



**HAL**  
open science

# Anaphylaxie à la céfazoline et aux curares en péri-opératoire : étude comparative du profil clinique et biologique

Havana Micholet-Scandolo

► **To cite this version:**

Havana Micholet-Scandolo. Anaphylaxie à la céfazoline et aux curares en péri-opératoire : étude comparative du profil clinique et biologique. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04792626

**HAL Id: dumas-04792626**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04792626v1>**

Submitted on 20 Nov 2024

**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.

# THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le 18 Octobre 2024 par

**Havana MICHOLET--SCANDOLO**

Née le 11/01/1997 à Montmorency

**Anaphylaxie à la céfazoline et aux curares  
en péri-opératoire :  
étude comparative du profil clinique et biologique**

Président du jury : Monsieur le Professeur Vincent COMPERE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Sébastien FRANCHINA

Membres du jury : Monsieur le Professeur Thomas CLAVIER

Monsieur le Docteur Benjamin POPOFF

**ANNÉE UNIVERSITAIRE 2023 - 2024**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

**DOYEN :**

**Professeur Benoît VEBER**

**ASSESEURS :**

**Professeur Loïc FAVENNEC**

**Professeur Agnès LIARD**

**Professeur Guillaume SAVOYE**

## I - MÉDECINE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Thomas <b>CLAVIER</b>	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian <b>CLATOT</b>	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Sophie <b>DENEUVE</b>	HCN	ORL
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie

Mr Fabien <b>DOGUET</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian <b>GUISIER</b>	HCN	Pneumologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Vivien <b>HEBERT</b>	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie

M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mr Mourad <b>OULD SLIMANE</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Frédéric <b>ROCA</b>	HCN	Médecine Gériatrique
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien <b>THUREAU</b>	CB	Radiothérapie
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HCN	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mr Kévin <b>ALEXANDRE</b>	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Damien <b>COSTA</b>	HCN	Parasitologie
Mme Ivana <b>DABAJ</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Charlotte <b>DESPREZ</b>	HCN	Physiologie
Mr Pierre <b>DECAZES</b>	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime <b>FONTANILLES</b>	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney <b>GILARD</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Maud <b>ROTHARMEL</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mme Mélanie <b>ROUSSEL</b>	HCN	Médecine d'Urgences
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Noémie <b>MARIE</b>	UFR	Communication
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais
Mme Cécile <b>POTTIER-LE GUELLEC</b>	UFR	Anglais

## II – PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta <b>AL ZALLOUHA</b>	Toxicologie
Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Paul <b>BILLOIR</b> (MCU-PH)	Hématologie Biologique
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b> (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mr Romain <b>COPPEE</b>	Bio-Informatique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie



Mme Sandrine <b>DAHOT</b> (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Thomas <b>DUFLOT</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mr Henri <b>GONDÉ</b> (MCU-PH)	Pharmacie
Mme Nejla <b>EL GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Virologie
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Biologie Cellulaire
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin <b>PLATEL</b>	Pharmacologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie officinale
M. Charles <b>CALTOT</b>	DEUST Pharmacie
Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Christine <b>HAIMET-LEROY</b>	DEUST Pharmacie
Mme Lucile <b>LOUIN</b>	DEUST Officine
Mme Stéphanie <b>LAMOUREUX</b>	DEUST Pharmacie
M. Damien <b>SALAUZE</b>	Pharmacie industrielle

### **PAU-PH**

M. Pierre <b>BOHN</b>	Radiopharmacie
M. Mikaël <b>DAOUPHARS</b>	Pharmacie

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

## ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric <b>BARAT</b>	Pharmacie
Mme Marine <b>CAVELIER</b>	Pharmacie
M. Guillaume <b>FEUGRAY</b>	Biochimie Générale
M. Romain <b>LEGUILLON</b>	Pharmacie

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – ODONTOLOGIE

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

#### MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**

## IV – MEDECINE GENERALE

### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG)                      UFR    Médecine générale

### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET**                                      UFR    Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**                                UFR    Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**                              UFR    Médecine Générale

Mme Lucille **PELLERIN**                                UFR    Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN**                                    UFR    Médecine générale

### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Blandine **BILLET**                                 UFR    Médecine Générale

Mr Julien **BOUDIER**                                    UFR    Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON**                              UFR    Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**                            UFR    Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE**                      UFR    Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU**                                    UFR    Médecine Générale

Mme Charlotte **SIEFRIDT**                              UFR    Médecine Générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan <b>BRETON</b> (med)	Nutrition
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Loïc <b>MARTIN</b>	Sciences Rééducation et Réadaptation
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### PAU

Mme Léopoldine <b>DEHEINZELIN</b>	Orthophonie
Mme Séverine <b>ROBERT</b>	Orthophonie

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*SJ - Saint Julien Ro*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## Serment d'Hippocrate

« Au 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 seront 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. »

## Remerciements

À Monsieur le Professeur Vincent Compère, merci d'avoir accepté de présider ce jury. Votre expertise et vos conseils m'ont accompagnée tout au long de mon internat et ont sans aucun doute contribué à mon épanouissement au sein du département. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Sébastien Franchina, merci de m'avoir accordé ta confiance en me proposant ce sujet. Travailler sous ta direction a été un plaisir, tout comme l'anesthésie à tes cotés au bloc opératoire. J'espère que ce manuscrit témoigne de la qualité de ton encadrement et de ton enseignement.

Ton calme, ta bienveillance et ta sagacité m'impressionnent et m'inspirent.

À Monsieur le Professeur Thomas Clavier, ta présence dans ce jury est un honneur. Merci pour ton implication dans la formation des internes, pour ton accueil dans le service de réanimation chirurgicale, pour ta disponibilité et ton accessibilité.

Je souhaite que ce travail soit à la hauteur de tes attentes.

À Monsieur le Docteur Benjamin Popoff, c'est une fierté de te compter parmi les membres de ce jury. De l'AJAR à la réanimation chirurgicale, j'apprécie chaque moment partagé avec toi. Je reste admirative devant l'étendue de tes connaissances, merci du temps que tu consacres à les transmettre.

À Monsieur le Docteur Julien Kallout, brillant statisticien. Ton pragmatisme, ton optimisme, ta bonne humeur et ton incroyable chevelure font de toi un excellent médecin et un ami précieux. Sans toi ce travail n'existerait pas, merci infiniment.

À Madame Sandrine Rofine, qui a patiemment sorti et ressorti tous les dossiers dont j'avais besoin pour mon recueil de données, qui s'est battue avec les archives et les multiples secrétariats pour récupérer les feuilles d'anesthésie égarées, avec le sourire et beaucoup d'humour. Un grand merci.



Tiaréva, ma star, mon tiboutchou, ma petite sœur chérie. Tu m'émerveilles sans cesse par ta détermination et ton intelligence. J'ai hâte que tu sois la meilleure vétérinaire de France et qu'on aille monter nos chevaux ensemble après nos journées de travail.

*« Les apparences sont parfois trompeuses à Saga Hapi »*

Spirituel, mon petit poney de soleil qui m'a suivie en Normandie alors qu'il est frileux, qu'il n'aime pas la pluie et qu'il a peur des vaches. Si je me lève le matin c'est pour pouvoir continuer à payer tes carottes.

Maman, qui m'a appris que choisir c'est renoncer, et Papa, qui dit que la peur n'évite pas le danger. Vous êtes des parents parfaits et des médecins géniaux. Merci pour votre soutien indéfectible, des terrains de concours à 6 heures du matin le dimanche aux révisions de PACES jusque tard dans la nuit.

Mamie et Papy de Groslay, qui me surveillent même maintenant que je suis loin, qui devinent toujours quand ça va bien et moins bien, qui me battent au Rumikub depuis 27 ans, qui me font rire et sourire chaque fois. Je vous aime fort.

Papy de Dordogne, plus grand pétrolier du monde, mauvais perdant aux dominos, incroyable grand-père, et Mamie de Soisy, première Micholet à avoir mis un pied à Lariboisière, dont les anecdotes me manquent. Je pense à vous souvent, j'espère que vous êtes fiers.

Ma marraine et mon parrain, que je vois trop peu. Votre gentillesse et votre affection ont indéniablement façonné la personne (et le médecin) que je deviens. Je chéris tous les souvenirs que j'ai avec vous.

Le crew : Andréa, Valentin, Quentin et Audrey... Merci de vous être toujours intéressé à ce que je faisais pendant ces 5798709 années d'étude.

Les Moires, Sara et Charlotte, vous êtes un refuge, la sérénité, le chaos, la raison et l'aventure. Vous côtoyer me fait grandir en tant qu'amie, en tant que femme, en tant que citoyenne. J'espère que vous m'accepterez à vos cotés pour toujours.

Vincent, ce quatuor de menaces pour la société ne serait pas complet sans toi, je bénis le jour où tu t'es forcé à parler à Sara.

Aux Faluchards de Bichat, à qui j'ai prêté mes premiers serments.

Bazyr, désigné meilleur copain, merci de m'avoir appris qu'on a le droit de se tromper mais qu'on ne peut pas réussir sans essayer, d'avoir toujours su rétablir la paix dans mon esprit et canaliser mon trop plein de pensées. D'avoir été un grand frère quand il le fallait.

Alice, pour nos parties de Plaza City et nos duos sur Céline Dion, pour tous les fous rires et les moments d'émotion qu'on a partagé. Je sais qu'avec toi je peux m'autoriser à être sensible.

Flo (la force tranquille, chasseur de Parnasse, ami avec un prénom en « F ») et JE (la blatte, l'alligator, la terrasse chauffée, l'inventeur du DJ set en Nissan Micra et de la Boiler Room sur table de camping).

Le Bureau des Légendes d'Ebisol, Charles, nobody expects the Olympus Inquisition, Thomas dit Séraphin, petit pédestre car nous sommes jeunes et nous allons à pied, Myriam qui a tant bien que mal supervisé notre bande d'ingérables.

Et l'inimitable Jojo, sosie officiel de Daniel Craig.

Le CHU de Lourmel : Xav, Alex, Thomas, Hélène, Marine et Illies, pour les longues journées de révision et les repas de Noël arrosés.

Cette improbable Promo de l'Apocalypse que l'internat a mis sur mon chemin.

La Confrérie du Gin Tonic : Aurore, Laure, Léa et Orane. Je suis chanceuse partager mon internat avec des femmes aussi brillantes que vous.

Les 2BeTaz : Simon mon prof de Brésilien pas très bon en blagues de nains, Théo qui me supporte depuis les chèvres du Jazzy et Stanislas III dit le GB

Qnout dont l'humour affûté cache une sensibilité précieuse, Maxou et son tee shirt Gedimat, Dadou pour ses recommandations en antihistaminiques.

Fab ma Diva du Dancing, et Marlou que je serais toujours prête à remplacer en cas de garde difficile : les stages sont moins drôles sans vous.

À Isabelle, Louise, Matthieu et Louis : on n'est jamais aussi bien qu'avec une flûte de champagne sous le soleil de Reims.

Les co-internes : Tiffany, Marine, Daphné, Clément, Jordan, Alice, Teddy, Tiphaine, Estelle, Bastou, Charlie, Carmé, Anne C.

Adrien, dont l'hospitalité a grandement adouci mes premiers mois Rouennais.

Aux coloc de la rue de la Rep, Camille (after ?) et Nico (merci pour les travaux).

Aux équipes et aux seniors qui m'ont accueillie et supervisée tout au long de mes stages. Merci pour votre pédagogie, votre patience, votre professionnalisme même quand je hausse un peu trop les sourcils.

Aux rediffusions d'Hercule Poirot sur TMC, à la cétirizine, au docteur Caillot qui aurait peut être souri en voyant mon sujet de thèse.

À Julien, pour ce bonheur indicible quand je croise ton regard dans une assemblée.  
Pour cette inestimable capacité à rendre chaque instant plus drôle, plus beau, plus joyeux.  
Pour ce sentiment rassurant d'être à ma place quand je suis à tes cotés.  
Pour m'avoir fait aimer la pluie qui ne mouille pas et la crème fraîche avec la tarte tatin.  
Heureusement qu'on ne meurt pas d'amour.

## Introduction

L'hypersensibilité allergique constitue un véritable défi pour les praticiens en anesthésie réanimation. Il s'agit d'une réponse immunologique imprévisible à une molécule identifiée comme étrangère à l'organisme. Elle peut avoir des conséquences graves, allant de simples manifestations cutanées à des réactions anaphylactiques potentiellement mortelles.

Les réactions d'hypersensibilité sont réparties en 4 types par la classification de Gell et Coombs en fonction des mécanismes impliqués (1). L'hypersensibilité immédiate, allergique ou non, d'installation rapide (généralement moins d'une heure), correspond au type 1.

Type	Méiateur	Clinique
I	IgE	Réaction anaphylactique
	Non IgE	
II	IgG/IgM et complément	Cytopénies auto-immunes
III	Complexes immuns	Maladie sérique, réaction d'Arthus
IVa	CD4 Th1	Réaction tuberculique, dermatite de contact
IVb	CD4 Th2	Asthme chronique, rhinite allergique chronique, DRESS syndrome
IVc	CD8	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Lyell
IVd	Neutrophiles	Maladie de Behçet, exanthème pustuleux généralisé

**Tableau 1 – Classification de Gell et Coombs**

Dans les réactions IgE médiées, la première exposition à l'allergène entraîne la production d'immunoglobulines spécifiques de type IgE qui se fixent aux mastocytes et aux granulocytes basophiles circulants. Cette phase de sensibilisation est asymptomatique et dure quelques jours.

La reconnaissance de l'allergène par ces IgE lors d'un deuxième contact déclenche la dégranulation des cellules immunitaires, libérant des médiateurs pro-inflammatoires (histamine, tryptase, prostaglandine, leucotriènes et sérotonine notamment)(2). En altérant la perméabilité capillaire, ces substances sont à l'origine des signes cliniques observés lors de l'anaphylaxie : vasodilatation, urticaire, bronchoconstriction, hypotension artérielle, troubles de la digestion (3).

Les réactions d'hypersensibilité immédiate non IgE médiées provoquent une dégranulation non spécifique des mastocytes et des granulocytes basophiles, avec des manifestations généralement moins sévères (4).

La classification de Ring et Messmer (5) décrit 4 grades de réaction d'hypersensibilité immédiate selon l'importance des symptômes (tableau 2).

Grade	Symptômes	Posologie adrénaline
I	Atteinte cutanéomuqueuse avec ou sans angio-œdème	Pas d'administration
II	Atteinte viscérale sans risque vital (respiratoire, cardio-vasculaire, digestive, cutanéomuqueuse)	20 µg puis 50 µg toutes les 2 minutes
III	Atteinte viscérale avec pronostic vital engagé	100 à 200 µg toutes les 1 à 2 minutes
IV	Arrêt cardio-respiratoire	1 g selon procédures arrêt cardio respiratoire

**Tableau 2 – Sévérité des réactions anaphylactiques selon Ring et Messmer (5)**

Devant une suspicion d'anaphylaxie au bloc opératoire, il est recommandé d'interrompre l'administration du produit suspecté responsable et de suspendre la chirurgie.

Il faut assurer une ventilation efficace en  $FiO_2$  100 % avec aérosolisation de salbutamol en cas de bronchospasme et stabiliser l'hémodynamique avec un remplissage vasculaire (10 à 20 mL/kg de cristalloïdes) et des boli d'adrénaline relayés après 3 boli par une perfusion intraveineuse continue d'adrénaline et/ou de noradrénaline. L'administration de corticoïdes est proposée en complément.

Un éventuel traitement au long cours par bêta bloquant doit être antagonisé avec du glucagon. L'histamine et la tryptase plasmatiques doivent être dosées à 30 minutes de la réaction, 1 à 2 heures après l'apparition des symptômes et à distance afin de déterminer le taux basal.

Au décours, une surveillance intensive d'au moins 6 heures est nécessaire (6).

En dépit des progrès en matière de sécurité et d'anticipation de ces réactions allergiques au bloc opératoire, la prévalence et la complexité de ces événements demeurent des préoccupations majeures en pratique clinique.

En anesthésie, l'incidence de l'hypersensibilité immédiate est estimée entre 1:1250 et 1:10000 anesthésies en France, avec une prédominance féminine (7).

Les allergènes les plus incriminés sont les curares et les antibiotiques (8,9), notamment la Céfazoline (10). D'après la dernière enquête du GERAP, cette molécule est la première cause antibiotique d'anaphylaxie en péri-opératoire avec un risque estimé à 1/100 000 ampoules vendues (11). C'est une bêta lactamine du groupe des céphalosporines de première génération, recommandée en antibioprophylaxie par les sociétés savantes

françaises (12) et américaines (13,14) pour la plupart des chirurgies. Son large spectre d'efficacité couvre notamment les staphylocoques et les streptocoques de la flore cutanée. Son court délai d'action permet d'atteindre rapidement la concentration efficace au niveau des tissus cibles.

L'émergence de l'allergie à la Céfazoline suscite un intérêt croissant. Divers articles se sont intéressés aux allergies croisées entre cet antibiotique et les autres pénicillines (15,16). Plusieurs case report décrivent des syndromes de Kounis (syndrome coronarien aigu dans un contexte d'anaphylaxie) (17,18) et quelques études descriptives mettent en évidence un délai de réaction plus important que pour les autres allergènes (19–21).

Son profil allergénique semble donc particulier, renforçant la complexité du diagnostic d'anaphylaxie déjà difficile en contexte chirurgical.

L'hypersensibilité aux curares est quant à elle documentée par une littérature substantielle. Par ordre de fréquence, au prorata des ampoules vendues, la spécialité la plus impliquée est la succinylcholine, suivie du rocuronium, de l'atracurium et du cisatracurium. Les allergies croisées entre les différentes molécules sont courantes. Typiquement, la réaction survient dans les secondes suivant l'induction, avec une symptomatologie bruyante associant collapsus hémodynamique, bronchospasme et rash cutané. Sur une cohorte de 2022 cas survenus en France entre 2000 et 2011, 84 (4,1%) sont décédés dans les suites d'une anaphylaxie aux curares, malgré une prise en charge conforme aux recommandations d'experts (22).

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude est de comparer le profil clinique et biologique de l'hypersensibilité immédiate à la Céfazoline avec l'hypersensibilité immédiate aux curares, afin d'optimiser sa gestion en péri-opératoire.

## Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle analytique rétrospective menée au CHU de Rouen dans le service d'allergo-anesthésie du Département d'Anesthésie et de Réanimation, sur les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité immédiate en péri-opératoire entre 2003 et 2023.

Les sujets inclus avaient réagi aux curares (rocuronium, atracurium, cisatracurium ou succinylcholine) ou à la céfazoline après injection intra-veineuse. L'hypersensibilité était confirmée par des explorations allergologiques (intradermoréaction ou prick test) réalisées dans le service d'allergo-anesthésie.

Les patients dont les tests cutanés étaient réalisés hors CHU, ceux ayant des tests cutanés positifs à plusieurs médicaments, ceux ayant présenté la réaction dans un contexte non péri-opératoire, ceux ayant présenté une réaction avant 2003 et les mineurs ont été exclus.

L'étude est approuvée par le Comité de Qualification des Projets de Recherche du CHU de Rouen. Cette recherche portant sur des données pré-existantes ne rentre pas dans le champ d'application de la Loi Jardé relative aux recherches cliniques impliquant la personne humaine (n° 2012-300 du 5 mars 2012).

Les données ont été extraites des dossiers d'allergo-anesthésie. Les patients sensibilisés à la Céfazoline ont été identifiés grâce à une recherche dans l'Entrepôt de Données de Santé Normand (EDSaN).

Les patients sensibilisés aux curares étaient déjà répertoriés dans un recueil du service d'allergo-anesthésie.

Le critère de jugement principal était **le délai d'apparition des symptômes après administration de l'agent responsable de la réaction allergique.**

Les critères de jugement secondaires étaient :

- le type de symptômes (respiratoire, cutanéomuqueux et/ou cardio-vasculaire)
- le grade de la réaction selon Ring et Messmer
- la nécessité d'administrer de l'adrénaline en bolus

- la dose cumulée d'adrénaline administrée en bolus
- la nécessité d'un relai par noradrénaline ou adrénaline en perfusion continue
- la durée du traitement par noradrénaline ou adrénaline en perfusion continue
- la nécessité d'une hospitalisation en réanimation ou en unité de surveillance continue
- le dosage maximal en histamine plasmatique (nmol/L)
- le dosage maximal et minimal en tryptase ( $\mu\text{mol/L}$ )
- l'augmentation significative de la tryptase, définie par un pic de tryptase supérieur à  $[(1,2 \times \text{tryptase de base}) + 2]$

Les variables quantitatives continues ont été décrites par leur moyenne (écart-type) ou leur médiane [quartile 1 – quartile 3] selon leur distribution évaluée graphiquement par des histogrammes de répartition des données. Des box plot ont été réalisés pour chaque variable quantitative.

Les variables qualitatives ont été décrites par leur nombre (pourcentages).

Des analyses bivariées ont été effectuées pour évaluer les associations brutes entre les données sociodémographiques, cliniques et biologiques et la molécule responsable de l'anaphylaxie (curare/antibiotique) à l'aide des tests du Chi 2 (ou du test exact de Fisher) et du test de Student (ou du test de Mann-Whitney) selon le type de variable et les conditions de validité des tests. Le seuil de significativité des tests statistiques était une p-valeur inférieure ou égale à 0.05.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R® 4.1.2.



## Résultats

La recherche dans l'Entrepôt de Données en Santé Normand a permis d'identifier 95 dossiers mentionnant une allergie, une anaphylaxie, ou une hypersensibilité à la céfazoline. Après screening et application des critères d'inclusion et d'exclusion, 40 patients ont été inclus dans le groupe céfazoline.

Les 42 dossiers d'allergo-anesthésie les plus récents d'anaphylaxie aux curares ont été relus, et 40 patients ont été inclus dans le groupe curares (Figure 1).

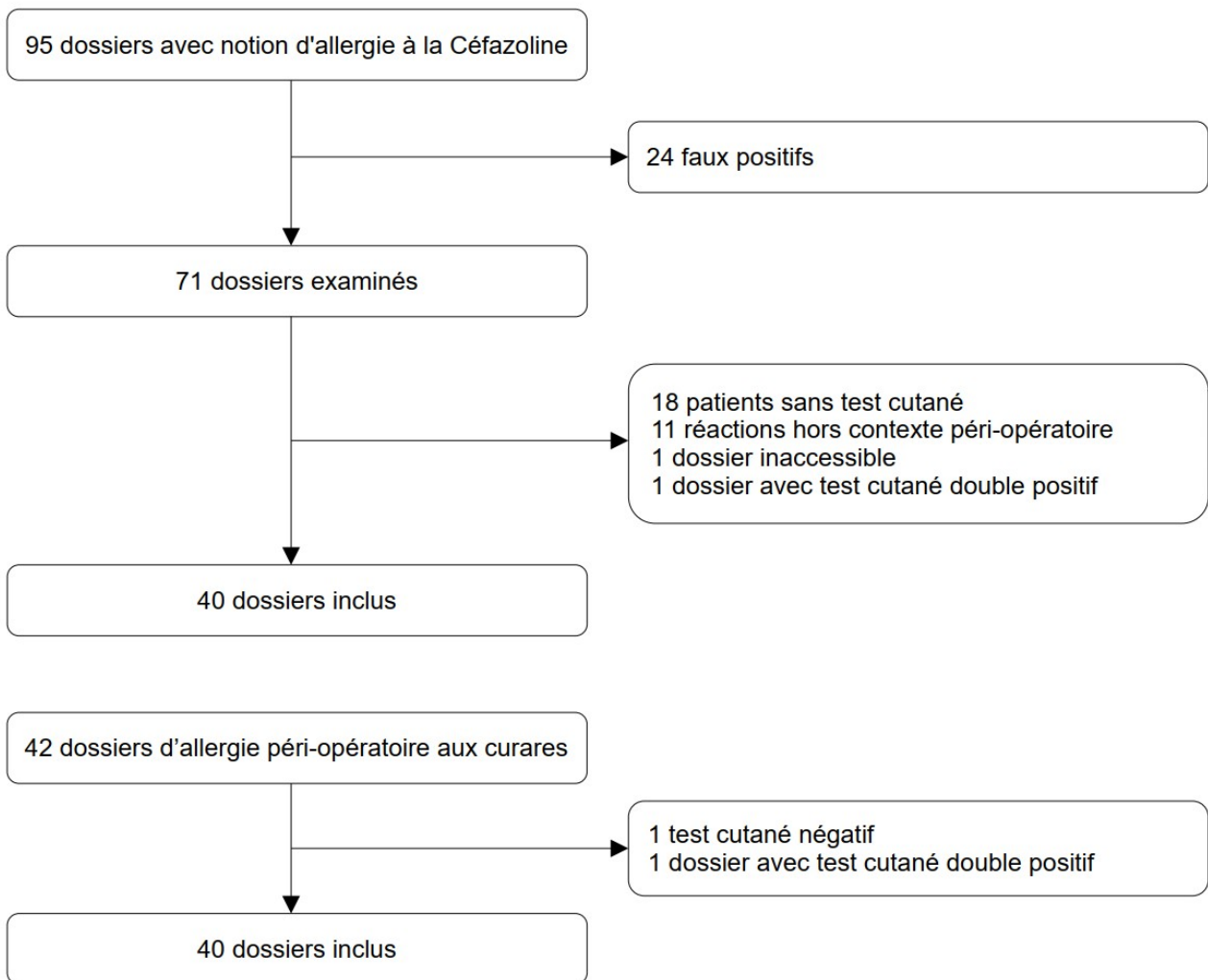


Figure 1 – Diagrammes de flux

Les sujets inclus étaient majoritairement des femmes, sans terrain atopique ni antécédent d'allergie. 90 % des patients avaient déjà bénéficié d'une anesthésie générale (Tableau 3).

	<b>Cohorte n = 80</b>	<b>Céfazoline n = 40 (50%)</b>	<b>Curare n = 40 (50%)</b>	<b>NA</b>	<b>P</b>
<b>Caractéristiques démographique</b>					
<b>Age (années)</b>	55 (17)	53 (18)	57 (16)	0	0,372
<b>Sexe (femme)</b>	61 (76%)	31 (78%)	30 (75%)	0	0,793
<b>Antécédents</b>					
<b>Terrain atopique</b>	25 (32%)	13 (33%)	12 (31%)	2	0,808
<b>Antécédent d'allergie</b>	30 (39%)	12 (32%)	18 (46%)	4	0,221
<b>Antécédent d'anesthésie générale</b>	69 (90%)	33 (89%)	36 (90%)	3	0,907

### **Tableau 3 – Caractéristiques de l'échantillon**

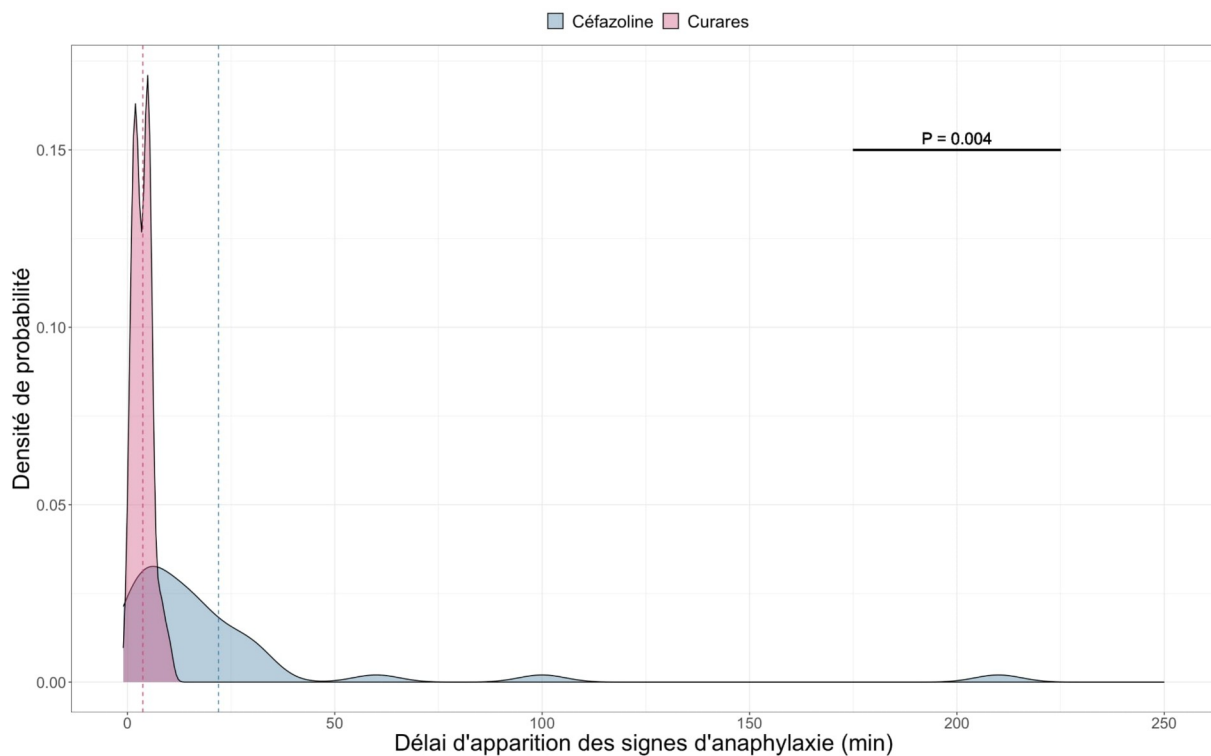
Effectif (Pourcentage %) ; Moyenne (Écart-type) ; Médiane [Quartile 1 – Quartile 2] ; NA = Données manquantes ; P = p-valeur

Concernant le critère de jugement principal, **le délai d'apparition des symptômes était significativement plus long chez les patients ayant réagi à la céfazoline (30 minutes en moyenne contre 4 minutes pour les réactions aux curares, p = 0,004)** (Tableau 4).

	Cohorte n = 80	Céfazoline n = 40 (50%)	Curares n = 40 (50%)	NA	P
<b>Délai d'apparition des premiers signes d'anaphylaxie (en minutes)</b>	12,4 (27,5)	30,0 (37,9)	3,7 (2,2)	6	<b>0,004</b>

**Tableau 4 – Critère de jugement principal**

Effectif (Pourcentage %) ; Moyenne (Écart-type) ; Médiane [Quartile 1 – Quartile 2] ; NA = Données manquantes ; P = p-valeur



**Figure 2 – Critère de jugement principal**

Il y avait **significativement plus d'atteintes respiratoires dans les réactions anaphylactiques aux curares** (80 % contre 30 % dans le groupe céfazoline,  $p < 0,001$ ).

On note une **tendance vers une présentation clinique plus sévère pour le groupe curares** ( $p = 0,099$ ) avec plus de recours à des boli d'adrénaline (83 % dans le groupe curare contre 58 % dans le groupe céfazoline,  $p = 0,017$ ), plus d'entretien par perfusion continue (60 % dans le groupe curares contre 34 % dans le groupe céfazoline,  $p = 0,031$ ) et plus d'hospitalisations en réanimation ou en unité de surveillance continue (77 % dans le groupe curares contre 54 % dans le groupe céfazoline,  $p = 0,032$ ).

**L'augmentation du dosage de tryptase plasmatique était significativement plus importante dans le groupe curare** (82 % contre 60 % dans le groupe céfazoline,  $p = 0,050$ ).

En revanche, **le sevrage en amines était plus long chez les patients ayant réagi à la céfazoline** (21 heures et 11 minutes en moyenne contre 9 heures et 41 minutes pour les curares,  $p = 0,007$ ).

L'atteinte cutanée, le retentissement hémodynamique et l'histamino-libération ne différaient pas entre les deux groupes.

	Cohorte n = 80	Céfazoline n = 40 (50%)	Curares n = 40 (50%)	NA	P
<b>Prélèvements biologiques</b>					
<b>Histamine max (en nmol/L)</b>	100 [38,5 - 100]	100 [23,3 - 100]	100 [52,3 - 100]	29	0,382
<b>Tryptase basale (en µg/L)</b>	5,3 [3,2 - 8,8]	5,8 [3,4 - 13]	4,9 [2,8 - 8,6]	15	0,912
<b>Tryptase pic (en µg/L)</b>	21,6 [8,7 - 42,6]	15,5 [6,2 - 35]	24 [15 - 66,7]	9	0,222
<b>Augmentation significative de la tryptase<sup>1</sup></b>	47 (73%)	15 (60%)	32 (82%)	16	<b>0,050</b>

**Tableau 5 – Critères de jugement secondaires : dosages biologiques**

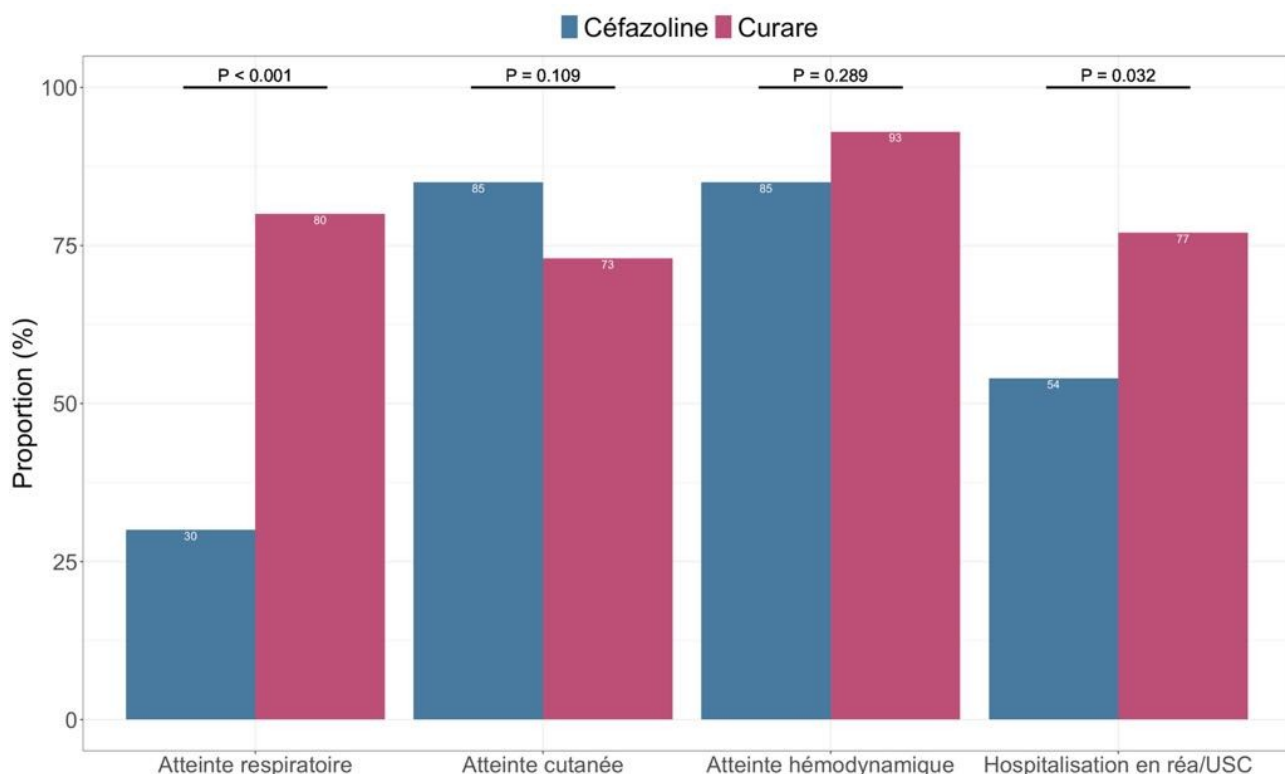
Effectif (Pourcentage %) ; Moyenne (Écart-type) ; Médiane [Quartile 1 – Quartile 2] ; NA = Données manquantes ; P = p-valeur

1 : Augmentation significative de la tryptase si pic de tryptase > [(1,2 x tryptase basale) + 2]

	Cohorte n = 80	Céfazoline n = 40 (50%)	Curares n = 40 (50%)	NA	P
<b>Signes cliniques</b>					
Atteinte respiratoire	44 (55%)	12 (30%)	32 (80%)	0	< 0,001
Atteinte cutanée	62 (78%)	33 (85%)	29 (73%)	1	0,109
Atteinte hémodynamique	71 (89%)	34 (85%)	37 (93%)	0	0,289
<b>Grade selon Ring et Messmer</b>					
- 1	7 (9%)	5 (13%)	2 (5%)	0	0,099
- 2	12 (15%)	9 (23%)	3 (8%)		
- 3	54 (67%)	22 (55%)	32 (80%)		
- 4	7 (9%)	4 (10%)	3 (8%)		
<b>Devenir du patient</b>					
Décès	0	0	0	0	0
Hospitalisation en réanimation/USC	51 (65%)	21 (54%)	30 (77%)	2	0,032

**Tableau 6 – Critères de jugement secondaires : signes cliniques et devenir du patient**

Effectif (Pourcentage %) ; Moyenne (Écart-type) ; Médiane [Quartile 1 – Quartile 2] ; NA = Données manquantes ; P = p-valeur

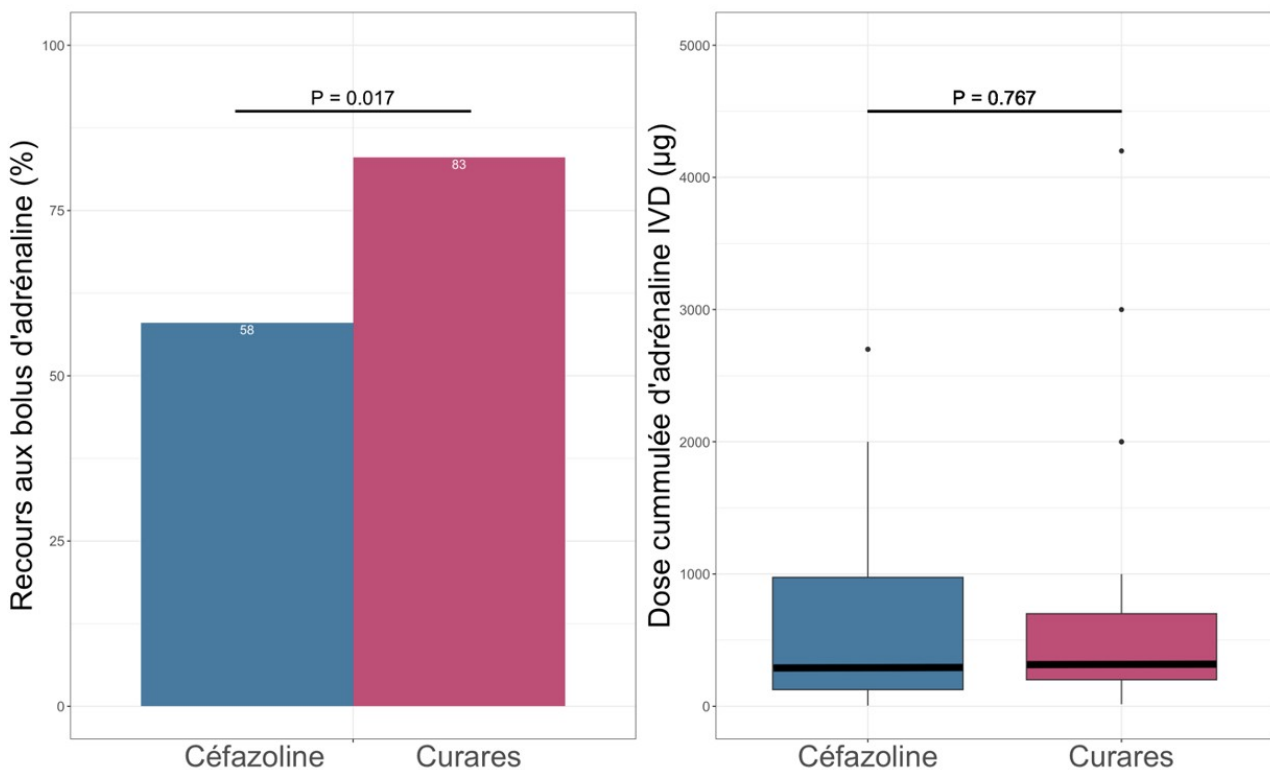


**Figure 4 – Signes cliniques et hospitalisation en réanimation ou en unité de surveillance continue**

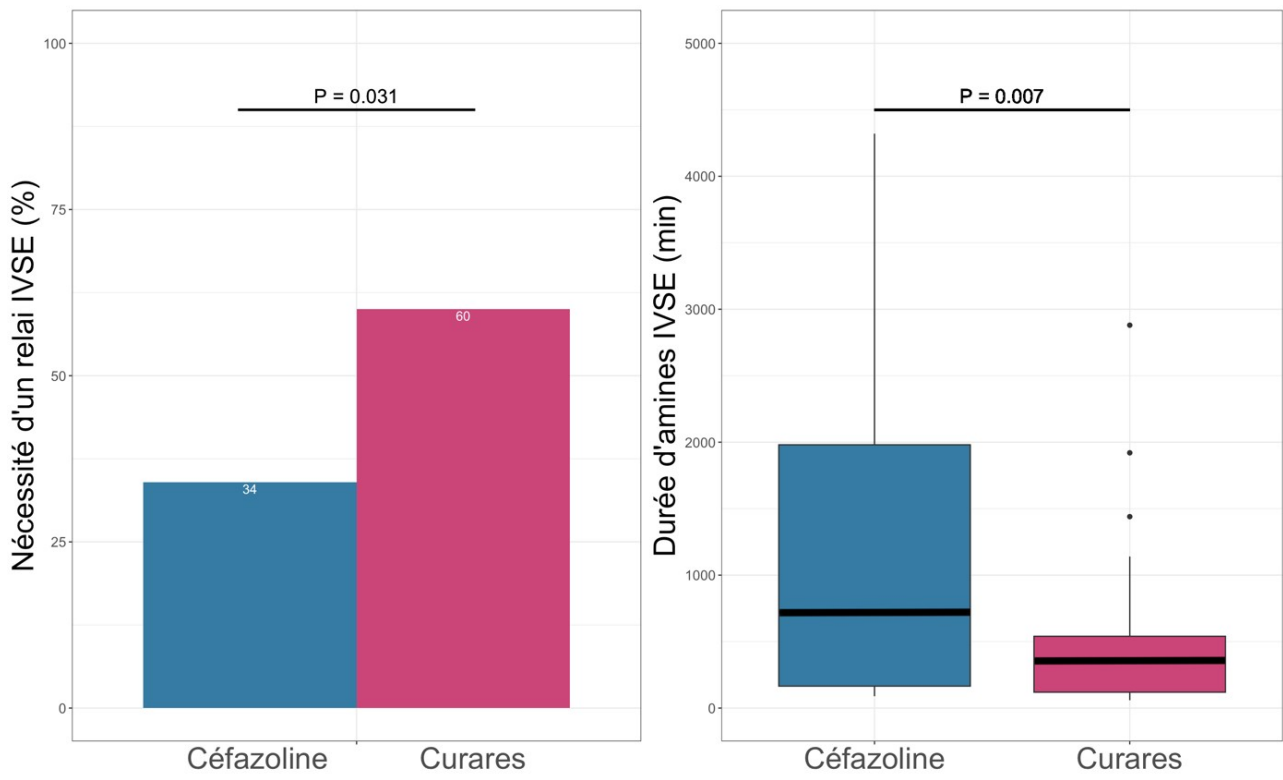
	Cohorte n = 80	Céfazoline n = 40 (50%)	Curares n = 40 (50%)	NA	P
<b>Traitement</b>					
Administration d'adrénaline	55 (71%)	22 (58%)	33 (83%)	2	<b>0,017</b>
Dose cumulée d'adrénaline en bolus (en µg)	651 (820)	610 (702)	678 (900)		0,767
Nécessité d'un relai par amines IVSE	33 (47%)	12 (34%)	21 (60%)	10	<b>0,031</b>
Durée d'administration des amines IVSE (en minutes)	832 (1050)	1271 (1395)	581 (715)		<b>0,007</b>

**Tableau 7 – Critères de jugement secondaires : traitement**

Effectif (Pourcentage %) ; Moyenne (Écart-type) ; Médiane [Quartile 1 – Quartile 2] ; NA = Données manquantes ; P = p-valeur



**Figure 5 – Administration d'amines en bolus**



**Figure 6 – Support aminergique IVSE**

## Discussion

Dans cette étude observationnelle rétrospective, le délai d'apparition des signes cliniques d'anaphylaxie à la céfazoline était significativement plus long que pour l'allergie aux curares.

Si notre analyse concorde avec d'autres études déjà publiées (19–21), aucune n'avait mis en évidence une différence aussi importante (26 minutes).

Ces études utilisaient des critères d'exclusion plus stricts, en incluant uniquement les patients ayant reçu de la céfazoline 60 minutes avant l'apparition des symptômes.

Notre méthodologie ne précisait pas de temporalité entre l'administration des drogues et le début de la réaction, permettant l'analyse de 3 cas pour lesquels l'anaphylaxie est apparue plus d'une heure après l'administration de l'antibiotique. Il s'agissait de 2 hommes ayant présenté une réaction de grade 3, hospitalisés en réanimation après avoir reçu des boli d'adrénaline avec relai par Noradrénaline IVSE, et d'une femme ayant présenté une réaction de grade 2 avec une atteinte cutanée isolée, sans nécessité de recours aux amines. Aucun n'avait de terrain atopique, et les 2 hommes avaient déjà bénéficié d'anesthésies générales.

Cette latence suggère que la Céfazoline déclenche une réaction allergique plus lente que d'autres allergènes administrés en injection. C'est fortement inhabituel pour les expositions intra-veineuses qui entraînent généralement des réactions dans un délai inférieur à 10 minutes. Par voie per os ou sous cutanée, ce délai est prolongé (comme pour l'injection sous cutanée de colorant bleu patenté (23) ou dans les syndromes alpha-gal (24)).

Ce résultat influence l'imputabilité de la Céfazoline et confirme que le délai d'apparition des symptômes ne suffit pas à présumer de l'allergène responsable de la réaction d'hypersensibilité. Dans une étude parue en 2005, sur 67 patients, la substance soupçonnée par le praticien n'était pas à l'origine de la réaction dans 73 % des cas (25).

Les tests cutanés et le test de provocation orale restent les moyens les plus fiables de confirmer une allergie à la Céfazoline. Ils doivent être réalisés dans les bonnes conditions : plus de 6 semaines après l'exposition afin d'éviter les faux négatifs (26), en utilisant les concentrations d'antibiotique adéquates (27,28) et en surveillant de manière prolongée l'aspect des tests cutanés en raison du potentiel retard de réaction.



Il est donc indispensable que l'anesthésiste adresse les patients ayant présenté une suspicion de choc anaphylactique en consultation d'allergo-anesthésie.

Les résultats de notre étude plaident également pour deux pratiques déjà recommandées par les sociétés savantes : la perfusion de l'antibioprophylaxie en intraveineuse lente et non en bolus afin de pouvoir interrompre l'injection en cas d'apparition des symptômes, et l'administration 60 à 30 minutes avant l'incision chirurgicale, voire même avant l'induction comme le suggère l'étude de Harper et al. en 2018 (23) afin d'identifier plus facilement les signes cliniques parfois masqués pendant la chirurgie (hypotension induite par les hypnotiques, rash cutané masqué par les champs stériles...).

La présentation clinique des réactions à la céfazoline semble moins sévère que les réactions aux curares, avec moins de recours aux boli d'adrénaline et moins de nécessité d'entretien par perfusion continue.

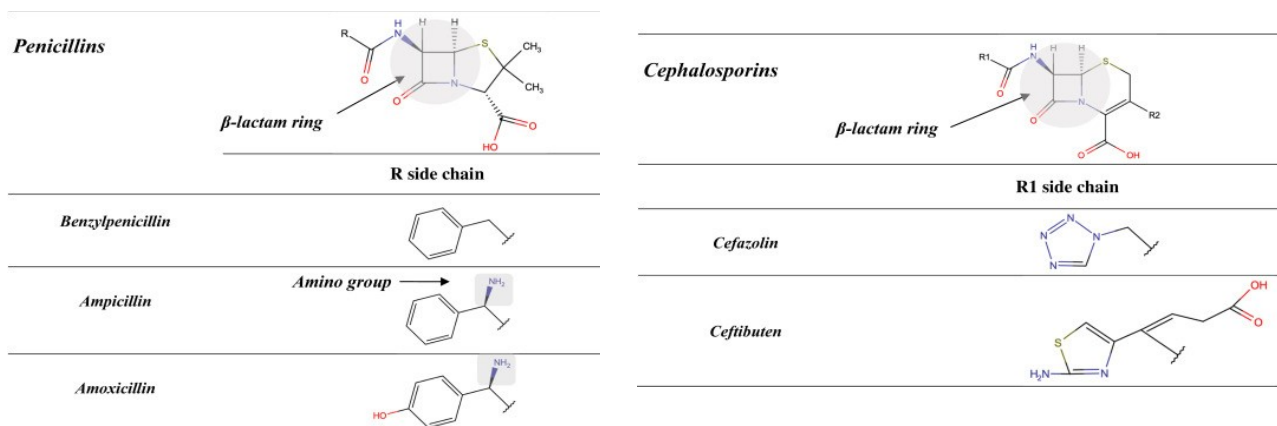
La gravité des réactions aux curares est fréquemment attribuée à la présence d'un épitope ammonium quaternaire commun aux molécules d'agent paralysant musculaire. Ce motif chimique constituerait le site de présentation antigénique aux cellules de l'immunité (29) et sa conformation serait facilement reconnue par les IgE (2). Les patients sensibilisés à cet ion peuvent présenter des réactions anaphylactiques IgE médiées majeures dès la première administration de curare, bien qu'ils n'aient jamais été anesthésiés auparavant (30,31).

L'analyse de l'augmentation significative de la tryptase évoque une dégranulation plus importante chez les patients ayant réagi aux curares, cohérente avec des symptômes plus bruyants.

Nos données suggèrent que l'atteinte hémodynamique après une réaction à la céfazoline persiste plus longtemps lorsqu'elle est présente, entraînant un sevrage plus difficile des amines en perfusion continue. La demi-vie plus longue de l'antibiotique est une explication à envisager (100 minutes chez un sujet avec une fonction rénale normale contre moins de 2 minutes pour la célocurine, 20 minutes pour l'atracurium, 22 à 29 minutes pour le cisatracurium et 73 minutes pour le rocuronium), mais aucune étude n'est venue étayer cette hypothèse.

Si d'autres études sont nécessaires pour explorer cette particularité, la crainte d'un effet rebond doit encourager les praticiens à faire admettre leurs patients en soins critiques ou en réanimation pour une surveillance prolongée après une réaction anaphylactique ayant nécessité la mise sous amines en perfusion continue.

La source de sensibilisation à la céfazoline reste une question en suspens. Si la plupart des sujets inclus dans notre étude avaient déjà bénéficié d'une anesthésie générale, nous n'avons pas été en mesure d'identifier les protocoles précédemment utilisés et d'affirmer l'usage antérieure de céfazoline. Il est peu plausible qu'ils aient été exposés à la céfazoline lors d'une antibiothérapie, son utilisation étant restreinte aux bactériémies documentées à staphylocoque aureus sensible à la méticilline (32,33). L'hypersensibilité croisée entre pénicillines et céphalosporines est liée à la chaîne R1 latérale de ces molécules (Figure 6), qui n'est pas partagée avec la céfazoline. Plusieurs études confirment le très faible niveau de croisement entre les allergies aux pénicillines et à la céfazoline (15,34,35). De la même manière, une étude parue en 2024 ne retrouvait pas d'allergie croisée entre la céfazoline et 8 autres antibiotiques présentant des structures moléculaires similaires (39). Il est donc discutable de renoncer à son utilisation chez les patients avec une notion d'allergie à la pénicilline car l'utilisation des antibioprofylaxies de seconde ligne est associée à une augmentation significative du risque d'infection du site opératoire (36).



**Figure 7 – Structures moléculaires comparées des pénicillines, des céphalosporines et de la céfazoline (37)**

L'anaphylaxie à la céfazoline est une réaction rare, notre travail présente une cohorte importante (40 patients sur une période de 10 ans), constituée grâce à l'utilisation de l'Entrepôt de Données en Santé Normand.

L'étude de Pedersen et al. (38) publiée en 2023 présentait également une cohorte de 35 patients allergiques à la céfazoline extraits de la base de données SAFERsleep. L'utilisation des entrepôts de données apparaît donc essentielle pour étudier ce genre d'évènement peu fréquent.

Notre étude présente plusieurs limites. Son design rétrospectif la rend vulnérable au biais d'information et au biais de mémoire. Nous avons choisi une période d'inclusion au cours de laquelle les sujets étaient vus par deux praticiens hospitaliers qui recueillaient les données patient de la même manière.

Néanmoins, certaines informations n'ont pas pu être récupérées malgré une analyse poussée des dossiers, notamment une partie des dosages biologiques en tryptase et en histamine. Le nombre important de données manquantes rend ces résultats difficiles à interpréter.

La précision des différents délais (survenue des symptômes, durée de l'administration d'amines IVSE) était hétérogène. L'exactitude était optimale lorsque les feuilles d'anesthésie ou les prescriptions étaient informatisées, ce qui était le cas pour environ 30 % des patients.

Enfin, une étude nationale permettrait d'écartier un éventuel effet centre, les patients inclus ayant été pris en charge en allergo-anesthésie au CHU même s'ils avaient bénéficié de l'anesthésie générale dans un autre centre hospitalier.

## Conclusion

Les symptômes de l'anaphylaxie à la céfazoline en péri-opératoire se manifestent dans un délai significativement plus long que dans l'anaphylaxie aux curares.

Les réactions paraissent moins sévères (notamment sur le plan ventilatoire), entraînent une libération de tryptase moins importante, nécessitent moins de recours aux amines, mais semblent persister plus longtemps.

Ce profil atypique en fait un allergène particulier : les praticiens en anesthésie-réanimation et les allergologues devraient en être informés afin de prendre les mesures adaptées en cas de réaction au bloc opératoire et lors des explorations complémentaires.

Ces observations renforcent les recommandations de bonne pratique déjà établies, notamment l'administration des antibiotiques en perfusion lente dans les 60 minutes avant l'incision chirurgicale et la surveillance intensive des patients ayant nécessité un traitement vasopresseur.

D'autres études sont nécessaires pour comparer le profil de la Céfazoline à d'autres antibiotiques et pour déterminer la source de sensibilisation chez les patients n'ayant pas eu d'exposition antérieure.

## Bibliographie

1. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6).
2. Bruhns P, Chollet-Martin S. Mechanisms of human drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2021;147(4):1133-42.
3. Tacquard C, Iba T, Levy JH. Perioperative Anaphylaxis. *Anesthesiology.* 1 janv 2023;138(1):100-10.
4. Mertes P, Malinovsky J, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the Risk of Anaphylaxis During Anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21.
5. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volumes substitutes. *Lancet.* 1977 ; 26:466-69.
6. SFAR. Recommandation formalisée d'expert : prise en charge du choc anaphylactique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2011;30:212-22
7. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* août 2011;128(2):366-73.
8. Mertes PM, Tacquard C. Quels sont les allergènes responsables de choc anaphylactique actuellement ? *Prat En Anesth Réanimation.* juin 2019;23(3):121-5.
9. Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, Hasdenteufel F, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005-2007). *MINERVA Anesthesiol.* 2012;78(8).
10. Pipet A, Veyrac G, Wessel F, Jolliet P, Magnan A, Demoly P, et al. A statement on cefazolin immediate hypersensitivity: data from a large database, and focus on the cross-reactivities. *Clin Exp Allergy.* nov 2011;41(11):1602-8.
11. Tacquard C, Serrier J, Viville S, Chiriack AM, Franchina S, Gouel-Cheron A, et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis in France in 2017–2018: the 11th GERAP survey. *Br J Anaesth.* juin 2024;132(6):1230-7.
12. SFAR. Antibio prophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle [en ligne]. 2024 [cité le 4 juin 2024]. Disponible sur : <https://sfar.org/download/antibioprofylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle/?wpdmdl=52856&refresh=665e39819db9b1717451137>
13. Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *J Am Coll Surg.* janv 2017;224(1):59-74.

14. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 1 févr 2013;70(3):195-283.
15. Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Courtney L, Mancini CM, Jeffres MN. Assessment of the Frequency of Dual Allergy to Penicillins and Cefazolin: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 14 avr 2021;156(4):e210021.
16. Goodman EJ, Morgan MJ, Johnson PA, Nichols BA, Denk N, Gold BB. Cephalosporins Can Be Given to Penicillin-allergic Patients Who Do Not Exhibit an Anaphylactic Response.
17. Mota I, Gaspar Â, Morais-Almeida M. Perioperative Anaphylaxis Including Kounis Syndrome due to Selective Cefazolin Allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(3):269-73.
18. Salehin S, Kumar A, Harsell N, Salim H, Hussain SA, Kueht M, et al. A case series of perioperative anaphylaxis to cefazolin during kidney transplant and review of literature. *Transpl Immunol.* déc 2022;75:101720.
19. Horiuchi T, Takazawa T, Orihara M, Sakamoto S, Nagumo K, Saito S. Drug-induced anaphylaxis during general anesthesia in 14 tertiary hospitals in Japan: a retrospective, multicenter, observational study. *J Anesth.* févr 2021;35(1):154-60.
20. Lobera T, Audicana M, Blasco A, Fernández E, Cañada P, Gastaminza G, et al. Study of Hypersensitivity Reactions and Anaphylaxis During Anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18.
21. Gurrieri C, Weingarten TN, Martin DP, Babovic N, Narr BJ, Sprung J, et al. Allergic Reactions During Anesthesia at a Large United States Referral Center. *Anesth Analg.* nov 2011;113(5):1202-12.
22. Reitter M, Petitpain N, Latache C, Cottin J, Massy N, Demoly P, et al. Fatal anaphylaxis with neuromuscular blocking agents: a risk factor and management analysis. *Allergy.* juill 2014;69(7):954-9.
23. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth.* juill 2018;121(1):159-71.
24. Commins SP. Diagnosis & management of alpha-gal syndrome: lessons from 2,500 patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2 juill 2020;16(7):667-77.
25. Krøigaard M, Garvey LH, Menné T, Husum B. Allergic reactions in anaesthesia: are suspected causes confirmed on subsequent testing? *Br J Anaesth.* oct 2005;95(4):468-71.
26. Culp JA, Palis RI, Castells MC, Lucas SR, Borish L. Perioperative anaphylaxis in a 44-year-old man. *Allergy Asthma Proc.* 1 sept 2007;28(5):602-5.

27. Uyttebroek AP, Decuyper II, Bridts CH, Romano A, Hagendorens MM, Ebo DG, et al. Cefazolin Hypersensitivity: Toward Optimized Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* nov 2016;4(6):1232-6.
28. Bogas G, Doña I, Dionicio J, Fernández TD, Mayorga C, Boteanu C, et al. Diagnostic Approach of Hypersensitivity Reactions to Cefazolin in a Large Prospective Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* déc 2021;9(12):4421-4430.e4.
29. Didier A, Cador D, Bongrand P, Furstoss R, Fourneron P, Senft M, et al. Role of the quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol.* avr 1987;79(4):578-84.
30. Bruschi AM, Clarke RC, Platt PR, Phillips EJ. Exploring the link between pholcodine exposure and neuromuscular blocking agent anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2014;78(1):14-23.
31. Baldo BA, Fisher MM, Pham NH. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. *Clin Exp Allergy.* mars 2009;39(3):325-44.
32. Rindone J. et al., Meta-analysis of trials comparing cefazolin to antistaphylococcal penicillins in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Brit J Clinical Pharma.* 2018;84:1258-66
33. Shi C, Xiao Y, Zhang Q, Li Q, Wang F, Wu J, et al. Efficacy and safety of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* déc 2018;18(1):508.
34. Pedersen K, van Schalkwyk J, Brewerton M, Jordan A, Cooke P. Penicillin cross-sensitivity in patients with confirmed peri-operative allergic hypersensitivity reactions to cefazolin: a retrospective observational study. *Anaesthesia.* 2024;79(2):208-10.
35. Grant JM, Song WHC, Shajari S, Mak R, Meikle AT, Partovi N, et al. Safety of administering cefazolin versus other antibiotics in penicillin-allergic patients for surgical prophylaxis at a major Canadian teaching hospital. *Surgery.* sept 2021;170(3):783-9.
36. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kahlen JL, Shenoy ES. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin Infect Dis.* 18 janv 2018;66(3):329-36.
37. Romano A. et al. Tolerability of Cefazolin et Ceftibuten in patients with IgE-mediated aminopenicillin allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020;8(6):1989-93
38. Pedersen K. et al. Retrospective observational study of the incidence of peri-operative allergic. *Anesthesia.* 2023;78:1502-1504
39. Chéron N, De Chaisemartin L, Aubert S, Laborier F, Montravers P, Neukirch C, et al. Are changes in antibiotic prophylaxis recommendations responsible for an increased risk of cefazolin allergy? *Anaesth Crit Care Pain Med.* avr 2024;43(2):101349.

# Résumé

## Introduction

L'anaphylaxie en péri-opératoire est un challenge pour les praticiens en anesthésie réanimation. En France, les deux agents les plus fréquemment responsables de réaction allergique à l'induction anesthésique sont les curares et la céfazoline. Si de nombreuses données documentent l'hypersensibilité aux curares, les quelques études qui s'intéressent à la céfazoline suggèrent un profil allergénique atypique.

L'objectif de notre étude est de comparer le profil clinique et biologique de l'hypersensibilité immédiate à la Céfazoline avec l'hypersensibilité immédiate aux curares, afin d'optimiser sa gestion en péri-opératoire.

## Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle analytique rétrospective menée au CHU de Rouen. Elle inclut les patients majeurs ayant présentés une réaction allergique à la céfazoline ou aux curares (rocuronium, atracurium, cisatracurium ou succinylcholine) en péri-opératoire, confirmée par un test cutané positif, entre 2003 et 2023.

Le critère de jugement principal était le délai d'apparition des symptômes après administration de l'agent responsable de la réaction allergique.

Les critères de jugement secondaires étaient le type de symptômes (respiratoire, cutanéomuqueux et/ou cardio-vasculaire), le grade de la réaction selon Ring et Messmer, l'administration d'amine (bolus et IVSE), la nécessité d'hospitalisation en réanimation ou en USC et les dosages biologiques en tryptase et en histamine.

## Résultats

40 patients ont été inclus dans chaque groupe (céfazoline et curare), majoritairement des femmes sans terrain atopique ni antécédent allergique.

Le délai d'apparition des symptômes d'anaphylaxie à la céfazoline était significativement plus long que pour les curares (27 minutes de différence,  $p = 0,004$ ).

La réaction à la céfazoline semblait moins sévère (moins de recours aux bolus d'adrénaline, moins d'hospitalisation en réanimation ou en unité de surveillance continue), avec un mouvement du dosage de tryptase moins important que chez les patients ayant réagi aux curares.

En revanche lorsqu'un support aminergique en perfusion continue était nécessaire, son sevrage était plus long.

## Conclusion

Le profil allergénique de la céfazoline est atypique : la réaction semble plus lente, moins grave mais évolue plus longtemps.

Les praticiens en anesthésie réanimation et les allergologues doivent en tenir compte lors de la gestion d'une anaphylaxie en péri-opératoire et lors des explorations complémentaires.

D'autres études sont nécessaires pour comparer le profil de la céfazoline à d'autres antibiotiques et pour déterminer la source de sensibilisation chez les patients n'ayant pas eu d'exposition antérieure.