

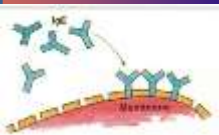


Choc anaphylactique : quoi de neuf ?

Dr Alain FACON

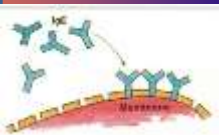
SAMU du Nord

Consultation d'allergo-anesthésie



Evolutions ?

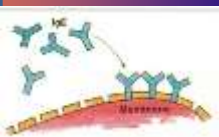
- **Nombreuses publications depuis quelques années**
 - Customizing anaphylaxis guidelines for emergency medicine. The Journal of Emergency Medicine ; Vol 45,N°2 : 299-306
 - World Allergy Organization guidelines for assessment and management of anaphylaxis, J Allergy Clin Immunol 2011 ; 127: 597-93
 - The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. J Allergy Clin Immunol 2010 ; 126: 477-80
 - Guidelines for the diagnosis and management food allergy in United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol 2010 ; 126(suppl 1): 51-58
 - Anaphylaxis : recent advances in assessment and treatment. Simons, J allergy Clin Immunol 2009; 124 :625-636
 - Recognition and First-line treatment of anaphylaxis. Lieberman, The American Journal of Medicine 2014, vol 27, N° 1A : S6-11
 - ...
- **Stabilité de nos pratiques depuis la mise au point au Congrès Urgences 2009**
- **Urgences 2012 : les réactions allergiques. Les bonnes pratiques.**



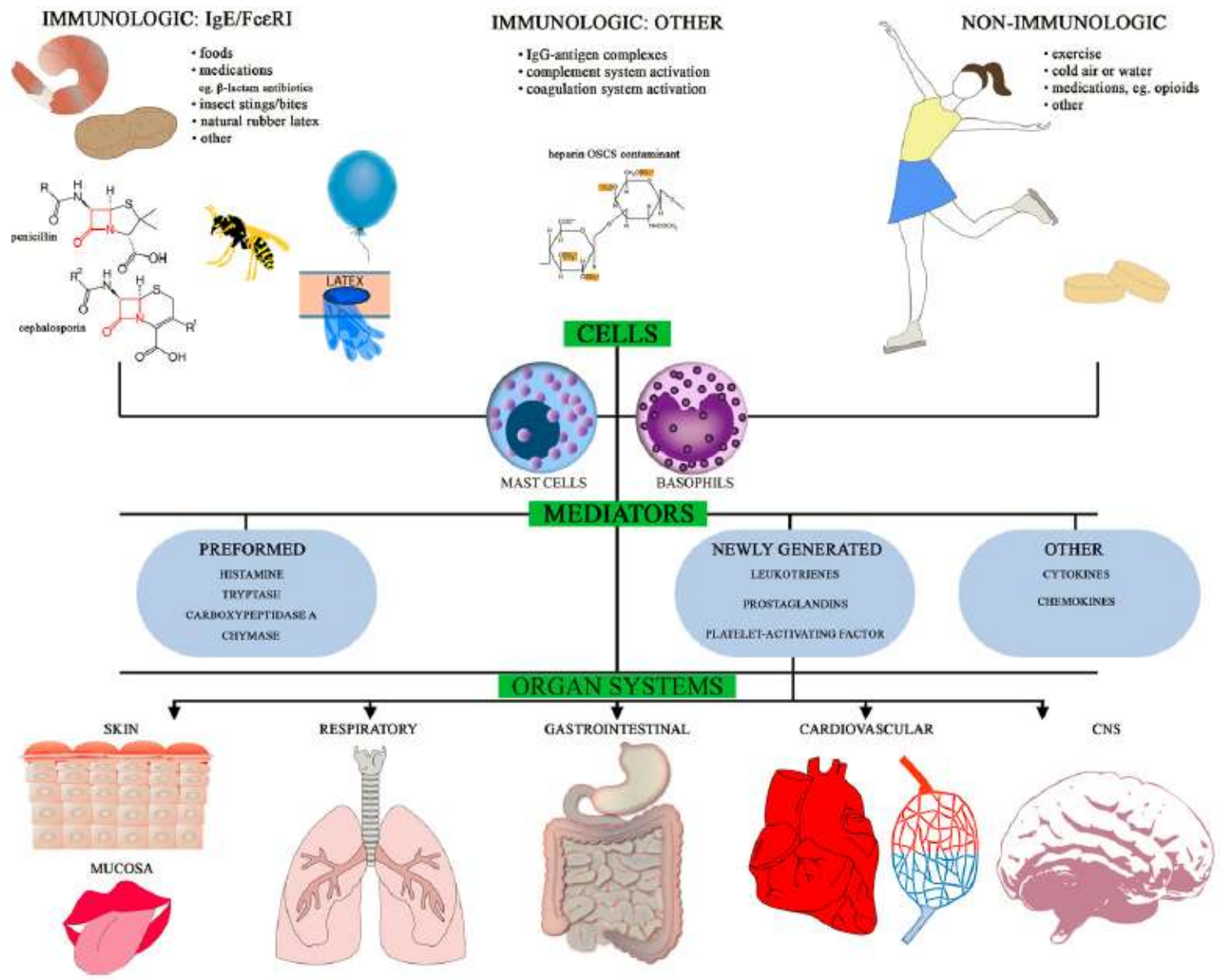
CUSTOMIZING ANAPHYLAXIS GUIDELINES FOR EMERGENCY MEDICINE

Richard Nowak, MD, MBA, FACEP, FAAEM,* Judith Rosen Farrar, PhD, FAAAAI,† Barry E. Brenner, MD, PhD, FACEP,‡
Lawrence Lewis, MD,§ Robert A. Silverman, MD,|| Charles Emerman, MD,¶
Daniel P. Hays, PHARM.D, BCPS, FASHP,** W. Scott Russell, MD, FACEP, FAAP,†† Natalie Schmitz, MMSC, PA-C,‡‡
Judi Miller, BSC, RGN, EMT-I,§§ Ethan Singer, PhD, MSN, NP-C,||| Carlos A. Camargo Jr., MD, DrPH,¶¶ and
Joseph Wood, MD, JD, FACEP, FAAEM***

- **Définition immunologique non adaptée au lit du patient**
- **Fréquent : > 500 000 cas annuels au USA**
- **Manifestations multiples**
- **Adrenaline est le traitement de choix pour les réactions sévères**



MECHANISMS AND TRIGGERS



IgE

Ac synthétisés à la suite d'un premier contact

Le taux d'IgE sériques est $< 0,1- 0,4 \mu\text{g/ml}$

Après production : les IgE se fixent sur des récepteurs cellulaires :

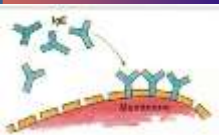
de haute affinité (FcεR1) sur les basophiles et mastocytes

de faible affinité (FcεR2) sur les éosinophiles, les plaquettes, les macrophages et les lymphocytes B

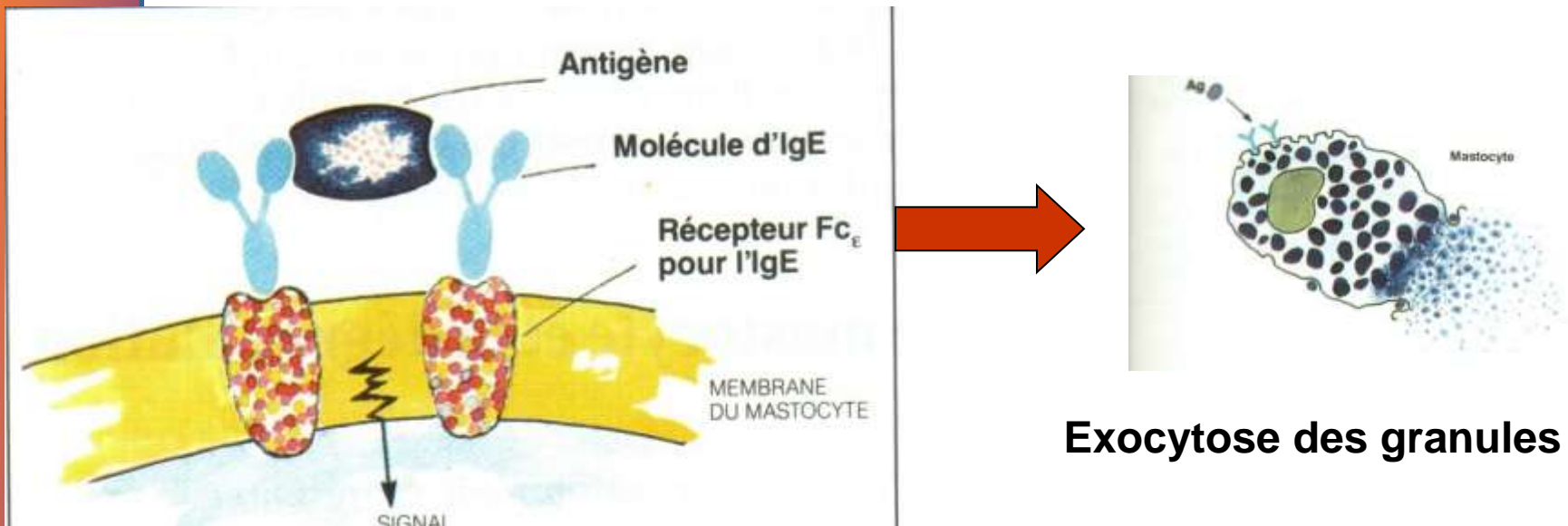
* Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylaxie. In: Martin C, Riou B, Vallet B. Physiologie humaine appliquée. Paris, Arnette Éditeur 2006 ; 959-76.

* 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

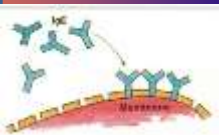


Réactions IgE dépendantes



L'activation cellulaire après pontage entre les IgE : Cette agrégation des récepteurs Fc_{ϵ} RI initie une cascade d'événements intracellulaires qui va favoriser l'exocytose des granules contenus dans ces cellules mais va également générer la synthèse de certains

- * 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 non spécifique ou non immunologique

Libération des médiateurs des basophiles et des mastocytes

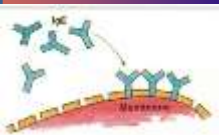
Non médiée par des IgE

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

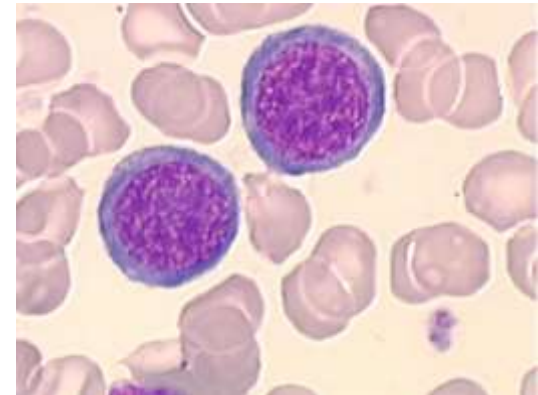
Libération :

Histamine

Protéases : tryptase, chymase, élastase,...

Protéoglycanes : héparine, chondroïtine sulfate

Activation des phospholipases A2 : libération de substances néoformées (PgD2, TxA2, LTC4, LTD4, LTE4, SRSA, PAF)

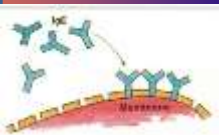


Mastocytes myocardiques (voisinage des coronaires) : libération d'histamine de tryptase et de PgD2 (vaso-constriction coronaire)

* 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



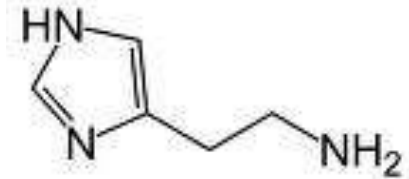
Histamine

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

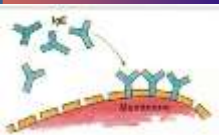
H3 : inhibition de la libération d'histamine et de noradrenaline

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

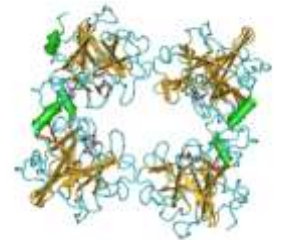
Protéase neutre qui peut représenter jusque 50 % des protéines mastocytaires

Accompagne l'histamine lors de l'exocytose

Reflet de l'activation des mastocytes tissulaires

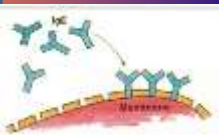
La tryptase reste détectable (méthode radio immunologique) plus de 16 heures après le début des signes

Peu de modification dans les HLNI



* 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

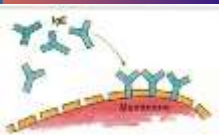
Leucotriènes : broncho-constriction (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) plus puissante et plus durable que celle induite par l'histamine et vasoconstriction coronaire associée à un effet inotrope négatif

PAF : agrégation plaquettaire, augmentation de la perméabilité capillaire et broncho-constriction

NO : modifications de la production de NO au cours du choc anaphylactique

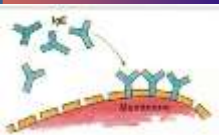
... Ces médiateurs renforcent et prolongent les effets de l'histamine

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



Classification

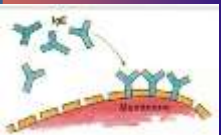
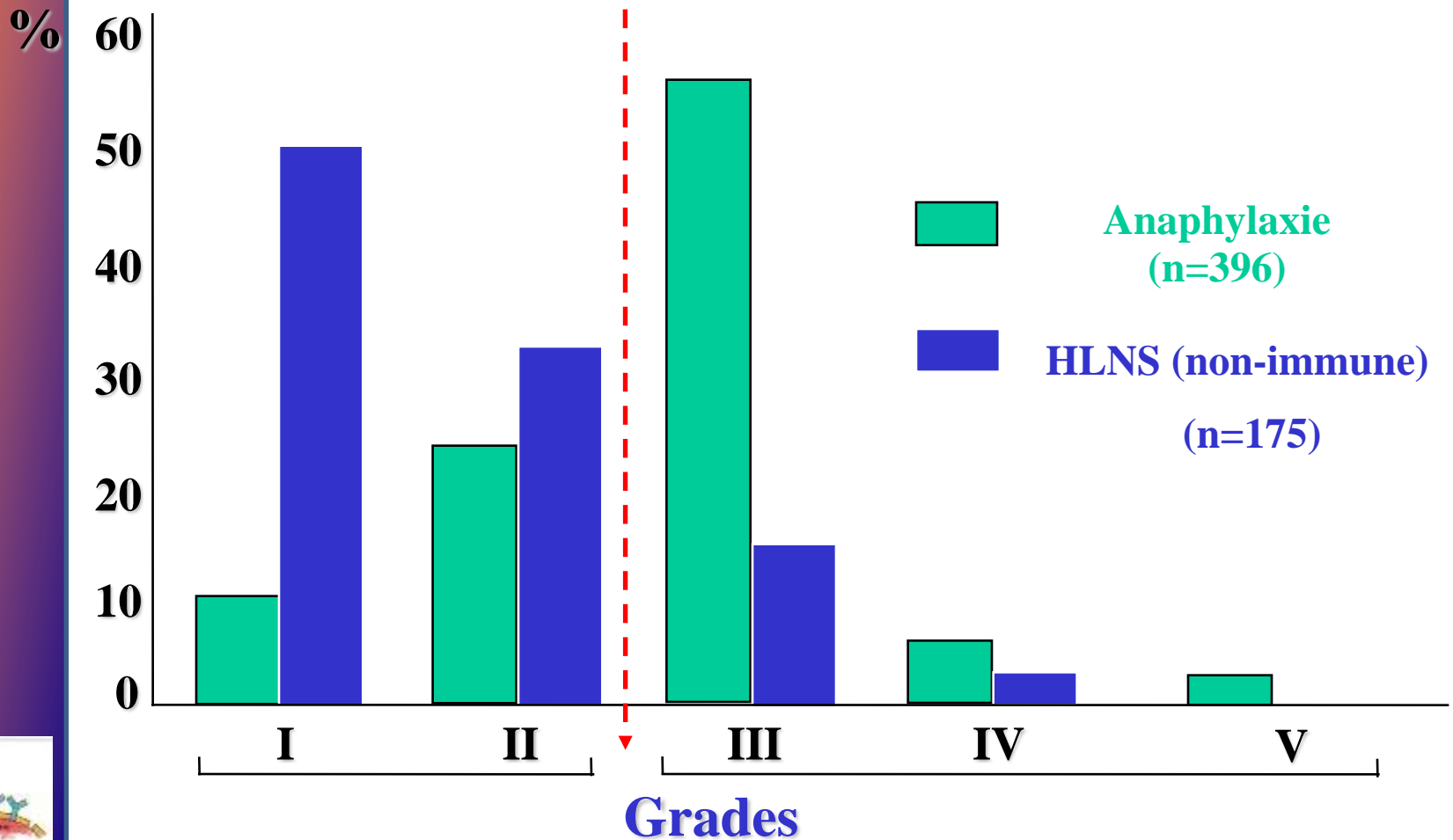
- Stade 1** **manifestations cutanées** (érythème, urticaire, œdème de la face), douleurs lombaires, malaise
- Stade 2** manifestations cutanéomuqueuses, **hypotension artérielle modérée** (chute < 40 % des valeurs de base), tachycardie, **gêne respiratoire, toux, nausées**
- Stade 3** manifestations 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**



Chocs anaphylactiques peropératoires

Gravité des manifestations cliniques

* $p < 0.05$ grades I + II vs grades III + IV + V (Laxenaire et GERAP)



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 vasodilatation, une augmentation de la perméabilité capillaire



Physiopathologie des manifestations respiratoires

Bronchospasme

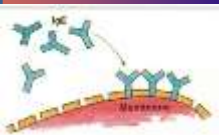
- Leucotriènes , PAF, Histamine
- Effet broncho-constricteur plus puissant et durable que l'histamine

HTAP inconstante :

- Effet de l'histamine et du TxA2
- Mais surtout conséquences des troubles hémodynamiques généraux

Manifestations respiratoires inconstantes (40 % des cas)

- Dyspnée inspiratoire liée à un œdème des VAS
- Manifestations bronchiques : toux, éternuements, dyspnée,...



Physiopathologie des manifestations cardio-vasculaires(1)

Plusieurs phases :

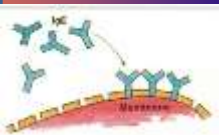
Phase hyperkinétique : effondrement des résistances vasculaires (secteur artériolaire pré-capillaire), tachycardie et débit cardiaque préservé à ce stade

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.



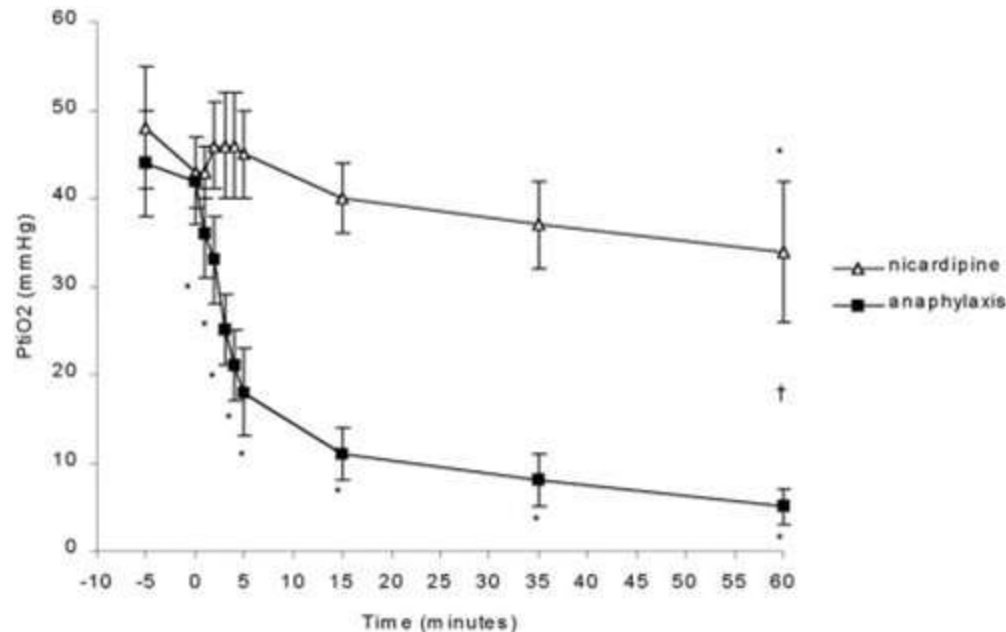
Perfusion tissulaire

Réduction de la perfusion tissulaire

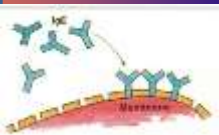
Mais pas d'inhibition du métabolisme cellulaire

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)

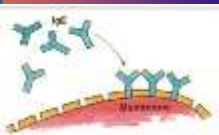
Les troubles du rythme (tachycardie) et de la conduction : action des médiateurs (histamine) sur le cœur (récepteurs H1 et H2) mais également par l'intermédiaire de l'hypoxie induite

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 »

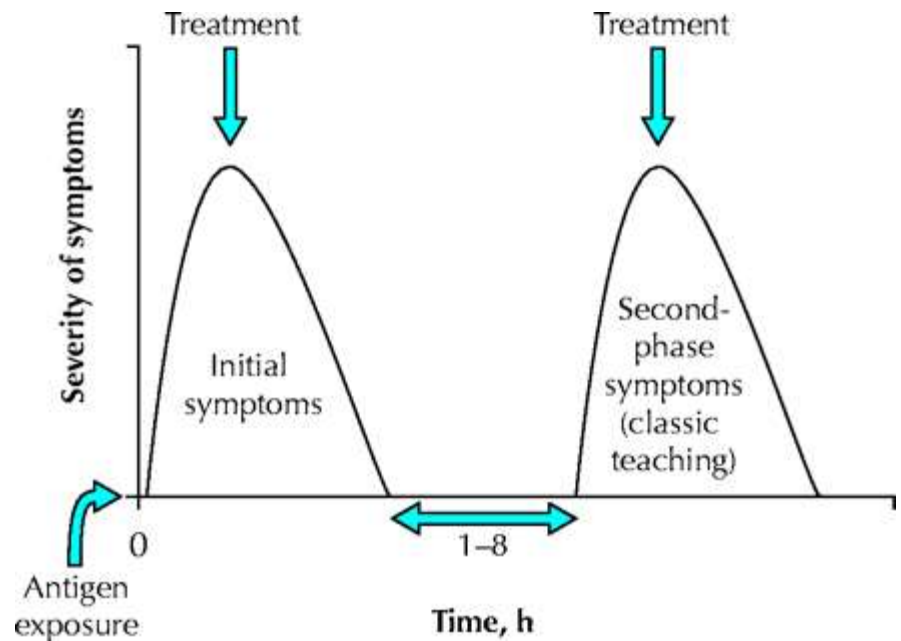


Evolution des manifestations cliniques

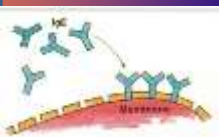
Evolution en vagues successives (qq heures, moyenne 8 h mais parfois plus) des manifestations hémodynamiques

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



Manifestations cliniques

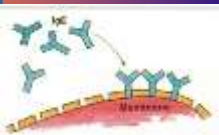
- Cutanées : 80 à 90 %
- Respiratoires : 70 %
- Digestives : 30 à 45 %
- Cardio-vasculaires : 10 à 45 %

Clinical reviews in allergy and immunology

Series editors: Donald Y.M Leung, MD, PhD, and Dennis K. Ledford, MD

Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment

F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, FAAAAI *Winnipeg, Manitoba, Canada*



Diagnostic auprès du patient ?

Histoire clinique :

- Exposition à des allergènes potentiels
- Chronologie des manifestations cliniques par rapport à l'exposition
- Associations de signes cliniques évocateurs

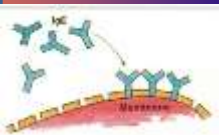
Confirmation par la biologie

Clinical reviews in allergy and immunology

Series editors: Donald Y.M Leung, MD, PhD, and Dennis K. Ledford, MD

Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment

F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, FAAAAI *Winnipeg, Manitoba, Canada*



Fréquence : augmentation

Difficultés car le choc anaphylactique est sous diagnostiqué et sous déclaré

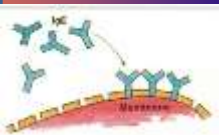
Augmentation hospitalisation dans l'Etat de New York (Ann Allergy Asthma Immunol 2008)

1990 1 hospitalisation pour 10 000

1995 1,5 hospitalisations pour 10 000

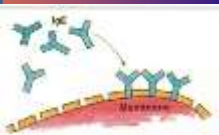
2000 2,0 hospitalisations pour 10 000

2005 3,5 hospitalisations pour 10 000



Traitements

- **Adrénaline** : traitement de choix du choc anaphylactique mais sous employé (12 à 80 %)
- **Pas de contre-indication à l'adrénaline dans cette indication**, mais obligation de correction rapide du choc
- **Intérêt des systèmes d'auto-injection pour les patients à risque**
- Lieberman, Allergy: principles and practices, 7th Ed St Louis: Mosby, inc ; 2009 : 1027-49
- Simons, Anaphylaxis :evidence-based long term risk reduction in the community. Immunol Allergy Clin North Am 2007; 27 : 231-48
- Sheikh and all Adrenaline for the treatment of anaphylaxis, Cochrane systematic review. Allergy 2009; 64 :204-12

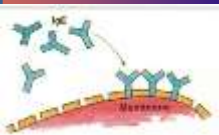


Adrénaline

- **IM préconisé** par recommandations anglo-saxonnes

0,01 mg/kg sans dépasser 0,5 mg chez l'adulte

- **Utilisation en SI d'adrénaline IV** : bolus de 0,1 mg chez l'adulte
- **Tout retard à l'administration** : augmentation de la gravité
- **Prescription de système d'auto-injection**

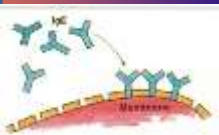


Autres traitements

Remplissage vasculaire par cristalloïdes en complément de l'adrénaline mais pas à sa place

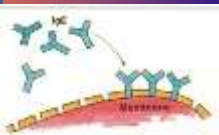
Antihistaminiques : pas en première intention, intérêt dans le traitement des manifestations cutanées

Corticoïdes : pas de preuve dans le traitement du choc et datas insuffisantes pour la prévention des manifestations bi-phasiques



Bilan immédiat d'un choc anaphylactique

- **Peu réalisé**
- **Recommandé : histaminémie et tryptase plasmatique**
- **Quelques limites**



Bilan biologique immédiat

- **Tryptase (+ 30 min et + 2 heures)**
 - >25 mcg/l : plutôt évocateur d'un mécanisme IgE-dépendant
 - Délai de prélèvement : inférieur à l'heure pour les grades 1 et 2
 - Délai peut être plus long dans les grades 3 et 4

Valeurs faussement positives dans la mastocytose systémique ou la leucémie myéloïde aigue

Peu d'élévation dans les réactions d'origine alimentaire ou si pas de modification hémodynamique

- **Histamine** (demi vie courte et fragilité des prélèvements)

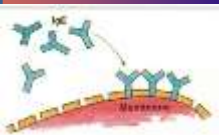
Lyse spontanée des basophiles : risque de faux positif (temp 4 ° pdt maxi 12 h)

Faux négatifs chez la femme enceinte (synthèse de diamine oxydase) ou patient recevant de l'héparine

- **(methyl-histamine urinaire) + 3 ou 4 heures**

- **Leucotriènes urinaires : à évaluer**

- **IgE spécifiques : curares, latex, bêta-lactamines, ...**

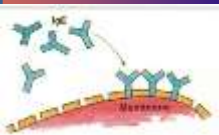


BILAN INDISPENSABLE pour confirmer le mécanisme

En pratique : tubes à prélever

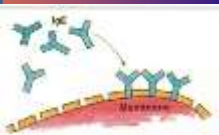
- **Histaminémie sur tube EDTA de 7 ml**
prélevé avant 30 min
 - **Tryptase sur tube sec ou EDTA**
prélevé avant 30 min puis à 2 heures puis dosage de référence
 - **Ig E spécifiques (quand disponibles)**
prélevé sur un tube sec de 7 ml, délai sans importance
- +/- prélèvement urinaire : méthyl-histamine à 3 ou 4 heures**

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



Bilan étiologique secondaire par un avis allergologique

- **Nécessité de programmation d'explorations allergologiques**, procédure à mettre en place avec les allergologues si elle n'existe pas
- **Prévenir le patient de la nécessité de ces investigations**
- **Prévention des récurrences** encore trop fréquentes
- **Recherche d'allergies croisées**
- **Recommandations** : éviction Ag, éducation du patient



Choc anaphylactique

- **Augmentation de fréquence**
- **Gravité** (mortalité entre 0,002 et 1 %)
- **Adrénaline est le traitement de première intention**
- **Bilan immédiat non seulement utile mais recommandé**
- **Bilan étiologique doit être programmé**

