

# GÉRER LE RISQUE ALLERGIQUE MÉDICAMENTEUX EN ANESTHÉSIE RÉANIMATION

*A propos de Situations Courantes*

---

***Paul-Michel Mertes***

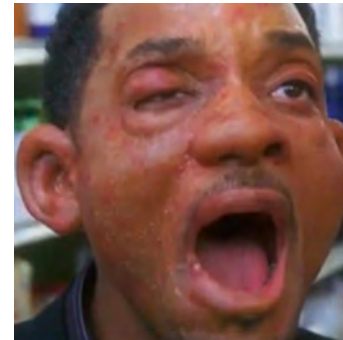
Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,  
Nouvel Hôpital Civil, EA 3072, FMTS de Strasbourg, Strasbourg, France.

**[paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr](mailto:paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr)**



# 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 ?

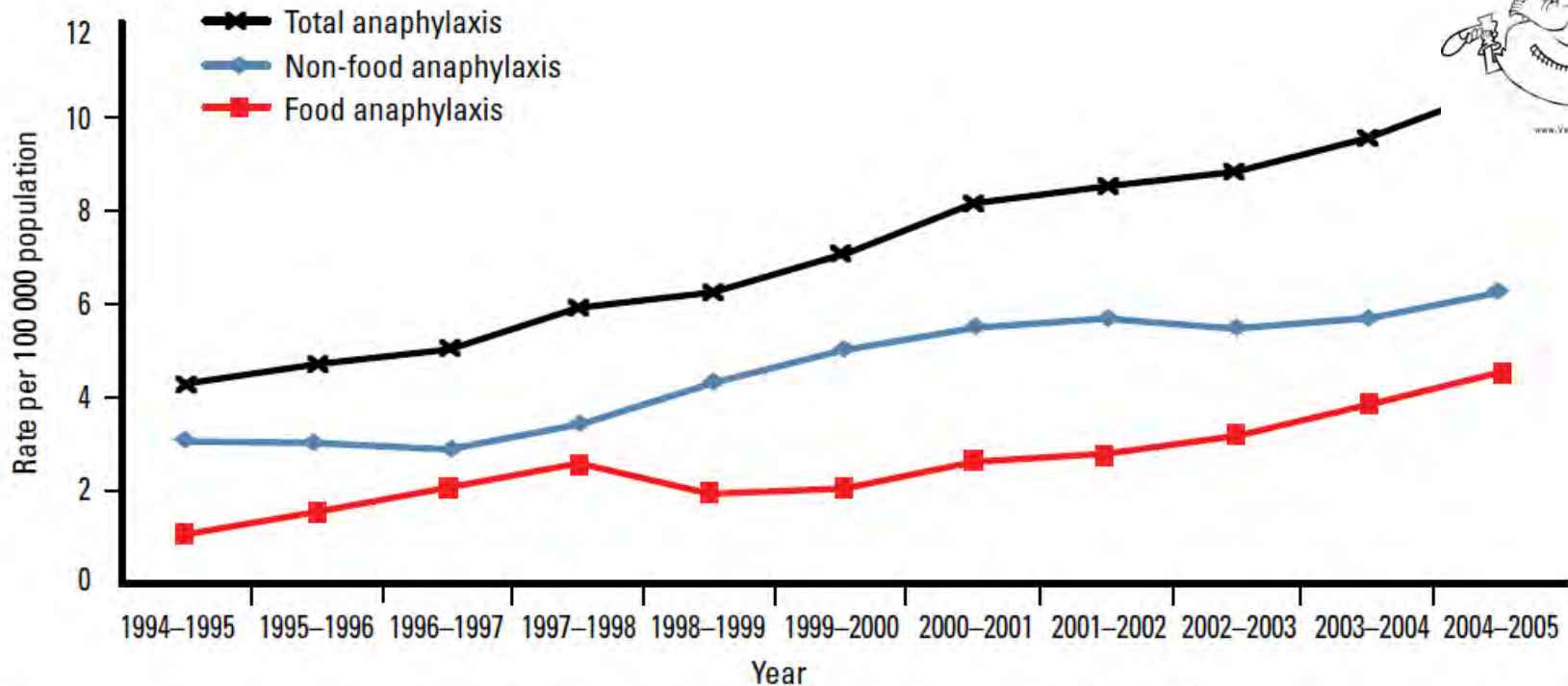


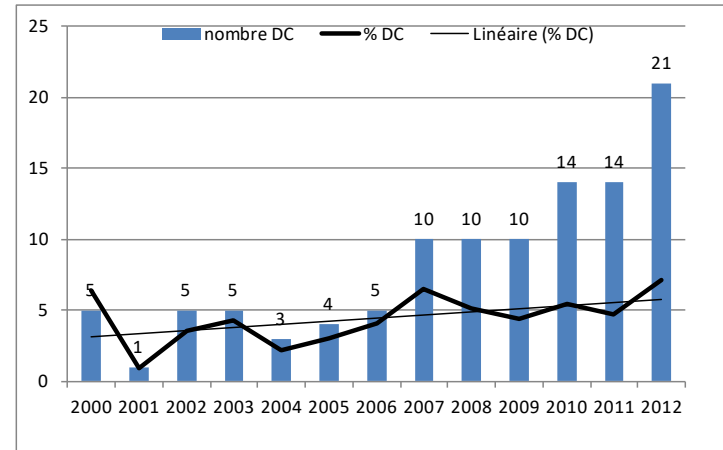
Figure 1. Time trends in anaphylaxis admissions in Australia, 1994–2005

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 <sup>-2</sup> )	27.2 [23.7–31.8]
BMI ≥30 kg m <sup>-2</sup> , 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**

++++

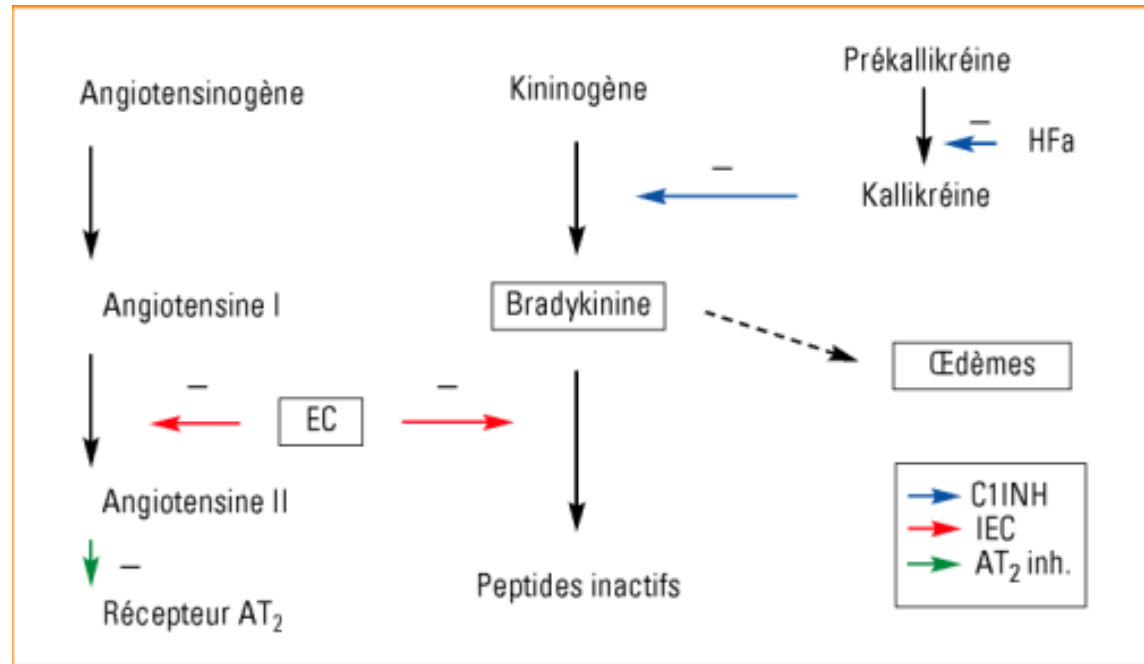


Fig. 1. Kinines, C1INH et IEC: physiopathologie.

Le signe «-» indique une inhibition; EC : enzyme de conversion; IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion; AT<sub>2</sub>: 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?

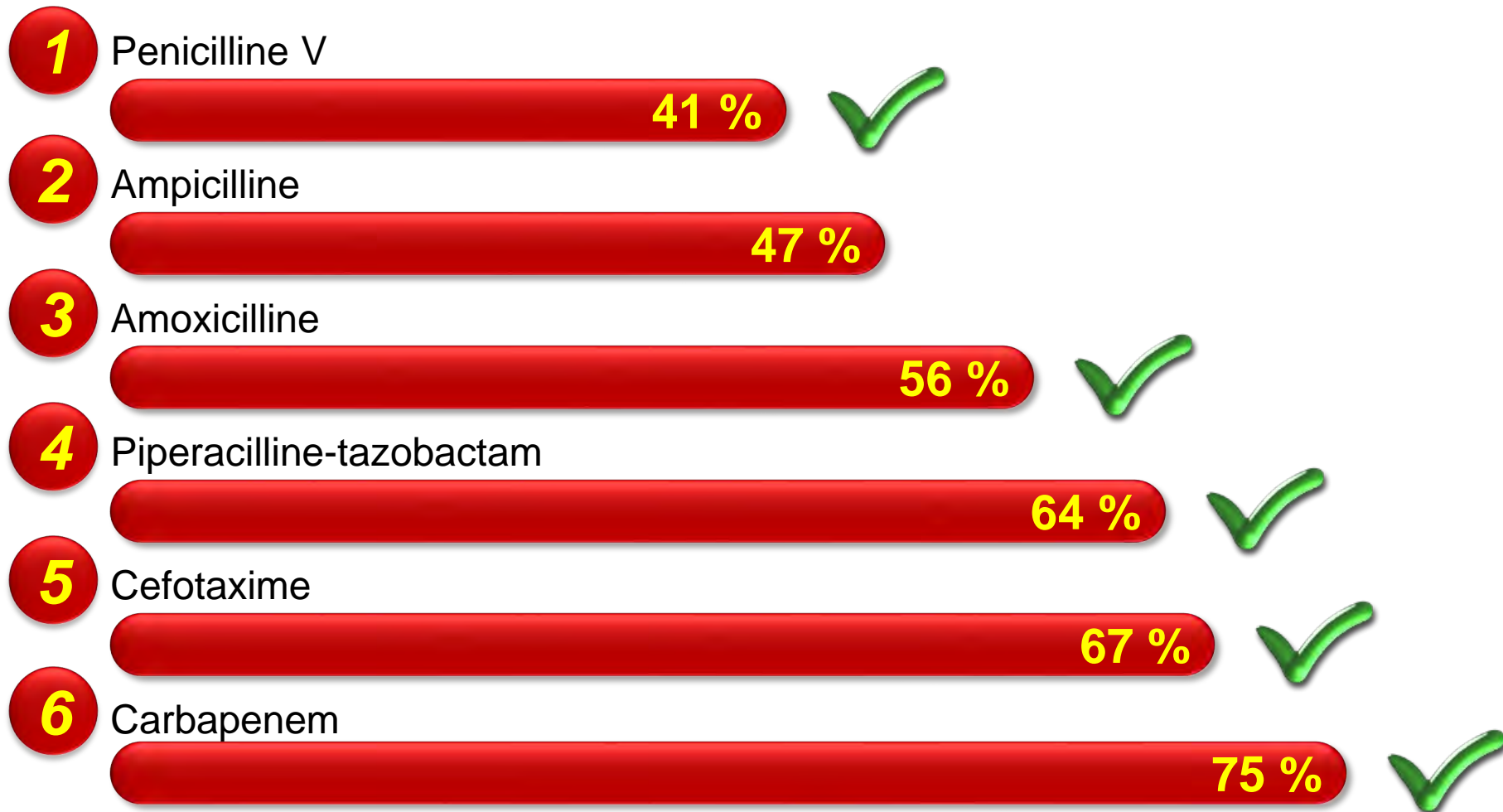
8 %

# 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 $\beta$ -lactamines utilisables sur un plan allergologique?

*(Plusieurs réponses possibles)*





# Quelles $\beta$ -lactamines en cas d'allergie?

**Basic structures**

**$\beta$ -Lactam ring**

O=C1NCCC1

**Penicillin structure**

Acyl side chain

R1-C(=O)-NH-

Thiazolidine ring

C[C@H]1SC[C@@H](C)N1

$\beta$ -Lactam ring

**Cephalosporin structure**

Acyl side chain

R1-C(=O)-NH-

Dihydrothiazine ring

C1=CC=C(S1)N2C(=O)N(C2)C(=O)O

$\beta$ -Lactam ring

**$\beta$ -Lactam structures and rates of cross-reactivity**

Penicillins  $\leftrightarrow$  Cephalosporins (<math><2\%</math>)

Penicillins  $\leftrightarrow$  Carbapenems (<math><1\%</math>)

Cephalosporins  $\leftrightarrow$  Carbapenems (<math><1\%</math>)

Monobactams: None

**Clinically relevant cross-reactivity**

**Similar side-chains penicillins (R1):**

- Penicillin VK and penicillin G

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

- Amoxicillin<sup>2</sup> and cefadroxil, cefprozil, cefatrizine
- Ampicillin<sup>2</sup> 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 $\beta$ -lactamines en cas d'allergie?

	Penicillins				1st				2nd				3rd				4th	5th	Mono	
	Nafcillin	Oxacillin	Dicloxacillin	Penicillin G / V	Fenoximpenam	Ampicillin	Amoxicillin	Cefadroxil	Cefaclor	Cefprozil	Cefuroxime	Cefepime	Ceftazidime	Ceftriaxone	Cefixime	Cefuroxime	Cefepime	Ceftazidime	Ceftazidime Avopivonil	Aztreonam
PCN	Nafcillin																			
	Oxacillin																			
	Dicloxacillin	r1																		
	Penicillin G / V				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
1st	Piperacillin				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Ampicillin				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Amoxicillin				r1'	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'	r1'
	Cefaclor				r1'	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'	r1'
	Cefuroxime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefepime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Ceftazidime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Ceftazidime Avopivonil				r1'	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'	r1'
	Cefepime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Ceftazidime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Ceftriaxone				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefixime				r1'	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'	r1'
	Cefepime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Ceftazidime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Ceftriaxone				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefixime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
3rd	Cefuroxime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefepime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Ceftazidime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Ceftriaxone				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefixime				r1'	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'	r1'
	Cefepime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Ceftazidime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Ceftriaxone				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Cefixime				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
4th	Ceftaroline fosamil				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Ceftolozane				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
5th	Ceftolozane				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
	Ceftiderolol				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'
Mono	Aztreonam				r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'	r1'

FIGURE 3. Comparison of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> structural similarities between  $\beta$ -lactam drugs. Drugs that have identical R<sub>1</sub> or R<sub>2</sub> structures are listed as R1 (red cell) or R2 (gold cell). If only the ring or branch chain moiety of the R<sub>1</sub> structure is identical, it is listed as R1' or R1'', respectively. Drugs that have similar R<sub>1</sub> or R<sub>2</sub> structures are listed as r1 or r2. If only the ring or branch chain moiety of the R<sub>1</sub> structure is similar, it is listed as r1' or r1'', respectively. Blank cells imply no R<sub>1</sub> or R<sub>2</sub> structural similarities.

# Quelles $\beta$ -lactamines en cas d'allergie?

- Stratégie basées sur l'étude de la réactivité croisée entre les  $\beta$ -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

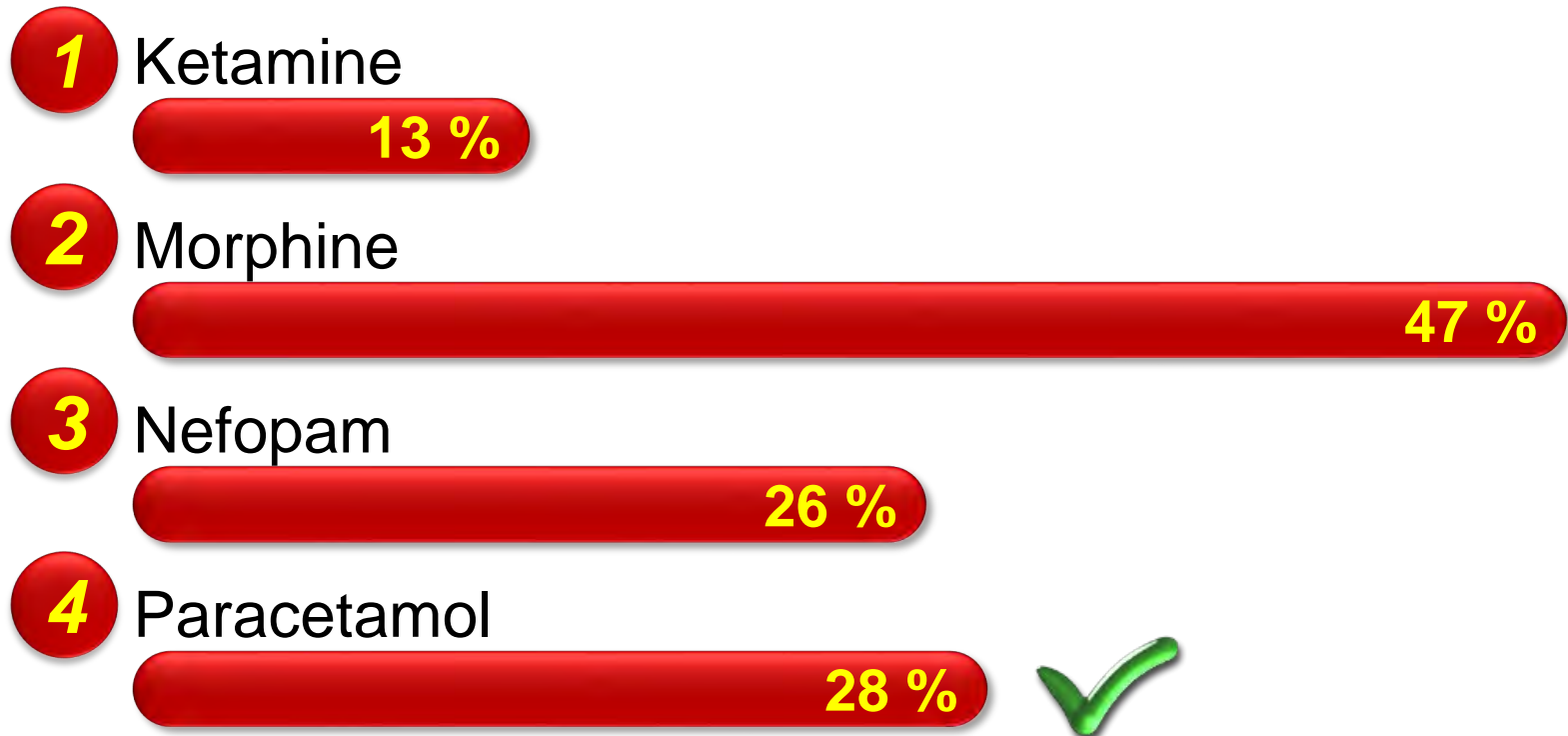
- Patiente de 72 ans, 75KG/1m70, prise en charge pour prothèse de hanche sous AG (choix de la patiente)
- ATCD :
  - HTA, hypercholestérolémie,
  - Allergie AINS (gène respiratoire)
  - Appendicectomie dans l'enfance
- Intervention RAS
- Analgésie débutée en SSPI : paracétamol 1g/6h, kétamine SE (2 $\mu$ /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<sup>ère</sup> 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**

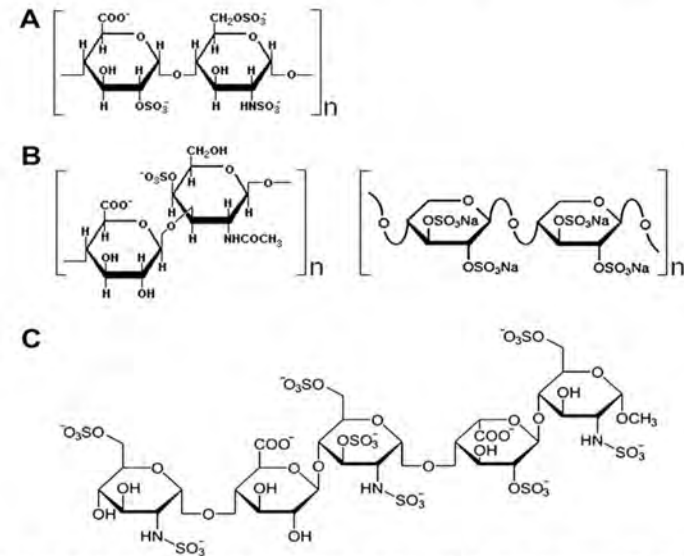


Fig. 1. Chemical structures of anionic polysaccharides. (A) Heparins consist of disaccharide ( $\alpha$ -1,4-glycosidic-linked glucosamine and glucuronic acid) subunits that are themselves connected by a  $\alpha$ -1,4-glycosidic linkage. Some glucuronic acid components of the polymer are sulfatized. 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)