

Présentation d'une aide cognitive pour la PEC du choc anaphylactique au bloc opératoire

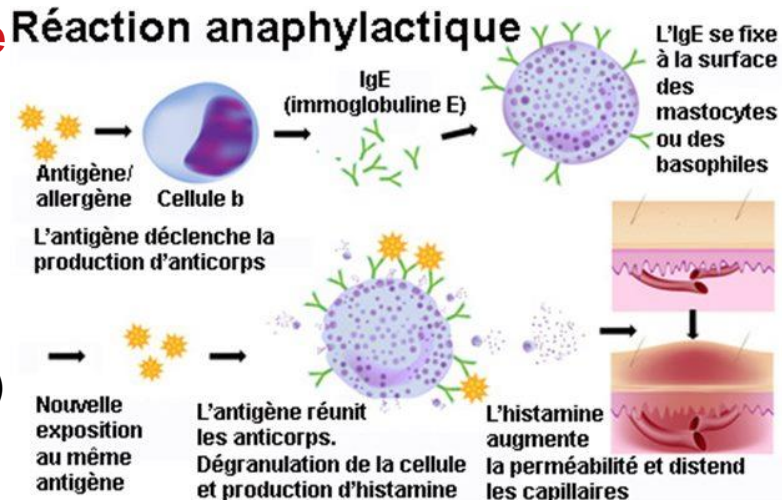
Camille BOLVY

Interne DESAR 1

18/10/2022

Anaphylaxie

- Réaction d'hypersensibilité systémique **sévère**
- Physiopathologie complexe
- Aiguë (quelques minutes à quelques heures)
- Contact avec un allergène
- Mortalité du choc anaphylactique de 7 % (2012)



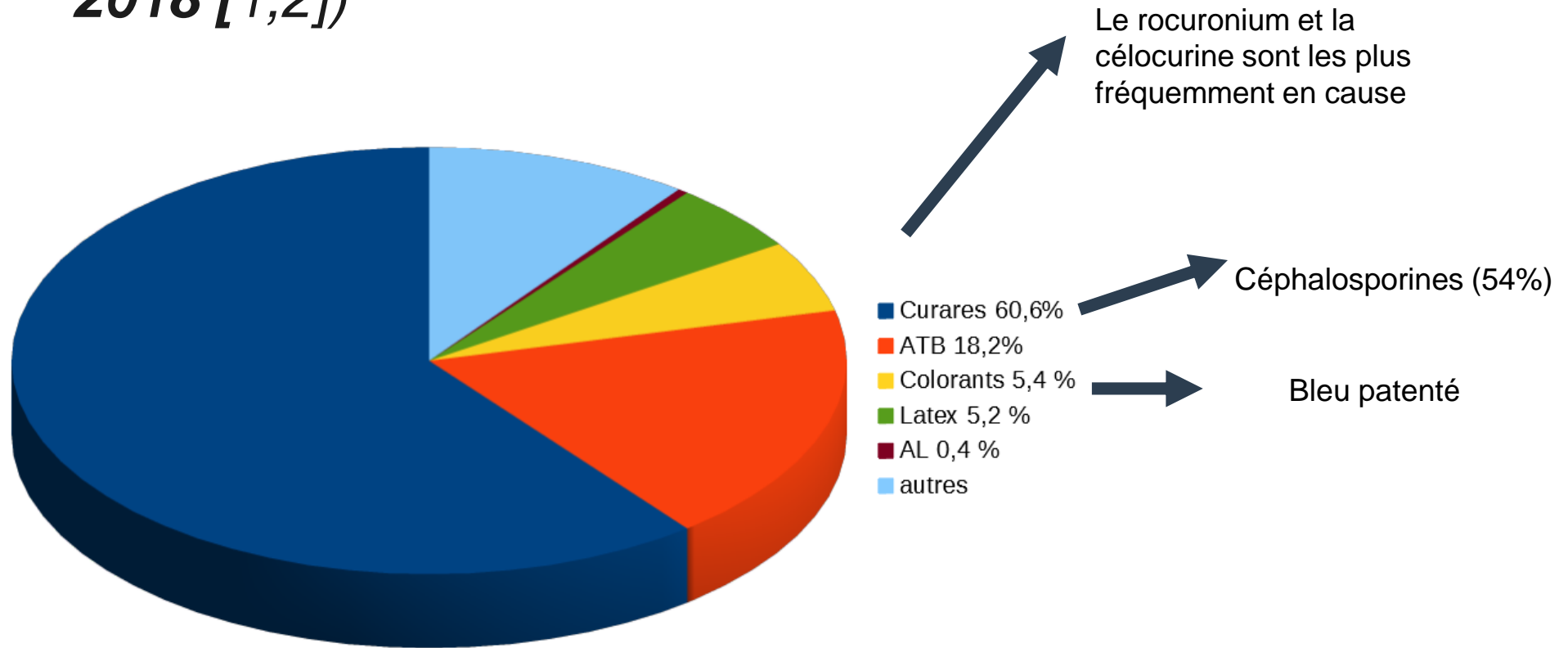
| SYSTÈME CUTANÉ | SYSTÈME RESPIRATOIRE | SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL | SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE | SYSTÈME NEUROLOGIQUE |
|--|--|--|---|--|
| urticaire, enflure, démangeaisons, sensation de chaleur, rougeur | toux, respiration sifflante, essoufflement, douleur ou serrement à la poitrine, serrement de la gorge, difficulté à avaler, voix rauque, congestion nasale ou symptômes semblables à ceux du rhume des foins (éternuements, nez qui coule ou qui pique; yeux rouges, | nausée (maux de cœur), douleurs ou crampes, vomissements, diarrhée | étourdissements/ vertige, teint pâle ou bleuté, faible pouls, évanouissement, état de choc, perte de connaissance | angoisse, sentiment de « danger imminent » (avoir l'impression que quelque chose de très grave est sur le point d'arriver), maux de tête |
| | | | | AUTRES ^{1, 2} crampes utérines |

Grade de sévérité

| Grades de sévérité | Symptômes |
|--------------------|---|
| I | Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème angioneurotique |
| II | Atteinte multiviscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelle, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire) |
| III | Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique = collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle. |
| IV | Inefficacité cardio-circulatoire. Arrêt respiratoire. |
| V | Décès par échec de la réanimation cardiopulmonaire. |

Anaphylaxie péri-opératoire

- 1 cas pour 10 000 à 20 000 anesthésies (*études 2010, 2018 [1,2]*)



Selon PM Mertes, Acta Anaesthesiol Scand. 2017 Mar;61(3):290-299.

Signes cliniques au bloc opératoire

Signes les plus fréquents :

- Absence de pouls
- Érythème
- Difficulté de ventilation
- Désaturation
- Baisse inexplicable de l'EtCO₂

Baumann, Studnicska et al, 2009



Diagnostic différentiels

Signes cliniques

RESPIRATOIRE

Bronchospasme, désaturation,
chute d'EtCO₂

HEMODYNAMIQUE

HypoTA, troubles du rythme, ACR,
effondrement EtCO₂

CUTANES et MUQUEUX

DGC différentiel

Pneumothorax suffocant
Asthme aigu grave
Intubation oesophagienne

Surdosage hypnotique ou morphinique
Embolie massive, tamponnade, choc
septique ou hémorragique,
Hyperthermie maligne anesthésique
Hyperkaliémie (succinylcholine)
Syndrome coronarien aigu

Erythème cutané simple, Mastocytose,
Œdème angioneurotique héréditaire ou
acquis

Ressources Kaliweb

ANAPHYLAXIE

(grade 3 : bronchospasme ; grade 4 : choc)

APPEL A L'AIDE
INTERROMPRE L'ADMINISTRATION DU PRODUIT SUSPECTE
 « FAUT IL INTERROMPRE LA CHIRURGIE ? »
CHARIOT D'URGENCE

CONTROLE DES VOIES AERIENNES → FI O2 100 %

ADRENALINE* (1 mg diluée qsp 10 mL = 0,1 mg/mL)

Titration IVD **1 à 2 mL** (⇒ 0,1 à 0,2 mg) toutes les 1 à 2 min

Si objectif tensionnel non atteint :

- Bolus majoré ⇒ 1 à 5 mg
- ADRENALINE IVSE (5 mg diluée qsp 50 mL)
⇒ débiter à 2 mL/h (= 0,2 mg/h)

REMPLISSAGE VASCULAIRE RAPIDE et MASSIF (A NE PAS OUBLIER !!!)

Cristalloïde en priorité **30 mL/kg** puis Restorvol/Voluven **30 mL/kg**

EN CAS DE CHOC REFRACTAIRE (sous ADRENALINE IVSE)

- Associer **NORADRENALINE IVSE**
- Puis **BLEU DE METHYLENE** ⇒ 2 mg/kg sur 10 min dans G5% 100 mL
Si Bêtabloquant : **GLUCAGON** ⇒ 1 à 2 mg IVD toutes les 5 min

ECLS/ECMO à discuter = avis chirurgie cardiaque

BRONCHOSPASME

En cas d'hypotension : ADRENALINE* d'abord, avant SALBUTAMOL
 SALBUTAMOL (Ventoline) : 3 à 4 inhalations dans la sonde
 SALBUTAMOL (Amp 0,5 mg diluée qsp 10 mL) : 2 à 4 mL IVD ⇒ 0,1 à 0,2 mg

HEMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE 200 mg IVD toutes les 4 heures

PRELEVEMENTS IMPERATIFS +++


| | Immédiatement | 1 à 2 heures | > 24 heures |
|--------------------|---------------|--------------|-------------|
| HISTAMINE (EDTA) | + | + | - |
| TRYPTASE (SEC) | + | + | + |
| IG E anti AQ (SEC) | + | + | + |

REEMPLIR LA FEUILLE SPECIFIQUE (CERBA)

TRANSFERT POSTOPERATOIRE IMPERATIF en réanimation :

Réanimation Médicale : 46210 / 46164

Réanimation Chirurgicale : 43717 / 47612

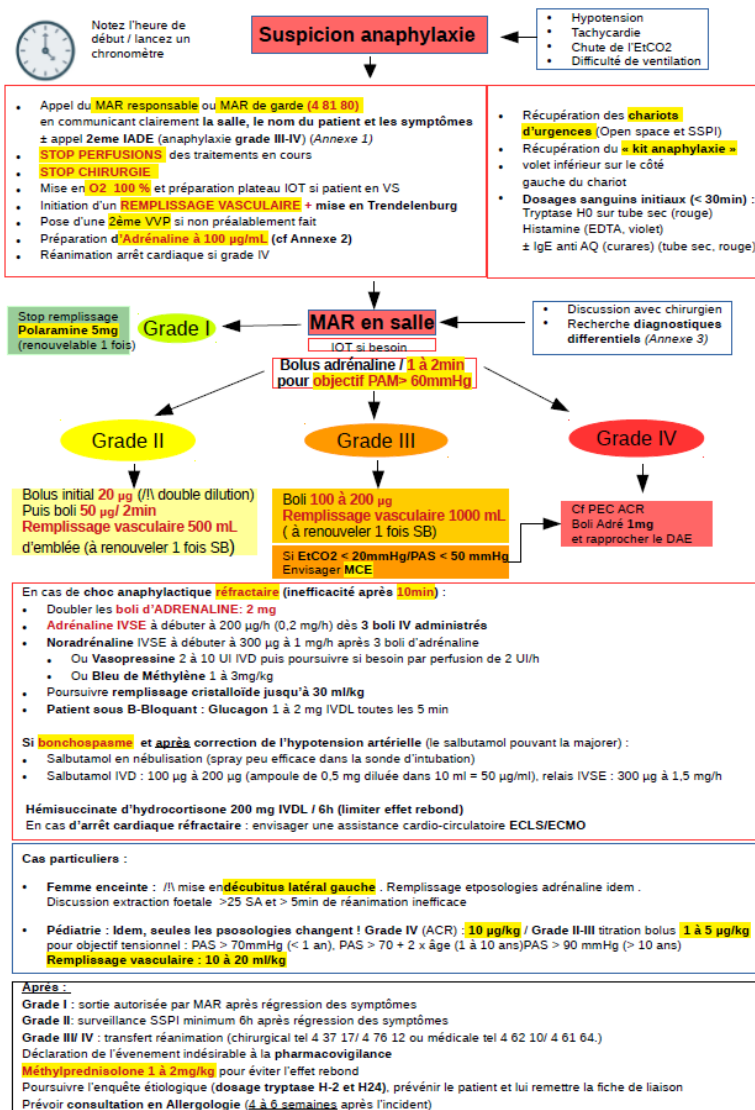
| | | |
|--|---|--|
|  | Protocole Prise en charge du patient | Code : PEC 04/PT 00110 Version : 2 Date d'application: 09/12/2019 Date de révision : Service émetteur: AMBRE Page 1 sur 4 |
| | TRAITEMENT DU CHOC ANAPHYLACTOÏDE | |

SEULE LA VERSION ELECTRONIQUE EST OPPOSABLE

- Femme enceinte : administrer de l'Épinéphrine à raison de 10 mg toutes les 1 à 2 minutes jusqu'à une dose totale de 0,7 mg. En plus, la mise en décubitus latéral gauche. En cas d'inefficacité, passer rapidement à l'Adrénaline® (bolus de 100 µg)

PEC du choc anaphylactique au bloc opératoire

Présentation d'une aide cognitive





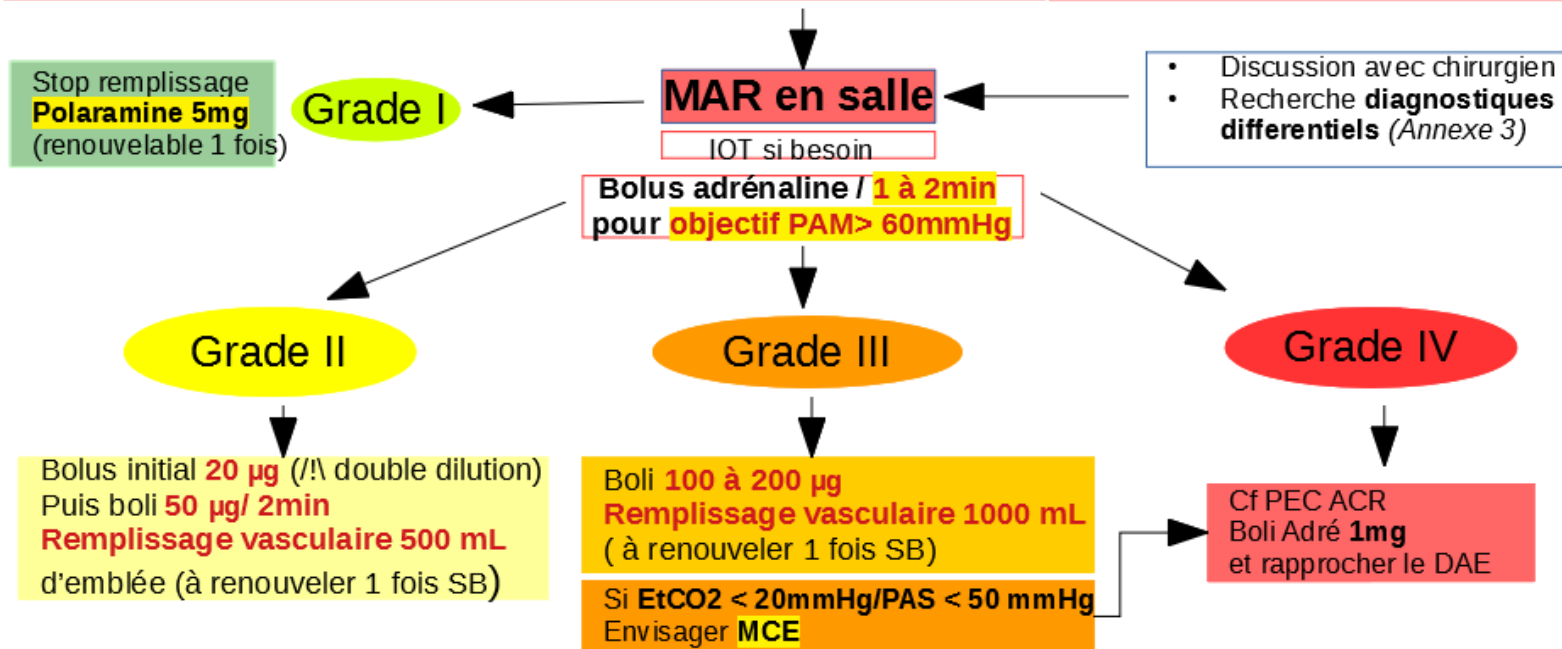
Notez l'heure de début / lancez un chronomètre

Suspicion anaphylaxie

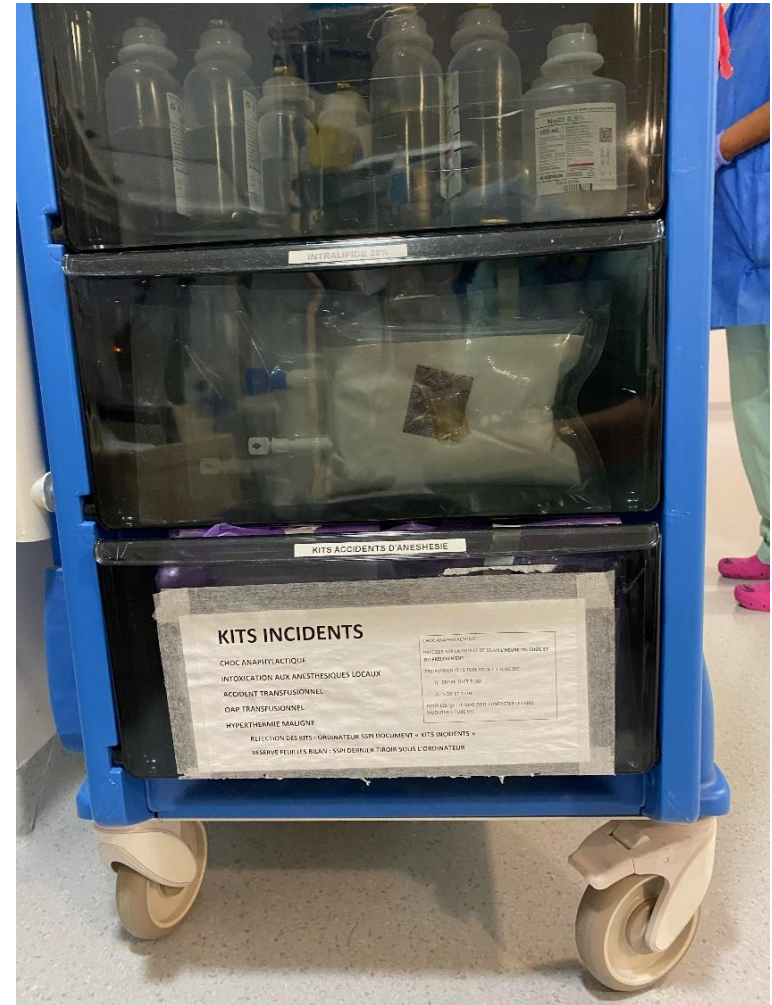
- Hypotension
- Tachycardie
- Chute de l'EtCO₂
- Difficulté de ventilation

- Appel du **MAR responsable** ou **MAR de garde (4 81 80)** en communiquant clairement **la salle, le nom du patient et les symptômes** ± appel **2ème IADE** (anaphylaxie **grade III-IV**) (*Annexe 1*)
- **STOP PERFUSIONS** des traitements en cours
- **STOP CHIRURGIE**
- Mise en **O₂ 100 %** et préparation plateau IOT si patient en VS
- Initiation d'un **REPLISSAGE VASCULAIRE** + mise en Trendelenburg
- Pose d'une **2ème VVP** si non préalablement fait
- Préparation d'**Adrénaline à 100 µg/mL** (cf Annexe 2)
- Réanimation arrêt cardiaque si grade IV

- Récupération des **chariots d'urgences** (Open space et SSPI)
- Récupération du « **kit anaphylaxie** »
- volet inférieur sur le côté gauche du chariot
- **Dosages sanguins initiaux (< 30min)** :
Tryptase H0 sur tube sec (rouge)
Histamine (EDTA, violet)
± IgE anti AQ (curares) (tube sec, rouge)



Kit anaphylaxie



Kit anaphylaxie

Groupe Hospitalier de la Région de Mulhouse et Sud-Alsace
LABORATOIRE de BIOCHIMIE - Tél. 03 89 64 77 80 - Fax 03 89 64 77 83

EXPLORATION BIOLOGIQUE DE L'ALLERGIE

COLLER ICI L'ÉTIQUETTE D'IDENTIFICATION DU PATIENT OU REMPLIR CE CADRE SI L'ÉTIQUETTE EST INDISPONIBLE

N° entrée du patient : _____

NOM DE NAISSANCE : _____ Prénom : _____ Sexe : H F

NOM MARITAL : _____ Date de naissance : ____/____/____

Code UF : _____ N° poste téléphonique : _____

Date de prélèvement : ____/____/____ Heure de prélèvement : _____

Médecin prescripteur : _____ Préleveur : _____

Signature : _____ Signature : _____

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES : _____ Choc anaphylactique

Syndromes digestifs Syndromes cutanés Syndromes respiratoires

TOUTES CES ANALYSES SE PRATIQUENT SUR TUBES SECS (sauf médicaments exceptionnels voir ci-contre)

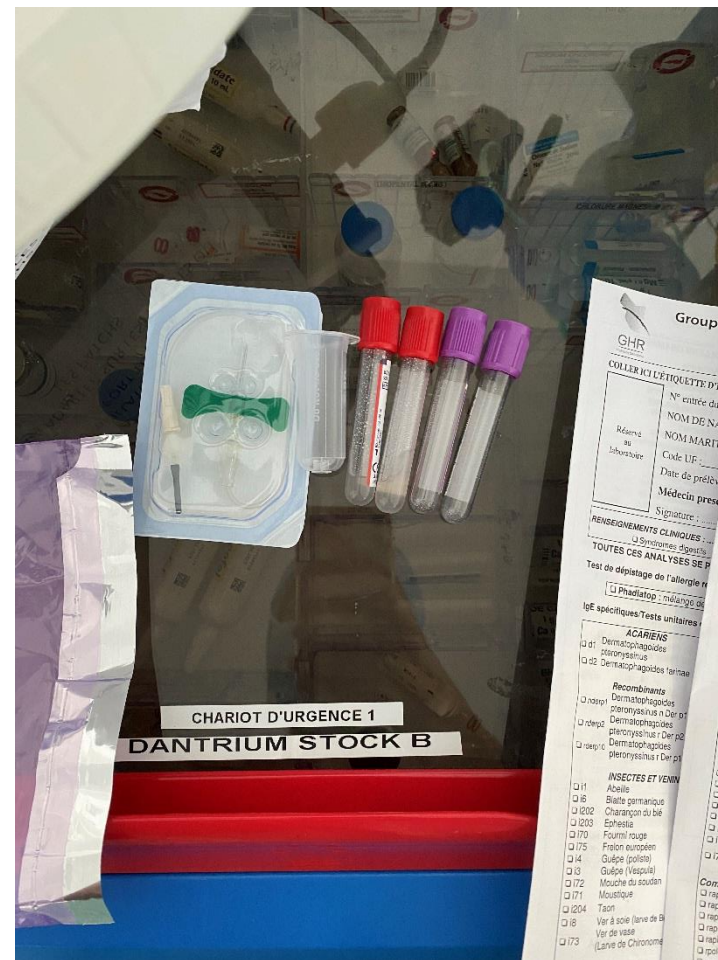
Test de dépistage de l'allergie respiratoire

Phadiatop : mélange de pneumoallergènes (acariens, moisissures, phanères d'animaux, pollens, ...)

IgE spécifiques/Tests unitaires et tests de groupes

| | | |
|---|--|--|
| ACARIENS | ANIMAUX | MOISSISSURES |
| <input type="checkbox"/> d1 Dermatophagoides pteronyssinus | <input type="checkbox"/> e86 Canard (plumes) | <input type="checkbox"/> m6 Alternaria alternata (A. tenuis) |
| <input type="checkbox"/> d2 Dermatophagoides farinae | <input type="checkbox"/> e201 Canari (plumes) | <input type="checkbox"/> m3 Aspergillus fumigatus |
| Recombinants | <input type="checkbox"/> e1 Chat (poils et squames) | <input type="checkbox"/> m12 Aureobasidium pullulans |
| <input type="checkbox"/> rderp1 Dermatophagoides pteronyssinus r Der p1 | <input type="checkbox"/> e3 Cheval (poils et squames) | <input type="checkbox"/> m7 Botrytis cinerea |
| <input type="checkbox"/> rderp2 Dermatophagoides pteronyssinus r Der p2 | <input type="checkbox"/> e5 Chien (poils et squames) | <input type="checkbox"/> m5 Candida albicans (levure) |
| <input type="checkbox"/> rderp10 Dermatophagoides pteronyssinus r Der p10 | <input type="checkbox"/> e6 Cobaye (épithélium) | <input type="checkbox"/> m2 Cladosporium herbarum (Hormodendrum) |
| INSECTES ET VENIN | <input type="checkbox"/> e89 Dinde (plumes) | <input type="checkbox"/> m9 Fusarium moniliforme |
| <input type="checkbox"/> i6 Abeille | <input type="checkbox"/> e84 Hamster (épithélium) | <input type="checkbox"/> m8 Helminthosporium halodes |
| <input type="checkbox"/> i202 Blatte germanique | <input type="checkbox"/> e82 Lapin (épithélium) | <input type="checkbox"/> m4 Mucor racemosus |
| <input type="checkbox"/> i203 Charançon du blé | <input type="checkbox"/> e70 Oie (plumes) | <input type="checkbox"/> m1 Penicillium notatum |
| <input type="checkbox"/> i203 Ephestia | <input type="checkbox"/> e213 Perroquet (plumes) | <input type="checkbox"/> m70 Pyrosporium orbiculare |
| <input type="checkbox"/> i170 Fourmi rouge | <input type="checkbox"/> e77 Perruche (excréments) | <input type="checkbox"/> m11 Rhizopus nigricans |
| <input type="checkbox"/> i175 Frelon européen | <input type="checkbox"/> e78 Perruche (protéines sériques) | <input type="checkbox"/> m10 Stemphylium botryosum |
| <input type="checkbox"/> i4 Guêpe (polliste) | <input type="checkbox"/> e79 Pigeon (excréments) | <input type="checkbox"/> m205 Trichophyton rubrum |
| <input type="checkbox"/> i3 Guêpe (Vespula) | <input type="checkbox"/> e7 Pigeon (excréments) | |
| <input type="checkbox"/> i172 Mouche du soudan | <input type="checkbox"/> e83 Porc (épithélium) | Composants allergéniques |
| <input type="checkbox"/> i171 Moustique | <input type="checkbox"/> e85 Poule (plumes) | <input type="checkbox"/> ralt1 Alternaria alternata rAlt a 1 |
| <input type="checkbox"/> i204 Taon | <input type="checkbox"/> e87 Rat | <input type="checkbox"/> raspl1 Aspergillus fumigatus rAsp f 1 |
| <input type="checkbox"/> i8 Ver à soie (larve de Bombyx) | <input type="checkbox"/> e88 Souris | <input type="checkbox"/> raspl2 Aspergillus fumigatus rAsp f 2 |
| <input type="checkbox"/> i173 Ver de vase (Larve de Chironome) | <input type="checkbox"/> e4 Vache (poils et squames) | <input type="checkbox"/> raspl3 Aspergillus fumigatus rAsp f 3 |
| | | <input type="checkbox"/> raspl4 Aspergillus fumigatus rAsp f 4 |
| | | <input type="checkbox"/> raspl6 Aspergillus fumigatus rAsp f 6 |
| Composants allergéniques | Composants allergéniques | Mélanges |
| <input type="checkbox"/> rapim1 Abeille rApi m 1 Phospholipase A2 | <input type="checkbox"/> rfeld1 Chat rFel d 1 | <input type="checkbox"/> mx1 m1, m2, m3, m6 |
| <input type="checkbox"/> rapim2 Abeille rApi m 2 Hyaluronidase | <input type="checkbox"/> nfeld2 Chat nFel d 2 ; albumine | Penicillium notatum, |
| <input type="checkbox"/> rapim3 Abeille rApi m 3 Phosphatase acide | <input type="checkbox"/> rcanf1 Chien rCan f 1 | Cladosporium herbarum, |
| <input type="checkbox"/> rapim5 Abeille rApi m 5 Dipéptidyl-peptidase | <input type="checkbox"/> rcanf2 Chien rCan f 2 | Aspergillus fumigatus, |
| <input type="checkbox"/> rapim10 Abeille rApi m 10 Icarapine | <input type="checkbox"/> ncanf3 Chien nCan f 3 ; albumine | Alternaria alternata |
| <input type="checkbox"/> rpol05 Guêpe polliste rPol 05 | <input type="checkbox"/> nbos06 Vache nBos d 6 ; albumine | |
| <input type="checkbox"/> rvesv5 Guêpe commune rVes v5 | <input type="checkbox"/> nsuss Porc nSus s PSAS ; albumine | Mélanges de plumes |
| <input type="checkbox"/> rvesv1 Guêpe commune rVes v1 | | <input type="checkbox"/> ex71 e70, e85, e86, e89 |
| | | Oie, poulet, canard, dinde |

LAB 01/FO 00142 Réf. R-1136 - MAJ octobre 2019



Annexe 1 : Grade des réactions anaphylactiques selon Ring et Messmer

| Grades de sévérité | Symptômes |
|--------------------|---|
| I | Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème angioneurotique |
| II | Atteinte multiviscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelle, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire) |
| III | Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique = collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle. |
| IV | Inefficacité cardio-circulatoire. Arrêt respiratoire. |
| V | Décès par échec de la réanimation cardiopulmonaire. |

Annexe 2 : préparation des solutions adrénalinées :

- Prendre **1 mg d'adrénaline** (1mg/mL) et diluez dans 9 mL de NaCL 0,9 % pour obtenir une solution à **100 µg/mL** (anaphylaxie de **grade III**).
- Prendre **1 mL de cette solution** et **diluez à nouveau** dans 9 mL de NaCL 0,9 % pour obtenir une solution à **10 µg/mL** (anaphylaxie de **grade II**).

Annexe 3 : diagnostics différentiels au choc anaphylactique

- **RESPIRATOIRE** (Bronchospasme, désaturation, chute d'EtCO₂) : Pneumothorax suffocant, Asthme aigu grave, Intubation oesophagienne
- **HEMODYNAMIQUE** (HypoTA, troubles du rythme, ACR, effondrement EtCO₂) : Surdosage hypnotique ou morphinique, Embolie massive, tamponnade, choc hémorragique, Hyperthermie maligne anesthésique Hyperkaliémie (succinylcholine), Syndrome coronarien aigu
- **CUTANES et MUQUEUX** : Erythème cutané simple, Mastocytose, Œdème angioneurotique héréditaire ou acquis

Choc réfractaire

En cas de **choc anaphylactique réfractaire** (inefficacité après **10min**) :

- Doubler les **boli d'ADRENALINE: 2 mg**
- **Adrénaline IVSE** à débiter à 200 µg/h (0,2 mg/h) dès **3 boli IV administrés**
- **Noradrénaline IVSE** à débiter à 300 µg à 1 mg/h après 3 boli d'adrénaline
 - Ou **Vasopressine** 2 à 10 UI IVD puis poursuivre si besoin par perfusion de 2 UI/h
 - Ou **Bleu de Méthylène** 1 à 3mg/kg
- Poursuivre **remplissage cristalloïde jusqu'à 30 ml/kg**
- **Patient sous B-Bloquant : Glucagon** 1 à 2 mg IVDL toutes les 5 min

Si **bonchospasme** et après correction de l'hypotension artérielle (le salbutamol pouvant la majorer) :

- Salbutamol en nébulisation (spray peu efficace dans la sonde d'intubation)
- Salbutamol IVD : 100 µg à 200 µg (ampoule de 0,5 mg diluée dans 10 ml = 50 µg/ml), relais IVSE : 300 µg à 1,5 mg/h

Hémisuccinate d'hydrocortisone 200 mg IVDL / 6h (limiter effet rebond)

En cas **d'arrêt cardiaque réfractaire** : envisager une assistance cardio-circulatoire **ECLS/ECMO**: (tél.....)

Cas particuliers :

- **Femme enceinte** : /!\ mise en **décubitus latéral gauche** . Remplissage et posologies adrénaline idem Discussion extraction foetale >25 SA et > 5min de réanimation inefficace
- **Pédiatrie** : Idem, seules les posologies changent ! **Grade IV (ACR) : 10 µg/kg / Grade II-III titration bolus 1 à 5 µg/kg** pour objectif tensionnel : PAS > 70mmHg (< 1 an), PAS > 70 + 2 x âge (1 à 10 ans) PAS > 90 mmHg (> 10 ans)
Remplissage vasculaire : 10 à 20 ml/kg

6.4.8. En cas d'hypotension réfractaire à de fortes doses d'adrénaline, divers autres médicaments vasoconstricteurs ont été proposés, notamment la noradrénaline (à partir de $0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) ou les autres α -agonistes, ou la terlipressine à la dose de 2 mg en bolus (La vasopressine n'étant pas commercialisée en France).

6.7.4. Il faut utiliser l'adrénaline en cas de choc anaphylactique chez la femme enceinte, selon les mêmes modalités (séquence, voie d'administration, doses) qu'en dehors de la grossesse (NP3).

6.8. Particularités chez l'enfant.

6.8.1. Les principes du traitement des réactions anaphylactiques chez l'enfant sont identiques à ceux décrits chez l'adulte. Les seules particularités portent sur les posologies des agents médicamenteux.

Après l'incident

Après :

Grade I : sortie autorisée par MAR après régression des symptômes

Grade II: surveillance SSPI minimum 6h après régression des symptômes

Grade III/ IV : transfert réanimation (chirurgical tel 4 37 17/ 4 76 12 ou médicale tel 4 62 10/ 4 61 64.)

Déclaration de l'événement indésirable à la **pharmacovigilance**

Méthylprednisolone 1 à 2mg/kg pour éviter l'effet rebond

Poursuivre l'enquête étiologique (**dosage tryptase H-2 et H24**), prévenir le patient et lui remettre la fiche de liaison

Prévoir **consultation en Allergologie** (4 à 6 semaines après l'incident)

- **Remise d'une fiche de liaison pour consultation allergologique, information du patient**



Rapport d'incident : Anaphylaxie périopératoire

Service Anesthésie GHRMSA

Fiche liaison Anesthésie – Allergologie

Identification patient :
 Nom :
 Nom de naissance :
 Prénom :
 Date de naissance :/...../.....
 Sexe : F M
 IEP :
 IPP :

| | | |
|---|--|-------|
| Date et lieu de l'incident :/...../..... Salle N° MAR responsable : IADE : Autres : | | Heure |
| Type d'intervention <i>Heure d'inscion</i> | | |
| Type d'anesthésie <i>Heure début d'induction</i> | | |
| Type d'asepsie réalisée | | |
| Début de l'incident | <i>(Remplir les premiers symptômes sur le tableau)</i> | |
| Fin de l'incident | | |
| Sortie de salle | | |

| Dosages réalisés | | Heure |
|------------------|--|-------|
| Tryptase H0 | | |
| Tryptase H2 | | |
| Tryptase H24 | | |
| Autres Dosages | | |

Commentaires :

Grade selon Ring et Messmer :

| Médicaments <i>(pré et peranesthésiques)</i> | Doses | Heure |
|---|-------|-------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

| Symptômes/ signes observés <i>(cochez si présent(s) et spécifiez la/ les valeur(s), la localisation etc...)</i> | Heure |
|--|-------|
| Hypotension <input type="checkbox"/> : (mmHg) | |
| Tachycardie <input type="checkbox"/> : (bpm) | |
| Bradycardie <input type="checkbox"/> : (bpm) | |
| Arythmie <i>(joindre ECG)</i> <input type="checkbox"/> : | |
| Bronchospasme <input type="checkbox"/> | |
| Cyanose/désaturation Capnographie (SpO2 %) (mmHg) | |
| Angio-oedème <input type="checkbox"/> | |
| Urticaire <input type="checkbox"/> : | |
| Prurit <input type="checkbox"/> | |
| Autres signes observé(s) | |

| Traitements entrepris | Heure |
|---|-------|
| Adrénaline <input type="checkbox"/> dose : | |
| Corticoïdes <input type="checkbox"/> dose : | |
| Antihistaminiques <input type="checkbox"/> dose : | |
| Autres drogues vasopressives | |
| Autres | |

Références et bibliographies

- (1) Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Guéant-Rodriguez RM, Malinovsky JM. **Perioperative anaphylaxis**. Med Clin North Am. 2010 Jul;94(4):761-89
- (2) PM Mertes et JM Malinovsky, **Prévention du risque allergique peranesthésique**, RFE SFAR et SFA 2014
- (3) PM Mertes, Laxenaire MC; GERAP. **Epidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique** (Janvier 2001-Décembre 2002) Ann Fr Anesth Reanim. 2004 Dec;23(12):1133-43.
- (4) N. J. N. Harper, T. M. Cook, T. Garcez, L. Farmer et al., **Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6)**, British Journal of Anaesthesia, 121 (1): 159e171 (2018)
- (5) J Laguna, J Archilla et. al, **Practical Guidelines for Perioperative Hypersensitivity Reactions**, J Investig Allergol Clin Immunol. 2018;28(4):216-232
- (6) Aides cognitives SFAR, Gestion de crise au bloc opératoire, **Prise en charge du choc anaphylactique** ed. 2016, remis à jour 2022 par le CAMR
- (7) Protocoles **Choc anaphylactique chez l'adulte**, MAPAR 2022
- (8) Nguyen SMT, Rupprecht CP, Haque A, Pattanaik D, Yusin J, Krishnaswamy G. **Mechanisms Governing Anaphylaxis: Inflammatory Cells, Mediators, Endothelial Gap Junctions and Beyond**. Int J Mol Sci. 2021 Jul 21;22(15):7785. doi: 10.3390/ijms22157785. PMID: 34360549; PMCID: PMC8346007