

GÉRER LE RISQUE ALLERGIQUE MÉDICAMENTEUX EN ANESTHÉSIE RÉANIMATION

A propos de Situations Courantes

Paul-Michel Mertes

Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,
Nouvel Hôpital Civil, EA 3072, FMTS de Strasbourg, Strasbourg, France.

paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr



CFAR

COLLÈGE
FRANÇAIS
DES ANESTHÉSISTES
RÉANIMATEURS



UNIVERSITÉ DE STRASBOURG



ARReS

ANESTHÉSIE RÉANIMATION
RISQUES ET SOLUTIONS

Conflits d'Intérêt

- PM Mertes:
 - Académiques: GERAP, INSERM , ISPAR et ESA, ENDA
 - Institutionnels: OA-CFAR
 - Conférences : ALK, MSD, Aguetant
 - Financement :
 - ALPHO : consortium: Zambon, Urgo, Pierre Fabre, Boots, Hepatoum, Biocodex, Sanofi, LBR, GSK, APL, Bells Healthcare, Pinewood, T & R, Ernest Jackson
 - EA 3078 : LFB



Quizz 1 *(Plusieurs réponses possibles)*

1 Les accidents allergiques augmentent?
50 % 

2 La mortalité en anesthésie est de 0,1%?
68 %

3 La mortalité en anesthésie est de 1%?
16 %

4 La mortalité en anesthésie est de 4%?
3 % 

5 La mortalité en réanimation est de 5%?
21 % 

Epidémiologie

Que pouvons – nous craindre ?

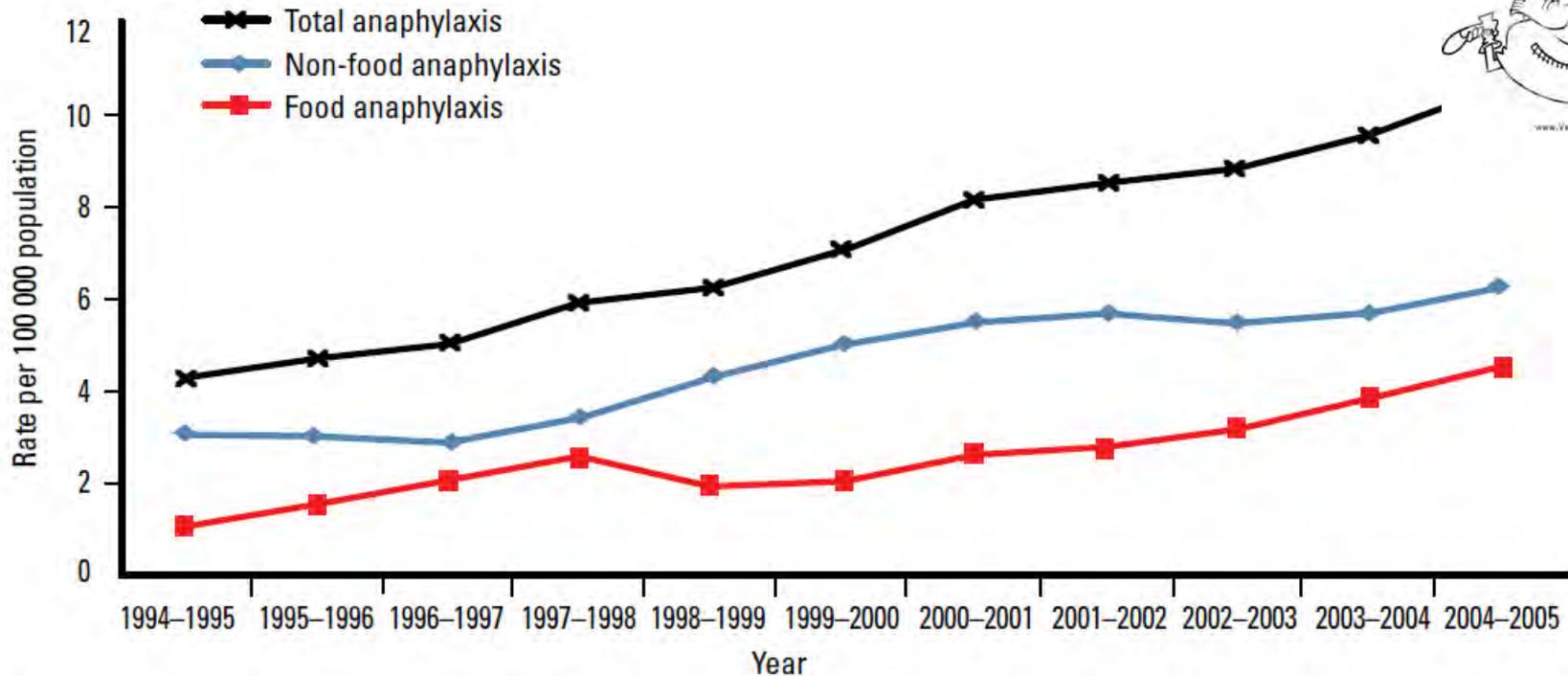


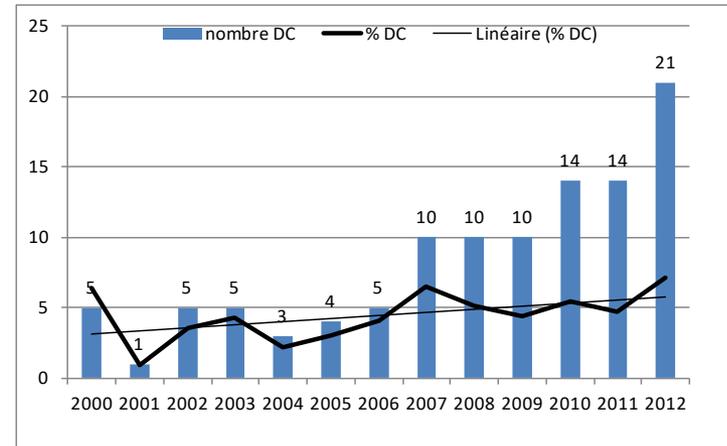
Figure 1. Time trends in anaphylaxis admissions in Australia, 1994–2005

Note: Non-food anaphylaxis includes medication-induced, probable medication-induced, insect venom-induced, of undetermined cause and relating to a medical or surgical procedure

Adapted from Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434–42

Mortalité du choc anaphylactique

- 4,4% de 2000 à 2012
- 7% en 2012
- 6,4% en 2000...



FACTEURS ASSOCIÉS À LA MORTALITÉ

- Etude sur les 1931 cas survenus entre 2000 et 2011
- Analyse multivariée → facteurs de risque indépendants:
 - sexe masculin
 - contexte d'urgence
 - antécédent d'hypertension,
 - antécédent cardiovasculaire (autre que l'hypertension)
 - mention d'un bêtabloquant

Quizz 2 *(Plusieurs réponses possibles)*

1 La prise en charge de l'anaphylaxie au bloc opératoire :

0 %

2 Est optimale dans 90% des cas?

8 %

3 Est optimale dans 70% des cas?

20 %

4 Est optimale dans 50% des cas?

47 %



5 Montre un retard à l'administration d'adrénaline?

72 %

6 Montre un défaut de remplissage?

56 %



Pourquoi s'y Intéresser ?

- La mise en oeuvre des recommandations de pratique est sub-optimale [[Survey of adherence to guidelines "Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia" by allergologists and anaesthesiologists](#)]. Malinovsky JM, Demoly P, Lavaud F, Mertes PM. Ann Fr Anesth Reanim. 2011 Mar;30(3):207-11. doi: 10.1016/j.annfar.2010.12.003.
- National Audit Project (NAP6) 2018 - management of AHR/AS in the United Kingdom : [Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: management and outcomes in the 6th National Audit Project \(NAP6\)](#). Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Lucas DN, Thomas M, Kemp H, Kong KL, Marinho S, Karanam S, Ferguson K, Hitchman J, Torevell H, Warner A, Egner W, Nasser S, McGuire N, Bellamy M, Floss K, Farmer L, Farooque S. Br J Anaesth. 2018 Jul;121(1):172-188. doi: 10.1016/j.bja.2018.04.015. Epub 2018 May 21. PMID: 29935569
 - **good : 46%**
 - poor and good : 39%
 - **poor : 15%**

Epidemiology and outcome of patients admitted to intensive care after anaphylaxis in France: a retrospective multicentre study

- 339 patients included
- **5% (17) died**
- Etiology :
 - **drugs 77%**
 - contrast media 11%
 - food 7%
- 50% of Grades III and IV **did not receive the recommended dose of i.v. fluid.**

Variable	Total (n=339)
Age (yr)	59 [45–68]
BMI (kg m ⁻²)	27.2 [23.7–31.8]
BMI ≥30 kg m ⁻² , n (%)	119 (35.1)
Sex, n (%)	
Female	176 (51.9)
Male	163 (48.1)
Medical history, n (%)	
ASA physical status	
1	54 (16)
2	135 (39.9)
3	130 (38.5)
4	19 (5.6)

Suspected triggering agent, n (%)	
Medication	261 (77.2)
Contrast media	39 (11.5)
Food	23 (6.8)
Hymenoptera	9 (2.7)
Materials	6 (1.8)
Undetermined	1 (0.3)
Grade of anaphylaxis, n (%)	
I	8 (2.4)
II	58 (17.1)
III	222 (65.5)
IV	51 (15)

Le diagnostic n'est pas
toujours celui que l'on croit?



Cas Clinique

- Vous êtes appelé aux urgences à 21h pour prendre en charge un patient de 55 ans, 70 Kg / 1m74, qui présente une gêne respiratoire et un gonflement de la lèvre sans prurit. Il a diné entre amis : salade aux thon/ Steak Frites/ Dessert. Il est le seul convive malade
- ATCD : Allergie aux crustacés / Allergie aux pollens /Hypertendu traité par IEC
- La gêne respiratoire s'aggrave

Quizz 3

Que faites vous?

- 1** Vous injectez un antihistaminique?
5 %
- 2** Vous injectez un corticoïde?
27 %
- 3** Vous administrez de la ventoline?
15 %
- 4** Vous administrez un aérosol d'adrénaline?
46 %
- 5** Vous administrez du C1inh?
5 % 

Cas clinique

Ce qui a été fait :

- **Concentré de C1inh** (**BérinertR**) : 20U/Kg en IVL (Tout flacon entamé doit être administré en totalité).

Flacons 500UI soit 3 flacons

- Alternative : **Icatibant** (**FirazyrR**) : 30 mg en sous cutané

La clef : **pas de prurit/pas d'urticaire**

++++

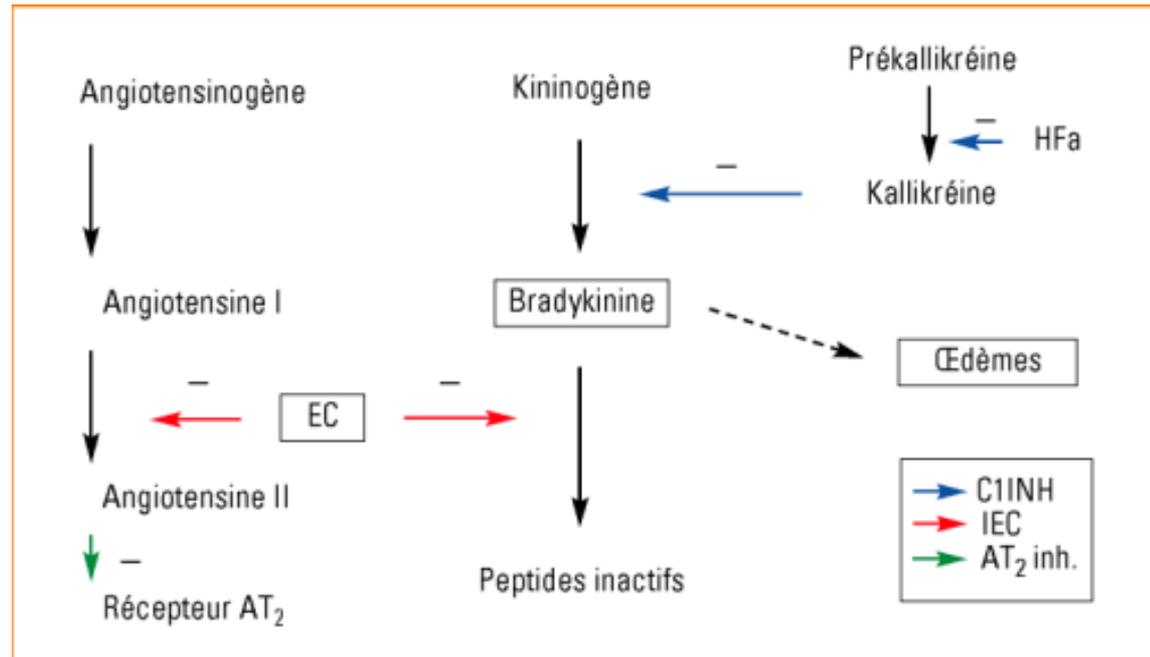


Fig. 1. Kinines, C1INH et IEC: physiopathologie.

Le signe «—» indique une inhibition; EC: enzyme de conversion; IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion; AT₂: angiotensine 2.

Maudits Antibiotiques?



Quizz 5 A votre avis, l'Allergie aux Antibiotiques

(Plusieurs réponses possibles)

- 1 Est évoquée chez 5 à 15 % des patients hospitalisés?

37 % 
- 2 Est évoquée chez 20 à 25 % des patients hospitalisés?

41 %
- 3 Est confirmée dans 1% des cas?

50 % 
- 4 Est confirmée dans 5% des cas?

34 % 
- 5 Est confirmée dans 15% des cas?

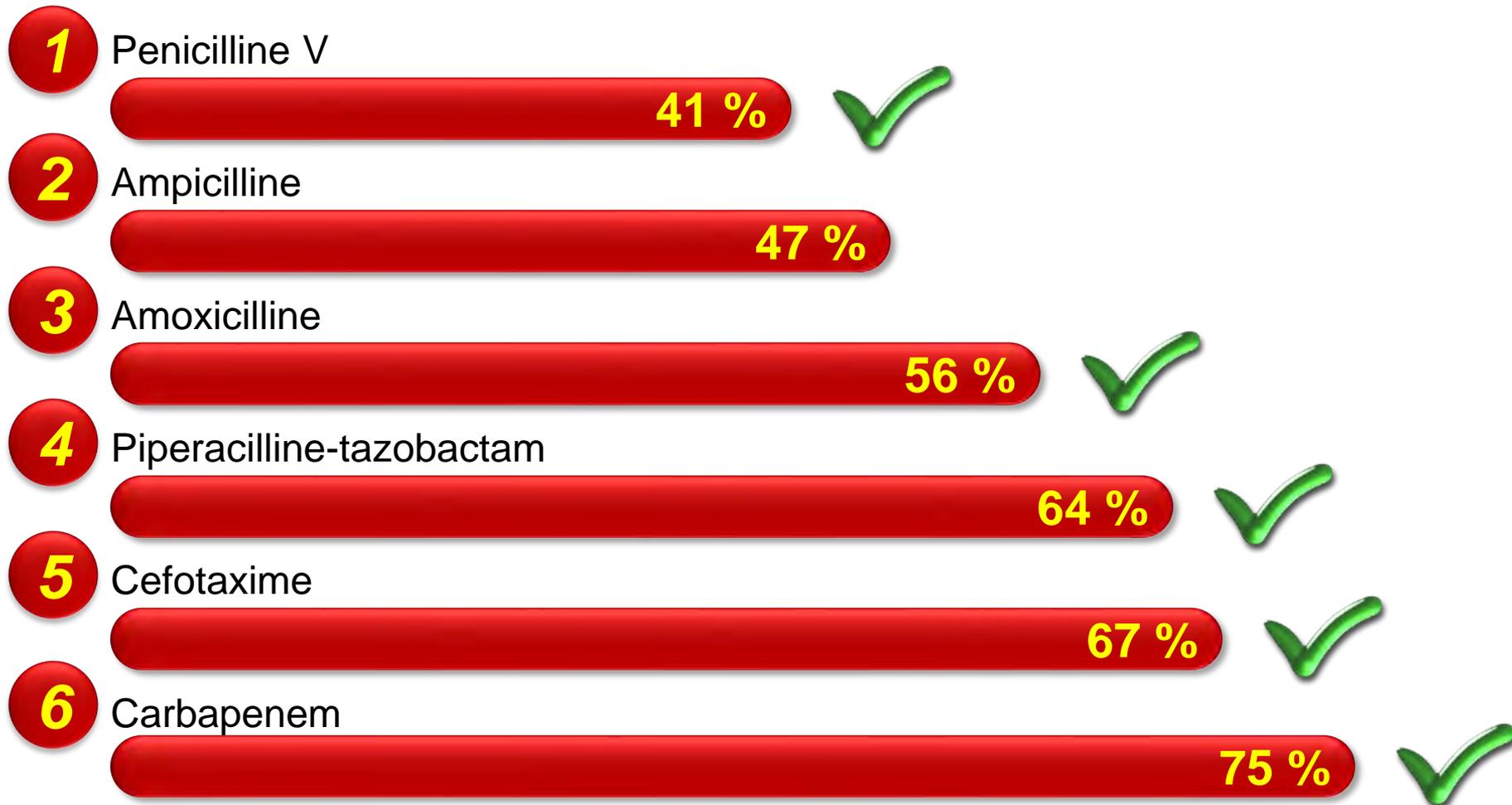
8 %

Cas Clinique

- Mr AB, 50 ans, est hospitalisé depuis 3 semaines en secteur de chirurgie vasculaire. Il est transféré en réanimation pour SDRA compliquant un choc septique sur prothèse vasculaire infectée
- ATCD : tabagisme, HTA, hypercholestérolémie, DNID, artérite membres inf, allergie antibiotiques dans l'enfance
- L'interne de chirurgie de secteur avait débuté un traitement par Augmentin® bien toléré
- Vous souhaitez reconsidérer l'antibiothérapie

Quizz 6 Quelles sont les β -lactamines utilisables sur un plan allergologique?

(Plusieurs réponses possibles)



Quelles β -lactamines en cas d'allergie?

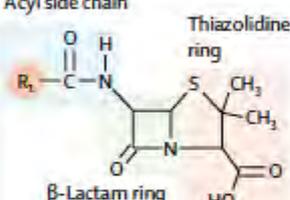
Basic structures

β -Lactam ring



Penicillin structure

Acyl side chain

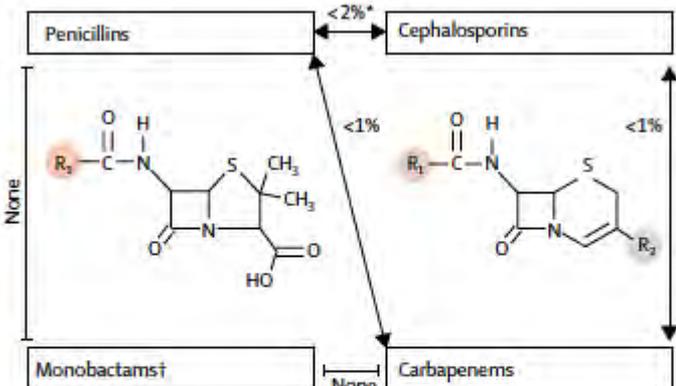


Cephalosporin structure

Acyl side chain

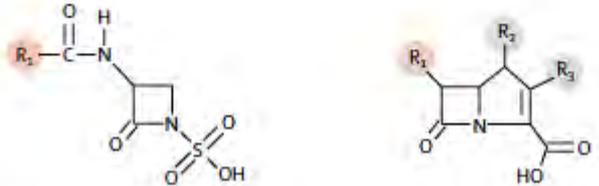


β -Lactam structures and rates of cross-reactivity



None

None



Clinically relevant cross-reactivity

Similar side-chains penicillins (R1):

- Penicillin VK and penicillin G

Shared side-chains, penicillins, and cephalosporins (R1):

- Amoxicillin² and cefadroxil, cefprozil, cefatrizine
- Ampicillin² and cefaclor, cephalexin, cephadrine, cephaloglycin

Shared side-chains cephalosporins (R1):

- Cefadroxil, cefprozil, cefatrizine
- Cefaclor, cephalexin, cephadrine, cephaloglycin
- Cefepime, ceftriaxone, cefotaxime, cefpodoxime, ceftizoxime
- Ceftazidime and aztreonam

No shared side-chains, penicillins, and cephalosporins (R1):

- Cefazolin

Quelles β-lactamines en cas d'allergie?

	Penicillins				1st				2nd				3rd				4th	5th	Mono
	Nafcillin	Oxacillin	Dicloxacillin	Penicillin G / V	Fenoxyméthylpenicilline	Ampicilline	Amoxicilline	Cefadroxil	Cefaclor	Cefprozil	Cefuroxime	Cefprozil							
PCN	Nafcillin																		
	Oxacillin																		
	Dicloxacillin	r1																	
	Penicillin G / V				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Piperacilline				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
1st	Ampicilline				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Amoxicilline				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefadroxil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefaclor				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefuroxime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
2nd	Cefuroxime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
3rd	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
4th	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
5th	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefprozil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
Mono	Aztreonam																		

FIGURE 3. Comparison of R₁ and R₂ structural similarities between β-lactam drugs. Drugs that have identical R₁ or R₂ structures are listed as R1 (red cell) or R2 (gold cell). If only the ring or branch chain moiety of the R₁ structure is identical, it is listed as R1' or R1'', respectively. Drugs that have similar R₁ or R₂ structures are listed as r1 or r2. If only the ring or branch chain moiety of the R₁ structure is similar, it is listed as r1' or r1'', respectively. Blank cells imply no R₁ or R₂ structural similarities.

Quelles β -lactamines en cas d'allergie?

- Stratégie basées sur l'étude de la réactivité croisée entre les β -lactamines
- 39 % de réactions croisées pénicillines / céphalosporines mais concerne en majeure partie les aminocéphalosporines et le céfamandole
- En pratique, risque estimé à 2-5%
- Pénicillines et carbapénèmes = pas de réactivité croisée
- Pénicillines et monobactames = pas de réactivité croisée



Ceftazidime et monobactames = chaîne latérale identique



Explorations avec des tests cutanés

++

Nouvelles stratégies de prise en charge

Exploration des patients suspectés d'allergie aux pénicillines en préopératoire

- Stratégie utilisée aux Etats-Unis et au Royaume Uni
- Permet d'éliminer les diagnostics excessifs de sensibilisation à une pénicilline
- Nécessite une organisation parfaite et du personnel compétent

**Anaphylaxie
et maintenant en salle de réveil!!!!**



Cas Clinique

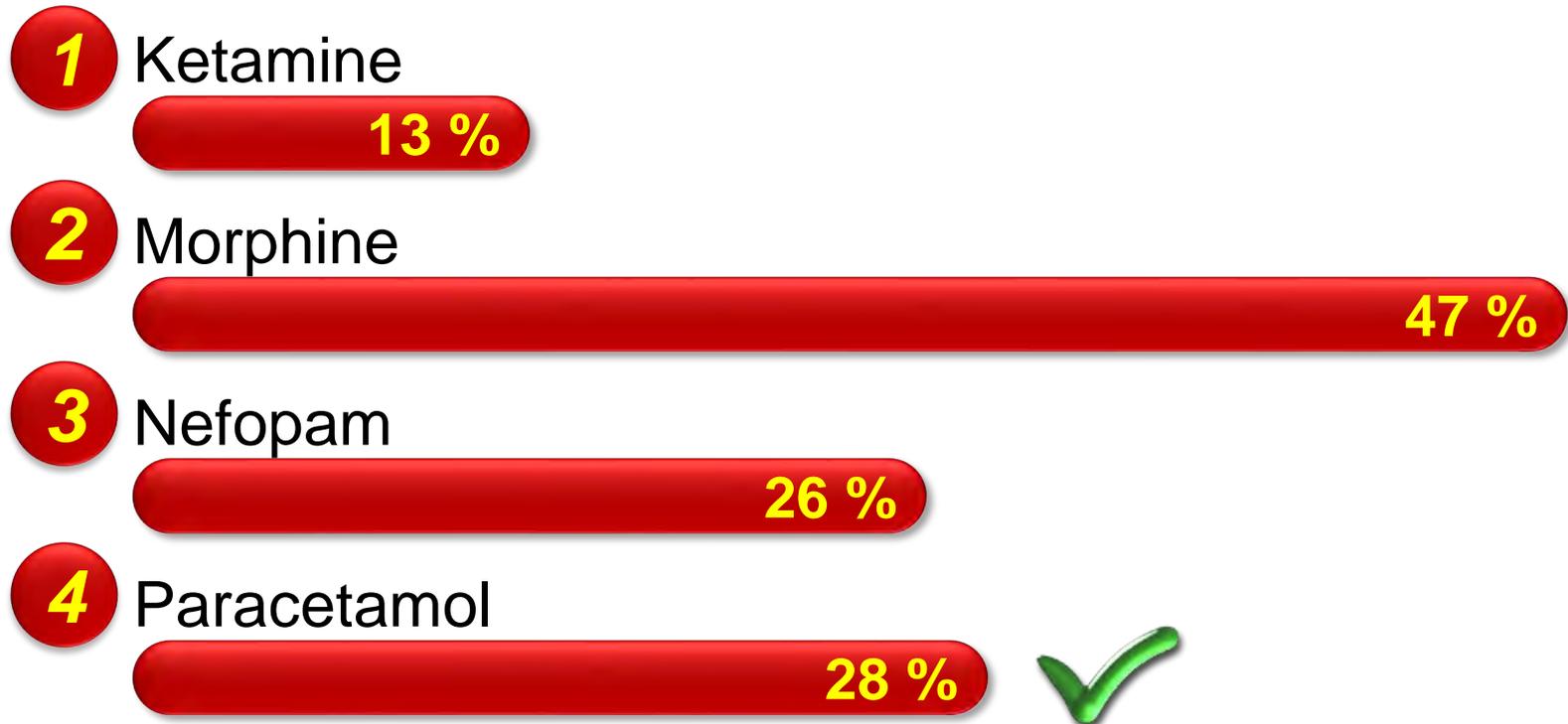
- Patiente de 72 ans, 75KG/1m70, prise en charge pour prothèse de hanche sous AG (choix de la patiente)
- ATCD :
 - HTA, hypercholestérolémie,
 - Allergie AINS (gène respiratoire)
 - Appendicectomie dans l'enfance
- Intervention RAS
- Analgésie débutée en SSPI : paracétamol 1g/6h, kétamine SE (2 μ /kg/min), nefopam 20 mg/ 6h, titration de morphine si besoin

Cas Clinique

- Patiente de 72 ans, 75KG/1m70, prise en charge pour prothèse de hanche sous AG (choix de la patiente)
 - SSPI: patiente algique, hémodynamique stable, pas de nausée, paracétamol, néfopam et kétamine en cours, titration de morphine 1^{ère} injection 3mg
 - Après 5 minutes : Agitation, sPO2 à 91, bronchospasme
- vous évoquez une réaction allergique**

Quizz 7

Selon vous quel est le produit en cause le plus probable?



Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Pharmacological sub-classes - Warner, PNAS 1999

Anti-COX2 sélectifs

- Célécoxib

Anti-COX2 préférentiels

- Nimésulide
- Méloxicam
- Etodolac
- Nabumétone

Anti-COX1 préférentiels

- Acide niflumique
 - Diclofenac
 - Ketoprofène
 - Paracétamol
 - Ibuprofène
 - Aspirine
 - Piroxicam

→ 8-10 classes chimiques

Anaphylaxie
ça ne s'arrêtera jamais



Cas Clinique

- Mme C, 68 ans, doit bénéficier de la cure d'un anévrisme abdominal en open
- ATCD :
 - HTA, Hypercholstérolémie, Tabagisme interrompu depuis 8 ans
 - Allergie pollens, **allergie retardée à l'héparine**
 - 3 grossesses
 - Cataracte bilatérale
- Traitement en cours :
 - Simvastatine
 - Aspirine
 - Rivaroxaban
- Le protocole peropératoire prévoit normalement l'injection de 50UI/kg d'héparine

Quizz 8 Que Proposez-vous d'utiliser comme anticoagulant?

(Plusieurs réponses possibles)



Héparines

- TIH
- Réaction retardées : eczema , urticaires localisés
- Réactions immédiates : uricaire IgE-médié ou anaphylaxie extrêmement rares

Héparines – Réactions Retardées

- Attitude classique pour les cliniciens et les patients : si réactions retardées cutanées à une héparine → éviction héparine IV car crainte d'un exanthème ou d'un eczéma généralisé
- Données de la littérature : **tolérance de l'héparine IV**
- **Croisement – avec fondaparinux**

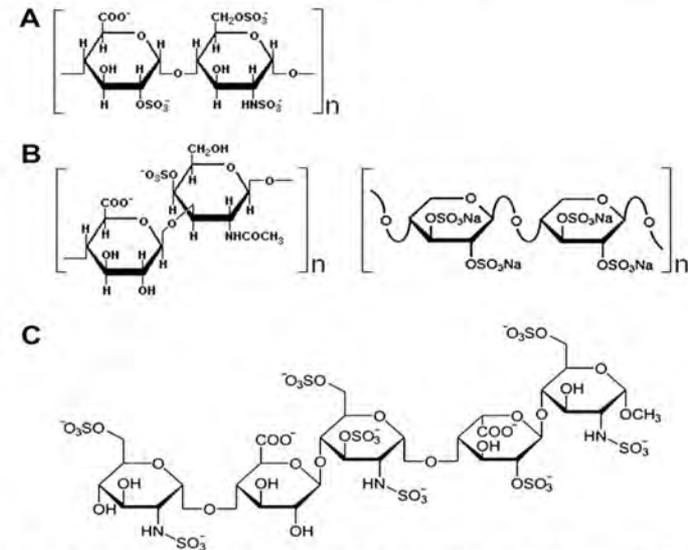


Fig. 1. Chemical structures of anionic polysaccharides. (A) Heparins consist of disaccharide (α -1,4-glycosidic-linked glucosamine and glucuronic acid) subunits that are themselves connected by a α -1,4-glycosidic linkage. Some glucuronic acid components of the polymer are sulfatized. The position of sulfate groups may vary, and a tetrasaccharide unit consists of four to six sulfate moieties. (B) Chondroitin sulfate units are shown on the left, and pentosan polysulfate units are shown on the right. (C) Pentasaccharide fondaparinux differs from heparins by its short saccharide chain selectively blocking factor Xa.

Héparines – Réactions Retardées

- Réactions croisées :
 - HNF et HBPM très fréquentes
 - HNF et fondaparinux : 50% si utilisation prolongée même si tests et challenge initialement négatif
 - Hirudine et Argatroban : croisement -

Merci pour votre attention



Merci à tout les membres du GERAP
(Groupe d'Etude des Réactions Anaphylactiques Peranesthésiques)