



Anaphylaxie: prise en charge

CFA avril 2015

Pr P Bilbault, Dr S Kepka

Service des Urgences

Pôle Urgences, Réanimations Médicales et CAP

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

EA 3072 mitochondrie et stress

Conflits d'intérêt

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles : Novartis, AstraZeneca
- Intérêts indirects : néant

Introduction: Anaphylaxie (*anaphylaxis*)

- Réaction d'hypersensibilisation à risque vital
- Apparition brutale et rapidement extensive
- Atteignant 2 organes vitaux:
 - Arbre respiratoire:
 - Obstruction VAS (œdème pharyngo/laryngé)
 - Bronchospasme
 - Appareil circulatoire: choc anaphylactique
- Association avec atteinte cutanée, digestive, cérébrale
- Mécanisme histamine/IgE dépendant (autre possible)
- Épidémiologie:
 - Incidence: 1.5-7.9 per 100 000 pers/an en Europe,
 - Dont 0.001% de cas mortel *Panesar SS, Allergy 2013*
 - 1-3 décès par million *Monneret-Vautrin, Allergy 2005*
 - En augmentation depuis 20ans *Gibbison B, Anesthesia 2012*

Reconnaissance de l'allergie grave

Définitions Anaphylaxie

Grading of Anaphylactic/Anaphylactoid Reactions According to Severity of Clinical Symptoms

Grade	Symptoms			
	Skin	Abdomen	Respiratory tract	Cardiovascular system
I	Pruritus Flush Urticaria Angioedema			
II	Pruritus Flush Urticaria Angioedema (not mandatory)	Nausea Cramping	Rhinorrhea Hoarseness Dyspnea	Tachycardia (>20 beats/min) RR change (>20 mmHg systolic) Arrhythmia
III	Pruritus Flush Urticaria Angioedema (not mandatory)	Vomiting Defecation Diarrhea	Laryngeal edema Bronchospasm Cyanosis	Shock
IV	Pruritus Flush Urticaria Angioedema	Vomiting Defecation Diarrhea	Respiratory arrest	Cardiac arrest

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

Hugh A. Sampson, MD,^a Anne Muñoz-Furlong, BA,^b Ronna L. Campbell, MD, PhD,^c N. Franklin Adkinson, Jr, MD,^d S. Allan Bock, MD,^e Amy Branum, MSPH,^f Simon G. A. Brown, MBBS, PhD,^g Carlos A. Camargo, Jr, MD,^h Rita Cydulka, MD, MS,ⁱ Stephen J. Galli, MD,^j Jane Gidudu, MD, MPH,^k Rebecca S. Gruchalla, MD,^l Allen D. Harlor, Jr, MD,^m David L. Hepner, MD,ⁿ Lawrence M. Lewis, MD,^o Phillip L. Lieberman, MD,^p Dean D. Metcalfe, MD,^q Robert O'Connor, MD,^r Antonella Muraro, MD, PhD,^s Amanda Rudman, BA,^a Cara Schmitt, MS,^b Debra Scherrer, BA,^b F. Estelle R. Simons, MD,^t Stephen Thomas, MD, MPH,^u Joseph P. Wood, MD,^v and Wyatt W. Decker, MD^c
New York, NY, Fairfax, Va, Rochester, Minn, Baltimore, Hyattsville, and Bethesda, Md, Boulder and Denver, Colo, Fremantle, Australia, Boston, Mass, Cleveland, Ohio, Stanford, Calif, Lilburn, Ga, Dallas, Tex, Eugene, Ore, St Louis, Mo, Cordova, Tenn, Padua, Italy, Winnipeg, Manitoba, Canada, and Scottsdale, Ariz

universal agreement on the definition of *anaphylaxis* for diagnosis. In July 2005, the National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network convened a second meeting on anaphylaxis, which included representatives from 16 different

identify cases of anaphylaxis with high precision, further review the evidence on the most appropriate management of anaphylaxis, and outline the research needs in this area. (J Allergy Clin Immunol 2006;117:391-7.)

Ring J, Meβmer K. *Lancet* 1977;i:466-8

Sampson HA, *JACI* 2006

POSITION PAPER

Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology

A. Muraro^{1,*}, G. Roberts^{2,3,4,*}, M. Worm^{5,*}, M. B. Bilò⁶, K. Brockow⁷, M. Fernández Rivas⁸,
A. F. Santos^{9,10,11}, Z. Q. Zolkipli^{2,3,4}, A. Bellou¹², K. Beyer¹³, C. Bindslev-Jensen¹⁴, V. Cardona¹⁵,
A. T. Clark¹⁶, P. Demoly¹⁷, A. E. J. Dubois^{18,19}, A. DunnGalvin²⁰, P. Eigenmann²¹, S. Halken²²,
L. Harada²³, G. Lack^{9,10}, M. Jutel²⁴, B. Niggemann²⁵, F. Ruëff²⁶, F. Timmermans²⁷,
B. J. Vlieg-Boerstra²⁸, T. Werfel²⁹, S. Dhimi³⁰, S. Panesar³⁰, C. A. Akdis³¹ & A. Sheikh³² on behalf
of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group

Box 4: Clinical criteria for diagnosing anaphylaxis

Anaphylaxis is highly likely when any one of the following three criteria is fulfilled:

1. Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g., generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips–tongue–uvula AND AT LEAST ONE OF THE FOLLOWING
 - a. Respiratory compromise (e.g., dyspnea, wheeze–bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia)
 - b. Reduced BP or associated symptoms of end-organ dysfunction (e.g., hypotonia [collapse], syncope, incontinence)

2. Two or more of the following that occur rapidly after exposure to a likely allergen for that patient (minutes to several hours):
 - a. Involvement of the skin–mucosal tissue (e.g., generalized hives, itch–flush, swollen lips–tongue–uvula)
 - b. Respiratory compromise (e.g., dyspnea, wheeze–bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia)
 - c. Reduced BP or associated symptoms (e.g., hypotonia [collapse], syncope, incontinence)
 - d. Persistent gastrointestinal symptoms (e.g., crampy abdominal pain, vomiting)

3. Reduced BP after exposure to known allergen for that patient (minutes to several hours):
 - a. Infants and children: low systolic BP (age specific) or >30% decrease in systolic BP*
 - b. Adults: systolic BP of <90 mmHg or >30% decrease from that person's baseline

Rq: le diagnostic est exclusivement clinique

Anaphylaxis is highly likely when any one of the following three criteria is fulfilled:

1 Sudden onset of an illness (minutes to several hours), with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g. generalized hives, itching or flushing, swollen lips-tongue-uvula)



AND AT LEAST ONE OF THE FOLLOWING:



Sudden respiratory symptoms and signs (e.g. shortness of breath, wheeze, cough, stridor, hypoxemia)



Sudden reduced BP or symptoms of end-organ dysfunction (e.g. hypotonia [collapse], incontinence)

OR 2 Two or more of the following that occur suddenly after exposure to a *likely allergen or other trigger** for that patient (minutes to several hours):



Sudden skin or mucosal symptoms and signs (e.g. generalized hives, itch-flush, swollen lips-tongue-uvula)



Sudden respiratory symptoms and signs (e.g. shortness of breath, wheeze, cough, stridor, hypoxemia)



Sudden reduced BP or symptoms of end-organ dysfunction (e.g. hypotonia [collapse], incontinence)



Sudden gastrointestinal symptoms (e.g. crampy abdominal pain, vomiting)

OR 3 Reduced blood pressure (BP) after exposure to a *known allergen*** for that patient (minutes to several hours):



Infants and children: low systolic BP (age-specific) or greater than 30% decrease in systolic BP***



Adults: systolic BP of less than 90 mm Hg or greater than 30% decrease from that person's baseline

WAO
anaphylaxis
guidelines,
Simons R,
JACI 2011

Application des guidelines

- Amélioration identification anaphylaxie

Harduar-Morano L, JACI 2010

- Application dans un service d'Urgence

- Sensibilité: 96.7%

- Spécificité: 82.4%

Campbell RL, JACI 2012

- Mais dans le «*real world*»:

- Étude en ligne, 207 Urgences (26 Etats US)

- 16.3% protocole écrit basé sur guidelines WAO 2011

Russell WS, World J Emerg Med 2013

Manifestations cliniques

- Délai de survenue (selon l'origine de l'allergie):
 - De qq min à 2h, moyenne 30min *de Silva IL, JACI 2012*
- Survenue des décès:
 - De 5 à 30min *Pumphrey RSH, Clin Exp Allergy 2000*
- Fréquence des différentes manifestations:
 - Cutanées: 84%
 - Cardio-vasculaires: 72% (plus chez adulte)
 - Respiratoires: 68% (plus chez l'enfant)
 - Digestive: 40% *Worm M, Allergy 2012*

Management en urgence

Traitement: moyens *première ligne*

- Adrénaline
 - Voie: **IM**:
 - 0.01mg/kg max 0.5mg (adulte)
 - Seringue auto-injectable:
 - Poids entre 7.5 – 25kg: 0.15mg; >25kg: 0.30mg *EAACI, Allergy 2014*
 - Possibilité réinjections: entre 5 et 15min
 - Voie IV (*ou voie Intra Osseuse*): **titration**
 - 1mg dilué dans 10mL de ϕ : injection 1cc(0,1mg) /1-2min
 - En continu (en SE)
 - Uniquement après injections répétées IM
 - En milieu spécialisé (réanimation)
- Appel au centre 15 (SAMU) ou Réanimation

Traitement: moyens *seconde ligne*

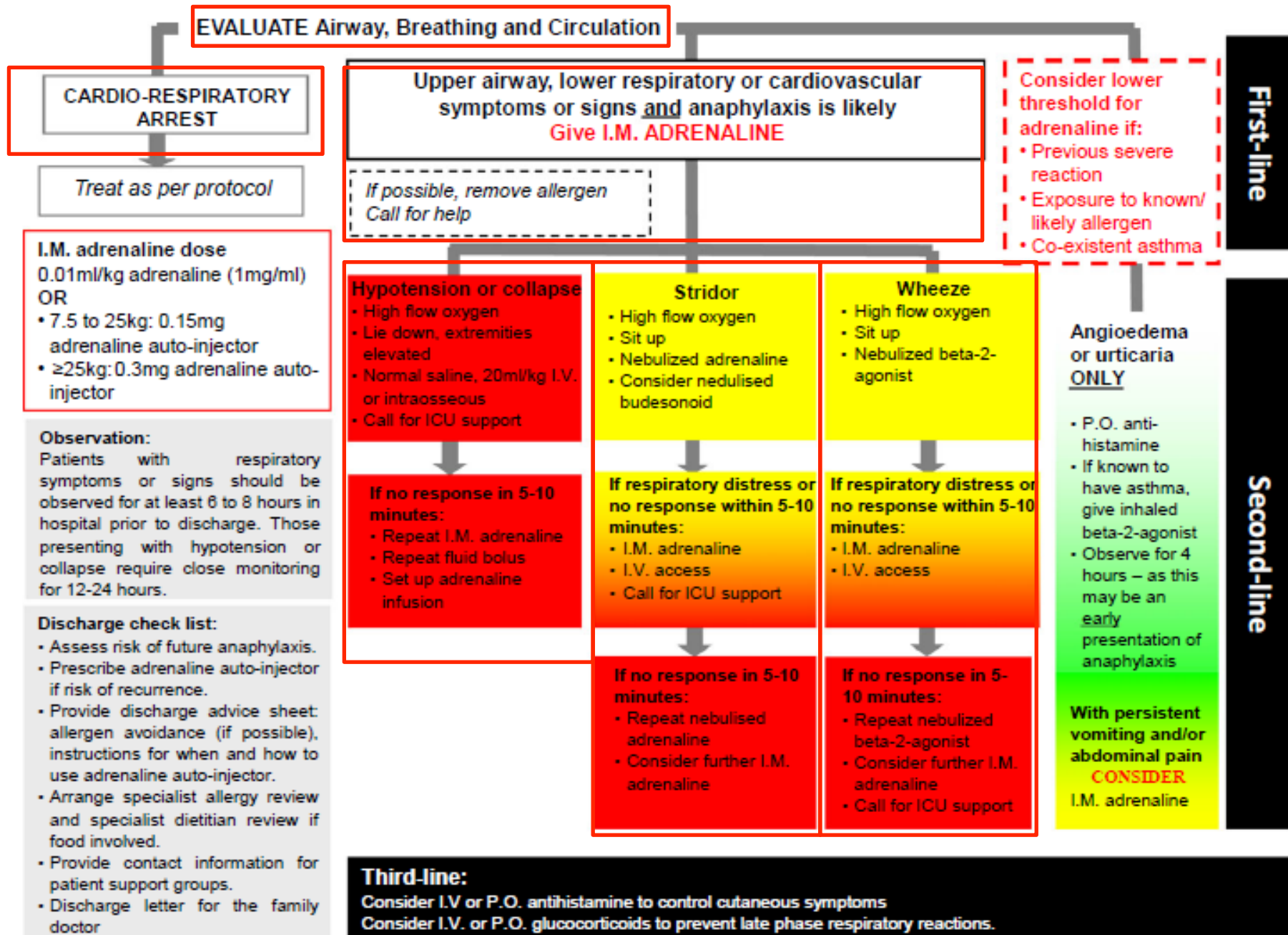
- Position du patient
 - Atteinte respiratoire: assis
 - Atteinte autre: allongé et jambes surélevées (collapsus, choc)
(sur 38 décès, 10 changements de position *Pumphrey RSH, JACI 2003*)
- Oxygène: à haut débit (12-15L/min) masque facial
- Remplissage vasculaire: Serum physiologique 20mL/kg
 - *Brown SG, Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005; European Resuscitation Council, Resuscitation 2000*
 - *Remplissage, associé à ADR, réduit de 40% le temps de restauration à une hémodynamique nale, vs ADR seule* *Tajima K, Anaenesth Intensive Care 2013*
- Aérosolothérapie:
 - β 2 agoniste : asthme
 - salbu/terbu 1amp5mg qsp 4-6cc/ O₂ 6-8L /15-20min (x3 en 1hr)
 - Adrénaline: stridor laryngé
 - 1mg qsp 4-6cc/ O₂ 6-8L /15-20min

Traitement: moyens *troisième ligne*

- Glucocorticoides (grade D)
 - 1mg/kg de prednisolone IV (ou *PO*)
 - Budesonide en aérosol
 - Rôle:
 - Prévenir la réaction biphasique?
 - Prévenir récurrence (<7j): non *Grunau BE, Ann Emerg Med 2015*
- Anti-histaminiques (grade D)
 - Anti H1 et/ou anti H2
 - Manque d'évidence *Sheik A, Cochrane Datadase Syst Rev 2007*
 - Voire aggravent le choc *Ellis BC, Emerg Med Australas 2013*

Traitement: algorithme

Murano SS et al, Allergy 2014





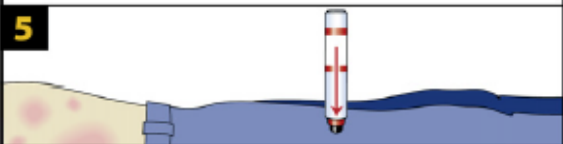



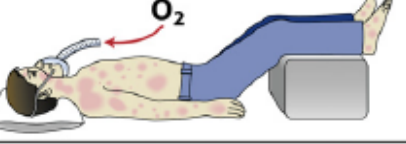

Third-line:

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

1	Have a written emergency protocol for recognition and treatment of anaphylaxis and rehearse it regularly.
2	Remove exposure to the trigger if possible, eg, discontinue an intravenous diagnostic or therapeutic agent that seems to be triggering symptoms.
3	 <p>Assess the patient's circulation, airway, breathing, mental status, skin, and body weight (mass).</p>
Promptly and simultaneously, perform steps 4, 5 and 6.	
4	 <p>Call for help: resuscitation team (hospital) or emergency medical services (community) if available.</p>
5	 <p>Inject epinephrine (adrenaline) intramuscularly in the mid-anterolateral aspect of the thigh, 0.01 mg/kg of a 1:1,000 (1 mg/mL) solution, maximum of 0.5 mg (adult) or 0.3 mg (child); record the time of the dose and repeat it in 5-15 minutes, if needed. Most patients respond to 1 or 2 doses.</p>
6	 <p>Place patient on the back or in a position of comfort if there is respiratory distress and/or vomiting; elevate the lower extremities; fatality can occur within seconds if patient stands or sits suddenly.</p>
7	 <p>When indicated, give high-flow supplemental oxygen (6-8 L/minute), by face mask or oropharyngeal airway.</p>
8	 <p>Establish intravenous access using needles or catheters with wide-bore cannulae (14 - 16 gauge). When indicated, give 1-2 litres of 0.9% (isotonic) saline rapidly (e.g. 5-10 mL/kg in the first 5-10 minutes to an adult; 10 mL/kg to a child).</p>
9	 <p>When indicated at any time, perform cardiopulmonary resuscitation with continuous chest compressions.</p>
In addition,	
10	 <p>At frequent, regular intervals, monitor patient's blood pressure, cardiac rate and function, respiratory status, and oxygenation (monitor continuously, if possible).</p>

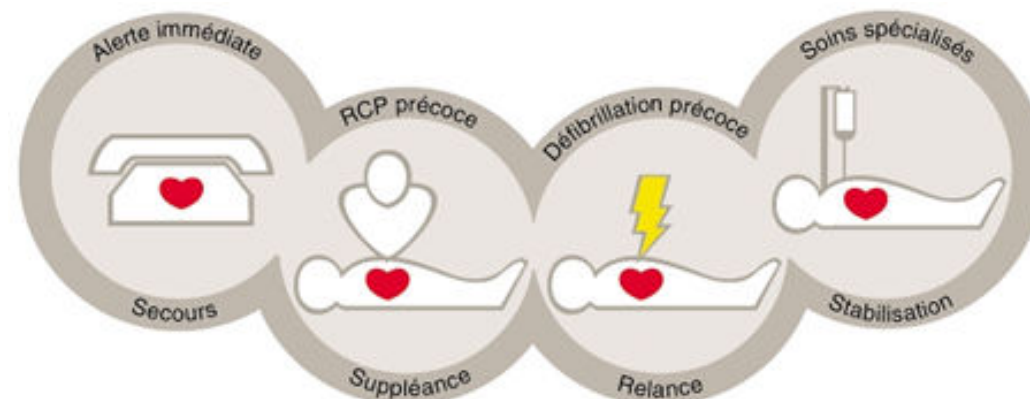
Surveillance et sortie

- Surveillance clinique visuelle permanente
 - Conscience, respiration, TA
- Transfert en unité de soins aigus (SAUV, réa...)
- Atteinte respiratoire: 6-8h
- Atteinte circulatoire (avec adr): 12-24h
- Sortie:
 - Consignes d'éviction
 - Rdv Allergologue
 - Seringue auto-injectable ADR? (grade D)
mais préconisé par HAS nov2013

Arrêt Cardio-Respiratoire

1. Reconnaître:
 1. Personne inconsciente
 2. Et qui ne respire plus
2. Appel SAMU 15 (n° européen 115)
3. Massage Cardiaque Externe (rythme 100/min) jusqu'à ...
4. ...pose d'un défibrillateur

European Resuscitation Council Guidelines, Resuscitation 2010



Adrénaline: commentaires (I)

- Médicament de choix dans anaphylaxie, car:
 - Effet α_1
 - vasoconstricteur (A et V) et diminue la perméabilité capillaire: reverse atteinte périphérique du choc , en particulier \uparrow la PAd (\uparrow pression de perfusion coronaire et cérébrale)
 - Effet β
 - β_1 : inotrope+: réverse atteinte myocardique directe Histamine
 - β_2 : bronchodilatation: réverse le bronchospasme et la libération de médiateurs endobronchiques
- Pas de contre-indication dans cette indication même si ATCD cardiaque ou patient agé
- Tout retard ADR: surmortalité *Sampson HA Pediatrics 2003*
- Reste encore sous-employé *Chung T, Resuscitation 2014*

Adrénaline: commentaires (II)

- Voie d'administration
 - Voie IV: voie encore recommandée
 - Regnier MA, Conférences d'Actualisation SFAR 2009,*
 - Belou A Mises au Point SFMU 2013*
 - car action immédiate avec un pic de [] <1min
 - S'affranchi des problèmes de biodisponibilité liés à la taille de l'aiguille IM, épaisseur de la graisse, la masse musculaire en bas débit circulatoire (lié au choc)

Adrénaline: commentaires (III)

- Maintenant voie IM (cuisse, face latérale)
 - Pas de recherche de veine, gain de temps
 - Auto-administrable ou par des tiers
 - Cependant délai d'action:
 - pic de [] à 8-10min
 - Qui correspond au pic de remontée de la TAs-d
 - Mais études (enfant) sujet allergique et non en choc

Simons FE, JACI 1998

- Et la voie SC?
 - A bannir: délai de résorption >30min

Adrénaline: commentaires (IV)

- Effets indésirables, passagers:
 - Paleur, anxiété, tremblements, céphalée
- Effets adverses (surdosage):
 - Tr rythme: TV voire FV
 - Poussée HTA avec OAP
 - Ischémie coronaire mais l'anaphylaxie *per se peut* entrainer d'authentique dl angineuse avec ECG ST+ à coronarographie normale :
 - « angor allergique » ou
 - syndrome de Kounis

Adrénaline: commentaires (V)

- Effets adverses (surdosage): suite
 - Défaillance aiguë du VG: syndrome de Tako-Tsubo
« overdose » de catécholamine endogène avec remodelage réversible (ballonisation) du VG (mais mortalité élevée)

Winogradow J, Int J Cardiol 2011

- Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible
 - Vasoconstriction segmentaire artérielle cérébrale (post), réversible en 3mois
 - Diag ≠: Hie méningée, dissection, thrombophlébite, AVC...

Ducros A, Lancet Neurol 2012

Réaction biphase

- Réaction fréquente ? Variable selon les études
 - De 1 à 23% chez adulte, (6-11% chez enfant)
Revue in Confino-Cohen R, Ann Allergy Asthma Immunol 2010
- Problème de définition *Rohacek M, Allergy 2014*
 - Réapparition de symptôme (qq il soit) après la résolution de la réaction initiale, eg, apparition urticaire
 - Ou apparition secondaire d'anaphylaxie alors que la réaction primaire n'avait pas de gravité
 - Pas de consensus (sauf si re-contact avec allergène source)
- Problème de délai de réapparition:
 - Varie de 1h à 143h *Grunau BE, Ann Emerg Med 2013*
- Argument expérimental (résistance/réactance rat):
 - Bronchospasme: rapide bronchoconstriction suivi d'un œdème interstitiel *Barthel G, Respir Physiol Neurobiol 2013*

Conclusion

- Anaphylaxie est une situation, peu fréquente, mais rapidement menaçante
- Importance de sa reconnaissance clinique
- Management actuellement codifié:
 - Adrénaline (IM) en 1^{er} (semble sous-employé)
(même si la voie IV est plus rapide d'action)
 - Ne pas oublier les agents de *seconde ligne*
(surélévation des jambes, serum physiologique)