

Anaphylaxie : nouvelles tendances

Dre Sophie Vandenberghe-Dürr, immunologie et allergologie

Définitions

L'anaphylaxie est une réaction sévère d'hypersensibilité qui est médiée par la dégranulation des mastocytes, qui relarguent principalement de l'histamine.

Précédemment, les stades de la réaction sont définis par Müller:

- stade 1: réaction bénigne, légère atteinte cutanée
- stade 2: réaction modérée, stade 1 + angioedème, symptômes digestifs...
- stade 3: réaction sévère = anaphylaxie, + bronchospasme, stridor..
- stade 4: réaction sévère = anaphylaxie, + hypotension, perte de conscience...

Depuis 2021, de nouveaux stades sont proposés par l'[EAACI](#). Même si cela ne change pas beaucoup la pratique, cela permet d'être plus précis sur le grade de la réaction.

Severity grading system for acute allergic reactions (Pocket Guide)	
Grading system application is INDEPENDENT of whether reactions fulfill NIAID/FAAN anaphylaxis diagnostic criteria*	
Severity grades**	Clinical criteria examples (see sub-grading system for complete criteria)
5 ANY Severe: <i>Cardiovascular, Neurologic, Respiratory</i>	Cardiovascular: anaphylactic shock, cardiac arrest; <i>Infants:</i> hypotension Neurologic: Glasgow Coma Scale (GCS; https://www.mdcalc.com/glasgow-coma-scale-score-gcs) < 13, seizure; <i>Infants:</i> hypotonia Respiratory: respiratory failure, stridor with increased work of breathing (WOB), bronchospasm with minimal/no air movement and increased WOB
4 ANY Moderate: <i>Cardiovascular, Neurologic, Respiratory</i> OR Severe: <i>Mucosal/angioedema</i>	Cardiovascular: hypotension, syncope; <i>Infants:</i> mottling, cyanosis Neurologic: GCS 13-14 ; <i>Infants:</i> lethargic Respiratory: new onset persistent cough, hypoxemia, increased WOB (+/- wheezing), stridor w/o increased WOB Mucosal/angioedema: severe oropharyngeal (tongue/palate/uvula) swelling
3 ANY Mild: <i>Cardiovascular, Neurologic, Respiratory</i>	Cardiovascular: weak, dizzy, palpitations; <i>Infants:</i> tachycardia not related to other causes such as crying, discomfort, or medications Neurologic: confusion, drowsy; <i>Infants:</i> unexplained irritability, decreased activity Respiratory: dyspnea, chest tightness; new onset cough, wheezing w/o increased WOB
2 2 or more Mild, ANY Moderate: <i>Skin, Gastrointestinal, Mucosal/angioedema</i>	Skin: <i>Mild:</i> localized urticaria, erythema; <i>Moderate:</i> generalized urticaria, erythema Gastrointestinal: <i>Mild:</i> 1-2 episodes of emesis/diarrhea; <i>Moderate:</i> ≥ 3 episodes of emesis/diarrhea Mucosal/angioedema: <i>Mild:</i> facial swelling, rhinorrhea; <i>Moderate:</i> moderate oropharyngeal swelling
1 ANY Mild: <i>Skin, Gastrointestinal, Mucosal/angioedema</i>	Skin: localized urticaria, erythema Gastrointestinal: 1-2 episodes of emesis or diarrhea Mucosal/angioedema: facial swelling, rhinorrhea

Il s'agit d'anaphylaxie à partir du 3ème grade. ([sub-grading system](#))

De nouveaux critères diagnostiques sont définis pour aider au diagnostic. L'anaphylaxie est hautement probable lorsqu'un des deux critères est atteint:

- Soit atteinte cutanée ou muqueuses ET une atteinte sévère respiratoire ou circulatoire ou gastro intestinale.
- Soit, sans atteinte cutanée ni muqueuse, une atteinte respiratoire isolée ou circulatoire (hypotensif), après une exposition à un allergène connu ou probable.

[Une étude](#) de 2023 sur > 700 patients s'intéresse aux causes et symptômes de l'anaphylaxie en situation réelle. Elle montre que plus de 20% des patients anaphylactiques ne présentent aucune atteinte cutanée ni muqueuse.

Une réaction immédiate peut donc se manifester d'emblée par un stade III-V, ce qui représente un risque de retard de traitement et est donc un facteur de risque de mortalité.

Le diagnostic différentiel est très large, basé sur l'organe atteint:

- Cutané: urticaire, angioedème récidivant, angioedème bradykinique
- Respiratoire: corps étranger
- Circulatoire: tous les autres types de choc
- Apport exogène: d'histamine, certains médicaments
- Psychiatrique: très large, difficile de faire la part des choses
- Endocrinologique: syndrome carcinoïde, hyperthyroïdie, pheochromocytome..

Physiopathologie

Trois voies principales mènent à une réaction toxique liée à l'histamine:

- Activation spécifique: Allergie de type immédiate (Allergie liée aux IgE)
- Activation non-spécifique: médicament, alimentaire, hyménoptères, infection..
- Source extérieure d'histamine: Intoxication alimentaire

Peu importe la source de l'histamine, la clinique reste la même.

Dans l'allergie IgE-médiée classique

- Après la phase de sensibilisation, l'allergène se lie aux IgE de surface des basophiles et des mastocytes et provoque leur agrégation et dégranulation.
- Le récepteur à l'histamine est ubiquitaire, ses effets sont globaux: palpitation, oedème, inflammation, vasodilatation, ↑ perméabilité capillaire, bronchoconstriction...

La nouveauté, c'est les mécanismes d'activation qui n'impliquent pas du tout les IgE.

Certaines hypersensibilités sont médiées par les IgG, comme celles aux dextrans ou à des médicaments biologiques comme les anticorps monoclonaux.

D'autres sont indépendantes d'une sensibilisation préalable: → quinolones, curares, morphine, urticaire para-infectieux, vancomycine (red man syndrome)

Les réactions dues à un apport exogène d'histamine sont observées lors d'intoxications alimentaires, comme du thon contaminé par des bactéries à scombrottoxines, ou lors de consommation d'aliments riches en histamine.

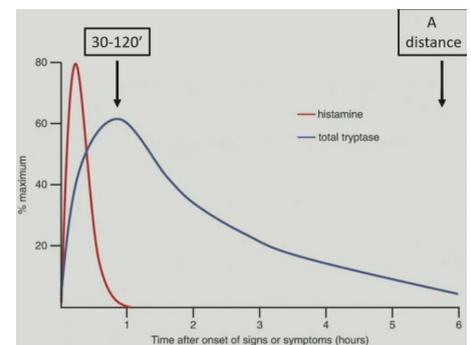
Comme l'apport est exogène, il n'y a pas d'élévation de la tryptase, normalement libérée en même temps que l'histamine.

La tryptase est utilisée comme un marqueur de dégranulation, à mesurer 30 à 120 min après les premiers symptômes.

Elle est stable chez un individu mais variable entre individus. Une comparaison avec le taux basal est donc fiable et nécessaire.

Son élévation est corrélée à la sévérité de l'anaphylaxie, elle est significative lorsque la tryptase au pic fait 120% de la tryptase basale, plus 2 ng/ml.

CAVEAT: l'absence d'élévation de la tryptase n'est pas la preuve de l'absence d'anaphylaxie.



Epidémiologie - nouvelles classes de médicaments suspects pour des réactions.

Chez les enfants, les causes principales sont les aliments, puis les piqûres d'insectes et les médicaments, alors que chez l'adulte l'ordre est inversé.

La mortalité est faible et stable, principalement liée aux complications respiratoires (oedème laryngé). La cause la plus mortelle sont les médicaments.

	Lifestyle factors	Drugs	Pre-existing diseases	Patient-specific factors
<u>Facteurs de risque</u>	Physical exertion	COX 1/2 inhibitors	Increased basal Tryptase	Sex, advanced age
<u>Liés aux patients</u>	Added substances	ACE inhibitors	Mastocytosis	Sex, advanced age
	Alcohol	β-blockers	Bronchial asthma	Active infections
	Facteur de risque de sévérité de l'anaphylaxie		Facteur de risque de développer une anaphylaxie	

Les β-bloquants antagonisent l'effet de l'adrénaline, diminuant l'efficacité du traitement. Un asthme bronchique mal contrôlé diminue les réserves du patient... être une femme et avoir plus de 65 ans sont également des facteurs de sévérité.

L'exercice physique et l'alcool peuvent révéler une anaphylaxie dans le cadre d'une réaction alimentaire liée à l'effort par exemple...

Liés aux médicaments

Le risque dépend du potentiel allergénique (capacité à agir comme un haptène), de la dose, et de la capacité d'histaminolibération non spécifique.

Les médicaments les plus incriminés sont les antibiotiques, avec en tête, les β-lactames en hospitalier et la pénicilline en ambulatoire. Les anti-inflammatoires suivent de près, puis viennent les IPP, la chimiothérapie, les produits de contraste iodés..

Anaphylaxie péri-opératoire: Curares, antibiotiques (Céphalosporines (!)) Chlorhexidine, latex, ...En chine, jusqu'à 12% des anaphylaxies sont liées au traitement par médecine traditionnelle.

Temporalité, variations de prévalence

Certaines réactions anaphylactiques sont en diminution:

- latex: pic pendant l'épidémie VIH → suppression du revêtement en poudre, qui augmentait la sensibilisation
- Produits de contraste iodés → changement de production: non ioniques, ↓ osmolarité
- Curares: les sirops antitussifs avec pholcodine augmentent les réactions au curare par sensibilisation croisée → pholcodine retirée des antitussifs permet de passer de >50 à 1-2 cas/année

Et d'autres sont en augmentation...

- Les anticorps monoclonaux: IgE ou IgG médié, prendre en compte les conservateurs.
- Vaccins ARN: mêmes conservateurs (polysorbate, PEG) , à surveiller.

Une étude basée sur les annonces d'anaphylaxie médicamenteuses déclarées à la FDA, de 1999 à 2019, montre 5 médicaments biologiques dans le top 20, dont 4 anticorps monoclonaux, avec l'omalizumab en tête.

La même étude observe les variations entre pays. Les bêtalactamines et les AINS restent dans le top 10 de la plupart des pays.

La prise en charge à été mise à jour en août de cette année, elle est trouvable sur [intranet](#), pour celles et ceux qui y ont accès. La pierre angulaire restant l'administration précoce d'adrénaline.

Messages clefs

- réaction d'hypersensibilité sévère, potentiellement mortelle
- Tryptase: 30- 120'
- Nouvelle classification: atteinte cutanée et muqueuse pas systématique
- Principale cause de mortalité: médicaments, en ↑, anticorps monoclonaux!
- Thérapeutique: adrénaline précoce
- Consultation en immunologie recommandée en aigu, notamment pour compléter l'anamnèse...appeler en hospitalier, appeler et remplir le formulaire aux urgences.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch