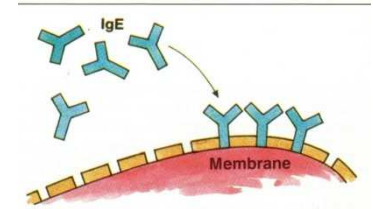




Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



Choc anaphylactique de la physiopathologie aux investigations paracliniques

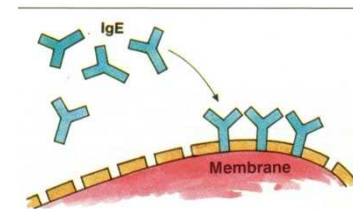
Dr Alain FACON

SAMU du Nord

Consultation d'allergo-anesthésie CHRU de Lille

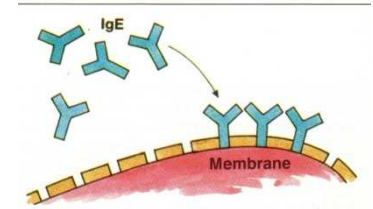
Réactions anaphylactiques

Ex : réactions lors d'une anesthésie

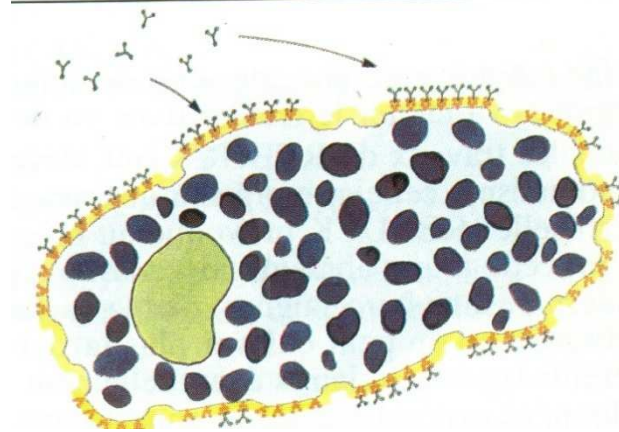


- 9 à 19 % des complications liées à l'anesthésie
- Mortalité 3 à 9 %
- Séquelles non réellement chiffrées
- **Origine immuno-allergique dans 60 % (IgE)**

Réaction immunologique
IgE dépendante



Réaction non
immunologique



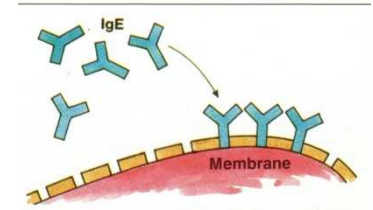
Réaction
immunologique
non IgE dépendante

Activation du
complément



HISTAMINE
et autres médiateurs

IgE



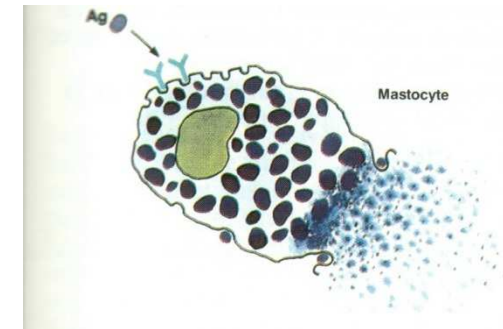
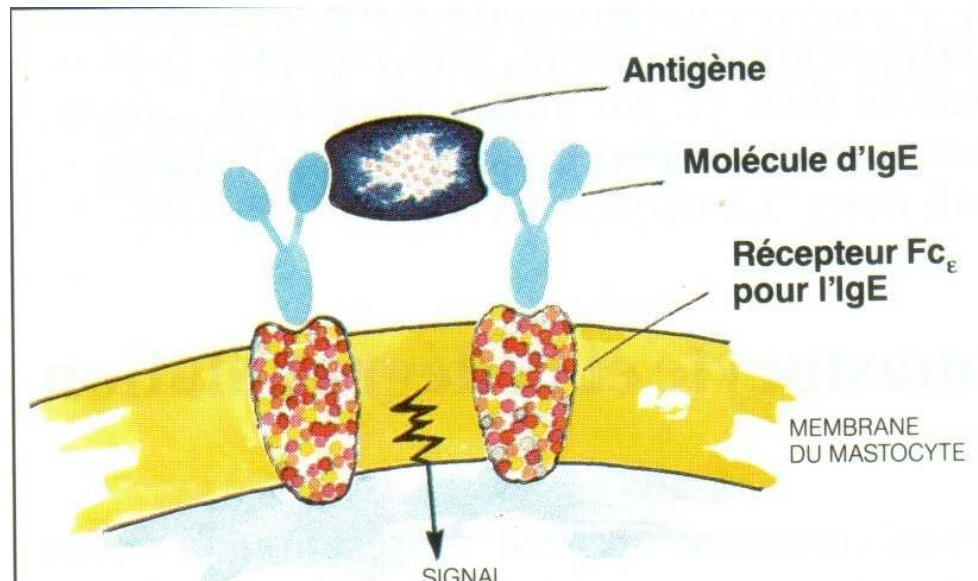
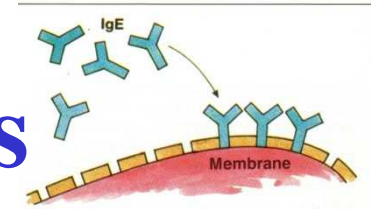
- Ac synthétisés à la suite d'un premier contact
- Le taux d'IgE sérique est $< 0,1-0,4 \mu\text{g/ml}$
- Après production : les IgE se fixent sur des récepteurs cellulaires :
 - de haute affinité (FcεR1) sur les basophiles et mastocytes
 - de faible affinité (FcεR2) sur les éosinophiles, les plaquettes, les macrophages et les lymphocytes B

* Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylaxie. In: Martin C, Riou B, Vallet B. Physiologie humaine appliquée. Paris, Arnette Éditeur 2006 ; 959-76.

* Laxenaire MC, Mertes PM. Accidents anaphylactiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'Urgence, 25-020-A-30, 2007.

* Prin L. Mastocytes, basophiles éosinophiles. Analyse des marqueurs biologiques. Rev Fr d'allergol 1996 ; 36 (8) : 889-96

Réactions IgE dépendantes



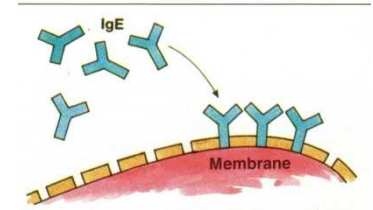
Exocytose des granules

L'activation cellulaire après pontage entre les IgE : Cette agrégation des récepteurs Fcε RI initie une cascade d'événements intra-cellulaires qui va favoriser l'exocytose des granules contenus dans ces cellules mais va également générer la synthèse de certains Médiateurs

* Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylaxie. In: Martin C, Riou B, Vallet B. Physiologie humaine appliquée. Paris, Arnette Éditeur 2006 ; 959-76.

* Prin L. Mastocytes, basophiles éosinophiles. Analyse des marqueurs biologiques. Rev Fr d'allergol 1996 ; 36 (8) : 889-96.

Histamino-libération d'origine non immunologique

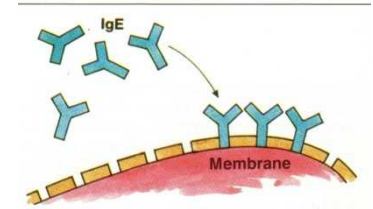


- Libération des médiateurs des basophiles et des mastocytes
- **Non médiée par des IgE**
- **Libération de médiateurs préformés** et non néoformés
- Réaction dépendante du patient, des doses administrées, de la vitesse d'administration, de l'osmolarité

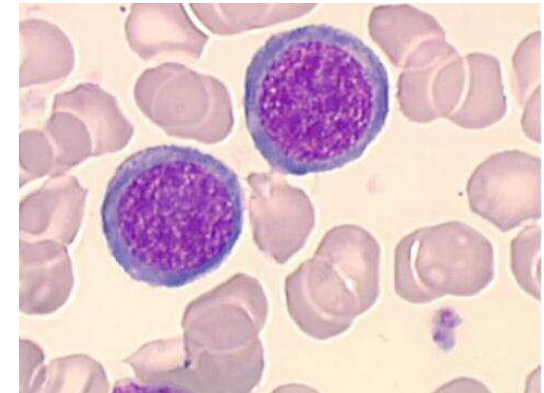
- Gravité des manifestations cliniques : tous grades observables

* Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylaxie. In: Martin C, Riou B, Vallet B. Physiologie humaine appliquée. Paris, Arnette Éditeur 2006 ; 959-76.

Cellules cibles



- Les mastocytes et les basophiles jouent un rôle déterminant
- Granules préformés
- Libération :
 - Histamine
 - Protéases : tryptase, chymase, élastase,...
 - Protéoglycanes : héparine, chondroïtine sulfate
 - Activation des phospholipases A2 : libération de substances néoformées (PgD2, TxA2, LTC4, LTD4, LTE4, SRSA, PAF)
- **Mastocytes myocardiques** (voisinage des coronaires) : libération d'histamine de tryptase et de PgD2 (vaso-constriction coronaire)

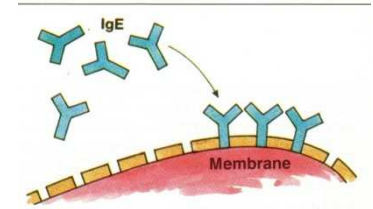


* Laxenaire MC, Mertes PM. Accidents anaphylactiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'Urgence, 25-020-A-30, 2007.

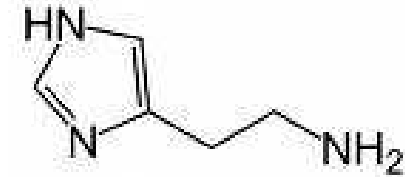
* Mertes PM, Pinaud M. Quels sont les mécanismes en général ? Comment expliquer les expressions cliniques gravissimes ? Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 55-72.

* Prin L. Mastocytes, basophiles éosinophiles. Analyse des marqueurs biologiques. Rev Fr d'allergol 1996 ; 36 (8) : 889-9

Histamine

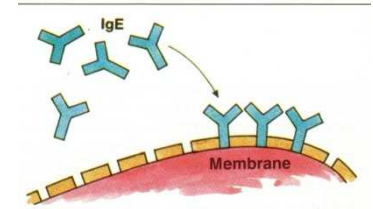


- Le médiateur le plus connu
- Obtenue par décarboxylation de l'histidine
- Diffusion dans l'organisme
- Demi-vie plasmatique courte de 1 à 3 min
- Action sur des récepteurs
 - **H1** : contraction des fml du tractus respiratoire et digestif, vasodilatation artériolaire, augmentation de la perméabilité capillaire, chimiotactisme des neutrophiles et éosinophiles
 - **H2** : augmentation des sécrétions gastriques acides et du mucus des voies aériennes, chronotrope positif
 - **H3** : inhibition de la libération d'histamine et de noradrenaline
 - **H4** : au niveau de certaines cellules hématopoïétiques
- Métabolisme hépatique par la methyltransférase et élimination urinaire de methyl-histamine
- Dosage possible



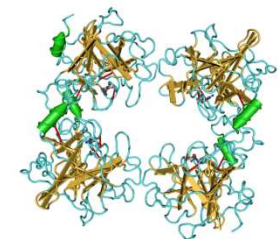
* Bakker RA, Timmerman H, Leurs R. Histamine receptors: specific ligands, receptor biochemistry, and signal transduction. Clin Allergy Immunol 2002 ; 17 : 27-64.

Tryptase



Protéase neutre qui peut représenter jusque 50 % des protéines mastocytaires

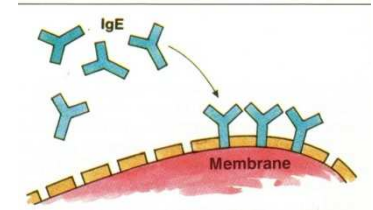
- Accompagne l'histamine lors de l'exocytose
- Reflet de l'activation des mastocytes tissulaires
- La tryptase reste détectable (méthode radio-immunologique) plus de 16 heures après le début des signes dans les formes sévères
- Peu de modification dans les HLNS



* Mertes PM, Pinaud M. Quels sont les mécanismes en général ? Comment expliquer les expressions cliniques gravissimes ? Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 55-7

* Laroche D, Guilloux L, Gueant JL. Comment rapporter à l'anaphylaxie l'accident observé ? Tests diagnostiques in vitro. Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 73-96.

Autres médiateurs

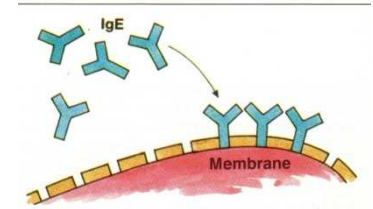


- **Prostaglandines :**
 - PgD2 :** broncho-constriction, vasodilatation, inhibition de l'agrégation plaquettaire, majoration de la libération d'histamine à partir des basophiles
 - TxA2 :** broncho-constriction, vasoconstriction pulmonaire et agrégation plaquettaire
- **Leucotriènes :** broncho-constriction (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) plus puissante et plus durable que celle induite par l'histamine et vasoconstriction coronaire associée à un effet inotrope négatif
- **PAF :** agrégation plaquettaire, augmentation de la perméabilité capillaire et broncho-constriction
- **NO :** modifications de la production de NO au cours du choc anaphylactique
- ...

Ces médiateurs renforcent et prolongent les effets de l'histamine

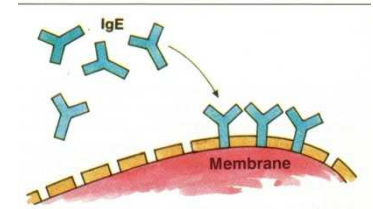
* Christie PE, Henderson WR. Lipid inflammatory mediators: leucotrienes, prostaglandins, platelet-activating factor. Clin Allergy Immunol 2002 ; 16 : 233-54.

Clinique



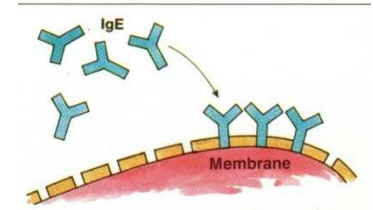
- Signes cutanés :
 - Urticaire
 - Oedème, Quincke
- Signes respiratoires :
 - Cyanose
 - Bronchospasme +/- sévère
- Signes cardiovasculaires :
 - Tachycardie
 - Chute de TA
 - Troubles du rythme ou de conduction
 - Arrêt cardiaque inaugural

Classification



- Stade 1** **manifestations cutanées** (érythème, urticaire, oedème de la face), douleurs lombaires, malaise
- Stade 2** manifestations cutanéomuqueuses, **hypotension artérielle modérée** (chute < 40 % des valeurs de base), tachycardie, **gêne respiratoire, toux, nausées**
- Stade 3** manifestations cutanéomuqueuses, hypotension sévère, **état de choc, troubles du rythme, bronchospasme**, cyanose, vomissements
- Stade 4** manifestations cutanéomuqueuses, fibrillation ventriculaire, **arrêt respiratoire et cardiaque**
- Stade 5** **décès**

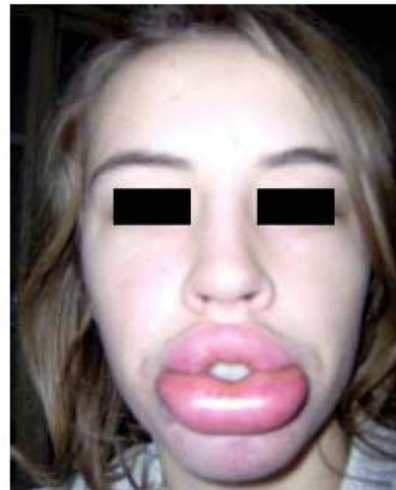
Physiopathologie des manifestations cutanées



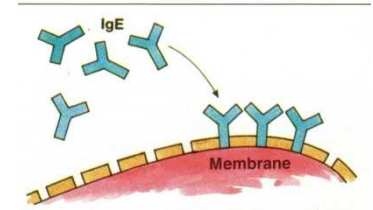
Elles sont souvent précoces et permettent d'orienter le diagnostic. Elles intéressent initialement les régions riches en mastocytes (face, cou, région antérieure du thorax)

- Réaction urticarienne
- Réaction œdémateuse (hypoderme et muqueuse)

L'**Histamine**, les **prostaglandines** et le **PAF** induisent une vaso-dilatation, une augmentation de la perméabilité capillaire

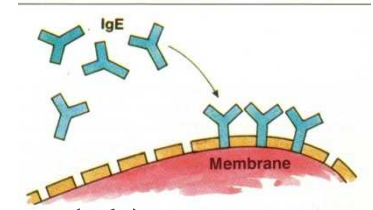


Physiopathologie des manifestations respiratoires



- **Bronchospasme**
 - Leucotriènes , PAF, Histamine
 - effet broncho-constricteur plus puissant et durable que l’histamine
- **HTAP inconstante :**
 - effet de l’histamine et du TxA2
 - mais surtout conséquences des troubles hémodynamiques généraux
- **Angio-œdème : dyspnée inspiratoire**

Physiopathologie des manifestations cardio-vasculaires (1)



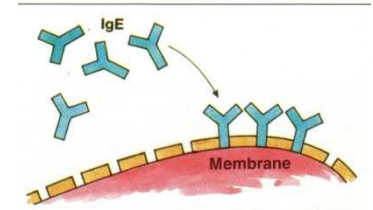
Plusieurs phases :

- *Phase hyperkinétique* : effondrement des résistances vasculaires (secteur artériolaire pré-capillaire), tachycardie et débit cardiaque préservé à ce stade
- *Phase hypokinétique* : après quelques minutes sans traitement, la vasodilatation s'étend au territoire veineux, diminution des pressions de remplissage, diminution du débit cardiaque et diminution des pressions de perfusion tissulaire
- *Choc hypovolémique* : augmentation de la perméabilité capillaire

* Malinovski JM. Choc anaphylactique au cours d'une anesthésie : de la physiologie au traitement. Rev Fr d'allergol 2007 ; 47 : 162-6.

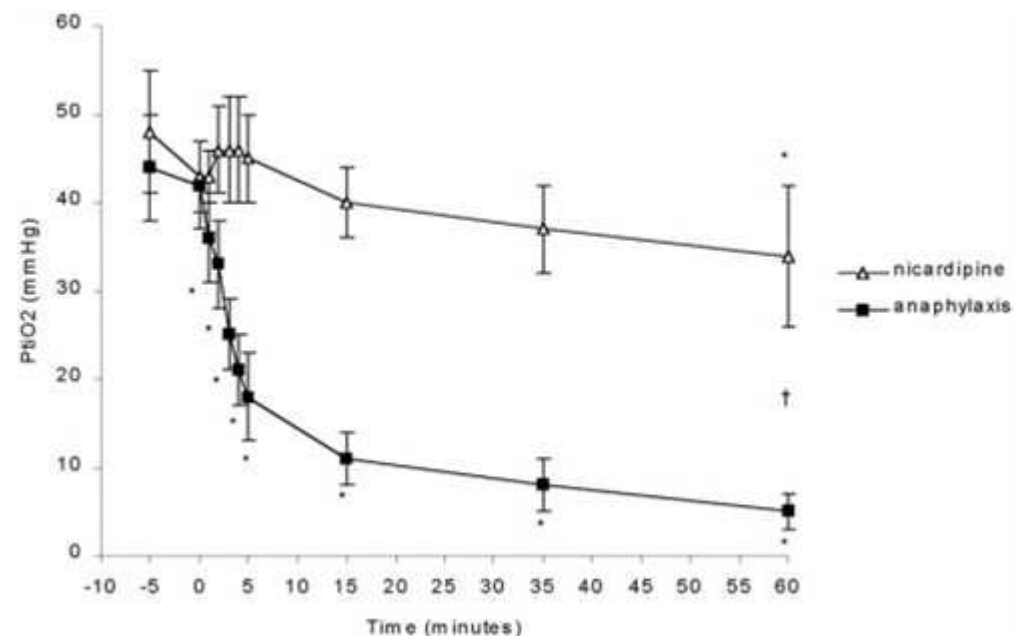
* Facon A. Choc anaphylactique. Physiopathologie, manifestations cliniques, traitement, bilan, mesures prophylactiques. JEUR 1997 ; 1 : 88-96.

Perfusion tissulaire



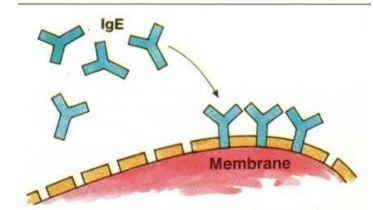
- Réduction de la perfusion tissulaire
- Mais pas d'inhibition du métabolisme cellulaire

Augmentation de la glycolyse anaérobie et faillite complète de la production énergétique cellulaire
Gravité si pas de traitement rapide



* Dewachter P et al. Anaphylactic shock : a form of distributive shock without inhibition of oxygen consumption. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 40-49

Physiopathologie des manifestations cardiaques (2)



Les troubles du rythme (tachycardie) et de la conduction : action des médiateurs (histamine) sur le cœur (récepteurs H1 et H2) mais également par l'intermédiaire de l'hypoxie induite

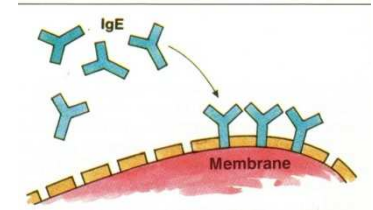
Les troubles de repolarisation sont liés au choc et à l'effet coronaroconstricteur de l'histamine, de PgD2 et des leucotriènes

Arrêt cardiaque peut être inaugural : désamorçage

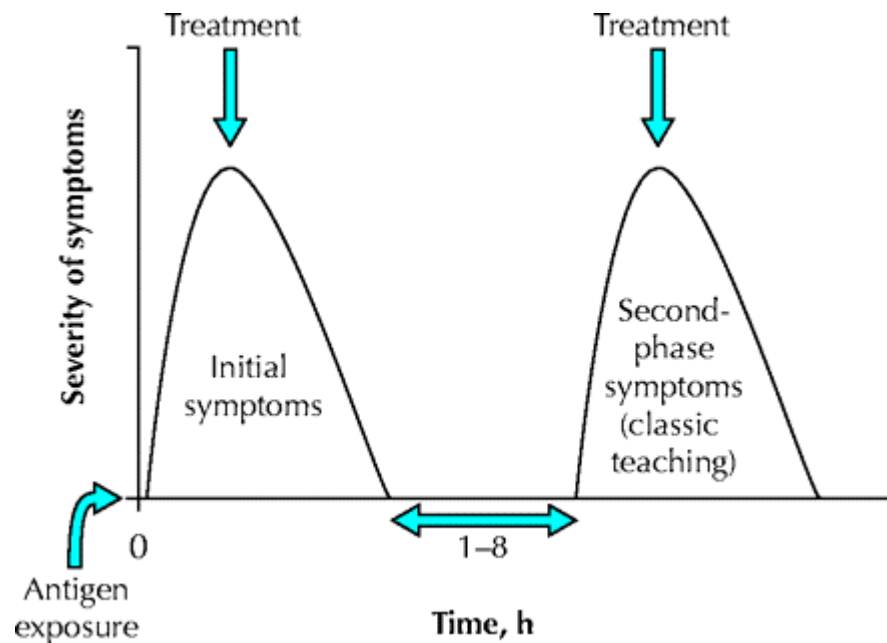
Arrêt cardiaque secondaire : choc prolongé et hypoxie mais aussi effet direct

Les mastocytes cardiaques jouent un rôle important dans cette « anaphylaxie cardiaque »

Physiopathologie des manifestations cardio-vasculaires (3)

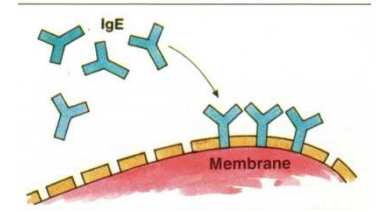


- Evolution en vagues successives (qq heures, moyenne 8 h mais parfois plus) des manifestations hémodynamiques
- 1 à 20 % de manifestations biphasiques
- Intérêt du diagnostic et du traitement rapide adapté



CMAJ 2003;169:307-312.
Diagnosis and management of anaphylaxis
Anne K. Ellis and James H. Day

Physiopathologie des manifestations neurologiques



SURTOUT : signes d'accompagnement des manifestations cardio-vasculaires et respiratoires



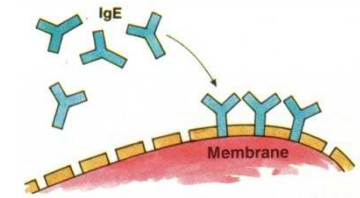
www.sfar.org

Prise en charge d'un choc anaphylactique

Signes cliniques

- GRADE I** Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire avec ou sans œdème angioneurotique.
- GRADE II** Atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire).
- GRADE III** Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique ; collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme. Les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle.
- GRADE IV** Arrêt circulatoire et/ou respiratoire

L'absence de tachycardie, de signes cutanés, n'exclut pas le diagnostic d'une réaction anaphylactoïde.



Traitement

- > arrêter si possible de l'injection du produit suspecté
- > information de l'équipe chirurgicale (abstention, simplification, accélération ou arrêt du geste chirurgical)
- > oxygène pur
- > contrôle rapide des voies aériennes
- > voie veineuse efficace
- > appel aide urgente
- > **ADRENALINE IV** par titration, toutes les 1 à 2 min, en fonction du grade (cf. supra).

- **Grade I** : pas d'adrénaline
- **Grade II** : bolus de 10 à 20 µg
- **Grade III** : bolus de 100 à 200 µg
- **Grade IV** : arrêt circulatoire

- massage cardiaque externe
- **ADRENALINE BOLUS** de 1 mg toutes les 1 à 2 minutes puis 5 mg à partir de la 3^e minute à renouveler
- mesures habituelles de réanimation d'une inefficacité cardiocirculatoire

Les doses d'adrénaline doivent être augmentées rapidement, relayées par l'adrénaline en perfusion continue : (0,05 à 0,1 µg·kg⁻¹·min⁻¹)

- > Remplissage vasculaire concomitant : cristalloïdes isotoniques (30 mL·kg⁻¹ à 100 mL·kg⁻¹)

Choc anaphylactique

BRONCHOSPASME

- > **salbutamol (Ventoline®)** avec Aérovent®
- > si résistance au traitement ou si forme sévère
 - **salbutamol IV (Soluvent®)** en bolus de 100 et 200 µg en perfusion continue (5 à 25 µg·min⁻¹)
 - formes inhalées en perfusion continue d'adrénaline
 - le succès ne doit pas le traitement de première intention

FEMME ENCEINTE

- > **adrénaline IV** toutes les 1 à 2 minutes (dose totale 0,7 mg·kg⁻¹) et **décubitus latéral gauche**
- > **éviter l'usage de l'éphédrine, donner rapidement de l'adrénaline**

PATIENT TRAITÉ PAR β-BLOQUANTS

- > augmenter la posologie d'adrénaline
- > si inefficacité de l'adrénaline : **glucagon (Glucagen®)** (1 à 2 mg IVD) à renouveler toutes les 5 minutes
- > Collapsus cardiovasculaire réfractaire à l'adrénaline : **Noradrénaline®** (0,1 µg·kg⁻¹·min⁻¹)

Labo. Biochimie Huriez

Investigations allergologiques

Consultations DAR 2
Tél : 0320 44 41 12

Prélèvements immédiats

Quoi ? dosage histamine, tryptase et IgE spécifiques (curares, latex, thiopental)

Quand ? 30 à 60 minutes après la réaction

Comment ? 1 tube sec (7 mL) et 1 tube EDTA (7 mL) et envoi au laboratoire local dans les 2 heures ou stockage réfrigérateur à 4 °C pendant 12 h maximum

Tests cutanés secondaires

Quand ? 4 à 6 semaines après

Où ? Centre diagnostique d'allergo-anesthésie

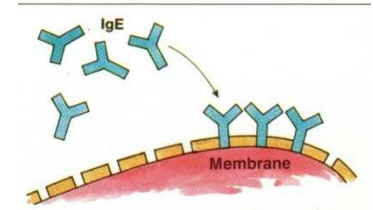
Documents à joindre : résultats des prélèvements immédiats, feuille d'anesthésie

Déclaration au centre régional de pharmacovigilance, en utilisant le formulaire disponible sur le site

www.sfar.org

En cours de ré-édition

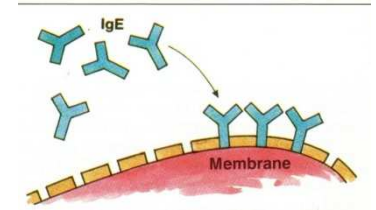
Bilan immédiat



- Tryptase (+ 30 min et +2 heures)
 - Inférieur à l'heure pour les grades 1 et 2
 - Délai peut être plus long dans les grades 3 et 4
- **Histamine** (demie vie courte 15 à 20 min et fragilité des prélèvements)
- **(methyl-histamine urinaire) +3 ou 4 heures**
- IgE spécifiques

BILAN INDISPENSABLE pour confirmer
le mécanisme

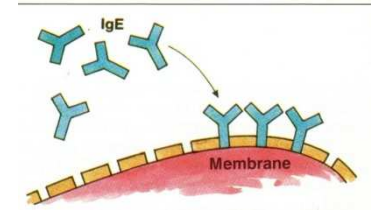
En pratique



- **Histaminémie sur tube EDTA**
- **Tryptase sur tube sec ou EDTA**

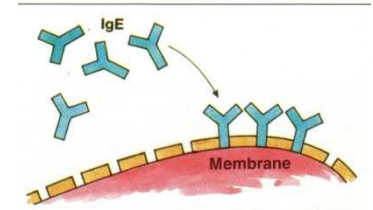
Les résultats doivent être disponibles pour la consultation qui assurera le bilan étiologique

Bilan allergologique étiologique



- **Indispensable après un choc anaphylactique**
- **Consultation spécialisée**
- **Un compte rendu détaillé est nécessaire**
 - Description des manifestations cliniques
 - tous les produits utilisés doivent être testés
- **Délai : 6 à 8 semaines**

Réalisation du bilan étiologique



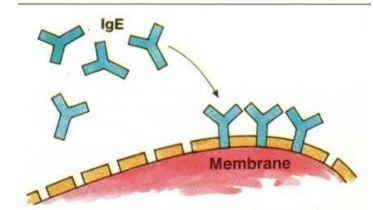
- Prick-test, IDR
- IgE Spécifiques pour certains produits



- **Tests in vitro :**
 - activation des basophiles en cytométrie en flux
 - test de libération de leucotriènes leucocytaires
- Uniquement si grade supérieur à 2 et autres tests négatifs

CARTE et (DECLARATION)

Conclusions



- Bilan immédiat indispensable pour confirmer la libération d’histamine
- Le bilan étiologique secondaire met en évidence uniquement des réactions immunologiques
- Utilisation de filières possibles de consultations d’allergo-anesthésie pour les réactions au bleu de méthylène