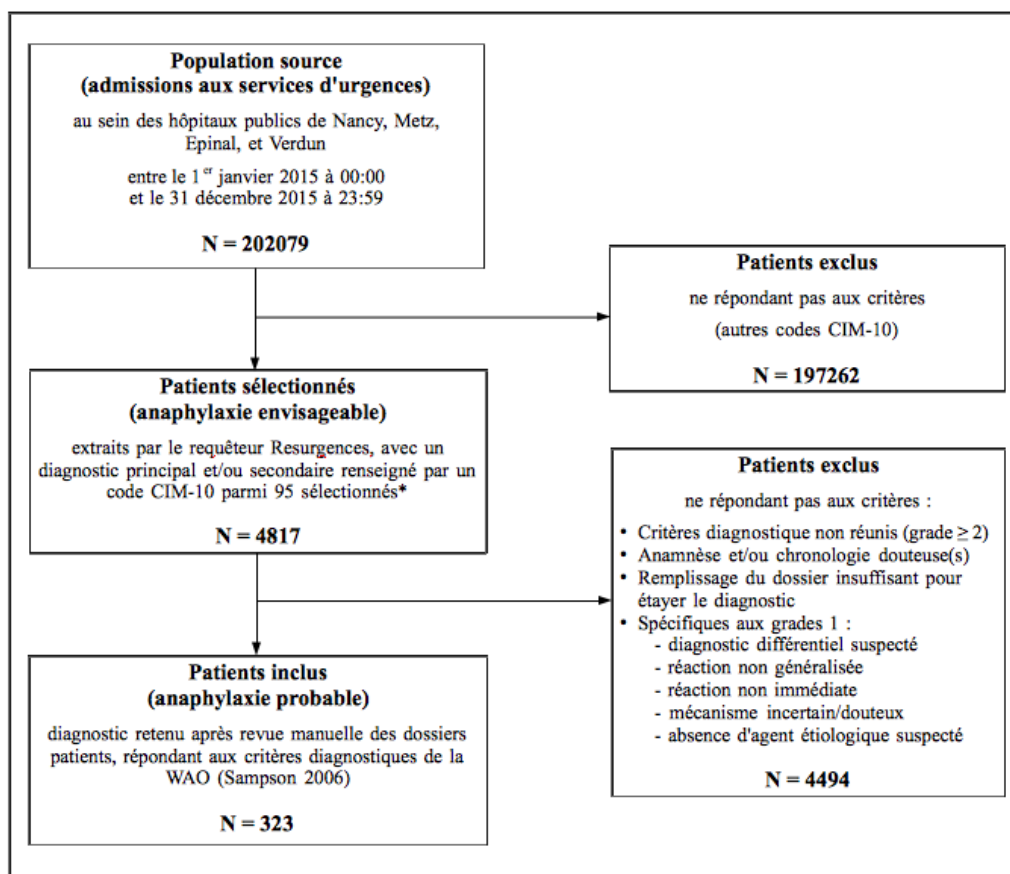


FIGURE 1

Schéma d'inclusion des patients dans l'étude

* Codes CIM-10 sélectionnés :

D 69.0
H 10.1 ; 10.3 ; 10.9
I 46.0 ; 46.9
J 30.1-4 ; 38.4-5 ; 39.3 ; 45.0-1 ; 45.8-9 ; 46 ; 67.8-9
K 52.2 ; 90.4
L 03.9 ; 20.8-9 ; 23.0-9 ; 24.0-9 ; 25.0-5 ; 25.8-9 ; 27.0-2 ; 27.8-9 ; 30.8-9 ; 50.1-2 ; 50.4-6 ; 50.8-9 ; 53.0-9 ; 56.0-3
M 31.0 ; 36.4
O 29.3 ; 74.4 ; 89.3
R 21 ; 60.1 ; 60.9
T 78.0-4 ; 80.5-6 ; 88.6
Z 01.5 ; 51.6

Recueil de données

Le recueil des données a été réalisé en 2016, de façon anonyme et après avis favorable des différents services concernés et accord du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé).

Chaque dossier inclus se voyait administrer un questionnaire systématique, basé sur les recommandations internationales actuelles (21), ainsi que sur les dernières recommandations françaises de la HAS (Haute Autorité de Santé) de 2013 (33). Les points critiques étudiés étaient les

aspects épidémiologiques, les caractéristiques cliniques de la réaction anaphylactique, les facteurs étiologiques, ainsi que la prise en charge en urgence et l'orientation à la sortie de la structure d'urgence.

Le grade des réactions anaphylactiques était déterminé selon la classification de Ring et Messmer modifiée (32). Les caractéristiques cliniques de la réaction initiale étaient relevées par atteinte d'organe cible plutôt que par symptôme, regroupés en atteinte hémodynamique et/ou cardiovasculaire, broncho-pulmonaire, gastro-intestinale, tégumentaire, muqueuse d'autre localisation (en précisant le cas échéant si l'atteinte était aéro-digestive supérieure et/ou laryngée, conjonctivale, génito-urinaire). La survenue d'une récurrence (réaction biphasique) dans les 72 heures, son grade et son délai étaient relevés lorsque cela était possible.

Les cofacteurs classiques de la réaction anaphylactique étaient également relevés, comportant les médicaments aggravants (inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes du récepteur de l'angiotensine-2 (ARA-2), bêta-bloquants, aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)), les terrains à risque (asthme sous-jacent, maladie cardiovasculaire, mastocytose systémique, grossesse), la prise d'alcool, l'effort, le stress. D'autres facteurs associés ont été étudiés : autres médicaments possiblement à risque (inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (gliptines), agonistes du glucagon-like peptide 1), surpoids, tabagisme actif, antécédent d'anaphylaxie.

Les facteurs étiologiques suspectés étaient déterminés par l'investigateur allergologue à la lecture de l'ensemble des éléments du dossier et rassemblés par groupes d'allergènes, incluant les causes alimentaires, les causes médicamenteuses, les piqûres ou morsures d'insectes, les autres causes identifiées, et enfin les réactions d'étiologie indéterminée après lecture du dossier. Lorsqu'une cause était déterminée, le lieu d'exposition à l'allergène était relevé si possible, précisant s'il s'agissait d'une exposition domestique, en milieu professionnel, ou dans un lieu public.

Enfin, la prise en charge en urgence était étudiée, intégrant le recours aux principales thérapeutiques (adrénaline, anti-histaminiques, corticothérapie, bronchodilatateurs), le dosage de la tryptasémie percritique, la surveillance post-réactionnelle aux urgences ou après éventuel transfert hospitalier. De même, l'orientation du patient à la sortie était évaluée, notamment concernant la prescription d'un auto-injecteur d'adrénaline, les consignes d'éviction, ainsi que la sollicitation d'un avis allergologique, qu'il soit demandé à la sortie, lors du passage aux urgences, ou à distance.

Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées à partir des logiciels LibreOffice et EpiData. Les analyses statistiques et les figures ont été réalisées à l'aide du tableur LibreOffice. Les statistiques descriptives ont comporté des calculs de moyennes, médianes et déviations standards pour les variables quantitatives, et de fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles. Les comparaisons de groupes ont été effectuées avec le test du χ^2 pour les variables catégorielles, et avec le test t de Student pour les variables quantitatives. Une analyse de variance (ANOVA) a été utilisée pour la comparaison des moyennes de plusieurs échantillons. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Résultats

Sept structures d'urgences ont participé à l'étude : 3 services d'urgences adultes, 3 services d'urgences pédiatriques, et un service d'urgences mixtes. Le nombre total d'admissions aux urgences sur 2015 pour les centres sélectionnés était de 202 079. Après extraction puis revue systématique des dossiers, 323 de ces passages ont été identifiés comme des anaphylaxies et inclus dans l'étude (*figure 1*). Deux sous-groupes ont été distingués : les enfants de moins de 18 ans ($n = 106$), et les adultes de 18 ans ou plus ($n = 217$). Il n'y avait pas de différence significative de genre ou de grade de réaction entre ces deux groupes.

Incidence

Pour l'année 2015, l'anaphylaxie a concerné 0,16 % des passages aux urgences, soit en moyenne environ un cas par semaine et par service. En extrapolant aux aires urbaines des quatre centres hospitaliers considérés, qui regroupaient 953 552 habitants en 2013, l'incidence annuelle peut être estimée à 0,34 pour 1000 habitants et par an, soit environ 1/3000 patients-année. Autrement dit, au moins une personne sur 40 en Lorraine serait concernée par l'anaphylaxie au cours de sa vie.

Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques des réactions anaphylactiques observées sont résumées dans le *tableau 1*.

L'atteinte cutanée était absente dans environ 1/10^{ème} des réactions anaphylactiques. Les manifestations cliniques n'étaient pas significativement différentes entre les adultes et les enfants, sauf en ce qui concerne les symptômes gastro-intestinaux, rapportés par 44,3 % des enfants contre 27,6 % des adultes ($p = 0,002$), et l'atteinte de la muqueuse conjonctivale, observée chez 21,7 % des

enfants contre seulement 5,5 % des adultes ($p < 0,001$). Le grade des réactions anaphylactiques n'était pas significativement différent entre les deux groupes d'âge ($p > 0,05$) ; si deux réactions de grade 4 ont été observées, aucun décès n'était constaté sur l'ensemble des patients inclus.

Par ailleurs, les cofacteurs présentés par les enfants et les adultes étaient significativement différents, exceptés pour l'effort physique et le stress psychique ; un asthme était ainsi présent chez 34,0 % des enfants contre 11,5 % des adultes ($p < 0,001$), un terrain cardiovasculaire chez 2,8 % des enfants et 14,3 % des adultes ($p = 0,002$), et une médication à risque retrouvée pour seulement 0,9 % des enfants contre 30,0 % des adultes ($p < 0,001$).

Paramètres	Enfants (< 18 ans) (n = 106)	Adultes (≥ 18 ans) (n = 217)	Global (tout âge) (n = 323)	P
Age (années)				
Moyenne ± DS	8,4 ± 5,6	47,7 ± 17,3	34,8 ± 23,5	< 0,001*
Médiane	7,5	48,7	33,7	
Sexe (F/M)				
Féminin, n (%)	41 (38,7 %)	98 (45,2 %)	139 (43,0 %)	
Masculin, n (%)	65 (61,3 %)	119 (54,8 %)	184 (57,0 %)	
Sex ratio (F/M)	0,63	0,82	0,75	0,27
Réaction initiale : grade (Ring-Messmer)				
Grade 1, n (%)	22 (20,8 %)	47 (21,7 %)	69 (21,4 %)	0,85
Grade 2, n (%)	37 (34,9 %)	69 (31,8 %)	106 (32,8 %)	0,58
Grade 3, n (%)	47 (44,3 %)	99 (45,6 %)	146 (45,2 %)	0,83
Grade 4, n (%)	0 (0,0 %)	2 (0,9 %)	2 (0,6 %)	0,32
Réaction initiale : organe(s) cible(s)				
Hémodyn. et CV, n (%)	36 (34,0 %)	98 (45,2 %)	134 (41,5 %)	0,06
App. respiratoire bas, n (%)	45 (42,5 %)	93 (42,9 %)	138 (42,7 %)	0,95
Tractus gastro-intest., n (%)	47 (44,3 %)	60 (27,6 %)	107 (33,1 %)	0,002*
Autre muqueuse, n (%)	58 (54,7 %)	95 (43,8 %)	153 (47,4 %)	0,06
<i>dont ORL, n (%)</i>	51 (48,1 %)	91 (41,9 %)	142 (44,0 %)	0,29
<i>dont larynx, n (%)</i>	15 (14,2 %)	45 (20,7 %)	60 (18,6 %)	0,15
<i>dont conjonctive, n (%)</i>	23 (21,7 %)	12 (5,5 %)	35 (10,8 %)	< 0,001*
<i>dont génitale, n (%)</i>	1 (0,9 %)	1 (0,5 %)	2 (0,6 %)	0,6
Tégument cutané, n (%)	95 (89,6 %)	202 (93,1 %)	297 (92,0 %)	0,28
Co-facteurs et facteurs aggravants				
Asthme, n (%)	36 (34,0 %)	25 (11,5 %)	61 (18,9 %)	< 0,001*
Pathologie CV, n (%)	3 (2,8 %)	31 (14,3 %)	34 (10,5 %)	0,002*
Médication(s) assoc. ¹ , n (%)	1 (0,9 %)	65 (30,0 %)	66 (20,4 %)	< 0,001*
Alcool, n (%)	0 (0,0 %)	11 (5,1 %)	11 (3,4 %)	0,002*
Tabac, n (%)	2 (1,9 %)	35 (16,1 %)	37 (11,5 %)	< 0,001*
Effort physique, n (%)	6 (5,7 %)	11 (5,1 %)	17 (5,3 %)	0,82
Stress / anxiété, n (%)	6 (5,7 %)	7 (3,2 %)	13 (4,0 %)	0,3
Surpoids (IMC > 25), n (%)	2 (1,9 %)	35 (16,1 %)	37 (11,5 %)	< 0,001*

TABLEAU I

Caractéristiques cliniques des patients et des réactions anaphylactiques observées

* Résultats significatifs pour $P < 0,05$; ¹ Les médicaments étudiés comportaient les bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur de l'angiotensine-2, inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4, agonistes du glucagon-like peptide 1, inhibiteurs directs de la rénine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine, inhibiteurs de la pompe à protons.

DS : déviation standard ; hémodyn. : hémodynamique ; CV : cardiovasculaire ; app. : appareil ; gastro-intest. : gastro-intestinal ; assoc. : associée(s) ; IMC : indice de masse corporelle.

Récurrences et récidives

Une récurrence des symptômes dans les 72 heures suivant la réaction initiale était observée chez 16 patients, soit pour 5,0 % des anaphylaxies. Il était noté une occurrence plus fréquente chez les enfants (7,5 %) que chez les adultes (3,7 %), toutefois non significative ($p = 0,13$). Le délai de survenue variait de 90 minutes à 36 heures, avec une moyenne de 10 h 25 min et une médiane de 5 heures ($n = 11/16$ patients). Ce délai moyen de survenue était significativement plus court chez les enfants (3 h 35 min, $n = 6/8$ enfants) que chez les adultes (18 h 36 min, $n = 5/8$ adultes) ($p = 0,02$). Le grade médian de la réaction biphasique était évalué à 1 ($n = 15/16$ patients) tandis que les réactions initiales correspondantes étaient de grade médian 3 ($n = 16/16$ patients), sans différence significative relevée entre enfants et adultes. Enfin, les facteurs associés significativement à la survenue d'une réaction biphasique étaient l'absence d'étiologie déterminée, retrouvée pour 25,0 % (4/16) des réactions avec récurrence contre 6,8 % (21/307) de celles sans récurrence ($p = 0,008$), et la présence d'une symptomatologie digestive lors de la réaction initiale, retrouvée chez 68,8 % (11/16) des patients ayant présenté une récurrence contre 31,3 % (96/307) de ceux n'en ayant pas présenté ($p = 0,002$). Le recours à l'adrénaline était également retrouvé comme significativement différent ($p = 0,03$) entre les groupes avec (6/16 patients soit 37,5 %) et sans récurrence (50/307 patients soit 16,3 %) ; toutefois cette différence n'était plus significative lorsqu'on ne considérait que les réactions de grade ≥ 3 , avec un recours à l'adrénaline estimé à 54,5 % (6/11) des patients avec récurrence contre 35,0 % (48/137) des patients sans récurrence observée ($p = 0,2$). Les résultats concernant la fréquence et les déterminants de la survenue d'une réaction biphasique sont résumés dans le [tableau II](#).

Une récidive d'anaphylaxie évoquée sur la présence d'un antécédent de réaction similaire était retrouvée chez 20,1 % (65/323) des patients, soit 17,1 % (37/217) des adultes et 26,4 % des enfants (28/106) avec une différence significative entre les deux groupes d'âge ($p = 0,049$). Une récidive précoce dans l'année, consistant en la constatation d'au moins deux passages d'un même patient pour un motif d'anaphylaxie sur 2015, était observée chez 2,5 % (8/315) des patients, soit 6,0 % (6/100) des enfants et 0,9 % (2/215) des adultes, là encore avec une différence significative selon l'âge ($p = 0,008$).

Dans 27,2 % (88/323) des cas, l'agent causal de l'anaphylaxie était déjà connu ou suspecté par le patient pour avoir déjà été responsable d'une réaction antérieurement, significativement différent entre les enfants (34,9 % (37/106)) et les adultes (23,5 % (51/217)) ($p = 0,03$). Il s'agissait de causes évitables dans 78,4 % des cas (69/88) ; ainsi l'agent étiologique était antérieurement connu dans 37,2 % (51/137) des réactions anaphylactiques de cause alimentaire, et dans 21,7 % (18/83) des anaphylaxies de cause médicamenteuse.

Paramètres	Effectifs (n)	Pourcentages (%)	P
Fréquence			
Globale (tout âge)	16/323	5,0 %	
Enfants (< 18 ans)	8/106	7,5 %	
Adultes (≥ 18 ans)	8/217	3,7 %	0,13
Facteur étiologique			
Alimentaire	6/16	37,5 %	0,68
Médicamenteux	1/16	6,2 %	0,07
Insecte	5/16	31,3 %	0,44
Indéterminé	4/16	25,0 %	0,008*
Réaction initiale : organe(s) cible(s)			
Hémodyn. et cardiovasculaire	10/16	62,5 %	0,08
Appareil respiratoire bas	5/16	31,3 %	0,34
Tractus gastro-intestinal	11/16	68,8 %	0,002*
Autre muqueuse	7/16	43,8 %	0,77
Tégument cutané	16/16	100,0 %	0,22
Réaction initiale : traitement(s) reçu(s)			
Adrénaline	6/16	37,5 %	0,03*
Anti-histaminique	15/16	93,8 %	0,46
Corticoïdes	15/16	93,8 %	0,32

TABLEAU II

Fréquence et facteurs influençant la survenue d'une réaction biphasique

* Résultats significatifs pour $P < 0,05$.

Hémodyn. : hémodynamique.

Facteurs étiologiques et cofacteurs

Les agents étiologiques impliqués dans la survenue d'une anaphylaxie variaient en fonction de l'âge des patients et de la période de l'année. Ainsi chez les enfants, les causes alimentaires étaient responsables de 77 % (82/106) des réactions anaphylactiques, contre seulement 25 % (55/217) chez l'adulte ($p < 0,001$). Les causes médicamenteuses étaient imputables de 35 % (83/217) des anaphylaxies de l'adulte, augmentant avec l'âge pour représenter jusqu'à 60 % des réactions chez les 72 – 90 ans. Quant aux piqûres d'insectes, elles étaient responsables de 30 % (75/217) des anaphylaxies de l'adulte, avec un pic de fréquence chez les 54 – 72 ans. La répartition temporelle et par âge des causes d'anaphylaxie est résumée dans la *figure 2*.

En cas d'anaphylaxie alimentaire, l'exposition survenait pour 17,1 % (14/82) des enfants en milieu scolaire ou périscolaire (école et restauration scolaire), chiffre porté à 20,7 % (17/82) si on considère plus largement le milieu éducatif (crèche incluse). Pour les anaphylaxies médicamenteuses, 24,1 % (20/83) étaient exposés à l'agent médicamenteux supposé responsable au sein d'une structure de soins (hôpital ou cabinet médical).

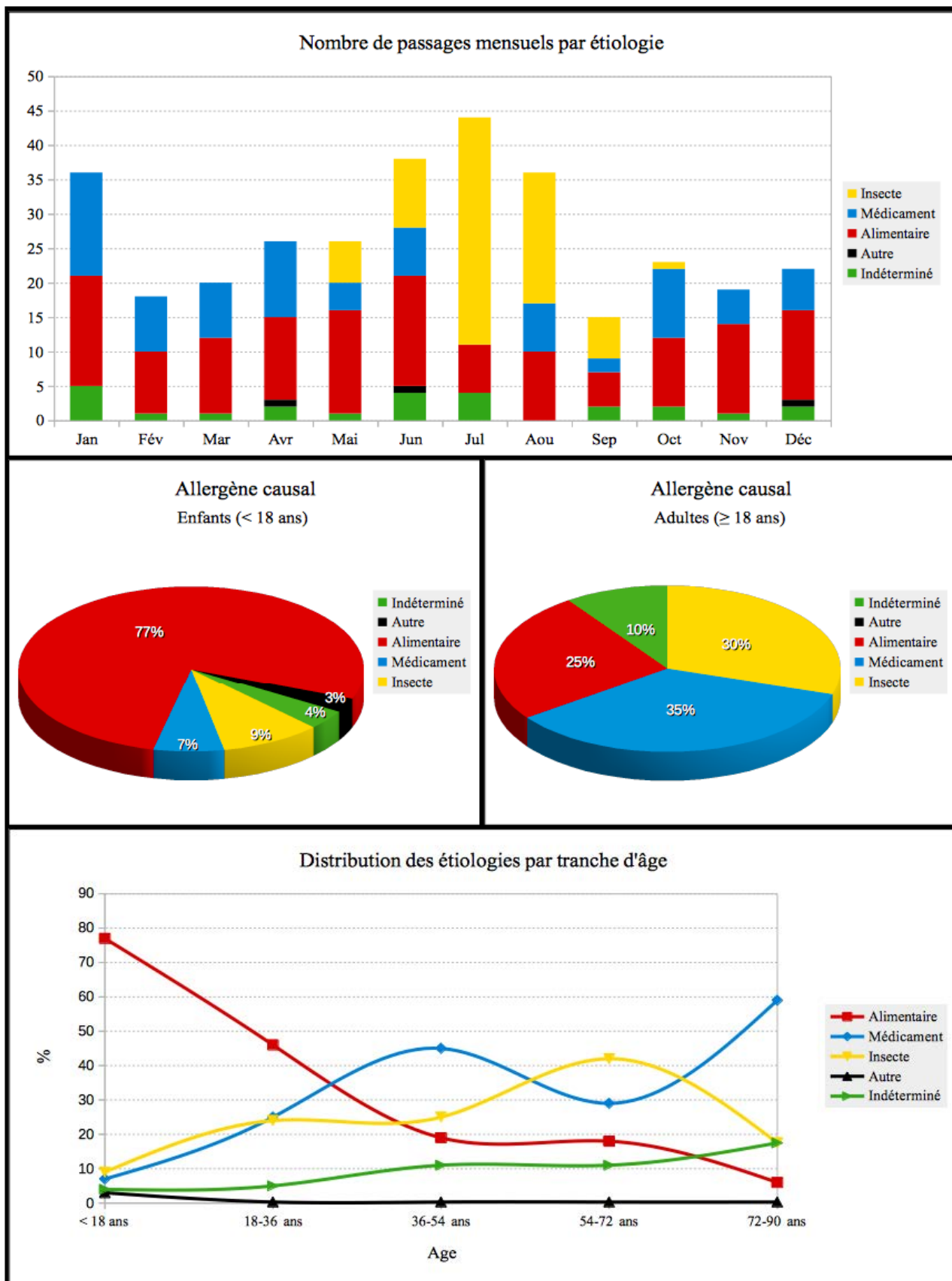


FIGURE 2

Distribution annuelle et par âge des causes présumées d'anaphylaxie

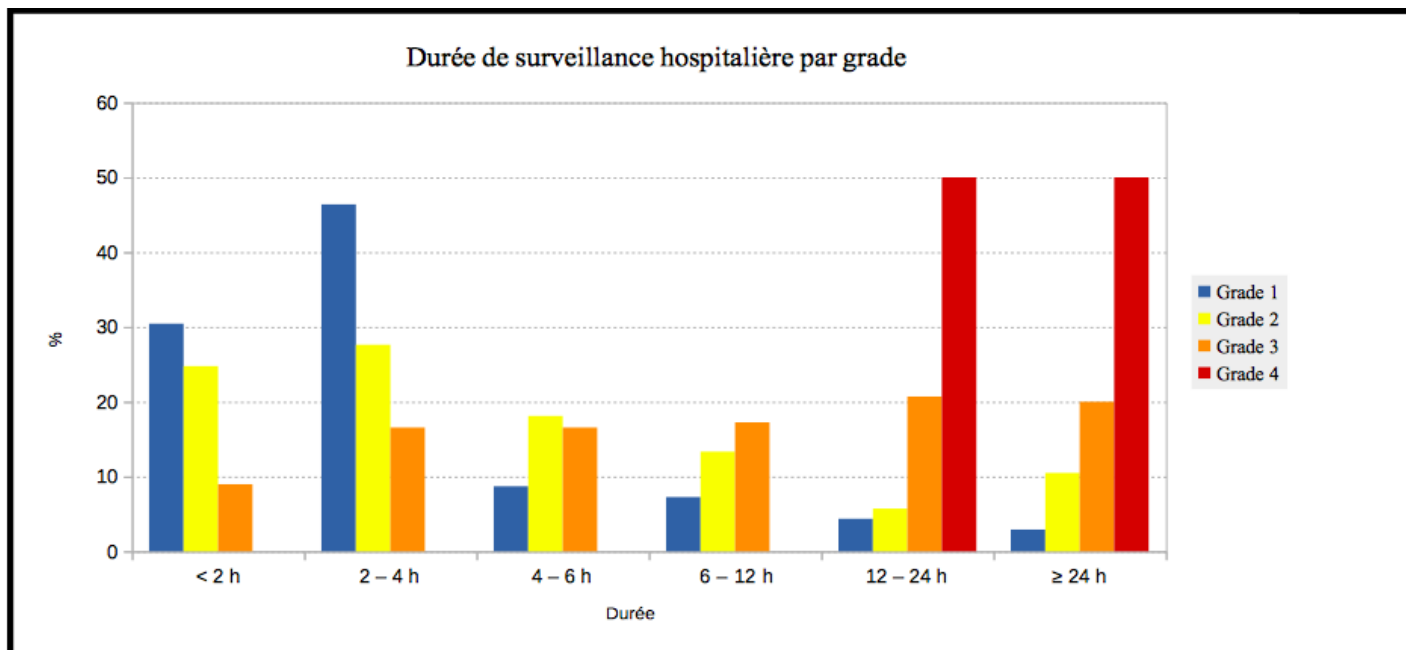
Certains cofacteurs et facteurs étiologiques influençaient significativement l'expression clinique de la réaction anaphylactique. Ainsi, des manifestations respiratoires basses étaient constatées chez 59 % (36/61) des asthmatiques contre 38,9 % (102/262) des non-asthmatiques ($p = 0,004$), constat reproduit pour le sous-groupe des enfants ($p = 0,05$) comme des adultes ($p = 0,02$). Des symptômes hémodynamiques ou cardiovasculaires étaient de même observés chez 58,8 % (20/34) des patients présentant une pathologie cardiovasculaire sous-jacente contre 39,4 % (114/289) de ceux exempts de comorbidité cardiovasculaire ($p = 0,03$). Une atteinte laryngée était relevée chez 41,5 % (17/41) des patients traités par IEC, ARA-2, aspirine ou AINS, contre 15,2 % (43/282) de ceux ne recevant aucun de ces traitements ($p = 0,002$). Ce constat n'était pas reproduit avec les IEC et/ou ARA2 seuls ($p = 0,1$) mais était retrouvé pour les AINS et/ou aspirine seuls (37,9 % (11/29) contre 16,7 % (49/294), $p = 0,005$). En revanche, l'atteinte ORL en général n'était pas significativement influencée par les différents cofacteurs étudiés, notamment médicamenteux. Des signes digestifs étaient quant à eux notés chez 40,9 % (56/137) des patients présentant une anaphylaxie de cause alimentaire contre 27,4 % (51/186) pour les autres facteurs étiologiques ($p = 0,01$).

Enfin, le nombre moyen de cofacteurs reconnus (IEC, ARA-2, AINS, aspirine, bêta-bloquant, alcool, effort physique, stress, asthme, maladie cardiovasculaire, mastocytose, grossesse) était significativement différent entre les différents grades d'anaphylaxie (ANOVA, $p = 0,008$) : 0,41 pour les réactions de grade 1 (69/323 patients) ; 0,64 pour les grades 2 (106/323 patients) ; 0,89 pour les grades 3 (146/323 patients) ; 0,5 pour les grades 4 (2/323 patients).

Surveillance et admissions hospitalières

Sur l'ensemble des patients, 60,7 % (196/323) étaient surveillés directement au service d'urgences dont 68,2 % (148/217) des adultes et 45,3 % (48/106) des enfants, et 25,1 % (81/323) étaient gardés en surveillance en unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD). Les 14,2 % (46/323) restants étaient transférés et surveillés au sein d'un service hospitalier, avec une différence significative entre le groupe pédiatrique (29,2 % (31/106)) et le groupe adulte (6,9 % (15/217)) ($p < 0,001$). Lorsqu'un transfert hospitalier avait lieu, la destination était un service d'hospitalisation classique dans 78,3 % (36/46) des cas, une unité de soins continus (USC) pour 17,4 % (8/46) des patients, et un service de

réanimation pour les 4,3 % (2/46) restants. La durée moyenne de surveillance hospitalière était significativement différente selon le grade de la réaction anaphylactique (ANOVA, $p < 0,001$), comme présenté dans la *figure 3*.



Grade	< 2 h	2 - 4 h	4 - 6 h	6 - 12 h	12 - 24 h	≥ 24 h	Moyenne ($p < 0,001$)	Médiane
Grade 1	30,43%	46,38%	8,69%	7,25%	4,35%	2,90%	4 h 12 min	3 h 11 min
Grade 2	24,76%	27,62%	18,10%	13,33%	5,71%	10,48%	7 h 54 min	3 h 39 min
Grade 3	8,97%	16,55%	16,55%	17,24%	20,69%	20,00%	13 h 58 min	7 h 14 min
Grade 4	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	50,00%	50,00%	44 h 59 min	44 h 59 min

FIGURE 3

Durée de surveillance hospitalière après réaction anaphylactique

Les durées moyennes de surveillance par grade ont été comparées par analyse de variance (ANOVA), résultats significatifs pour $P < 0,05$.

Prise en charge en urgence et orientation des patients

Un dosage de la tryptasémie au moment de la réaction était réalisé chez 12,7 % (41/323) des patients ; ce dosage percritique était effectué chez 7,5 % (8/106) des enfants contre 15,2 % (33/217) des adultes, avec une différence à la limite de la significativité ($p = 0,05$).

Le traitement d'urgence comportait des anti-histaminiques pour 87,9 % (284/323) des patients, des corticoïdes systémiques dans 85,1 % (275/323) des cas, et des bronchodilatateurs chez 16,1 % (52/323) des patients. En revanche, l'adrénaline n'était utilisée que dans 17,3 % (56/323) des cas, avec une différence significative d'utilisation selon l'âge (11,3 % des enfants contre 20,3 % des adultes, $p = 0,045$) et le grade de la réaction anaphylactique (0,0 % des grades 1, 7,5 % des grades 2 contre 32,4 % des grades ≥ 3 , $p < 0,001$). Elle était administrée via une voie injectable efficace pour 55,4 % (31/56) des patients, dans 3/4 des cas par voie intraveineuse contre 1/4 en intramusculaire ; en revanche 8,9 % (5/56) des patients se voyaient administrés en sous-cutané et 21,4 % (12/56) par aérosol.

La prescription d'un auto-injecteur d'adrénaline à la sortie était notée dans 17,3 % (56/323) des cas, avec des différences significatives observées selon l'âge (24,5 % des enfants contre 13,8 % des adultes, $p = 0,02$), la gravité de la réaction (23,6 % des grades ≥ 3 , $p = 0,005$), le facteur étiologique (30,7 % des anaphylaxies par piqûres d'insecte, $p < 0,001$; 8,4 % des anaphylaxies médicamenteuses, $p = 0,01$), et le recours à l'adrénaline lors de la prise en charge initiale (44,6 % des patients ayant reçu de l'adrénaline en urgence, $p < 0,001$). Une éviction du facteur étiologique était conseillée et mentionnée pour 34,1 % (75/220) des anaphylaxies de cause identifiée et évitable, c'est-à-dire alimentaire et/ou médicamenteuse ($p = 0,08$).

Un avis allergologique était pris pendant le séjour ou proposé après la sortie chez 57,9 % (187/323) des patients, avec une différence significative observée entre les enfants et les adultes (73,6 % (78/106) contre 50,2 % (109/217), $p < 0,001$). Lorsqu'une consultation externe était proposée (178/187), le délai recommandé était en moyenne de 41,8 jours, avec une médiane de 30 jours.

L'ensemble des résultats concernant la prise en charge aiguë des réactions anaphylactiques et l'orientation à la sortie est détaillé dans le [tableau III](#).

Paramètres	Effectifs (n)	Pourcentages (%)	P
Dosage de la tryptase percritique			
Global	41/323	12,7 %	
Selon l'âge			
<i>Enfants (< 18 ans)</i>	8/106	7,5 %	0,05*
<i>Adultes (≥ 18 ans)</i>	33/217	15,2 %	
Recours à l'adrénaline en percritique			
Global	56/323	17,3 %	
<i>dont voie IM ou IV</i>	31/56	55,4 %	
Selon l'âge			
<i>Enfants (< 18 ans)</i>	12/106	11,3 %	0,045*
<i>Adultes (≥ 18 ans)</i>	44/217	20,3 %	
Selon le grade de la réaction (Ring-Messmer)			
<i>Grade 1</i>	0/69	0,0 %	–
<i>Grade 2</i>	8/106	7,5 %	0,001*
<i>Grades ≥ 3</i>	48/148	32,4 %	< 0,001*
Adrénaline auto-injectable prescrite à la sortie			
Global	56/323	17,3 %	
Selon l'âge			
<i>Enfants (< 18 ans)</i>	26/106	24,5 %	0,02*
<i>Adultes (≥ 18 ans)</i>	30/217	13,8 %	
Selon le grade : <i>grades ≥ 3</i>	35/148	23,6 %	0,005*
Si adrénaline reçue en percritique	25/56	44,6 %	< 0,001*
Selon le facteur étiologique			
<i>Alimentaire</i>	24/137	17,5 %	0,94
<i>Médicament</i>	7/83	8,4 %	0,01*
<i>Insecte</i>	23/75	30,7 %	< 0,001*
<i>Indéterminé</i>	2/25	8,0 %	0,2
Conseil d'éviction à la sortie			
Global	78/323	24,1 %	
Cause évitable identifiée ¹	75/220	34,1 %	0,08
Avis auprès d'un allergologue			
Global	187/323	57,9 %	
Selon l'âge			
<i>Enfants (< 18 ans)</i>	78/106	73,6 %	< 0,001*
<i>Adultes (≥ 18 ans)</i>	109/217	50,2 %	

TABLEAU III

Prise en charge en urgence et orientation à la sortie des patients

* Résultats significatifs pour $P < 0,05$; ¹ Les causes évitables identifiées comportaient les agents alimentaires et médicamenteux, lorsque ceux-ci étaient bien identifiés avant la sortie du patient.

IM : intramusculaire ; IV : intraveineuse.

Discussion

Notre étude permet d'estimer l'incidence de l'anaphylaxie en Lorraine à 1 pour 3000 personnes-année. L'âge, la présence d'un asthme ou d'une maladie cardiovasculaire, la prise de certaines médicaments, et le facteur étiologique influençaient la présentation clinique des réactions anaphylactiques. Cinq pourcents des patients présentaient une réaction biphasique. L'adrénaline

était utilisée dans seulement 32,4 % des réactions sévères ; la tryptase n'était dosée que chez 12,7 % des patients. Une durée de surveillance hospitalière inférieure à 6 heures était notée pour 42,1 % des anaphylaxies de grade 3. Une orientation vers l'allergologue était proposée à 57,9 % des patients. Un auto-injecteur d'adrénaline n'était prescrit que dans 17,3 % des cas.

Le nombre important de codes diagnostiques inclus et la sélection en trois étapes des patients avec revue systématique des dossiers étaient des points forts de notre étude, autorisant un recueil à la fois plus exhaustif et plus fiable que la plupart des études avec une méthodologie comparable. Les données étaient standardisées grâce à l'usage d'une grille de recueil reproductible. Enfin, une inclusion multicentrique d'unités adultes comme pédiatriques permettait d'obtenir un effectif assez conséquent et un meilleur reflet de la réalité, améliorant la puissance statistique de notre étude. Cependant, des limites potentielles existaient également. D'abord, la méthodologie rétrospective pouvait être responsable d'une informativité moindre de certains dossiers, avec des données parfois manquantes ou non vérifiables, voire possiblement erronées. Ensuite, les données épidémiologiques de l'anaphylaxie étant variables selon la zone géographique, l'extrapolation des données lorraines à d'autres territoires ou à la France devra rester prudente. Même au sein de la région, les chiffres de fréquence étaient probablement sous-évalués par non-inclusion de certains centres publics ou privés accueillant des urgences, de certains patients non admis aux urgences ou classés à tort dans des codes diagnostiques non sélectionnés, ou de dossiers exclus à tort par manque d'informativité. Enfin, les effectifs parfois limités des sous-groupes peuvent avoir affecté la significativité de certains résultats.

Notre étude constitue la plus importante série française récente, et la première utilisant une méthodologie de recueil en trois étapes. Elle situe l'incidence de l'anaphylaxie à 34 pour 100 000 personnes par an, soit au-dessus des valeurs de 1,5 à 7,9 pour 100 000 personnes par an rapportées par une méta-analyse européenne récente (9). Ce résultat est cohérent avec les données plus récentes retrouvant des valeurs d'incidence plus élevées pouvant atteindre 50 à 103 cas pour 100 000 personnes par an (10). Cette tendance à la hausse est observée dans la plupart des études d'incidence, comme en Grande-Bretagne où le nombre d'hospitalisations pour anaphylaxie s'est vu multiplié par 7 entre 1992 et 2012 (13).

Le nombre de patients hospitalisés pour anaphylaxie est estimé à 5 pour 100 000 personnes par an sur l'ensemble du bassin de population des 4 centres considérés. Cette incidence est légèrement inférieure à celle observée en Grande-Bretagne sur la période 2008 - 2012, évaluée à 7 pour 100 000

(13). Cette différence peut s'expliquer par l'existence d'UHCD au sein des services d'urgences inclus, faisant office de « tampon » entre les services d'hospitalisation complète et l'accueil des urgences. En tenant compte de ces unités, le nombre d'hospitalisations pour anaphylaxie atteint alors 13 pour 100 000 personnes par an. Le taux d'admission en USC ou réanimation était de 3,1 %, probablement sous-estimé dans la mesure où seuls 40 % des patients hospitalisés dans ce type d'unités pour anaphylaxie proviennent de structures d'urgences (14).

Aucun décès n'était observé dans notre étude. Ce constat peut tout d'abord s'expliquer par un effectif trop limité vu la rareté de l'anaphylaxie létale, dont l'incidence est estimée entre 0,12 et 1,06 pour 10⁶ habitants par an (10). En comparaison, les bassins de population drainés par les hôpitaux inclus regroupent une population proche du million d'habitants. D'autre part, le recrutement des patients exclusivement par le biais des structures d'urgences ne permet pas d'évaluer la mortalité pré-hospitalière.

La présentation clinique de l'anaphylaxie apparaît protéiforme et semble sous la dépendance de différents facteurs tels que l'âge, la présence d'un asthme ou d'une maladie cardiovasculaire, la prise de médicaments type IEC, ARA-2, AINS ou aspirine, et le facteur étiologique. L'atteinte cutanée est fréquemment retrouvée (83,9 %) mais non systématique (28), et n'était pas influencée par ces facteurs dans notre étude.

Des signes cardiovasculaires étaient présents chez 41,5 % des patients, plus fréquents en cas de pathologie cardiovasculaire ($p = 0,03$) et tendant à augmenter avec l'âge ($p = 0,06$). Worm notait également cette influence de l'âge, mais observait une atteinte cardiovasculaire dans 71,7 % des cas (28). Cette différence peut s'expliquer par des critères cliniques plus stricts dans notre étude concernant la présence d'une atteinte cardiovasculaire.

Une atteinte respiratoire basse était rapportée chez 42,7 % des patients, plus fréquente en cas d'asthme ($p = 0,004$), et une atteinte laryngée chez 18,6 % des patients avec une occurrence supérieure en cas de traitement par IEC, ARA-2, aspirine et/ou AINS ($p = 0,002$). Aucun impact significatif de l'âge n'était noté sur la survenue de l'une ou l'autre. De façon concordante, une atteinte des voies respiratoires hautes ou basses était retrouvée par Worm chez 67,5 % des patients, associée avec la présence d'un terrain atopique. Toutefois un âge jeune ou une anaphylaxie d'origine alimentaire étaient également rapportés comme des facteurs de risque d'atteinte respiratoire (28). Ces constatations divergentes pourraient être la conséquence du mélange des phénotypes respiratoires hauts et bas, ou de différences liées à l'âge, l'asthme et l'anaphylaxie alimentaire étant

plus fréquent chez les enfants et les médications à risque étant quasi-exclusivement reçues par des adultes.

Un tableau digestif était retrouvé dans 33,1 % des cas, plus fréquent chez l'enfant ($p = 0,002$) et en cas de cause alimentaire ($p = 0,01$). On a toutefois vu que l'étiologie alimentaire était prépondérante chez les enfants, posant la question de l'indépendance de ces deux facteurs. D'ailleurs, lorsqu'on s'intéresse *a posteriori* au sous-groupe des anaphylaxies non alimentaires, l'atteinte digestive n'est pas influencée par l'âge des patients ($p = 0,49$).

Fait notable, une atteinte conjonctivale était loin d'être exceptionnelle (10,8 %) et particulièrement associée à un âge jeune ($p < 0,001$). Ce constat pourrait être lié à un manuportage de l'allergène au niveau oculaire, en particulier lorsqu'il s'agit d'un aliment. La connaissance de ce symptôme souvent précoce peut s'avérer utile pour repérer et traiter la réaction anaphylactique au plus tôt.

Dans notre étude, une réaction biphasique était rapportée dans 5,0 % des cas. Cette proportion est similaire à celle retrouvée par une récente méta-analyse, estimant leur fréquence à 4,6 % des anaphylaxies (75). De façon cohérente avec cette étude, le délai moyen de survenue par rapport aux symptômes initiaux était d'environ 10 heures (75), plus court chez les enfants (3,5 heures, $p = 0,02$). La gravité de ces récurrences paraît moindre que celle des réactions initiales (grade médian 1 *versus* 3). Dans la littérature, on trouve différents facteurs modulant la survenue d'une récurrence : l'hypotension initiale et l'absence d'étiologie déterminée seraient à risque, de même qu'un recours tardif à l'adrénaline ou un non-recours à cette dernière ou aux corticoïdes (74,75) ; l'étiologie alimentaire serait quant à elle négativement associée à la survenue d'une réaction biphasique (75). Notre étude retrouve des résultats identiques en ce qui concerne l'étiologie indéterminée ($p = 0,008$), et met en évidence une association avec l'atteinte gastro-intestinale initiale ($p = 0,002$). En revanche, des résultats discordants étaient observés concernant l'utilisation d'adrénaline ($p = 0,03$), non reproduits lors d'une analyse en sous-groupes. Certaines études ont également fait état de récurrences plus fréquentes pour les patients recevant de l'adrénaline (77). Il existe probablement un biais car il convient de tenir compte du lien observé entre la gravité initiale et la survenue d'une récurrence.

La distribution des étiologies d'anaphylaxie était à l'image des données de la littérature. Ainsi, l'anaphylaxie d'origine alimentaire concernait principalement l'enfant (0 – 18 ans) et le jeune adulte (18 – 36 ans), tandis que les piqûres d'insectes et les causes médicamenteuses affectaient surtout les personnes d'âge moyen (36 – 54 ans) et d'âge mûr (54 – 72 ans), puis les causes médicamenteuses prédominaient chez le sujet âgé (≥ 72 ans). La fréquence de l'anaphylaxie idiopathique était de 7,7 %

et augmentait parallèlement à l'âge, contre des valeurs pouvant atteindre 20 % dans la littérature (22). L'agent causal était déjà connu 1 fois sur 3 en cas d'étiologie alimentaire et 1 fois sur 5 en cas d'étiologie médicamenteuse, posant la question d'une éducation déficiente et/ou d'un interrogatoire insuffisant au moment des prescriptions. Pour les causes médicamenteuses, il n'était toutefois pas possible de préciser s'il s'agissait d'une automédication ou d'une prescription inadaptée. L'exposition avait lieu au sein d'une structure de soins pour 1/4 des patients présentant une anaphylaxie d'origine iatrogène, et en milieu éducatif pour 1/5 des enfants présentant une anaphylaxie alimentaire. Même si l'exposition domestique reste majoritaire, le protocole d'accueil individualisé est utile en renfort de l'éducation et la formation des parents à l'usage de la trousse d'urgence.

La récurrence de l'anaphylaxie touche 26,5 à 54 % des patients, avec une incidence de 3,2 à 19,2 / 100 personnes par an pour le premier épisode (72). Les valeurs retrouvées dans notre étude étaient donc dans la fourchette basse de la littérature, avec 20,1 % des patients concernés et une incidence estimée à 2,5 / 100 personnes sur l'année, mais probablement sous-évaluées en raison de la méthodologie rétrospective et anonyme adoptée. Les récurrences surviendraient plus fréquemment chez les enfants, comme observé dans notre étude ($p = 0,008$), mais également en cas de cause alimentaire, liée au latex, ou indéterminée (72).

L'ensemble des recommandations actuelles insiste sur l'importance du recours précoce à l'adrénaline comme traitement d'urgence dans l'anaphylaxie (20,22). Il existe toutefois une carence majeure d'utilisation de l'adrénaline en pré-hospitalier (14 à 78 %) comme en intra-hospitalier (18 à 77 %) (101), et nos résultats sont dans la moyenne avec un recours dans seulement 1/3 des réactions sévères (grade ≥ 3). La voie d'administration intramusculaire est recommandée pour sa meilleure sécurité et tolérance que la voie intraveineuse, réservée aux cas réfractaires et administrée sous scope car pourvoyeuse d'effets adhésifs cardiovasculaires non exceptionnels (20,22,102). En Lorraine, l'adrénaline était plus souvent administrée par voie intraveineuse qu'en intramusculaire ; on notera enfin que près d'une fois sur trois, l'adrénaline était administrée en sous-cutanée ou aérosol seul, voies dont l'efficacité n'est pas prouvée. Comme montré par différentes études, la protocolisation du traitement en service d'urgence pourrait permettre d'améliorer la prescription d'adrénaline (101).

Le dosage de la tryptasémie percritique, s'il ne modifie pas la prise en charge en urgence, est un élément utile pour argumenter *a posteriori* la dégranulation mastocytaire et devrait être réalisé lors d'un épisode suspecté anaphylactique, en particulier en cas de présentation atypique (21,22). Le

prélèvement sera idéalement réalisé au pic plasmatique, entre 30 minutes et 2 heures après le début de la réaction anaphylactique (97), mais reste informatif jusqu'à 4 heures (33). Cependant seulement 1/8 des anaphylaxies lorraines bénéficiaient d'un tel dosage lors de leur prise en charge, témoignant probablement d'une méconnaissance de son utilité et de circuits sous-optimaux pour l'acheminement du prélèvement.

La durée de surveillance hospitalière actuellement recommandée est d'au moins 6 heures après résolution de l'épisode anaphylactique, prolongée de 12 à 24 heures en cas d'atteinte cardiovasculaire ou respiratoire sévère et/ou d'évènement intercurrent (22,33). Si nos données font état de durées moyennes de surveillance semblant respecter ces délais, de grandes disparités sont observées et on notera que 7/10 des réactions de grade 2 et 4/10 des réactions de grade 3 ont été surveillées moins de 6 heures.

Avant la sortie de la structure d'urgence, tout patient ayant présenté une réaction anaphylactique devrait être orienté vers un allergologue (20,99) ; dans l'attente du bilan étiologique l'éviction du (ou des) facteur(s) déclenchant(s) suspecté(s) devrait être conseillée et deux auto-injecteurs d'adrénaline devraient être prescrits au patient (22,33). Dans notre étude, un avis allergologique était sollicité ou au moins conseillé près de 6 fois sur 10, témoignant déjà de l'existence de filières de soins actives entre urgentistes et allergologues. En revanche, l'éviction n'était recommandée que pour 1/3 des patients chez qui une cause évitable était identifiée ; un stylo auto-injectable d'adrénaline n'était prescrit qu'une fois sur cinq environ, avec un impact favorable de l'âge jeune, de la gravité de la réaction, d'une piqûre d'insecte en cause, et surtout du recours initial à l'adrénaline.

Cette étude s'articule dans un projet d'évaluation des pratiques, et constitue un état des lieux avant la diffusion des nouvelles Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) sur l'anaphylaxie. Elle apporte des éléments sur l'épidémiologie et les caractéristiques de l'anaphylaxie, ainsi que sur sa prise en charge en France en regard des messages clés proposés par la HAS en 2013. Ces résultats vont permettre de construire un programme de formation aux côtés des médecins urgentistes et pédiatres, avant de réaliser une nouvelle évaluation des pratiques dans les suites.

III. Perspectives et conclusions

Notre étude s'intègre dans le cadre plus global d'un projet d'évaluation des pratiques professionnelles. Elle permet la réalisation d'un état des lieux initial en Lorraine, reflétant la diffusion et l'application des recommandations internationales et européennes (20–22), ainsi que des messages clés publiés par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2013 (33). La volonté actuelle d'homogénéisation et d'amélioration des pratiques a conduit récemment à l'élaboration de nouvelles Recommandations Formalisées d'Experts (RFE), impliquant la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), la Société Française d'Allergologie (SFA) et le Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP). Ces RFE sur l'anaphylaxie ont été présentées en juin 2016 au congrès de médecine d'urgence, et devraient être validées et paraître avant la fin de l'année 2016. Nous souhaitons que leur diffusion, combinée aux différentes pistes d'actions envisagées dans ce chapitre, permette une optimisation de la prise en charge des patients présentant une anaphylaxie en Lorraine.

A. Filières de soins

1. Amélioration des filières de soins existantes

Comme observé dans notre étude, des interactions existent d'ores et déjà entre les différents acteurs impliqués dans la prise en charge de l'anaphylaxie en Lorraine. Il est important de maintenir ces échanges interdisciplinaires et de les encourager, l'anaphylaxie étant par définition une pathologie transversale. L'amélioration de certaines filières de soins pourraient toutefois rendre plus efficiente la prise en charge des patients.

Différents points critiques étaient ainsi identifiés dans le circuit de la tryptase pour les différents centres inclus.

Comme vu précédemment, le dosage de la tryptase à son pic plasmatique est recommandé par la HAS pour documenter la dégranulation mastocytaire lors de la réaction (33,97), mais n'était effectué qu'environ 1 fois sur 8 (12,7%), et davantage chez l'adulte que l'enfant (15,2 % contre 7,5 % , $p = 0,05$). Cette sous-réalisation est probablement multifactorielle, liée à une méconnaissance quant à son utilité, voire son existence ou sa disponibilité aux urgences, mais aussi une méconnaissance quant au circuit du prélèvement ou à sa technique.

De nombreux médecins urgentistes pensent que sa réalisation n'est pas compatible avec la médecine d'urgence ou du moins peu utile, son résultat ne parvenant qu'au décours de l'urgence anaphylactique et n'en modifiant pas la prise en charge aiguë. Il n'est pas non plus rare que le prélèvement ne soit pas effectué pour le motif que la réaction a lieu en soirée ou pendant le week-end, ou l'analyse non techniquée lorsque les conditions pré-analytiques ou d'acheminement parfois abusivement imposées (délai court, conservation dans la glace...) ne sont pas respectées. Pourtant, le dosage de la tryptase est assez peu contraignant, reposant sur une technique standardisée immunofluorimétrique (ImmunoCAP®) après prélèvement sur tube sec ou EDTA, stable à température ambiante pendant 48 heures ou au réfrigérateur à 4°C pendant 5 jours (105). Son circuit est très variable selon le centre considéré et les aménagements locaux du laboratoire (envoi extérieur, rendu des résultats), parfois même opaque. Concernant le rendu des résultats, il est inconstant au moment de la consultation allergologique, et le résultat de la tryptase n'apparaît pas toujours dans les logiciels de biologie ou dans Resurgences.

Une meilleure information des acteurs concernés (urgentiste ou pédiatre, allergologue, biologiste), ainsi qu'une homogénéisation et une simplification du circuit « prélèvement – analyse – rendu des résultats » permettrait un gain en temps et en efficacité notable, et probablement une fréquence supérieure de réalisation de la tryptasémie percritique.

Concernant l'orientation vers l'allergologue, les résultats observés étaient encourageants puisque près de 6 patients sur 10 (57,9 %) bénéficiaient d'un avis pendant leur passage hospitalier ou étaient orientés pour bilan. Les pédiatres étaient plus enclin à orienter vers un allergologue (73,6%) que les médecins adultes (50,2 %). Ces résultats semblent meilleurs que ceux observés dans une étude nancéenne pour l'année 1998, où seuls 12,9 % des patients admis aux urgences pour une pathologie allergique (pas uniquement anaphylactique) étaient orientés vers l'allergologue (106). Enfin, concernant la prescription d'adrénaline auto-injectable et le conseil d'éviction allergénique, ils étaient fournis à la sortie du séjour hospitalier dans 1/5 et 1/3 des cas respectivement.

Il est certain que l'existence d'une consultation allergologique au sein du centre hospitalier conditionne l'orientation à la sortie. Si les quatre centres inclus possèdent un service d'allergologie, une réflexion demeure nécessaire sur les filières à mettre en place pour les patients issus des services d'urgences de centres de plus petite taille. Des filières de consultation allergologique d'urgence accueillant les patients dès la sortie de l'hôpital existent mais restent trop rarement utilisées. Leur développement permettrait un premier contact précoce, la reconstitution efficace de l'histoire clinique, l'organisation du bilan étiologique dans des délais optimaux, ainsi qu'une prise en charge préventive et éducative adaptée. Il en résulterait certainement un gain de temps pour

l'urgentiste, une optimisation de la prise en charge pour le patient, et une meilleure rentabilité diagnostique pour l'allergologue, avec à la clé une potentielle diminution des récidives et donc des coûts.

La protocolisation pourrait également permettre une amélioration de la prise en charge de l'anaphylaxie, qu'il s'agisse du traitement d'urgence ou de l'orientation à la sortie (99). Cette protocolisation pourrait s'envisager par la création d'un onglet dédié à l'anaphylaxie dans le logiciel Resurgences, comme c'est le cas pour d'autres pathologies choisies par chaque service (par exemple les consultations anti-rabiques à Metz). Les champs à remplir pourraient être basés sur les messages clés de la HAS (33) et sur les futures recommandations françaises, comme proposé ci-dessous dans la Figure e. En complément, l'élaboration de documents pré-établis, voire pré-remplis ou se remplissant automatiquement par extraction de données des dossiers médicaux, permettrait de gagner du temps et de rendre plus systématique la délivrance de prescriptions (trousse d'urgence) et documents de sortie (carte d'allergique, protocole de soins d'urgence).

The screenshot shows the 'Anaphylaxie' (Anaphylaxis) module in the Resurgences software. The top bar includes patient data (P, kg T, cm IMC, SC, m²) and the service 'URGENCE'. The main section is titled 'Anaphylaxie' and contains several sub-sections:

- Caractéristiques de la réaction** (Reaction characteristics):
 - Critères** (Criteria): Radio buttons for 'Atteinte cutanéomuqueuse aiguë + atteinte respiratoire et/ou hypotension', 'Atteinte aiguë d'au moins 2 organes cibles après exposition à un allergène probable', and 'Hypotension après exposition à un allergène connu'.
 - Organes cibles** (Target organs): Checkboxes for 'Hémodynamique', 'Arbre bronchique', 'Larynx et VAS', 'Tractus digestif', 'Autre muqueuse', and 'Tégument cutané'.
 - Grade (Ring)**: Radio buttons for '1', '2', '3', and '4'.
 - Heure de début**: Date and time input field.
 - Cause suspectée**: A dropdown menu for 'Choix de l'étiologie suspectée' with options: 'Cause alimentaire', 'Cause médicamenteuse', 'Piqûre d'insecte', 'Autre agent étiologique suspecté', and 'Cause indéterminée'.
 - Co-facteurs aggravants**: Checkboxes for 'Asthme', 'Pathologie cardiovasculaire', 'Pathologie mastocytaire', 'IEC ou ARA-2', 'AINS ou Aspirine', 'Bêta-bloquant', 'Effort physique', 'Prise d'alcool', and 'Contexte de stress'.
 - Circonstances ayant précédé la réaction**: Text input field.
- Prise en charge de la réaction** (Reaction management):
 - Adrénaline**: Radio buttons for 'Non reçue', 'Intramusculaire', 'Intraveineuse', 'Aérosol', and 'Autre voie'.
 - Autres TTTs**: Checkboxes for 'Bronchodilatateur', 'Oxygène', 'Remplissage', 'RCP', 'Anti-histaminique', and 'Corticoïde'.
 - Tryptase au pic**: Radio buttons for 'Non faite' and 'Prélevée à : [date/time]'.
 - Surveillance hospitalière**: 'Heure de sortie du service' and 'Orientation à la sortie' (dropdown menu with options: 'Choix de la destination après la sortie', 'Retour à domicile', 'Transfert en UHCD', 'Transfert en service hospitalier', 'Transfert en USC', 'Transfert en réanimation').
 - Documents de sortie**: Checkboxes for 'Ordonnance stylo adré (AAI)', 'Plan d'action + consignes AAI', 'Consignes générales d'éviction', 'Coordonnées consultation d'allergologie', 'Informations et synthèse médicale', and 'Fiche de déclaration SAMU'.
- Buttons**: 'Enregistrer et imprimer' (Save and print), 'Valider' (Validate), and 'Annuler' (Cancel).

Figure e. Proposition d'onglet relatif à l'anaphylaxie pour le logiciel Resurgences.

2. Développement de nouvelles filières de soins

Un codage diagnostique plus adapté est absolument nécessaire, la classification CIM-10 étant totalement en décalage avec la réalité de la pratique clinique.

Ainsi, nous constatons dans notre étude que l'anaphylaxie était codée comme « réaction allergique » plus d'une fois sur deux, comme « urticaire » près d'une fois sur cinq, et comme « choc anaphylactique » dans seulement 14 % des cas (Figure f). Le manque de précision du code « réaction allergique » permet d'y inclure des pathologies allergiques aussi diverses que sans rapport entre elles, tels que des syndromes oraux, asthmes et rhinoconjonctivites, toxidermies, voire des pathologies non allergiques comme des urticaires ou angioedèmes d'autres mécanismes. Le codage comme « urticaire » était souvent utilisé pour les réactions de bas grade, mais certaines anaphylaxies avec une expression cutanée était ainsi classées également ; par ailleurs, ce codage diagnostique regroupait des éruptions cutanées variées, d'allure urticarienne ou non, d'origine suspectée allergique ou non, constituant également un mélange de diagnostics sans relation entre eux. L'angioedème laryngé peut se coder de différentes manières, et comme certains centres utilisent des synonymes ou diagnostics alternatifs, il était observé des codages en J78.3 (oedème angio-neurotique) intitulés « oedème de Quincke », correspondant aussi bien à des anaphylaxies qu'à des angioedèmes à bradykinines. Dans tous les cas, il semble qu'il y ait une méconnaissance sémantique, ce code étant souvent retenu devant un oedème facial et/ou une atteinte laryngée quelque soit le mécanisme sous-jacent. On rappellera par ailleurs que la terminologie actuellement désuète « oedème de Quincke » correspond en théorie à l'angioedème héréditaire à bradykinines, décrit par von Quincke en 1882.

Les codes de la CIM-10, déclinés par appareil ou organe, sont en fait peu adaptés pour des pathologies à potentiel multiorganique aussi transversales que les maladies allergiques, et particulièrement que l'anaphylaxie, conduisant à sous-évaluer cette dernière (78). Une actualisation de cette classification est en cours (CIM-11 prévue pour 2018) et sera bienvenue pour rendre plus efficient le codage diagnostique des maladies allergiques, autorisant un recueil plus standardisé, une analyse des dossiers plus systématique, et la conduite d'études de meilleure qualité.

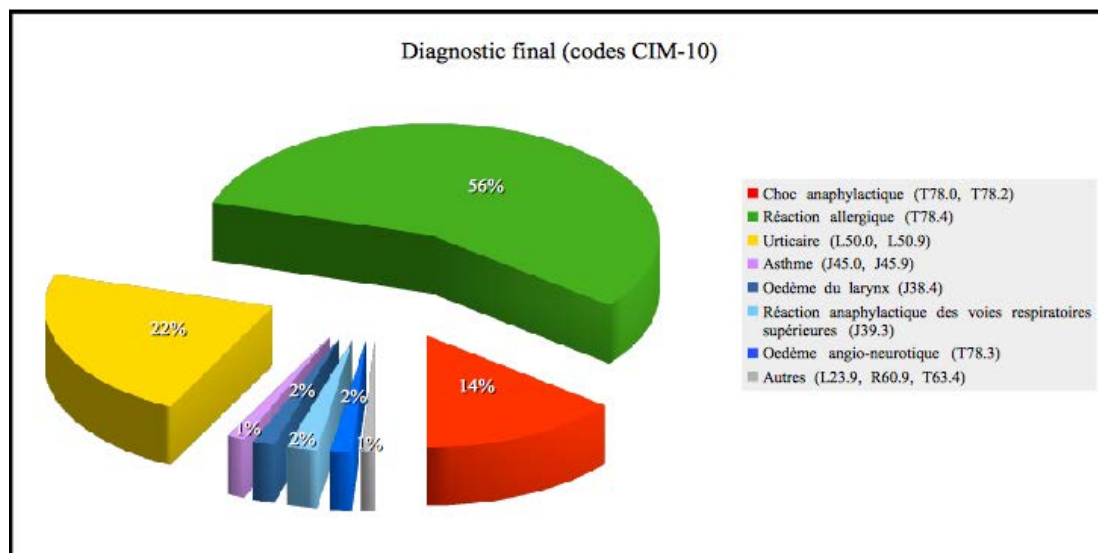


Figure f. Codes CIM-10 utilisés en 2015 pour les patients lorrains ayant présenté une anaphylaxie admise aux urgences de l'un des 4 centres hospitaliers étudiés.

D'autres pistes de développement seraient envisageables, bien que certaines soient actuellement sujettes à de vifs débats.

L'équipement et l'autorisation des sapeurs-pompiers à administrer de l'adrénaline auto-injectable reste la piste la plus controversée à l'heure actuelle. Pourtant à peine 1 anaphylaxie sévère sur 3 recevait de l'adrénaline en Lorraine, et la voie d'administration de choix qu'est l'intramusculaire était utilisée moins d'une fois sur cinq. En parallèle nous constatons que plus de 1/3 des patients étaient pris en charge initialement par les sapeurs-pompiers, contre 1/6 par les Services Médicaux d'Urgence Régionaux (SMUR). Vu l'inocuité de la voie intramusculaire, il ne semblerait donc pas inutile d'équiper les sapeurs-pompiers en auto-injecteurs et d'autoriser leur administration précoce en pré-hospitalier. Une protocolisation de la prise en charge par les sapeurs-pompiers permettrait de poser l'indication formelle de l'injection, avec recours au centre 15 éventuel en cas d'atypie, et la voie intraveineuse resterait indiquée aux cas réfractaires après évaluation et décision médicale. Certains auteurs militent en faveur d'une autorisation d'utilisation des auto-injecteurs d'adrénaline par les personnels secouristes (101).

Une autre piste envisageable serait d'équiper en auto-injecteurs certains lieux publics « à risque », à l'image des structures éducatives ou restaurations collectives (1/5 des anaphylaxies alimentaires de l'enfant), ou structures de soins et centres de radiologie (1/4 des anaphylaxies iatrogènes), à l'image des défibrillateurs automatiques installés il y a quelques années. De telles dispositions sont

appliquées par exemple au Québec, avec un cadre légal depuis 2008, suite à une anaphylaxie létale chez un enfant de 13 ans au sein d'une école (107). Des études canadiennes ont démontré l'efficacité de ces mesures, avec une meilleure application des recommandations et du maniement de l'adrénaline par les personnels éducatifs dans les régions concernées par la législation (108). Ces équipements publics pourraient également avoir un impact médico-économique favorable, en diminuant la multiplication des trousse d'urgences pour chaque patient et le nombre d'hospitalisations pour anaphylaxie par leur gestion plus précoce.

B. Education et formation

1. Formation des professionnels

Des actions de formation et de sensibilisation sont en cours d'élaboration, s'inscrivant dans la continuité de la procédure d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) engagée. Les professionnels de l'urgence constituent la cible de choix, et nous espérons qu'associées avec la parution prochaine des nouvelles RFE, ces actions vont permettre une amélioration de la prise en charge en urgence des réactions anaphylactiques. Une nouvelle procédure d'évaluation des pratiques aura lieu dans un second temps, après 6 à 12 mois de diffusion des recommandations et mise en place d'actions correctives, avec une méthodologie et des critères de jugement similaires.

En parallèle, d'autres actions de formation pourraient être menées, ciblant notamment les personnels éducatifs s'intégrant ainsi avec la refonte du protocole d'accueil individualisé (PAI) actuellement en réflexion par les allergologues lorrains. Il pourrait être envisagé également des interventions ponctuelles auprès des médecins généralistes dans le cadre de la formation médicale continue (FMC) sur la gestion pré-hospitalière de l'urgence anaphylactique, mais surtout sur les indications de la trousse d'urgence et de l'orientation vers l'allergologue.

Enfin, d'autres actions éducatives pourraient s'envisager, dans le cadre de la réforme des études médicales en cours et la création des nouveaux Diplômes d'Etudes Spécialisés (DES). L'élaboration des nouvelles maquettes d'internat devrait intégrer un item dédié à l'anaphylaxie pour les spécialités concernées, particulièrement urgentistes, pédiatres, réanimateurs, allergologues. En amont, il importe de sensibiliser les étudiants par la formalisation d'un item ECNi dédié (item 333 : oedème de Quincke et anaphylaxie) (109). Son contenu devra reposer sur des données actualisées et s'attacher à transmettre des messages forts, au-delà de la prise en charge d'urgence, avec une nécessaire implication des allergologues dans son enseignement.

2. Education thérapeutique : « école de l'anaphylaxie »

Au-delà des professionnels, les actions éducatives doivent être adressées également aux patients et à leurs proches.

A l'image de ce qui existe dans l'asthme ou la dermatite atopique, des séances de groupe permettraient de sensibiliser et échanger sur la pathologie, les mesures d'éviction et de revoir les gestes d'urgence et tout particulièrement le maniement de la trousse de secours. Ces séances d'éducation thérapeutique pourraient s'intégrer dans le cadre d'une école de l'anaphylaxie, et s'articuler avec les associations de patients. Même si ces différents points sont abordés sur le temps de la consultation allergologique, leur rappel et leur explication ou démonstration concrète permettrait certainement de diminuer le risque de récurrence et d'améliorer la prise en charge pré-hospitalière par le patient ou l'entourage, en s'appropriant au mieux la pathologie.

Certains centres hospitaliers organisent de telles séances, comme à Nancy. Cependant le public restant limité, il pourrait être intéressant de développer ce genre d'initiatives dans les hôpitaux périphériques et d'organiser en réseau les différentes antennes d'éducation thérapeutique.

C. Travaux et publications en prévision

Notre étude ayant permis de dresser un état des lieux sur l'anaphylaxie en Lorraine, elle sert de point de départ pour orienter les différentes actions amélioratives à mener. Au terme de cette procédure d'évaluation des pratiques professionnelles, une nouvelle enquête de pratique sera menée suivant une méthodologie similaire. L'ensemble de la procédure et ses résultats seront soumis pour publication, permettant d'évaluer l'impact de la diffusion des nouvelles recommandations des sociétés savantes et de la HAS sur la pratique clinique.

En parallèle, nous envisageons de soumettre à publication les analyses détaillées menées en sous-groupe, en particulier sur le sous-groupe pédiatrique. Une étude portant sur la contribution du temps allergologique dans le bilan de l'anaphylaxie sera également réalisée prochainement. Enfin, une comparaison avec les données du Réseau d'Allergo-Vigilance (RAV) voire avec le réseau européen de veille allergologique affinerait la connaissance de l'épidémiologie française et européenne. Des actions de promotion voire une déclaration systématique permettraient d'obtenir un aperçu plus fiable encore de l'épidémiologie française, et nous émettons le vœu qu'une réflexion sur le sujet puisse être engagée dans les suites.

IV. Bibliographie

1. Krombach JW, Kampe S, Keller CA, Wright PM. Pharaoh Menes' death after an anaphylactic reaction – the end of a myth. *Allergy*. 1 nov 2004;59(11):1234-5.
2. Cohen SG, Mazzullo JC. Discovering anaphylaxis: Elucidation of a shocking phenomenon. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):866-869.e1.
3. Ring J, Grosber M, Brockow K, Bergmann K-C. Anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:54-61.
4. Funel G. Leçons sur le sang, et les altérations de ce liquide dans les maladies graves, professées au Collège de France en 1837-8, par M. François Magendie. *Brux Soc Belge Libr Etc*. 1839;337-60.
5. Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. *Compt Rend Soc Biol*. 1902;54:170-2.
6. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of β -iminazolylethylamine. *J Physiol*. 1910;41(5):318-44.
7. Riley JF, West GB. The presence of histamine in tissue mast cells. *J Physiol*. 1953;120(4):528-37.
8. Blank U, Falcone FH, Nilsson G. The history of mast cell and basophil research – some lessons learnt from the last century. *Allergy*. 2013;68(9):1093-101.
9. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(11):1353-61.
10. Tejedor-Alonso M A null, Moro-Moro M, Múgica-García MV. Epidemiology of Anaphylaxis: Contributions From the Last 10 Years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(3):163-175-175.
11. Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nurruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990 -2006. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(4):387-93.
12. Ma L (Larry), Danoff TM, Borish L. Case Fatality and Population Mortality Associated with Anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1075-83.
13. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):956-963.e1.
14. Gibbison B, Sheikh A, McShane P, Haddow C, Soar J. Anaphylaxis admissions to UK critical care units between 2005 and 2009. *Anaesthesia*. 2012;67(8):833-9.
15. Lieberman PL. Recognition and first-line treatment of anaphylaxis. *Am J Med*. 2014;127(1 Suppl):S6-11.

16. Lee JK, Vadas P. Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2011;41(7):923-38.
17. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S161-81.
18. Khan BQ, Kemp SF. Pathophysiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(4):319-25.
19. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy*. 2011;66(1):1-14.
20. Simons FER, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):9.
21. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2):13-37.
22. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-45.
23. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-7.
24. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):748-52.
25. De Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang MLK. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy*. 2008;63(8):1071-6.
26. Morisset M, Richard C, Astier C, Jacquenet S, Croizier A, Beaudouin E, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy*. 2012;67(5):699-704.
27. Commins SP, James HR, Stevens W, Pochan SL, Land MH, King C, et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):108-115.e11.
28. Worm M, Edenharter G, Ruëff F, Scherer K, Pfoehler C, Mahler V, et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*. 2012;67(5):691-8.
29. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Nace L, Longrois D, Mertes P-M. Prise en charge d'une réaction anaphylactique en extra hospitalier et aux urgences : revue de la littérature. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2007;26(3):218-28.
30. Castells Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(2):72-79.

31. van Nunen S. Treatment outcomes of rapid desensitisation protocols. *Intern Med J*. 2014;44(5):431-3.
32. Ring J, Brockow K, Behrendt H. History and classification of anaphylaxis. *Novartis Found Symp*. 2004;257:6-24.
33. Haute Autorité de Santé - Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie [Internet]. 2013 [cité 30 août 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1695744/fr/conduite-a-tenir-apres-le-traitement-d-urgence-d-une-suspicion-d-anaphylaxie
34. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):366-73.
35. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet Lond Engl*. 1977;1(8009):466-9.
36. Mueller HL. Further Experiences with Severe Allergic Reactions to Insect Stings. *N Engl J Med*. 1959;261(8):374-7.
37. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res*. 1966;3(4):331-3.
38. Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):250-6.
39. Ewan PW, Clark AT. Long-term prospective observational study of patients with peanut and nut allergy after participation in a management plan. *Lancet Lond Engl*. 2001;357(9250):111-5.
40. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371-6.
41. Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Accoutumance aux chimiothérapies et aux biothérapies. *Rev Fr Allergol*. 2015;55(2):75-7.
42. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):569-574.e7.
43. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):477-480.e42.
44. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;63(6):433-4.
45. Kidd JM, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71(4):407-11.

46. Dutau G. Anaphylaxie induite par l'exercice physique et l'ingestion d'aliments : de la physiopathologie à la prise en charge [Internet]. La médecine du sport. 2012 [cité 1 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.lamedecinedusport.com/specialites/anaphylaxie-induite-par-l'exercice-physique-l'ingestion-d'aliments-de-la-physiopathologie-a-la-prise-en-charge/>
47. Beaudouin E, Renaudin JM, Morisset M, Codreanu F, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis--update and current data. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006;38(2):45-51.
48. Ansley L, Bonini M, Delgado L, Del Giacco S, Du Toit G, Khaitov M, et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement. *Allergy.* 2015;70(10):1212-21.
49. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):977-984.e4.
50. Novey HS, Fairshter RD, Salness K, Simon RA, Curd JG. Postprandial exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;71(5):498-504.
51. Commins SP, Platts-Mills TAE. Tick bites and red meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(4):354-9.
52. Commins SP, Platts-Mills TAE. Allergenicity of Carbohydrates and Their Role in Anaphylactic Events. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10(1):29-33.
53. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le Q-T, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-Induced Anaphylaxis and IgE Specific for Galactose- α -1,3-Galactose. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1109-17.
54. Rispens T. IgE antibodies specific to alpha-gal: an example of clinically relevant cross-reactive anti-carbohydrate antibodies. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(8):1008-11.
55. Weeraratne D, Chen A, Pennucci JJ, Wu C-Y, Zhang K, Wright J, et al. Immunogenicity of panitumumab in combination chemotherapy clinical trials. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;11:17.
56. Saif MW, Syrigos KI, Hotchkiss S, Shanley J, Grasso J, Ferencz TM, et al. Successful desensitization with cetuximab after an infusion reaction to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;65(1):107-12.
57. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract.* 1991;45(2):121-8.
58. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 2016;54(10):1545-1559.
59. Fassio F, Losappio L, Antolin-Amerigo D, Peveri S, Pala G, Preziosi D, et al. Kounis syndrome: A concise review with focus on management. *Eur J Intern Med.* 2016;30:7-10.
60. Winogradow J, Geppert G, Reinhard W, Resch M, Radke PW, Hengstenberg C. Tako-tsubo cardiomyopathy after administration of intravenous epinephrine during an anaphylactic reaction. *Int J Cardiol.* 2011;147(2):309-11.

61. Kinsella SM, Tuckey JP. Perioperative bradycardia and asystole: relationship to vasovagal syncope and the Bezold–Jarisch reflex. *Br J Anaesth*. 2001;86(6):859-68.
62. Meggs WJ, Pescovitz OH, Metcalfe D, Loriaux DL, Cutler GJ, Kaliner M. Progesterone Sensitivity as a Cause of Recurrent Anaphylaxis. *N Engl J Med*. 1984;311(19):1236-8.
63. Bauer CS, Kampitak T, Messieh ML, Kelly KJ, Vadas P. Heterogeneity in presentation and treatment of catamenial anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(2):107-11.
64. Foer D, Buchheit KM, Gargiulo AR, Lynch DM, Castells M, Wickner PG. Progesterone Hypersensitivity in 24 Cases: Diagnosis, Management, and Proposed Renaming and Classification. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):723-9.
65. Prieto-Garcia A, Sloane DE, Gargiulo AR, Feldweg AM, Castells M. Autoimmune progesterone dermatitis: clinical presentation and management with progesterone desensitization for successful in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1121.e9-1121.e13.
66. Honda T, Kabashima K, Fujii Y, Katoh M, Miyachi Y. Autoimmune progesterone dermatitis that changed its clinical manifestation from anaphylaxis to fixed drug eruption-like erythema. *J Dermatol*. 2014;41(5):447-8.
67. Fenny N, Grammer LC. Idiopathic Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):349-62.
68. Lieberman PL. Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(1):17-23.
69. Sánchez-Borges M, Fernández-Caldas E. Hidden allergens and oral mite anaphylaxis: the pancake syndrome revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(4):337-43.
70. Moneret-Vautrin DA, Gay G. [The so-called « idiopathic » anaphylaxis: allergic and pseudo-allergic reactions]. *Allerg Immunol (Leipz)*. 1991;23(3):89-93.
71. Ditto AM, Krasnick J, Greenberger PA, Kelly KJ, McGrath K, Patterson R. Pediatric idiopathic anaphylaxis: Experience with 22 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(3):320-6.
72. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2015;45(6):1027-39.
73. Lee JM, Greenes DS. Biphasic Anaphylactic Reactions in Pediatrics. *Pediatrics*. 2000;106(4):762-6.
74. Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(1):64-9.
75. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):408-416.e2.
76. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(3):217-26.

77. Mehr S, Liew WK, Tey D, Tang MLK. Clinical predictors for biphasic reactions in children presenting with anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(9):1390-6.
78. Tanno LK, Ganem F, Demoly P, Toscano CM, Bierrenbach AL. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy*. 2012;67(6):783-9.
79. Pumphrey. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(8):1144-50.
80. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1318-1328.e7.
81. 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 Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2014;10(1):38.
82. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1016-8.
83. Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):1018-9.
84. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1128-1137.e1.
85. Li B, Suwan J, Martin JG, Zhang F, Zhang Z, Hoppensteadt D, et al. Oversulfated chondroitin sulfate interaction with heparin-binding proteins: New insights into adverse reactions from contaminated heparins. *Biochem Pharmacol*. 2009;78(3):292-300.
86. Beaudouin E, Thomas H, Nguyen-Grosjean VM, Picaud J, Moumane L, Richard C, et al. Allergie à galactose- α 1,3 galactose (α -Gal) : une observation singulière et revue bibliographique. *Rev Fr Allergol*. 2015;55(7):492-7.
87. Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, Giner MT, Dominguez O, Lozano J, et al. Life-threatening anaphylaxis to egg and milk oral immunotherapy in asthmatic teenagers. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):482-4.
88. Liew WK, Williamson E, Tang MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):434-42.
89. Vetander M, Helander D, Flodström C, Östblom E, Alfvén T, Ly DH, et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children – a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(4):568-77.
90. Bonadonna P, Lombardo C, Zanotti R. Mastocytosis and allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(5):288-297.
91. Lieberman P, Simons FER. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(8):1288-95.

92. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: Importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):1047-54.
93. Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(5):736-46.
94. Lee S, Hess EP, Nestler DM, Athmaram VRB, Bellolio MF, Decker WW, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):1103-8.
95. Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, Ruëff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: Evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):491-9.
96. TenBrook JA, Wolf MP, Hoffman SN, Rosenwasser LJ, Konstam MA, Salem DN, et al. Should β -blockers be given to patients with heart disease and peanut-induced anaphylaxis? A decision analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):977-82.
97. Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol.* 2015;63(1):18-24.
98. Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, Butterfield JH, Carter MC, et al. Definitions, Criteria and Global Classification of Mast Cell Disorders with Special Reference to Mast Cell Activation Syndromes: A Consensus Proposal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):215-25.
99. Moneret-Vautrin DA, Renaudin JM, Petit N, Mertes PM, Bellou A. Anaphylaxie sévère : prise en charge concertée entre médecins de l'urgence et allergologues. *Urgences 2009.* Chap. 33:353-61.
100. Simons FER. First-aid treatment of anaphylaxis to food: Focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):837-44.
101. Larcen A, Moneret-Vautrin DA. Utilisation de l'adrénaline dans le traitement de l'anaphylaxie : nécessité d'autorisation d'emploi par les secouristes. *Presse Médicale.* 2013;42(6, Part 1):922-9.
102. Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, Fedko MG, Nestler DM, et al. Epinephrine in Anaphylaxis: Higher Risk of Cardiovascular Complications and Overdose After Administration of Intravenous Bolus Epinephrine Compared with Intramuscular Epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1):76-80.
103. Simons FER, Gu X, Silver NA, Simons KJ. EpiPen Jr versus EpiPen in young children weighing 15 to 30 kg at risk for anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):171-5.
104. Flabbee J, Petit N, Jay N, Guénard L, Codreanu F, Mazeyrat R, et al. The economic costs of severe anaphylaxis in France: an inquiry carried out by the Allergy Vigilance Network. *Allergy.* 2008;63(3):360-5.

105. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani AM, Rasp G, Van der Zwan JK, et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol.* 1994;14(3):190-204.
106. Bellou A, Manel J, Samman-Kaakaji H, De Korwin JD, Moneret-Vautrin DA, Bollaert P-E, et al. Spectrum of acute allergic diseases in an emergency department: An evaluation of one years' experience. *Emerg Med.* 2003;15(4):341-7.
107. Irosoft architecture de gestion de l'information législative. Règlement sur les activités professionnelles pouvant être exercées dans le cadre des services et soins préhospitaliers d'urgence (chapitre M-9, r. 2) [Internet]. [cité 3 sept 2016]. Disponible sur: <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/M-9,%20r.%202>
108. Cicutto L, Julien B, Li NY, Nguyen-Luu NU, Butler J, Clarke A, et al. Comparing School Environments With and Without Legislation for the Prevention and Management of Anaphylaxis. *Allergy.* 2012;67(1):131-7.
109. Haute Autorité de Santé - Épreuves Classantes Nationales (ECN) - Sommaire et Mode d'emploi [Internet]. [cité 3 sept 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_646948/fr/epreuves-classantes-nationales-ecn-sommaire-et-mode-d-emploi

Annexe 1	<i>Check-list</i> proposée par la HAS dans l'anaphylaxie	87
Annexe 2	Codes CIM-10 retenus pour la sélection des patients	88
Annexe 3	Questionnaire de recueil standardisé	90
Annexe 4	Avis favorable du CCTIRS	96
Annexe 5	Preuve de soumission à la Presse Médicale	97
Annexe 6	Autorisation d'imprimatur	98

Annexe 1. Check-list proposée par la HAS dans l'anaphylaxie



Check-list Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie

Octobre 2013

Après avoir débuté le traitement d'urgence de la suspicion d'anaphylaxie, il est important de :		
→ noter les symptômes de l'épisode anaphylactique ¹ venant de se dérouler	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
→ noter l'heure de début de survenue des symptômes	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
→ noter les circonstances ayant précédé le début des symptômes pour aider à identifier un ou des possibles facteurs déclenchants ²	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
→ réaliser un dosage sanguin de la tryptase ³ le plus tôt possible. Un deuxième échantillon est à prélever idéalement 1 à 2 heures après le début de l'épisode sans dépasser 4 heures	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
→ adresser le patient vers une consultation d'allergologie pour une prise en charge diagnostique, thérapeutique et éducationnelle	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
→ prescrire un traitement par seringue auto-injectable d'adrénaline ⁴	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
→ remettre des informations écrites sur le mécanisme et les symptômes de la réaction anaphylactique, y compris le risque de réaction biphasique (en deux temps)	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
→ remettre des informations écrites sur la conduite à tenir en cas de réaction anaphylactique (utiliser la seringue auto-injectable d'adrénaline et appeler le SAMU – centre 15 ou le 112	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
→ remettre des informations écrites sur l'utilisation correcte de la seringue auto-injectable d'adrénaline (comprenant une démonstration de l'utilisation) et quand l'utiliser	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
→ remettre des informations écrites sur la stratégie d'éviction du ou des allergènes suspectés	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
→ remettre des informations écrites sur le service d'allergologie et/ou l'allergologue à contacter, ainsi que les associations de patients existantes	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
→ adresser une information écrite sur l'épisode anaphylactique suspecté au médecin traitant et à l'allergologue le plus rapidement possible	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

1. Associe de manière variable : des signes respiratoires (dyspnée et bronchospasme et/ou circulatoires (tachycardie et/ou hypotension, collapsus), le plus souvent des signes cutanés (urticaire), muqueux (œdème du pharynx et/ou du larynx. L'œdème est grave lorsqu'il touche le larynx). Pour les enfants : une léthargie, un malaise. Autres signes possibles : douleurs abdominales, diarrhée, vomissement.

2. Les insectes communs de l'ordre des hyménoptères sont les abeilles, les guêpes, les frelons et les fourmis.

3. L'augmentation franche de la concentration de tryptase sérique (> 25 µg, L-1) est en faveur d'un mécanisme anaphylactique (cf. le document de travail).

4. La HAS recommande de disposer de deux seringues ou stylos auto-injecteurs. Les modes d'emploi et les résumés des caractéristiques des produits des seringues auto-injectables d'adrénaline sont disponibles dans l'annexe 2 du document de travail.

Annexe 2. Codes CIM-10 retenus pour la sélection des patients

D 69.0	Purpura allergique
H 10.1	Conjonctivite atopique aiguë
H 10.3	Conjonctivite aiguë, sans précision
H 10.9	Conjonctivite, sans précision
I 46.0	Arrêt cardiaque réanimé avec succès
I 46.9	Arrêt cardiaque, sans précision
I 95.8	Autres hypotensions
J 30.1	Rhinite allergique due aux pollens
J 30.2	Autres rhinites allergiques saisonnières
J 30.3	Autres rhinites allergiques
J 30.4	Rhinite allergique, sans précision
J 38.4	Oedème du larynx
J 38.5	Spasme laryngé
J 39.3	Réaction anaphylactique des voies aériennes supérieures, localisation non précisée
J 45.0	Asthme à prédominance allergique
J 45.1	Asthme non allergique
J 45.8	Asthme associé
J 45.9	Asthme, sans précision
J 46	Asthme aigu grave
J 67.8	Pneumopathie par hypersensibilité à d'autres poussières organiques
J 67.9	Pneumopathie par hypersensibilité aux poussières organiques, sans précision
K 52.2	Gastro-entérite et colite allergiques et alimentaires
K 90.4	Malabsorption due à une intolérance, non classée ailleurs
L 03.9	Oedème / rougeur localisé / abcès / phlegmon, sans précision
L 20.8	Autres dermatites atopiques
L 20.9	Dermite atopique, sans précision
L 23.0	Dermite allergique de contact due aux métaux
L 23.1	Dermite allergique de contact due aux adhésifs
L 23.2	Dermite allergique de contact due aux cosmétiques
L 23.3	Dermite allergique de contact due à des médicaments en contact avec la peau
L 23.4	Dermite allergique de contact due aux teintures
L 23.5	Dermite allergique de contact due à d'autres produits chimiques
L 23.6	Dermite allergique de contact due à des aliments en contact avec la peau
L 23.7	Dermite allergique de contact due aux végétaux, sauf aliments
L 23.8	Dermite allergique de contact due à d'autres agents
L 23.9	Dermatose allergique / dermite allergique de contact, cause non précisée
L 24.0	Dermite irritante de contact due aux détergents
L 24.1	Dermite irritante de contact due aux huiles et aux graisses
L 24.2	Dermite irritante de contact due aux solvants
L 24.3	Dermite irritante de contact due aux cosmétiques
L 24.4	Dermite irritante de contact due à des médicaments en contact avec la peau
L 24.5	Dermite irritante de contact due à d'autres produits chimiques
L 24.6	Dermite irritante de contact due à des aliments en contact avec la peau
L 24.7	Dermite irritante de contact due aux végétaux, sauf aliments
L 24.8	Dermite irritante de contact due à d'autres agents
L 24.9	Dermite irritante de contact, cause non précisée
L 25.0	Dermite de contact, sans précision, due aux cosmétiques

L 25.1	Dermite de contact, sans précision, due à des médicaments en contact avec la peau
L 25.2	Dermite de contact, sans précision, due aux teintures
L 25.3	Dermite de contact, sans précision, due à d'autres produits chimiques
L 25.4	Dermite de contact, sans précision, due à des aliments en contact avec la peau
L 25.5	Dermite de contact, sans précision, due aux végétaux, sauf aliments
L 25.8	Dermite de contact, sans précision, due à d'autres agents
L 25.9	Eczéma professionnel de contact / dermite de contact, sans précision, de cause non précisée
L 27.0	Eruption généralisée due à des médicaments
L 27.1	Eruption localisée due à des médicaments
L 27.2	Dermite due à l'ingestion d'aliments
L 27.8	Dermite due à d'autres substances prises par voie interne
L 27.9	Dermite due à une substance non précisée prise par voie interne
L 30.8	Autres dermatites précisées
L 30.9	Dermite / eczéma, sans précision
L 50.0	Urticaire allergique
L 50.1	Urticaire idiopathique
L 50.2	Urticaire provoquée par le froid et la chaleur
L 50.4	Urticaire provoquée par vibration
L 50.5	Urticaire cholinergique
L 50.6	Urticaire de contact
L 50.8	Autres formes d'urticaire
L 50.9	Urticaire, sans précision
L 53.0	Erythème toxique
L 53.9	Erythème, sans précision
L 56.0	Réaction phototoxique à un médicament
L 56.1	Réaction photo-allergique à un médicament
L 56.2	Dermite de photocontact (dermite à breloque)
L 56.3	Urticaire solaire
M 31.0	Angéite d'hypersensibilité
M 36.4	Arthropathie au cours de réactions d'hypersensibilité classées ailleurs
O 29.3	Réaction toxique à une anesthésie locale au cours de la grossesse
O 74.4	Réaction toxique à une anesthésie locale au cours du travail et de l'accouchement
O 89.3	Réaction toxique à une anesthésie locale au cours du post-partum ou des suites de couches
R 21	Erythème étendu, rash et autres éruptions cutanées non spécifiques
R 60.0	Oedème localisé
R 60.1	Oedème généralisé
R 60.9	Oedème, sans précision
T 78.0	Choc anaphylactique dû à une intolérance alimentaire
T 78.1	Autres réactions d'intolérance alimentaire, non classées ailleurs
T 78.2	Choc anaphylactique, sans précision
T 78.3	Oedème angioneurotique (oedème de Quincke)
T 78.4	Réaction allergique, sans précision
T 80.5	Choc anaphylactique dû au sérum
T 80.6	Autres réactions sériques
T 81.1	Choc pendant ou après un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classé ailleurs
T 81.6	Réaction aiguë à une substance étrangère laissée accidentellement au cours d'un acte à visée diagnostique et thérapeutique
T 88.6	Choc anaphylactique dû à des effets indésirables d'une substance médicamenteuse appropriée et correctement administrée
Z 01.5	Tests cutanés de diagnostic et de désensibilisation
Z 51.6	Désensibilisation aux allergènes

Annexe 3. Questionnaire de recueil standardisé

Corrigan J et al. L'anaphylaxie dans les services d'urgences lorrains : données épidémiologiques, caractéristiques et prise en charge en 2015.

FICHE # _ _ _		NUMERO D'ANONYMAT # _ _ _ _ _	
CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES			
Age	<input type="text"/>		
Sexe	<input type="checkbox"/> Féminin	<input type="checkbox"/> Masculin	
Résidence	<input type="checkbox"/> 54	<input type="checkbox"/> 57	<input type="checkbox"/> 88
	<input type="checkbox"/> 55	<input type="checkbox"/> Autre : <input type="text"/>	
Métier	<input type="checkbox"/> Connu : <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Exposé	<input type="checkbox"/> Non exposé
	<input type="checkbox"/> Non connu		
TERRAIN DU PATIENT			
Allergies	<input type="checkbox"/> Oui :	Allergène(s) et Ttt(s) antérieur(s) : (ITA, réintro, ITO, TU)	<input type="text"/>
	<input type="checkbox"/> Non connues		
Facteurs associés	<input type="checkbox"/> Médicaments :		
	<input type="checkbox"/> IEC	<input type="checkbox"/> ARA2	
	<input type="checkbox"/> β-	<input type="checkbox"/> IPP	
	<input type="checkbox"/> AINS	<input type="checkbox"/> Aspirine	
	<input type="checkbox"/> iDPP4	<input type="checkbox"/> aGLP1	
	<input type="checkbox"/> Inhibiteur de la rénine		
	<input type="checkbox"/> Mode de vie :	<input type="checkbox"/> Alcool	<input type="checkbox"/> Tabac
		<input type="checkbox"/> Effort	<input type="checkbox"/> Stress
	<input type="checkbox"/> Comorbidités :	<input type="checkbox"/> Asthme	<input type="checkbox"/> Cardiovasculaire
		<input type="checkbox"/> Grossesse	<input type="checkbox"/> Mastocytose
		<input type="checkbox"/> Surpoids	<input type="checkbox"/> Atcd d'anaphylaxie
	<input type="checkbox"/> Non connus		
Principales autres comorbidités	<input type="text"/>		

# _____	PRISE EN CHARGE INITIALE AU SAU	# _____																								
<p>Mois (1 – 12) <input style="width: 250px; height: 15px;" type="text"/></p> <p>Heure arrivée <input style="width: 250px; height: 15px;" type="text"/></p> <p>Lieu d'origine</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"><input type="checkbox"/> Urgences pédiatriques :</td> <td style="width: 25%;"><input type="checkbox"/> Accueil</td> <td style="width: 25%;"><input type="checkbox"/> Déchocage</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Urgences adultes :</td> <td><input type="checkbox"/> Accueil</td> <td><input type="checkbox"/> Déchocage</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Urgences mixtes :</td> <td><input type="checkbox"/> Accueil</td> <td><input type="checkbox"/> Déchocage</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Service hospitalier :</td> <td colspan="2" style="border: 1px solid black; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><input type="checkbox"/> Pré-hospitalier ou SMUR</td> </tr> </table> <p>Mode d'admission</p> <p><input type="checkbox"/> Moyen personnel</p> <p><input type="checkbox"/> Transporté par : <input type="checkbox"/> SMUR <input type="checkbox"/> Pompiers <input type="checkbox"/> Ambulance privée</p> <p><input type="checkbox"/> Non connu</p>			<input type="checkbox"/> Urgences pédiatriques :	<input type="checkbox"/> Accueil	<input type="checkbox"/> Déchocage	<input type="checkbox"/> Urgences adultes :	<input type="checkbox"/> Accueil	<input type="checkbox"/> Déchocage	<input type="checkbox"/> Urgences mixtes :	<input type="checkbox"/> Accueil	<input type="checkbox"/> Déchocage	<input type="checkbox"/> Service hospitalier :			<input type="checkbox"/> Pré-hospitalier ou SMUR											
<input type="checkbox"/> Urgences pédiatriques :	<input type="checkbox"/> Accueil	<input type="checkbox"/> Déchocage																								
<input type="checkbox"/> Urgences adultes :	<input type="checkbox"/> Accueil	<input type="checkbox"/> Déchocage																								
<input type="checkbox"/> Urgences mixtes :	<input type="checkbox"/> Accueil	<input type="checkbox"/> Déchocage																								
<input type="checkbox"/> Service hospitalier :																										
<input type="checkbox"/> Pré-hospitalier ou SMUR																										
CARACTERISTIQUES DE LA REACTION																										
<p>Grade d'anaphylaxie estimé et consigné (Ring et Messmer)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;"><input type="checkbox"/> Oui :</td> <td style="width: 15%;">Inscrite :</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/> 1</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/> 2</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/> 3</td> <td style="width: 10%;"><input type="checkbox"/> 4</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Réévaluée :</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Non :</td> <td>Évaluée :</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> <td><input type="checkbox"/> 2</td> <td><input type="checkbox"/> 3</td> <td><input type="checkbox"/> 4</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td colspan="4"><input type="checkbox"/> Non évaluable</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/> Oui :	Inscrite :	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4		Réévaluée :	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> Non :	Évaluée :	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4			<input type="checkbox"/> Non évaluable			
<input type="checkbox"/> Oui :	Inscrite :	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4																					
	Réévaluée :	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4																					
<input type="checkbox"/> Non :	Évaluée :	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4																					
		<input type="checkbox"/> Non évaluable																								
<p>Organes cibles</p> <p><input type="checkbox"/> Hémodynamique et cardiovasculaire</p> <p><input type="checkbox"/> Appareil respiratoire bas (arbre bronchique)</p> <p><input type="checkbox"/> Tractus gastro-intestinal</p> <p><input type="checkbox"/> Autre(s) muqueuse(s) : <input type="checkbox"/> ORL <input type="checkbox"/> dont larynx</p> <p style="margin-left: 150px;"><input type="checkbox"/> Conjonctivale</p> <p style="margin-left: 150px;"><input type="checkbox"/> Génitale</p> <p><input type="checkbox"/> Tégument cutané</p> <p><input type="checkbox"/> Non connus</p>																										
<p>Constantes hémodynamiques et respiratoires initiales consignées</p> <p>PA : <input type="checkbox"/> Oui : <input style="width: 80px;" type="text"/> mmHg <input type="checkbox"/> Non connue</p> <p>Fc : <input type="checkbox"/> Oui : <input style="width: 80px;" type="text"/> bpm <input type="checkbox"/> Non connue</p> <p>SpO2 : <input type="checkbox"/> Oui : <input style="width: 40px;" type="text"/> % <input style="width: 40px;" type="text"/> L O2 <input type="checkbox"/> Non connue</p> <p>DEP : <input type="checkbox"/> Oui : <input style="width: 40px;" type="text"/> L/min <input style="width: 40px;" type="text"/> %VN <input type="checkbox"/> Non connu</p>																										

_____ # _____

Allergène causal

1: Certain Suspecté et consigné Non consigné

2: Alimentaire : Précisé : _____
 Non précisé

Médicamenteux : Précisé : _____
 Non précisé

Insecte : Précisé : _____
 Non précisé

Autre : Précisé : _____
 Non précisé

Indéterminé

3: Antérieurement connu Non connu antérieurement

Quantité réactogène estimée et consignée

Oui : _____

Non connue

Lieu et circonstances supposés d'exposition à l'allergène

Exposition domestique : Domicile personnel
 Domicile autre (proches...)
 Non précisé

Exposition professionnelle

Lieu public : Restauration collective
 Voie publique
 Ecole
 Structure de soins (hôpital, cabinet...)
 Autre précisé : _____
 Non précisé

Non connu

Délai consigné entre contact allergénique et début des premiers symptômes

Oui : _____ min

Non connu

Délai consigné entre premiers symptômes et début de prise en charge médicale

Oui : _____ min

Non connu

Page 3

_____ **PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE** # _____

1. Traitements reçus en urgence (pré-hospitalier, SMUR, service d'urgences)

	Adrénaline	Anti-histaminique	Corticoïdes	Broncho-dilatateur	Autres † (max. 3)
Fait et noté :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Réalisé par :	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Entourage <input type="checkbox"/> SMUR <input type="checkbox"/> Autre préH : _____ <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Entourage <input type="checkbox"/> SMUR <input type="checkbox"/> Autre préH : _____ <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Entourage <input type="checkbox"/> SMUR <input type="checkbox"/> Autre préH : _____ <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Entourage <input type="checkbox"/> SMUR <input type="checkbox"/> Autre préH : _____ <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> NC	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Entourage <input type="checkbox"/> SMUR <input type="checkbox"/> Autre préH : _____ <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> NC
Spécialité(s) :					1. _____ 2. _____ 3. _____
Voie d'admin :	<input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> IO <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Aérosol <input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Per os <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Per os <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Aérosol <input type="checkbox"/> Inhalation <input type="checkbox"/> Non connue	1. _____ 2. _____ 3. _____
Posologie(s) :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- Notée(s) :					1. _____ 2. _____ 3. _____
- Dose(s) :	<input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Non connue	1. _____ 2. _____ 3. _____
- Nb de prises :	<input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Non connue	1. _____ 2. _____ 3. _____
Délai d'admin :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
- Noté(s) :					1. h
- Heure(s) et durée(s)* :	h	h	h	h	soit : h min
	soit : h min	soit : h min	soit : h min	soit : h min	soit : h min
	<input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Non connue	2. h soit : h min
					3. h soit : h min

† Dont remplissage vasculaire...
* Par rapport au début des symptômes

_____ **2. Biologie hospitalière (service d'urgences, UHCD)** # _____

	Tryptasémie percritique	Histamine percritique	Autres dosages biologiques (maximum 3)		
Fait et noté :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Dosage réalisé :					
Délai de prélèv. :					
- Heure(s)	h	h	h	h	h
et	soit :	soit :	soit :	soit :	soit :
durée(s)* :	h min	h min	h min	h min	h min
	<input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Non connue	<input type="checkbox"/> Non connue

3. Surveillance hospitalière et devenir (service d'urgences, UHCD)

Surveillance hospitalière	Evènements intercurrents et devenir du patient
<p>Durée de surveillance consignée :</p> <p><input type="checkbox"/> Oui : h min</p> <p><input type="checkbox"/> Non : durée(s) estimée(s) :</p> <p>1. Dernière évolution notée : <input type="checkbox"/> Oui : h min <input type="checkbox"/> Non</p> <p>2. Heure de clôture dossier : <input type="checkbox"/> Oui : h min <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Lieu de surveillance au SU :</p> <p><input type="checkbox"/> Au SAU <input type="checkbox"/> Transfert à l'UHCD</p>	<p><input type="checkbox"/> Retour à domicile à la sortie du SU</p> <p><input type="checkbox"/> Réaction biphasique au SU :</p> <p>1. Grade de la réaction (Ring et Messmer) :</p> <p><input type="checkbox"/> inscrit : <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> (ré)évalué : <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> non évaluable</p> <p>2. Délai de survenue* : h min</p> <p>3. Prise en charge : _____</p> <p><input type="checkbox"/> Transfert en hospitalisation :</p> <p>1. Service d'hospitalisation :</p> <p><input type="checkbox"/> HC : _____ <input type="checkbox"/> USI ou USC <input type="checkbox"/> Réanimation</p> <p>2. Durée d'hospitalisation : j</p> <p>3. Devenir au terme de l'hospitalisation :</p> <p><input type="checkbox"/> Retour à domicile <input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Décès au SU</p>

#	PRESCRIPTIONS ET ORIENTATION A LA SORTIE DU SU	#
	<input type="checkbox"/> SANS OBJET (patient décédé ou transféré)	
<u>Diagnostic retenu au SU (code CIM-10 final)</u> <input type="text"/>		
<u>Conseil d'éviction allergénique</u>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non connu
<u>Trousse d'urgence prescrite</u>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non connu
Contenu : <input type="checkbox"/> Adrénaline :	Spécialité : <input type="text"/>	
	Voie d'admin : <input type="text"/>	
	Posologie : <input type="text"/> mg <input type="text"/> stylos	
	Démonstration consignée : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non connu	
<input type="checkbox"/> Anti-histaminique :	Spécialité : <input type="text"/>	
	Voie d'admin : <input type="text"/>	
	Posologie : <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Corticoïdes :	Spécialité : <input type="text"/>	
	Voie d'admin : <input type="text"/>	
	Posologie : <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Bronchodilatateur :	Spécialité : <input type="text"/>	
	Voie d'admin : <input type="text"/>	
	Posologie : <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Autre (max. 1) :	Spécialité : <input type="text"/>	
	Voie d'admin : <input type="text"/>	
	Posologie : <input type="text"/>	
Nombre de trousses :	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 ou + <input type="checkbox"/> Non connu	
<u>Orientation vers l'allergologue</u>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non connu
Modalité :	<input type="checkbox"/> Consultation externe	
	<input type="checkbox"/> Avis lors du passage, donné par téléphone ou au SU	
	<input type="checkbox"/> Avis dès la sortie du SU	
Délai conseillé noté :	<input type="checkbox"/> Oui : <input type="text"/> j <input type="checkbox"/> Non connu	
<u>Document(s) fourni(s)</u>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non connu
Modalité :	<input type="checkbox"/> Carte d'allergique	
	<input type="checkbox"/> Protocole de soins d'urgence	
	<input type="checkbox"/> Protocole d'accueil individualisé	
	<input type="checkbox"/> Compte-rendu ou courrier médical	
<u>Signalement de la réaction</u>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non connu
Modalité :	<input type="checkbox"/> Registre avec fiche d'alerte (SAMU 15, CODIS 18)	
	<input type="checkbox"/> Réseau d'allergovigilance (RAV)	
	<input type="checkbox"/> Pharmacovigilance (CRPV, ANSM)	

Annexe 4. Avis favorable du CCTIRS



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

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

Le Président, JL SERRE

Paris, le 24 mars 2016,

Cher Monsieur,

Suite à notre entretien téléphonique sur vos travaux de thèse et la meilleure façon de les conduire à terme tout en respectant les procédures légales, je vous confirme que votre étude peut être faite de façon réellement anonyme, n'exigeant alors aucune déclaration ou autorisation.

Pour ce faire, il est nécessaire de ne jamais recueillir les noms et prénoms des patients et de renoncer à étudier la suite de leur parcours.

Par ailleurs, il est bien entendu que vous relevez dans les dossiers médicaux des données qui ne sont pas indirectement identifiantes et qu'il n'y a jamais mention de l'hôpital dont sont issues ces données, même de façon codée, de sorte qu'une éventuelle rupture de confidentialité ne permette pas de remonter aux patients.

Il est également précisé que vous réalisez au sein de chaque hôpital l'extraction des données de sorte qu'elles sont anonymes dès qu'elles circulent hors de celui-ci.

Il est clair également que ces données sont destinées à être traitées de manière agrégée à des fins d'études statistiques et qu'elles seront détruites dès que le traitement et la publication des résultats ne nécessitera plus d'y recourir, ce que vous attesterez auprès des praticiens qui vous ont ouvert leurs dossiers.

Professeur Jean-Louis Serre, président du CCTIRS

Annexe 5. Preuve de soumission à la Presse Médicale

LPM - confirmation de votre soumission

La Presse Médicale

ven. 30/09/2016 13:54

Boîte de réception

À : jeremy.corriger@hotmail.fr <jeremy.corriger@hotmail.fr>;

ELSEVIER EDITORIAL SYSTEM

La Presse Medicale

Titre : L'anaphylaxie dans les services d'urgences lorrains : données épidémiologiques, caractéristiques et prise en charge en 2015 // Anaphylaxis in Lorraine's emergency rooms : epidemiology, characteristics, and management in 2015

Auteur correspondant : Dr. Jeremy CORRIGER

Cher(e) Dr. Jeremy CORRIGER,

Nous avons bien reçu votre article intitulé :

"L'anaphylaxie dans les services d'urgences lorrains : données épidémiologiques, caractéristiques et prise en charge en 2015 // Anaphylaxis in Lorraine's emergency rooms : epidemiology, characteristics, and management in 2015"

Cet article sera rapidement soumis au comité de rédaction et nous vous ferons parvenir son avis dans les meilleurs délais.

Vous pouvez suivre l'évolution de votre manuscrit en vous connectant en tant qu'auteur sur le site d'EES à l'adresse <http://ees.elsevier.com/lpm/>.

En vous remerciant de votre confiance, et de l'intérêt que vous portez à la revue.

Bien cordialement,

La Rédaction

La Presse Medicale

IMPORTANT:

- 1) Merci de vous assurer que votre serveur de mail ne vous interdit pas la réception de courriers électroniques envoyés par « elsevier.com », vous pourriez ne pas recevoir certains courriers importants.
- 2) Il vous est fortement recommandé d'avoir la dernière version d'Acrobat Reader, qui est disponible gratuitement sur : <http://www.adobe.fr/products/acrobat/readstep2.html>.
- 3) Pour accéder à certaines pages importantes du site, il faut activer les « pop up ». Veuillez bien à vérifier la configuration de votre navigateur Internet, et celle des barres de navigation telles que « Yahoo ! Tool bar », ou « Barre d'outils Google », et à désactiver le blocage des « pop up » sur le site de la revue. Cela ne vous expose à aucun risque.
- 4) Pour une première utilisation du système éditorial Elsevier (EES), un mode d'emploi et un guide sont disponibles sur la page d'accueil du site : <http://ees.elsevier.com/lpm/>.

LPM - confirmation de votre soumission



La Presse Médicale

ven. 30/09/2016 13:54

À : jeremy.corriger@hotmail.fr

VU

NANCY, le **12 septembre 2016**

Le Président de Thèse

NANCY, le **13 septembre 2016**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9220

NANCY, le **15 septembre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Résumé

Introduction > L'anaphylaxie est une urgence allergique dont la fréquence augmente dans tous les pays depuis les années 2000. Son management repose sur l'administration d'adrénaline et la coordination entre urgentistes et allergologues. L'objectif de l'étude était de déterminer l'incidence de l'anaphylaxie en 2015, d'en décrire les principales caractéristiques et d'évaluer les pratiques en Lorraine pour cette même année.

Méthodes > Quatre centres hospitaliers lorrains ont été sélectionnés pour participer à l'étude. Pour chacun, les dossiers médicaux informatiques des patients admis aux urgences adultes ou pédiatriques entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2015 ont été interrogés sur leurs motifs de recours et code diagnostique. Les dossiers dont le codage était susceptible de correspondre à une réaction anaphylactique (95 codes sélectionnés) étaient revus individuellement par un investigateur allergologue, puis inclus en cas de confirmation. Un questionnaire standardisé a permis de recueillir les données épidémiologiques et caractéristiques cliniques des anaphylaxies, et d'évaluer leur prise en charge et orientation.

Résultats > L'anaphylaxie représente 0,16 % des passages aux urgences des centres participants pour l'année 2015 ; l'incidence estimée est de 34 pour 100 000 personnes-année en Lorraine. La présentation clinique est influencée significativement par l'âge, le facteur étiologique, certains cofacteurs (asthme, comorbidité cardiovasculaire, médicaments), et la gravité de la réaction. En cas d'anaphylaxie sévère (grade ≥ 3), le recours à l'adrénaline n'était que de 32,4 % (48/148), et 4 fois sur 10 la durée de surveillance hospitalière était inférieure à 6 heures. Une orientation vers l'allergologue était proposée chez 57,9 % (187/323) des patients.

Conclusions > L'anaphylaxie est une cause non exceptionnelle d'admission aux urgences en Lorraine. Les recommandations sont encore trop peu appliquées, et une meilleure connaissance de la pathologie et de sa prise en charge est nécessaire pour les professionnels gérant l'urgence.

Titre en anglais

Anaphylaxis in Lorraine's emergency rooms : epidemiology, characteristics, and management in 2015.

Thèse

Médecine générale - Médecine interne, immunologie clinique et allergologie
Octobre 2016

Mots clés

Anaphylaxie, choc, angioedème, adrénaline, allergie, hypersensibilité immédiate, tryptase, urticaire, anti-histaminique, corticoïde, urgence

Intitulé et adresse de l'U.F.R.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex
