



**HAL**  
open science

# Dosage de la tryptase totale chez des patients en état de défaillance cardiocirculatoire : anaphylaxie versus non-anaphylaxie

Emmanuel Gallimidi

## ► To cite this version:

Emmanuel Gallimidi. Dosage de la tryptase totale chez des patients en état de défaillance cardiocirculatoire : anaphylaxie versus non-anaphylaxie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2006. hal-01732111

**HAL Id: hal-01732111**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732111v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## THÈSE

pour obtenir le grade de

### DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Emmanuel GALLIMIDI**

le 27 juin 2006

#### DOSAGE DE LA TRYPTASE TOTALE

**CHEZ DES PATIENTS EN ÉTAT DE DÉFAILLANCE CARDIOCIRCULATOIRE :**

**ANAPHYLAXIE VERSUS NON-ANAPHYLAXIE**



Examineurs de la thèse :

M. PM. MERTES

Professeur des Universités

Président

Mme MC. LAXENAIRE

Professeur émérite

M. H. BOUAZIZ

Professeur des Universités

Mme D. LAROCHE

Maître de conférence

Juges

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY II  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE  
Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER  
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

**Assesseurs**

du 1 <sup>er</sup> Cycle :	<b>Mme le Docteur Chantal KOHLER</b>
du 2 <sup>e</sup> Cycle :	<b>Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI</b>
du 3 <sup>ème</sup> Cycle :	<b>Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI</b>
de la Vie Facultaire :	<b>Mr le Professeur Bruno LEHEUP</b>

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX  
Professeur Jacques ROLAND

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET  
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON  
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE  
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT  
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT  
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ  
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT  
Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI  
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET  
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES  
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER  
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY  
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT  
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT  
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Jean-Pierre NICOLAS –  
Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

lève sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1<sup>ère</sup> sous-section (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT — Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER

**45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1ère sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIEWSKI

**2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Professeur Bernard FORTIER

**3ème sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1ère sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

**2ème sous-section : Médecine et santé au travail)**

Professeur Guy PETIET — Professeur Christophe PARIS

**3ème sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4ème sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

**47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1ère sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

**2ème sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

**3ème sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE — Professeur Marie-Christine BENE

**4ème sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale)**

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Main GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LEVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Professeur Patrick NETTER — Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,  
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : ( Neurologie )**

Professeur Gérard BARROCHE — Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ

**2<sup>ème</sup> sous-section : ( Neurochirurgie )**

Professeur Jean-Claude MARCHAL — Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3ème sous-section : ( Psychiatrie d'adultes )**

Professeur Jean-Pierre KAHN

**4ème sous-section : ( Pédiopsychiatrie )**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5ème sous-section : ( Médecine physique et de réadaptation )**

Professeur Jean-Marie ANDRE

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : ( Rhumatologie )**

Professeur Jacques POUREL — Professeur Isabelle VALCKENAERE — Professeur Damien LOEUILLE

**2ème sous-section : ( Chirurgie orthopédique et traumatologique )**

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE — Professeur Daniel MOLE  
Professeur Didier MAINARD — Professeur François SIRVEAUX

**3ème sous-section : ( Dermato-vénérologie )**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ — Professeur Annick BARBAUD

**4ème sous-section : ( Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique )**

Professeur François DAP

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1ère sous-section : ( Pneumologie )**

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

**2ème sous-section : ( Cardiologie )**

Professeur Etienne ALIOT — Professeur Yves JUILLIERE — Professeur Nicolas SADOUL —  
Professeur Christian de CHILLOU

**3ème sous-section : ( Chirurgie thoracique et cardiovasculaire )**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX — Professeur Loïc MACE

**4<sup>ème</sup> sous-section : ( Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire )**

**52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1ère sous-section : ( Gastroentérologie ; hépatologie )**

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2ème sous-section : ( Chirurgie digestive )**

**3ème sous-section : ( Néphrologie )**

Professeur Michèle KESSLER — Professeur Dominique HESTIN (Mme) — Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : ( Urologie )**

Professeur Philippe MANGIN — Professeur Jacques HUBERT — Professeur Luc CORMIER

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : ( Médecine interne )**

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN — Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN — Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY — Professeur Abdelouahab BELLOU

**2<sup>ème</sup> sous-section : ( Chirurgie générale )**

Professeur Patrick BOISSEL — Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : ( *Pédiatrie* )**

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

**2<sup>ème</sup> sous-section : ( *Chirurgie infantile* )**

Professeur Michel SCHMITT — Professeur Gilles DAUTEL — Professeur Pierre JOURNEAU

**3<sup>ème</sup> sous-section : ( *Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale* )**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY  
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

**4<sup>ème</sup> sous-section : ( *Endocrinologie et maladies métaboliques* )**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : ( *Oto-rhino-laryngologie* )**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : ( *Ophthalmologie* )**

Professeur Jean-Luc GEORGE — Professeur Jean-Paul BERROD — Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : ( *Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie* )**

Professeur Jean-François CHASSAGNE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : ( *Anatomie* )**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : ( *Cytologie et histologie* )**

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : ( *Anatomie et cytologie pathologiques* )**

Docteur Béatrice MARIE Docteur Laurent ANTUNES

**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : ( *Biophysique et médecine nucléaire* )**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER  
Docteur Pier'e THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : ( *Biochimie et biologie moléculaire* )**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT  
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

**2<sup>ème</sup> sous-section : ( *Physiologie* )**

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT  
Docteur Bruno CHENUUEL  
4<sup>ème</sup> sous-section : ( *Nutrition* )  
Docteur Didier QUILLIOT

**45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

1<sup>ère</sup> sous-section : ( *Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière* )

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION  
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2<sup>ème</sup> sous-section : ( *Parasitologie et mycologie* )

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

1<sup>ère</sup> sous-section : ( *Epidémiologie, économie de la santé et prévention* )

Docteur François ALLA

4<sup>ème</sup> sous-section : ( *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication* )

Docteur Pierre GILLOIS

**47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

1<sup>ère</sup> sous-section : ( *Hématologie ; transfusion* )

Docteur François SCHOONEMAN

3<sup>ème</sup> sous-section : ( *Immunologie* )

Docteur Anne KENNEL

4<sup>ème</sup> sous-section : ( *Génétique* )

Docteur Christophe PHILIPPE

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1<sup>ère</sup> sous-section : ( *Anesthésiologie et réanimation chirurgicale* )

Docteur Jacqueline HELMER — Docteur Gérard AUDIBERT

3<sup>ème</sup> sous-section : ( *Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique* )

Docteur Françoise LAPICQUE — Docteur Marie-José ROYER-MORROT

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,  
HANDICAP ET  
RÉÉDUCATION**

5<sup>ème</sup> sous-section : ( *Médecine physique et de réadaptation* )

Docteur Jean PAYSANT

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-  
OBSTÉTRIQUE,**

**ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5<sup>ème</sup> sous-section : ( *Biologie et médecine du développement et de la reproduction* )

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

05<sup>ème</sup> section : **SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

32<sup>ème</sup> section : **CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

40<sup>ème</sup> section : **SCIENCES DU MÉDICAMENT**



Monsieur Jean-François COLLIN

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**  
Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**  
Monsieur Jean REBSTOCK — Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS  
Monsieur Franck DALIGAULT

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS — Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS — Monsieur Pierre TANKOSIC — Monsieur Hervé MEMBRE

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

**68<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**  
Madame Tao XU-JIANG

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Médecine Générale  
**Docteur Alain AUBREGE**  
**Docteur Francis RAPHAEL**  
**Docteur Jean-Marc BOIVIN**

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF Professeur Daniel ANTHOINE -  
Professeur Hubert UFFHOLTZ — Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Jean PREVOT — Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON — Professeur Pierre MATHIEU  
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT — Mme le Professeur Colette VIDAILHET — Professeur Jean FLOQUET — Professeur Claude CHARDOT — Professeur Michel PIERSON — Professeur Alain BERTRAND —  
Professeur Daniel BURNEL — Professeur Jean-Pierre NICOLAS — Professeur Michel VIDAILHET

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto  
(JAPON)*  
Professeur Ralph GRASBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIETNAM)*

Monsieur le Professeur Paul-Michel Mertes  
Professeur d'anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury. Vous m'avez témoigné votre confiance en acceptant de poursuivre mon travail tout au long de ces années et je vous en suis infiniment reconnaissant. Je vous remercie de m'avoir permis de bénéficier de votre savoir et de votre expérience.

Je m'attacherai désormais à en faire bon usage...

En témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

Madame le Professeur Marie-Claire Laxenaire  
Professeur émérite d'anesthésie et réanimation chirurgicale

Je suis extrêmement sensible et honoré de votre participation à l'estimation de ce projet que vous avez initié. Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie.

Soyez assurée de ma respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Hervé Bouaziz  
Professeur d'anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Vous avez accepté très spontanément de faire partie du jury.  
Je vous remercie de votre enseignement et vous suis très reconnaissant de  
bien vouloir porter intérêt à ce travail.

Madame le Docteur Dominique Laroche  
Maître de conférence universitaire

Je vous remercie d'avoir accepté de consacrer du temps à la lecture de mon manuscrit. La valeur de votre jugement est considérable à mes yeux. Je tiens à vous remercier de m'avoir fait bénéficier personnellement de vos connaissances dont l'usage m'était indispensable durant ma thèse. Sachez que je suis infiniment sensible à la sympathie et à la disponibilité dont vous avez toujours fait preuve. Soyez assurée de ma très grande reconnaissance.

Au Docteur Nicolas Delorme

Je vous suis très reconnaissant d'avoir été votre élève lors de mon premier semestre d'interne en service de réanimation respiratoire. J'y ai appris la rigueur, le sens clinique et la méthodologie dans la démarche diagnostique. La justification rigoureuse de chaque décision m'a été inculquée et fait partie de ma pratique quotidienne de l'anesthésie et réanimation. J'admire vos qualités humaines ainsi que votre très grande compétence. Trouvez ici l'expression de mon respect le plus sincère.

Au Docteur Claire Charpentier

Je garde le souvenir de la confiance que tu m'as accordée et du soutien dont j'ai pu bénéficier à tes côtés. Je n'oublie rien de tes conseils et de tes enseignements lors de mon passage en service de réanimation chirurgicale. Tes recommandations, la rigueur et l'ardeur au travail que tu m'as enseigné sont déterminants dans ma pratique de la spécialité aujourd'hui. Sache que je suis infiniment sensible à la sympathie et à la disponibilité dont tu as toujours fait preuve. Sois assurée de ma très grande reconnaissance.

Au Docteur Gérard Audibert

Je te remercie d'avoir pris une part active à ma formation, de m'avoir aidé, encouragé, conseillé, et tout particulièrement lors de l'élaboration de mon mémoire de DES. Je reste infiniment sensible à ta remarquable disponibilité et je ne peux oublier ni la qualité de tes conseils, ni la pertinence de tes pensées. Sois assuré de ma très grande reconnaissance.

My sweet, helpful and wonderful Chris,  
each time I think about us, I can't believe it: I feel very lucky to be in  
your life. With all my love.

Mes parents Monique et Jacques,  
votre présence, votre disponibilité, votre discrétion et votre amour ont  
été déterminants dans mes choix. Votre aide a été précieuse et votre  
attente est ainsi récompensée.

Mon frère Olivier,  
mon cadet en années mais mon aîné en sagesse.

Ma famille.



Sabine et Vincent  
Anne et Philippe  
Véronique et Benoît  
Sébastien et Julie-Christie  
Marion et David  
Gisèle et Jacky  
Peggy et Frederic  
Kiki, Philou, Fleur, Juju et Gus  
Fred et Bjork, Do et Simona, Karim et Francesca

Pour votre soutien précieux pendant toutes ces années  
En témoignage de ma profonde amitié

La Baronne,  
tu as un parcours hors du commun et j'admire ta compétence, ton  
humour ainsi que ton franc parler.

Les guadeloupéens, Maurice, Charles, Pierre et Beauté Besnard,  
vous avez été très patients, et je vous en suis très reconnaissant.

L'équipe du bloc opératoire de la clinique des Eaux Claires,  
vous avez le sens du travail bien fait et vous le faites dans la bonne  
humeur quelque soient les circonstances.

## **SERMENT**

*"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 sont 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".*

I – INTRODUCTION.....	20
II - NOTIONS SUR LES REACTIONS D’HYPERSENSIBILITE .....	23
II – 1 Mécanismes des réactions d’hypersensibilité allergique immédiate .....	25
II – 1 – 1 Les mastocytes et les basophiles.....	25
II – 1 – 1 – 1 Les mastocytes .....	26
II – 1 – 1 – 2 Les basophiles.....	27
II – 1 – 2 La sensibilisation .....	27
II – 1 – 3 La dégranulation .....	28
II – 1 – 4 Les médiateurs libérés <sup>20</sup> .....	29
II – 2 Actions des principaux médiateurs sur l’organisme .....	30
II – 2 – 1 Effets de l’histamine .....	30
II – 2 – 2 Effets de la tryptase.....	31
II – 2 – 3 Effets des autres médiateurs .....	32
II – 3 Symptomatologie clinique, classification de Ring et Messmer .....	33
II – 4 L’hypersensibilité immédiate non allergique.....	35
III - Anesthésie et anaphylaxie .....	38
III – 1 Epidémiologie.....	39
III – 2 Diagnostic clinique et prise en charge d’une réaction anaphylactique per- anesthésique.....	41
III – 2 – 1 Les signes cliniques.....	41
III – 2 – 2 Les traitements.....	43
III – 2 – 3 Les facteurs de risques.....	45
III – 2 – 3 – 1 Réactions d’hypersensibilité immédiate allergique :.....	45
III – 2 – 3 – 2 Réactions d’hypersensibilité immédiate non allergique.....	47
III – 3 Principal diagnostic différentiel : Les mastocytoses .....	47
III – 4 Les explorations paracliniques .....	49
III – 3 – 1 Bilan biologique précoce <sup>93</sup> .....	49
III – 3 – 1 – 1 L’histamine plasmatique.....	50
III – 3 – 1 – 2 La tryptase mastocytaire .....	50
III – 3 – 2 Le bilan allergologique à distance .....	52
III – 3 – 2 – 1 Les tests cutanés .....	52
III – 3 – 2 – 2 Le dosage des IgE spécifiques.....	53
III – 3 – 2 – 3 les test cellulaires in vitro .....	54

IV L'ETUDE .....	55
IV - 1 Objectifs .....	56
IV-2 Les patients .....	57
IV-2-1 Recrutement .....	57
IV-2-1-1 Cohorte non anaphylaxie (NA) .....	57
IV-2-1-2 Cohorte anaphylaxie (A) .....	58
IV -3 Matériel et méthode .....	59
IV-3-1 Le déroulement de l'étude .....	59
IV-3-2 Le recueil des données.....	60
IV-3-3 L'analyse des données .....	60
V - LES RESULTATS .....	62
V – 1 Les patients (annexes 2, 3, 4, 5): .....	62
V – 1 – 1 La population A : .....	62
V – 1 – 2 La population NA : .....	62
V – 1 – 3 Comparaison des cohortes A et NA .....	63
V – 2 Les résultats biologiques.....	65
V – 2 – 1 Cohorte A : .....	65
V – 2 – 2 La cohorte NA à T0 : .....	66
V – 2 – 3 Comparaison des cohortes A et NA : .....	67
V – 2 – 4 Evolution au cours du temps pour la cohorte NA : .....	68
V – 2 – 4 – 1 Histamine : .....	68
V – 2 – 4 – 2 Tryptase : .....	69
V – 2 – 5 Comparaisons au taux de base : .....	70
V – 2 – 5 – 1 Concentrations au temps T3 : .....	70
V – 2 – 5 – 2 Pourcentage de variation du rapport (T0-T3/T3) : .....	71
V – 2 – 6 La recherche de déterminants éventuels dans la cohorte NA : .....	72
VI DISCUSSION .....	74
VII – CONCLUSION.....	79
BIBLIOGRAPHIE.....	58
ANNEXES.....	67

## INTRODUCTION

## I – INTRODUCTION

L'accident anaphylactique est une préoccupation constante de l'anesthésiste dans sa pratique quotidienne.

En raison d'un nombre de cas qui augmente régulièrement (dix fois plus de cas rapportés en 1984 qu'en 1964)<sup>1</sup> et des conséquences qui peuvent être fatales, la recherche de méthodes de diagnostic fiables est un sujet important en anesthésiologie.

Depuis plus de 25ans, la France, l'Angleterre, l'Australie et la Nouvelle-Zélande réalisent des études épidémiologiques concernant les réactions allergiques peranesthésiques. Grâce à l'analyse des résultats obtenus, les substances le plus souvent incriminées ont pu être identifiées. Ces études ont également permis d'établir des recommandations thérapeutiques, et diagnostiques immédiatement et à distance lors d'accidents allergiques peranesthésiques. En France, la collaboration multidisciplinaire anesthésistes-allergologues-biochimistes est réalisée au sein du GERAP<sup>2</sup> (Groupe d'Etude des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques). Depuis 1982, grâce à ce groupe d'étude, constitué d'une quarantaine de consultations spécialisées en allergeo-anesthésie disséminées sur le territoire français, une banque de données régulièrement remise à jour a été établie, et permet de réaliser des études épidémiologiques pour analyser les déterminants des réactions d'hypersensibilité immédiate peranesthésiques.

Les réactions de type allergique correspondaient en France en 1980 à 19% des complications peropératoires liées exclusivement à l'anesthésie.<sup>3</sup> La mortalité se situe entre 3.5 et 4.7% des cas de manifestations allergiques peropératoires selon les études<sup>4</sup>, et jusqu'à 10% dans la dernière étude réalisée au Royaume-Uni<sup>5</sup>. La morbidité est certaine (anoxie cérébrale, ischémie coronarienne..) mais sa fréquence n'a pas été évaluée. L'incidence des réactions anaphylactiques, toutes substances incriminées confondues, a été évaluée en France en 1996 à 1/13000 anesthésies (générales et locorégionales). Concernant l'allergie aux curares, l'incidence est de 1/6500 anesthésies générales ayant comporté un curare.<sup>6</sup>

Le diagnostic précoce fait appel à la sémiologie, l'anamnèse ainsi qu'aux éventuels antécédents du patient endormi. L'évolution favorable dépend de la prise en charge thérapeutique, qui doit être rapide et adaptée.

Toutefois, plusieurs mécanismes physiopathologiques différents peuvent déterminer les mêmes signes cliniques, pouvant entraîner un diagnostic imparfait ou erroné qui pourra avoir des conséquences délétères lors des anesthésies ultérieures.

Les réactions anaphylactiques constatées en période peranesthésique font partie des réactions d'hypersensibilité allergique immédiate<sup>7</sup>. Ce mécanisme d'hypersensibilité à médiation humorale par des anticorps de type IgE fait intervenir principalement 2 types de cellules effectrices, les granulocytes basophiles et les mastocytes. Promoteurs de nombreux médiateurs initiateurs des phénomènes cliniques constatés (dont l'histamine et la tryptase), ces cellules peuvent être activées par 2 mécanismes distincts : soit d'une façon spécifique par réaction antigène-anticorps, soit non spécifiquement par action pharmacologique. Les conséquences cliniques sont similaires en raison de la même nature des médiateurs libérés.

Le premier médiateur identifié a été l'histamine plasmatique dont l'augmentation permettait de diagnostiquer à posteriori une histaminolibération. Toutefois, en raison de la demi-vie brève de l'histamine et du délai trop important entre la réaction et le prélèvement, le diagnostic était rarement confirmé. Plus récemment, un nouveau marqueur biologique a été identifié, dont l'augmentation témoigne d'une activation mastocytaire : la tryptase. Il s'agit d'une enzyme tétramérique contenue dans les granules des mastocytes avec l'histamine qui est libérée avec elle lors de la dégranulation. La tryptase bêta est uniquement présente dans les granules, tandis que l'alpha-protryptase est sécrétée faiblement de manière continue.

Fisher et Baldo ont montré sur un collectif de 350 patients que la tryptase bêta était augmentée dans les suites de près de 90 % des réactions IgE-médiées prouvées<sup>8</sup>.

Il a été démontré qu'in vitro, la protamine, le propofol, l'atracurium, et les produits de contraste utilisés lors des coronarographies pouvaient induire une activation mastocytaire de mécanisme non immunologique sur des cellules isolées. Une étude a rapporté une élévation de la tryptase bêta significative durant un épisode d'ischémie coronarienne spontanée chez des patients atteints d'angor instable<sup>9</sup>. On sait aussi que les patients atteints de mastocytose systémique ont des concentrations sériques élevées de tryptase<sup>10</sup>.

Afin de déterminer la spécificité de ce marqueur, les taux sériques de tryptase bêta mesurés lors de réactions anaphylactiques ont été comparés à ceux observés lors de myocardite, d'infarctus du myocarde avec ou sans état de choc, de chocs septiques ou chez des patients témoins.<sup>11</sup> Ces taux étaient significativement supérieurs dans le groupe

anaphylaxie. La limite d'interprétation de ces résultats réside dans les faibles effectifs des populations étudiées: 6 patients pour l'anaphylaxie, 9 patients pour les maladies myocardiques, 6 patients septiques et 17 sujets témoins.

Depuis cette étude, le dosage de la tryptase a été modifié pour mesurer à la fois la tryptase béta et l'alpha-protryptase (tryptase totale). Aucune étude n'a validé la spécificité de la tryptase totale dans le diagnostic d'anaphylaxie. Aussi, l'objectif de l'étude présentée ici est de mesurer les taux de tryptase totale dans les suites immédiates de chocs non-anaphylactiques (choc septique et arrêt cardiaque récupéré) et de les comparer à ceux d'un groupe de patients en état de défaillance cardiocirculatoire du fait de réactions anaphylactiques peranesthésiques prouvées.



**NOTIONS SUR LES  
RÉACTIONS  
D'HYPERSENSIBILITÉ**

## II - NOTIONS SUR LES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ

Classiquement, les réactions d'hypersensibilité correspondent à des réactions immunologiques délétères dues à des anticorps ou des cellules ayant la mémoire d'un antigène.

Robert Coombs et Philip Gell <sup>12</sup> ont proposé dès 1963 une classification des réactions d'hypersensibilité basée sur leur mécanisme.

L'hypersensibilité de type I regroupe les réactions immunologiques dues à des anticorps (Ac) de classe IgE, dénommées également allergie, ou anaphylaxie. Les réactions apparaissent immédiatement après l'introduction de l'antigène, ou allergène, et sont dues à l'activation des basophiles et des mastocytes.

L'hypersensibilité de type II, ou cytotoxique, correspond aux réactions de lyse cellulaire sous l'action d'anticorps spécifiques, avec ou sans intervention du complément (anémie hémolytique auto-immune, thrombocytopenie, neutropénie..). La réaction est semi retardée (4 à 8 heures).

L'hypersensibilité de type III est due à des complexes immuns pathogènes, provoquant des lésions tissulaires, particulièrement sur les parois vasculaires. La maladie d'Arthus, les vascularites, l'endocardite infectieuse en sont des exemples.

L'hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée correspond aux réactions inflammatoires dues aux lymphocytes T. Le délai est de plusieurs jours et les exemples cliniques sont nombreux (réaction à la tuberculine, rejet de greffe)

La nouvelle classification de l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique <sup>7</sup> est basée sur les symptômes, et définit l'hypersensibilité comme : « la cause de symptômes et signes objectifs reproductibles, initiés par l'exposition à un stimulus défini, à une dose tolérée par les sujets normaux ». L'hypersensibilité doit être distinguée de l'hyper-réactivité, qui est l'exagération de la réponse normale à un stimulus. L'hypersensibilité se divise, en fonction du mécanisme, en hypersensibilité allergique (mécanisme immunitaire) et en hypersensibilité non allergique, et, en fonction du délai d'apparition, en hypersensibilité immédiate et hypersensibilité retardée. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés uniquement à l'hypersensibilité immédiate.

## ***II – 1 Mécanismes des réactions d'hypersensibilité allergique immédiate***

Les réactions d'hypersensibilité allergique immédiate correspondent au premier groupe de la classification de Gell et Coombs, dont l'anaphylaxie est la manifestation la plus sévère. Il s'agit d'une affection rencontrée de plus en plus fréquemment dont la symptomatologie clinique peut être variable en intensité et en mode de révélation selon l'antigène incriminé, son mode de contact avec l'organisme et la susceptibilité de l'individu allergique.

Après une phase silencieuse de sensibilisation à l'allergène, la ré-introduction de celui-ci provoque l'activation de cellules spécifiques, les mastocytes et les basophiles, sous l'effet de la liaison entre l'allergène et une immunoglobuline E spécifique de celui-ci. Les médiateurs libérés par ces cellules exercent ensuite leurs effets sur différents organes.

### **II – 1 – 1 Les mastocytes et les basophiles**

Les principales cellules impliquées dans l'hypersensibilité immédiate sont les mastocytes et les polynucléaires basophiles. Il s'agit de cellules hématopoïétiques nucléées.

Les mastocytes sont issus de progéniteurs présents dans la moelle osseuse<sup>13 14</sup> qui vont migrer dans les tissus périphériques où ils termineront leur maturation. Normalement, les mastocytes matures ne sont pas présents dans la circulation.

Les basophiles sont également issus de progéniteurs présents dans la moelle osseuse. Leur différenciation ainsi que la maturation se déroule dans la moelle, et, à l'état physiologique, seule la forme mature est retrouvée dans la circulation.

Les mastocytes ressemblent morphologiquement aux basophiles présents dans la circulation mais sont électivement rassemblés dans les tissus.

Ces deux types de cellules ont pour caractéristiques communes de posséder des granules intra-cytoplasmiques contenant des médiateurs préformés et des récepteurs membranaires de haute affinité de type FcεRI pour le fragment Fcε des IgE. Ces récepteurs possèdent une structure tétramérique formée de 4 sous-unités protéiques α, β et deux γ

réunies par un pont disulfure. Ils interagissent avec la partie distale des chaînes lourdes des IgE. L'interaction est hautement spécifique et la constante d'affinité pour l'IgE est extrêmement élevée (environ  $10^{10}M^{-1}$ )<sup>15</sup>.

Nous nous intéresserons tout particulièrement au mastocyte qui est la source principale du marqueur biologique que nous étudions, la tryptase.

## **II – 1 – 1 – 1 Les mastocytes**

Les mastocytes sont des cellules ubiquitaires des tissus conjonctifs et font partie de l'interface tissulaire entre le milieu extérieur et l'organisme. On les trouve dans le derme, les poumons, l'intestin grêle, mais aussi dans le cœur<sup>16 17 18 19</sup>, la conjonctive, la synoviale, le colon et la muqueuse gastrique<sup>20 21</sup>. Les mastocytes cardiaques sont également présents dans le myocarde, principalement au niveau de l'émergence des vaisseaux coronaires, du nœud atrio-ventriculaire et de l'oreillette droite.

Les mastocytes se situent au niveau des éventuelles portes d'entrée des xénobiotiques. En effet on les retrouve au niveau des vaisseaux sanguins et autour des follicules pileux du derme, dans le creux des villosités, autour des vaisseaux et des glandes de Lieberkühn dans la muqueuse du grêle, mais aussi dans la sous-muqueuse, la musculature externe et l'adventice. Il est également possible de les mettre en évidence dans les voies respiratoires, directement dans l'épithélium bronchique, dans le tissu conjonctif sous-épithélial autour des vaisseaux, dans les parois alvéolaires ainsi que dans la plèvre.

Deux types de mastocytes (mast cells = MC) ont été individualisés et plusieurs nomenclatures ont été utilisées selon leurs localisations, leurs différences histochimiques, morphologiques ou fonctionnelles. La plus communément usitée est basée sur la composition des granules sécrétoires. Les premiers (MC<sub>TC</sub>) possèdent dans leurs granules de la chymase, de la tryptase, carboxypeptidase et cathepsine G-like, les seconds (MC<sub>T</sub>) n'ont que de la tryptase. Ces deux types de mastocytes sont inégalement répartis dans l'organisme, ce qui laisse à penser que leurs rôles sont différents.

## II – 1 – 1 – 2 Les basophiles

Les mastocytes et les granulocytes basophiles possèdent une origine commune à partir des cellules souches hématopoïétique mais ont subi une différenciation différente. Les basophiles sont des cellules rares (0,5% des granulocytes) et représentent l'équivalent circulant des mastocytes qui sont cantonnés dans les tissus. Ces cellules possèdent des inclusions cytoplasmiques métachromatiques qui contiennent les médiateurs libérés lors de leur dégranulation.

## II – 1 – 2 La sensibilisation

Pour une raison encore indéterminée, une substance exogène, jusque là bien tolérée, induit une réaction immunologique humorale qui nécessite une quinzaine de jours pour être effective. Cette phase est appelée sensibilisation.

Durant cette période vont intervenir des processus intimement liés qui permettront la production d'IgE spécifiques de l'antigène en cause.

Les lymphocytes B sont issus de cellules souches lymphoïdes pluripotentes situées dans la moelle osseuse qui sont différenciées sous l'effet de l'IL-7. Ces cellules encore immatures, sont libérées dans la circulation, et expriment à leur surface un récepteur d'antigène unique de type IgM (B cell receptor ou BCR) et gagnent les aires thymo-dépendantes des organes lymphoïdes périphériques (lymphocytes à vie courte peu ou pas circulants).

Lorsqu'une cellule B naïve (qui n'a jamais rencontré d'antigène) rencontre pour la première fois l'antigène pour lequel son récepteur est spécifique, cela entraîne une internalisation de cet antigène qui est alors présenté à la surface, associé à des molécules du CMH-II. Les lymphocytes B entrent principalement en contact avec l'antigène circulant natif, mais il a également été montré que les cellules dendritiques permettent d'assurer ce lien chez les personnes allergiques aux curares.<sup>22</sup>

La présentation de l'antigène à la surface de ces lymphocytes B permet l'activation de lymphocytes T helper spécifiques qui prennent le caractère Th2 (en raison du caractère allergénique du signal) et vont fournir des signaux nécessaires à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps, et à la production de lymphocytes B

mémoires. Une des principales interleukines de la voie Th2 est l'IL-4 qui stimule la fabrication d'anticorps de type IgE.

Pendant cette période, des anticorps IgE spécifiques de cet allergène sont fabriqués et se répartissent en IgE plasmatiques (100 à 200 ng/ml) et IgE fixées aux récepteurs de haute affinité des mastocytes et basophiles. La densité de ces récepteurs est corrélée à la concentration plasmatique de l'IgE et rend compte ainsi de la variabilité inter-individuelle des réactions allergiques : plus la concentration en IgE plasmatique est importante, plus les récepteurs sont nombreux, et plus intense est la réaction.

## **II – 1 – 3 La dégranulation**

Lors d'un deuxième contact avec l'allergène, celui-ci se fixe spécifiquement sur les IgE cellulaires. Si deux IgE adjacentes se lient à la même molécule d'allergène, le pontage provoque le rapprochement, puis l'agrégation des récepteurs aux IgE, ce qui déclenche une succession explosive d'événements. La dégranulation mastocytaire, immédiate, déverse dans l'organisme des médiateurs préformés, et rapidement après, des médiateurs néoformés sont excrétés.

La dégranulation fait intervenir de nombreux mécanismes d'activations enzymatiques qui aboutissent à la formation de microtubules. Ils permettent la migration des granules vers la membrane, et l'exocytose des médiateurs préformés, c'est-à-dire contenus dans les granules.

L'entrée de calcium dans la cellule active la phospholipase A<sub>2</sub> qui permet la formation de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. L'acide arachidonique est transformé par les voies de la cyclooxygénase et de la lipooxygénase, permettant la formation et la libération de médiateurs néoformés.

## II – 1 – 4 Les médiateurs libérés <sup>20</sup>

Les médiateurs sont divisés en deux groupes : les médiateurs préformés, présents sous forme active dans les granules et immédiatement disponibles, et les médiateurs néoformés à partir des lipides membranaires ou par synthèse dans le noyau cellulaire.

- Les médiateurs préformés :
  - Les amines biogènes : essentiellement l'histamine.
  - Des protéoglycanes : ce sont des glycoaminoglycanes à petite chaîne hautement sulfatés dans les granules, le chondroïtin-sulfate E et l'héparine, ils ont un effet stabilisateur des protéases
  - Des protéases neutres : tryptase, chymase et une carboxypeptidase. Les protéases représentent près de 30% du contenu des granules des mastocytes. Les basophiles ne contiennent pas de tryptase.<sup>23</sup>
  - D'autres protéases comme la cathepsin G-like et des élastases
  
- Les médiateurs néoformés :
  - Des leucotriènes : LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> et LTE<sub>4</sub>
  - Des prostaglandines et principalement la PGD<sub>2</sub>
  - Des phospholipides : le PAF-acether
  - Des cytokines : les interleukines 1 à 6 et le TNF $\alpha$

## ***II – 2 Actions des principaux médiateurs sur l'organisme***

### **II – 2 – 1 Effets de l'histamine**

L'histamine est un puissant médiateur préformé. Sa libération immédiate et en quantités très importantes dans l'organisme lors de la dégranulation rend compte en grande partie de la symptomatologie de l'anaphylaxie. La demi-vie de l'histamine est brève, sa dégradation est assurée par les voies de la N-méthyltransférase et de la diamine oxydase.

Les récepteurs à l'histamine sont présents sur les cellules de nombreux organes et sont divisés en plusieurs sous-groupes, dont les principaux sont les récepteurs H<sub>1</sub> et les récepteurs H<sub>2</sub> qui diffèrent par leur fonction.

Tableau de répartition des récepteurs histaminiques et de leurs effets<sup>24</sup>

<b>Organe</b>	<b>Type de récepteur</b>	<b>Réponse médiée par l'histamine</b>
Bronches	H <sub>1</sub> (prédominant)	Bronchoconstriction
	H <sub>2</sub> (petite fraction)	Bronchodilatation
Artères - grosses	H <sub>1</sub>	Vasoconstriction
	H <sub>1</sub> et H <sub>2</sub>	Vasodilatation
Cœur	H <sub>2</sub>	Effet chronotrope +
	H <sub>2</sub>	Effet inotrope + (ventricule)
	H <sub>1</sub>	Effet inotrope + (oreillette)
	H <sub>1</sub>	Allongement de la conduction A-V
	H <sub>1</sub> et H <sub>2</sub>	Augmentation du débit coronaire
Système nerveux sympathique	H <sub>2</sub>	Inhibition de la transmission sympathique
Système nerveux central	H <sub>1</sub>	Sédation
	H <sub>1</sub> et H <sub>2</sub>	Effet anti-émétique
Muqueuse gastrique	H <sub>2</sub>	Stimulation de la production d'acide gastrique
Iléon	H <sub>1</sub> (prédominant)	Contraction
	H <sub>2</sub> (petite fraction)	Relaxation
Mastocytes	H <sub>2</sub>	Rétrocontrôle de la libération d'histamine



## II – 2 – 2 Effets de la tryptase

La tryptase est une enzyme formée de 4 sous unités ayant chacune un site actif. Dans les granules des mastocytes, le tétramère est lié à l'héparine, ce qui permet sa stabilisation.<sup>25</sup>

<sup>26</sup> Lors de la dégranulation, elle est rapidement dégradée en monomères inactifs sur le plan enzymatique.<sup>27</sup>

Ses propriétés enzymatiques et cliniques sont extrapolées d'études in vitro sur tissus humains et animaux. A pH neutre, la tryptase clive les liaisons peptide-ester de la terminaison carboxyle des acides aminés basiques<sup>28</sup>.

La tryptase aurait la capacité de générer l'anaphylatoxine C<sub>3a</sub> à partir de la fraction C<sub>3</sub> purifiée du complément humain. Elle pourrait ainsi induire une augmentation de la perméabilité vasculaire et une contraction de la musculature lisse. En association avec les autres médiateurs libérés, et en particulier l'histamine, la tryptase participerait par ses propriétés à la symptomatologie de l'anaphylaxie. Associée à l'action d'une élastase, la tryptase aurait une action protéolytique qui permettrait de fabriquer de la bradykinine, peptide augmentant la perméabilité vasculaire.<sup>29</sup>

L'action de la tryptase sur les voies respiratoires et en particulier dans l'asthme extrinsèque, a été étudiée dès le début des années 1990.<sup>30</sup> Les auteurs ont démontré que la tryptase dégrade les agents bronchodilatateurs (VIP, PHM, CGRP) et provoque donc indirectement une bronchoconstriction. Cette action peut s'expliquer par la situation anatomique des mastocytes dans l'arbre bronchique proximal, c'est-à-dire proche des fibres nerveuses. La tryptase a été décrite comme agent mitogène des fibroblastes humains et des cellules musculaires lisses de l'arbre respiratoire canin et humain<sup>31 32 33</sup> ce qui pourrait expliquer la fibrose épithéliale retrouvée chez certaines personnes asthmatiques.

Une étude a permis de mettre en évidence l'action chimiotactique de la tryptase sur d'autres cellules impliquées dans l'inflammation chez la souris et le cochon d'inde (éosinophiles et neutrophiles).<sup>34</sup>

Les effets de la  $\beta$ -tryptase sur l'organisme sont le fait d'une interaction de cette protéase sur un récepteur présent dans de nombreux organes : le PAR-2 (proteases activated receptor).<sup>35</sup> L'expression du récepteur PAR-2 a été mise en évidence sur les membranes des cellules épithéliales et musculaires lisses de l'arbre respiratoire proximal, sur l'épithélium bronchique et sur les pneumocytes<sup>36</sup>. Les récepteurs PAR-2 sont aussi retrouvés dans le système cardiocirculatoire, et leur activation provoque une vasodilatation avec hypotension.<sup>37</sup>

L'action de la tryptase sur le tractus gastro-intestinal est également suspectée : le récepteur PAR-2 est exprimé à la surface des entérocytes, sur la musculature lisse de l'intestin et du colon, dans le pancréas et le foie<sup>38</sup>.

La tryptase a également une action sur la coagulation in vitro et in vivo chez la souris, en inactivant par clivage le fibrinogène<sup>39</sup>. Chez l'homme, l'action anticoagulante est le fait du complexe héparine-tryptase et non d'une action intrinsèque à la seule tryptase<sup>40</sup>.

Effets biologiques potentiels de la tryptase humaine<sup>41</sup>

substrat ou cible	Activité	Effet biologiques
Peptides	Dégradation du VIP, PHM, CGRP	Diminution de la bronchodilatation
Protéines	Formation des kinines	Augmentation de la perméabilité vasculaire
	Activation de la pro-MMP3 et de la pro-urokinase	Remodelage tissulaire
	Dégradation de la fibronectine et du collagène	Remodelage tissulaire
	Inactivation du fibrinogène	Action sur la coagulation
Cellules	Prolifération des fibroblastes, des cellules musculaires lisses et des cellules épithéliales	Fibrose, remodelage tissulaire
	Libération de cytokines par les cellules épithéliales, endothéliales, des éosinophiles et des cellules musculaires de l'arbre respiratoire	Recrutement des éosinophiles, neutrophiles et mastocytes
Tissus	Angiogénèse	Formation tumorale

## II – 2 – 3 Effets des autres médiateurs

- les médiateurs lipidiques néoformés

La PGD<sub>2</sub> induit une bronchoconstriction, une vasodilatation, et augmente la perméabilité vasculaire. Le thromboxane A<sub>2</sub> induit une vasoconstriction, une bronchoconstriction et favorise l'agrégation plaquettaire.

Les leucotriènes (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sont 100 fois plus bronchoconstricteurs que l'histamine, ils augmentent les sécrétions bronchiques, et provoquent une dépression myocardique avec augmentation de la perméabilité vasculaire.

- Les cytokines participent dans la dernière étape de la réaction avec un rôle chimotactique prépondérant, responsable de l'inflammation retardée.
- Le PAF a une action chimotactique, c'est un facteur d'activation plaquettaire qui induit une bronchoconstriction secondaire à la sécrétion de sérotonine et une vasodilatation.

## ***II – 3 Symptomatologie clinique, classification de Ring et Messmer***

Les réactions d'hypersensibilité allergique immédiate, peuvent être plus ou moins sévères, depuis la plaque d'urticaire isolée jusqu'au décès. Ring et Messmer ont proposé une classification à partir des signes cliniques constatés lors de la réaction.<sup>42</sup>

Classification des réactions allergiques immédiates selon Ring et Messmer :

Grade	Signes	Signes digestifs	Signes respiratoires	Signes CV
Ia	Erythème généralisé	Aucun	Aucun	Aucun
Ib	Erythème généralisé urticaire Œdème de la face Œdème muqueuses	Aucun	Aucun	Aucun
II	id.	nausées	Toux Dyspnée	Tachycardie > 30% Chute PAM > 30%
III	id.	Vomissements et/ou diarrhées	Bronchospasme Cyanose	Choc
IV	id.	id.	Arrêt respiratoire	Arrêt circulatoire
V			Décès	

La forme la plus sévère est le choc anaphylactique, dominé par la symptomatologie cardiovasculaire, qui évolue en 2 phases :

La phase hyperkinétique ne dure quelques minutes. Elle est caractérisée par une diminution des résistances vasculaires périphériques associée à une tachycardie. A ce stade, les pressions de remplissage du ventricule gauche sont inchangées. Une augmentation du volume d'éjection systolique du ventricule gauche et même du débit cardiaque résulte de la diminution de la post charge.

Secondairement, et en l'absence de traitement, la seconde phase débute rapidement et est nommée phase hypokinétique. La vasodilatation initialement artériolaire s'étend à tout le réseau veineux et provoque l'effondrement des résistances vasculaires. La diminution du retour veineux et de la précharge entraîne à son tour une diminution du débit cardiaque.

L'évolution est ensuite marquée par l'extravasation plasmatique transcapillaire. Il s'agit de la phase hypokinétique hypovolémique.

Une étude récente a permis de mettre en évidence la diminution de la pression tissulaire en oxygène dans la musculature squelettique de souris lors d'un choc anaphylactique<sup>43</sup>. En opposition au choc septique où la pression tissulaire en oxygène est conservée, cette étude permet de montrer l'effondrement de ce paramètre lors d'un choc anaphylactique. La production importante de lactates parallèlement à une diminution des pyruvates dans les muscles, permet d'évoquer un emballement des phénomènes anaérobies avec faillite des mécanismes de production d'énergie. Cette cascade d'évènements permet d'expliquer l'intérêt d'un traitement rapide et adapté d'un état de choc anaphylactique.

Sans minimiser la participation de l'ensemble du système cardiocirculatoire dans ces phénomènes, de nombreux auteurs soulèvent la possibilité d'une participation cardiaque primitive dans certains cas publiés. Des infarctus du myocarde ont été décrits lors de chocs anaphylactiques après piqûre d'hyménoptère chez des patients sans antécédents coronariens<sup>44</sup>. Lors de choc anaphylactique à l'induction anesthésique, 4 à 6% des cas présentent d'emblée un arrêt cardiaque<sup>24</sup>. Plusieurs cas faisant évoquer l'existence d'une atteinte cardiaque primitive lors de réactions d'anaphylaxie ont été rapportés : arrêt cardiaque précoce<sup>45</sup>, troubles du rythme<sup>37</sup>, troubles de conduction<sup>46</sup>, nécrose myocardique et spasme coronarien<sup>47</sup>. Lors d'expérimentations animales (cobaye, primates), certains auteurs ont mis

en évidence la possibilité d'une atteinte myocardique primitive avec toutefois une variabilité interindividuelle intra espèce, mais la transposition à l'homme doit rester prudente.

L'ischémie myocardique préexistante augmenterait la gravité de la réaction anaphylactique<sup>48</sup>. La présence de mastocytes cardiaques et la survenue d'évènements uniquement ou initialement cardiaques lors d'accidents anaphylactiques ont permis de soulever le problème de l'anaphylaxie cardiaque. Le rôle des mastocytes myocardiques a été particulièrement étudié, il semblerait qu'ils aient une action particulière dans l'atteinte cardiaque lors de l'anaphylaxie<sup>49 50 11</sup>. Il s'agit d'un sous-groupe de mastocytes MC<sub>TC</sub>, dont le nombre peut être multiplié par un facteur 2 en cas de maladie cardiaque préexistante.<sup>51</sup> Ce sujet controversé est la source de publications régulières, cas cliniques et études expérimentales, et qui selon les auteurs, infirme ou non l'existence de ce phénomène. En raison de la rapidité de l'installation du tableau clinique, il est souvent difficile en pratique d'attribuer un trouble du rythme ou de conduction à l'anaphylaxie cardiaque, car l'hypoxie ou les traitements entrepris peuvent également être la source de ces manifestations.

## ***II – 4 L'hypersensibilité immédiate non allergique***

La dégranulation des mastocytes et des basophiles obéit à deux modes. Le premier fait appel à une stimulation antigénique et répond de façon extrêmement spécifique (mécanisme d'hypersensibilité allergique décrit plus haut), le deuxième à une stimulation pharmacologique non immunologique.

L'augmentation du taux d'histamine plasmatique lors de l'administration de nombreux médicaments et notamment de drogues anesthésiques a permis de mettre en évidence le caractère histamino-libérateur de ces substances.

Le rôle principal des basophiles dans cette libération d'histamine a été suggéré par de nombreuses études, toutefois la présence de tryptase dans le plasma lors de l'administration de certaines substances permet d'évoquer la participation des mastocytes dans certains cas.

La dégranulation des basophiles peut être déclenchée pharmacologiquement par des substances endogènes représentées par les anaphylatoxines C3a et C5a produites lors de l'activation du complément, la substance P (neuropeptide) et les chimiokines. Les substances exogènes pouvant provoquer ce phénomène sont nombreuses et il est difficile d'établir une liste exhaustive.

Il a été montré in vitro que l'ACTH de synthèse<sup>52</sup>, de nombreux agents anesthésiques dont le propofol, le thiopental, la kétamine en dose élevée, certains curares (atracurium, vecuronium), ainsi que les produits de contraste utilisés pour les coronarographies provoquent la libération d'histamine<sup>53 54</sup>. Dans cette dernière étude, la morphine provoquerait la libération concomitante d'histamine et de tryptase.

Le phénomène a également été démontré in vivo pour la vancomycine, la libération d'histamine ne s'accompagne pas de libération de tryptase, ce qui suggère l'intervention principalement des basophiles.<sup>55</sup>

La libération d'histamine par les basophiles peut être modulée. Une étude réalisée in vitro a permis de montrer que la libération d'histamine par les basophiles est proportionnelle à la concentration de l'agent histamino-libérateur en cause<sup>56</sup>.

Par action directe sur les polynucléaires basophiles, l'atracurium provoque in vivo une libération histaminique dose-dépendante d'autant plus intense que l'administration est rapide.<sup>57</sup>

L'intensité des signes cliniques observés n'est pas forcément corrélée au taux d'histamine plasmatique circulant et il a été montré que le taux d'histamine circulant n'est pas lié à l'intensité des manifestations cliniques lors de l'injection d'atracurium<sup>58</sup>.

Les effets cliniques sont tout de même fonction de l'aptitude du patient à libérer de l'histamine (qui sont diminués par un traitement anti-histaminique)<sup>59</sup> et de l'enzyme qui la catabolise. Cette enzyme, la N-méthyltransférase, peut être inhibée par des produits curarisants<sup>60 61</sup> et le dropéridol.<sup>62</sup> La sensibilité des récepteurs spécifiques à l'histamine (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> et H<sub>3</sub>) a également une place importante quant à l'intensité de la symptomatologie clinique.

La participation des mastocytes dans les mécanismes de dégranulation pharmacologique a été évoquée<sup>63</sup> puis mise en évidence in vivo.

Les tests cutanés à la codéine ou à la mépiridine provoquent une dégranulation mastocytaire locale avec libération d'histamine et de tryptase. Ce phénomène mis en évidence in vivo par microdialyse cutanée n'est pas atténué par l'administration de l'antagoniste (naloxone). La dégranulation des mastocytes ne fait donc pas intervenir les récepteurs aux morphiniques et est la résultante d'une action pharmacologique non spécifique des agonistes responsables.<sup>64</sup>

Les signes cliniques des réactions d'hypersensibilité immédiate non allergique sont de même nature que ceux observés lors de réactions d'hypersensibilité allergique immédiate, car les médiateurs responsables sont identiques. La différence réside dans la progressivité des signes avec la dose administrée, contrairement à l'allergie, où une dose minime peut provoquer une réaction d'extrême gravité.

## **ANESTHÉSIE ET ANAPHYLAXIE**



### III – ANESTHÉSIE ET ANAPHYLAXIE

En raison de l'incidence non négligeable des issues fatales (10% de décès par choc anaphylactique lors d'un accident allergique peranesthésique dans une étude anglo-saxonne récente <sup>5</sup>), les réactions d'hypersensibilité immédiates sont un sujet de préoccupation constant des anesthésistes-réanimateurs.

#### III – 1 Epidémiologie

Dans la dernière enquête du GERAP (Janvier 2001-Décembre 2002)<sup>65</sup>, 712 patients ont été adressés en consultation dans l'un des centres d'allergo-anesthésie pour réaction d'hypersensibilité immédiate : le diagnostic d'hypersensibilité allergique a été retenu dans 69% des cas et non allergique dans 31% des cas. Il semble important de souligner qu'il existe un biais de recrutement quand aux incidences qui pourraient être calculées et la sous-estimation a été évaluée à 30%<sup>66</sup>. Dans la 4ème enquête du GERAP (Juillet 1994-Décembre 1996) l'incidence des réactions d'hypersensibilité immédiates allergiques peranesthésiques a été calculée à 1/13000 anesthésies <sup>6</sup>.

En Australie cette même incidence était estimée en 1993 de 1/10 000 à 1/20 000<sup>67</sup>.

Les résultats du MCA (Medical Control Agency) concernant les pratiques anesthésiques en Grande-Bretagne entre Janvier 1995 et Juin 2001<sup>68</sup> permettent de mettre en évidence un nombre moyen de réactions d'hypersensibilité allergique dues à l'anesthésie de 55/an comparé à 319/an induites par tous les médicaments confondus.

En France avant 1990, les myorelaxants étaient responsables de 75% des accidents d'hypersensibilité graves survenant lors d'une anesthésie générale <sup>24</sup>. Dans la septième enquête du GERAP publiée en 2004, les curares étaient responsables de 54% des réactions anaphylactiques peranesthésiques<sup>65</sup>. La part respective de chaque curare était de 37,6 % pour la succinylcholine, 26,2 % pour le rocuronium, 23,7 % pour l'atracurium, 7 % pour le vecuronium, 2,6 % pour le pancuronium, 1,8 % pour le cisatracurium, et 1,1% pour le mivacurium. Ces résultats confirment les tendances obtenues lors des 2 précédentes enquêtes réalisées en France quant à l'importance et à l'ordre des curares les plus souvent incriminés si l'on considère le nombre de patients exposé à chaque curare.

Les disparités des résultats entre les études réalisées dans différents pays rendent compte des habitudes des anesthésistes, mais également des sensibilisations qui diffèrent selon le pays avec des thérapeutiques autres qu'anesthésiques. La présence d'IgE spécifique à la morphine, suxamethonium et à la pholcodine dans la population norvégienne a été rapportée à la prescription importante d'un sirop antitussif dans ce pays. En effet, la même étude en Suède où ce sirop n'est pas prescrit, permet de mettre en évidence l'absence de sensibilisation à ces trois substances.<sup>69</sup>

L'antigène est l'ammonium quaternaire présent dans la structure biochimique de la majorité des curares, ce qui permet d'expliquer les réactions d'anaphylaxie croisée entre curares.<sup>70 71</sup> Dans l'étude française de 2004, une réaction croisée a été observée avec un ou plusieurs curares dans 63,4% des cas<sup>65</sup>.

Dans l'étude française publiée en 2001<sup>6</sup>, l'allergie au latex était incriminée en 2ème position (12% des accidents anaphylactiques peranesthésiques), cette position a été confirmée par l'enquête suivante, avec une incidence en nette augmentation (22,3%)<sup>65</sup>.

Les antibiotiques prescrits de façon prophylactique en période pré ou per-opératoire sont de plus en plus souvent mis en cause. Le pourcentage de réactions aux antibiotiques est en augmentation : 14,7% des accidents anaphylactiques en France<sup>65</sup> en 2001-02, versus 8% en 1996-98<sup>6</sup>. La pénicilline est la molécule la plus fréquemment incriminée en France, tandis que ce sont les céphalosporines en Australie. Cette différence est due aux recommandations en antibioprofylaxie qui varie selon les pays.

En ce qui concerne les hypnotiques, toutes les drogues peuvent être incriminées. Les réactions au thiopental peuvent être IgE-médiées ou non, et l'incidence est estimée à 1/30000 anesthésies générales dans une étude anglaise publiée en 1982<sup>72</sup>. Dans l'enquête du GERAP publiée en 2001<sup>6</sup>, 5 cas d'allergie au thiopental étaient publiés, 10 au propofol et 3 au midazolam. Les réactions aux morphiniques ne sont pas rares, mais sont rarement IgE-médiées. Seuls 7 cas d'anaphylaxie aux opioïdes ont été publiés dans l'étude française de 2001. D'après la 7ème enquête les hypnotiques sont mis en cause dans 0,8% des cas, les morphiniques dans 2,4% des cas.

Les solutés de remplissage peuvent également être la cause d'une réaction peranesthésique. Les mécanismes rapportés sont IgE-médiés ou non. L'incidence est évaluée à 0,033%-0,22% selon les études. Les gélatines sont le plus souvent en cause (2,8% des cas), suivies par l'albumine et les hydroxyéthylamidons.<sup>73</sup>

La part des anesthésiques locaux dans les réactions anaphylactiques reste très faible (4 cas publiés ces 20 dernières années)<sup>74</sup> et d'autres produits comme le propacétamol, néfopam, bleu patenté, protamine ou aprotinine ont pu être la cause de réactions anaphylactiques dans de très rares cas.<sup>65</sup>

Aucun cas d'allergie aux halogénés n'a été publié.

### ***III – 2 Diagnostic clinique et prise en charge d'une réaction anaphylactique per-anesthésique***

#### **III – 2 – 1 Les signes cliniques**

Les signes apparaissent le plus souvent dans les minutes qui suivent l'induction anesthésique (77.5%)<sup>65</sup>, ou l'injection de l'allergène. Un érythème ou un urticaire généralisé, une obstruction bronchique spastique attestée par des difficultés ventilatoires avec augmentation des pressions d'insufflation, un allongement du temps expiratoire avec wheezing à l'auscultation pulmonaire pouvant évoluer vers l'hypoxie avec cyanose du patient, un collapsus tensionnel, un état de choc (pâleur, marbrures cutanées, pression artérielle imprenable, pouls filant), voire un arrêt cardio-circulatoire, représentent la palette sémiologique possible de ce type de réaction. Les signes cliniques peuvent être isolés ou associés entre eux.

Les premiers signes sont essentiels au diagnostic rapide et sont le plus souvent l'hypotension, la désaturation, et les difficultés ventilatoires.<sup>75</sup> La diminution de la fraction expirée en CO<sub>2</sub> semble également être un signe précoce. Les signes cutanés sont le plus souvent associés aux signes cardiovasculaires, cet ensemble est alors hautement évocateur. Si le collapsus est intense, ils peuvent apparaître tardivement, après restauration de l'hémodynamique.

L'intensité des signes cliniques est proportionnelle à la concentration des médiateurs libérés.<sup>76</sup> Elle dépend de la sensibilité interindividuelle des patients qui fait probablement intervenir le nombre de récepteurs aux IgE sur la membrane des mastocytes, et leur contenu en histamine. La distribution des mastocytes sensibilisés dans l'organisme pourrait expliquer

la symptomatologie de la réaction avec des signes majoritairement cutanés pour certains patients, respiratoires, cardiaques pour d'autres. Toutefois dans la grande majorité des cas les différents signes sont associés et intéressent tout l'organisme à plus ou moins grande échelle selon l'organe. La présence d'un seul signe, même mineur, ne doit pas faire éliminer le diagnostic en raison des conséquences qui peuvent être graves lors d'un contact ultérieur avec l'allergène.

La symptomatologie clinique des réactions IgE-médiées ou non IgE-médiées est superposable en raison des mécanismes physiopathologiques effecteurs qui font appel aux mêmes médiateurs (histamine...). Toutefois les signes cliniques observés lors de réactions d'hypersensibilité allergique sont plus souvent sévères que ceux rencontrés lors de réactions d'hypersensibilité non allergique. Concernant les réactions anaphylactiques peranesthésiques il a été montré que dans la majorité des cas il s'agit de manifestations de grade II ou III alors qu'il s'agit le plus souvent de réactions modérées, de grade I ou II dans les réactions non allergiques.<sup>65</sup> La symptomatologie anaphylactique fait souvent intervenir plusieurs organes, dont le système cardiovasculaire, tandis que les réactions non allergiques sont généralement cutanées ou respiratoires.

La sévérité des manifestations cliniques ne semble pas dépendre des antécédents des patients (sexe, atopie, asthme, intolérances alimentaires ou médicamenteuses). En revanche un antécédent d'atopie et d'asthme serait un facteur de risque de bronchoconstriction peranesthésique.<sup>6</sup>

La chronologie des manifestations allergiques pendant l'acte anesthésique peut permettre d'orienter le diagnostic étiologique de l'allergène incriminé. En effet, si les signes apparaissent pendant, voire en fin d'intervention, les colloïdes de remplissage ou le latex (contraction utérine sous ocytocine lors d'une césarienne expulsant les particules de latex dans la circulation maternelle) peuvent être en cause. Toutefois, même en présence de données cliniques qui peuvent orienter le diagnostic étiologique d'une réaction anaphylactique peranesthésique, il est important de réaliser des explorations complémentaires, 73% des causes suspectées par l'anesthésiste lors de la réaction ne correspondent pas à l'allergène incriminé.<sup>77</sup>

### III – 2 – 2 Les traitements<sup>78</sup>

Le traitement des réactions peranesthésiques d'hypersensibilité immédiate fait intervenir en tout premier lieu l'éviction de l'allergène suspecté. L'administration progressive des médicaments permet de limiter les réactions d'histaminolibération non spécifique et éventuellement d'appréhender une réaction allergique véritable. Si au cours de l'administration apparaissent des signes évocateurs, l'administration est immédiatement stoppée.

La rapidité de la prise en charge conditionne le pronostic<sup>79</sup>.

L'interruption du geste chirurgical, si elle est possible est préconisée ainsi que l'arrêt de l'administration des agents anesthésiques qui sont dépresseurs myocardiques ou arythmogènes (agents halogénés notamment).

Le traitement vise à rétablir l'efficacité ventilatoire et cardiocirculatoire. En général, si ce traitement est précoce et bien conduit, les signes cliniques régressent rapidement. Devant le caractère de l'urgence, la prise en charge consiste schématiquement et de façon pratique à l'oxygénation (ventilation au masque ou sur sonde d'intubation trachéale si le malade est déjà intubé) et au rétablissement d'une efficacité circulatoire (adrénaline et MCE si le patient est en arrêt cardiaque).

De façon plus didactique la prise en charge d'une réaction allergique peranesthésique est à moduler selon la sévérité de la symptomatologie et peut nécessiter l'intervention de plusieurs personnes.

De bonnes voies veineuses sont mises en place, ainsi que le monitoring (TA, ECG, PaCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>).

La ventilation pulmonaire est réalisée après intubation trachéale sous 100% d'O<sub>2</sub>. L'intubation trachéale doit être précoce en raison de l'apparition d'un œdème laryngé qui compromettra le geste. Dans ce cas là, la trachéotomie doit être rapidement envisagée. Le traitement d'un bronchospasme fait appel à une ventilation manuelle si besoin, associée à l'administration de traitements bronchodilatateurs. Les  $\beta_2$  adrénergiques ou les inhibiteurs de la phosphodiesterase (aminophylline) sont les médicaments de choix. L'administration de salbutamol peut se faire par voie inhalée si cela est possible ou par voie intraveineuse.

L'objectif circulatoire est le rétablissement en tout premier lieu d'une circulation compatible avec une vascularisation cérébrale et coronaire correcte. L'utilisation d'amines

vasoactives comme l'adrénaline qui est le médicament de choix ( $\beta_1+\beta_2$ ), permet d'augmenter les résistances vasculaires effondrées lors du choc, et de rétablir une circulation si l'hypovolémie relative n'est pas trop profonde. La voie intraveineuse est la voie de prédilection toutefois la voie intratrachéale, et intramusculaire peuvent être utilisées. La posologie d'adrénaline prescrite doit être fonction de la gravité de la symptomatologie et titrée selon le rapport bénéfice/risque. En effet la toxicité de l'adrénaline (poussée hypertensive sévère, crise convulsive, ischémie myocardique, troubles du rythme ventriculaire) et même en l'absence de pathologie cardiaque préexistante, peut grever le pronostic. En l'absence d'étude contrôlée concernant la posologie d'adrénaline à administrer en cas de choc anaphylactique peranesthésique, un schéma thérapeutique a été proposé <sup>80</sup>:

- pour le choc avec collapsus sans inefficacité circulatoire : adrénaline IV 10-20 $\mu$ g à réinjecter toutes les 1 à 2 minutes selon l'évolution.
- Pour le choc avec pouls et tension non mesurables sans arrêt cardiaque : adrénaline IV 100-200 $\mu$ g avec réinjection toutes les 1 à 2 minutes en fonction de l'efficacité thérapeutique.
- Pour l'arrêt cardiaque : adrénaline IV 1mg. Une 2eme dose de 5mg a été proposée. Des doses cumulatives de 50 à 100mg d'adrénaline peuvent être nécessaires.

L'expansion volémique permet parallèlement d'augmenter le débit circulatoire et doit être prescrite de façon conjointe. Les produits utilisés sont en premier lieu des médicaments non réputés allergisants comme les cristalloïdes (mais diminution de la pression oncotique avec aggravation de l'œdème) mais les hydroxy-ethyl-amidons peuvent également être utilisés en raison de leur caractère expansif plus important. La position de Trendelenburg permet d'agir de façon urgente lors d'une chute très brutale de la pression artérielle.

Dans certains cas résistants aux traitements (traitement préalable aux  $\beta$  bloquants par exemple)<sup>80,81</sup>, une augmentation des doses avec perfusion prolongée par les inotropes positif peut être nécessaire. La prescription de glucagon dans ce cas est préconisée. D'autres amines vasopressives peuvent être administrées selon les cas (dobutamine, nor-adrénaline), le profil hémodynamique guidera ces prescriptions. En cas d'arrêt cardiaque, le massage cardiaque externe est naturellement indiqué, associé aux recommandations en cas d'arrêt circulatoire (bicarbonates, anti-arythmiques...)<sup>82</sup>.

La surveillance par la suite peut se faire en service de réanimation en fonction de la sévérité de la réaction et en raison du risque de rechute dans les premières 24h. En cas

d'hypotension artérielle réfractaire au traitement (cas de l'anaphylaxie cardiaque), le traitement est guidé par cathétérisme cardiaque et/ou ETO.

Les traitements anti-histaminiques et glucocorticoïdes n'ont pas leur place dans les traitements du choc anaphylactique à la phase aiguë, mais sont indiqués lors des réactions peu sévères (grade I). Il est préconisé de les poursuivre pendant 48-72h après toute réaction anaphylactique sans qu'aucun bénéfice clinique ne soit démontré.

### **III – 2 – 3 Les facteurs de risques**

L'identification de facteurs de risques de réaction peranesthésique a pour but d'identifier les sujets à risque et de diminuer l'incidence des réactions.

#### **III – 2 – 3 – 1 Réactions d'hypersensibilité immédiate allergique :**

Les personnes de sexe féminin sont davantage sujettes aux réactions anaphylactiques aux myorelaxants. Le sex-ratio F/M varie selon les études de 8/1 à 2.7/1. L'âge est également discriminant mais varie selon l'allergène. Dans le cas des curares, les pics d'incidence sont vers 40 ans pour les femmes et 50 ans pour les hommes.<sup>6</sup> Il ne s'agit pas à proprement parler de facteurs de risques

L'antécédent de réaction peranesthésique est le principal facteur de risque, et doit alerter l'anesthésiste et conduire à un bilan allergologique. En effet, s'il s'agit d'une hypersensibilité allergique, la réintroduction de l'allergène provoquerait systématiquement une nouvelle réaction allergique, qui pourrait avoir des conséquences fatales.

Le rôle des anesthésies générales multiples et rapprochées a été retenu dans plusieurs enquêtes épidémiologiques<sup>83 84</sup>, mais aucune étude n'a réellement démontré que la multiplication des anesthésies était un véritable facteur de risque. Une sensibilisation préalable à l'antigène ammonium quaternaire (cosmétiques, conservateurs, shampoings...) pourrait être plus fréquente certaines professions. Récemment, il a été suggéré qu'une sensibilisation par la pholcodine (sirops anti-tussifs) pourrait être à la base de la production d'IgE anti-ammoniés quaternaires.<sup>69</sup> Ceci pourrait expliquer les réactions observées lors d'une première exposition à un curare. Dans une enquête française de 1996, 17% des patients victimes d'un accident anaphylactique aux curares n'avaient jamais été anesthésiés auparavant.<sup>85</sup> Pour des raisons conformationnelles, les réactions croisées entre curares sont

fréquentes, et une réaction allergique documentée à un curare est un facteur de risque positif pour une réaction à un autre curare jamais administré. Dans ce cas, les tests cutanés permettent d'indiquer les produits myorelaxants utilisables.<sup>86 87</sup> Toutefois, ces mesures ne sont pas fiables à 100%<sup>88</sup>, et il est toujours préférable d'éviter les médicaments appartenant à la famille incriminée lorsque cela est possible.

L'utilisation de médicaments myorelaxants pendant une anesthésie générale augmente le risque de réaction anaphylactique.

L'atopie n'est pas un facteur de risque de réaction allergique aux drogues anesthésiques : malgré les idées reçues, l'existence d'un antécédent atopique ne permet pas d'isoler une population à risque de réaction allergique peranesthésique avec les produits utilisés.

L'allergie au latex a été décrite pour la première fois en 1979 par Nutter<sup>89</sup>. Initialement mise en évidence lors d'un urticaire de contact, l'allergie immédiate au latex a été confirmée par la suite<sup>90</sup>. Elle est plus fréquente chez l'enfant, et les enfants multi-opérés pour spina-bifida représentent la population au risque d'allergie au latex le plus élevé.<sup>91 92</sup> Les mesures prophylactiques imposent d'opérer tous ces enfants sans latex, pour éviter de les sensibiliser. Ont pu donc ainsi être identifiés comme population à risque les enfants multi-opérés, les enfants porteurs itératifs de sondes urinaires en latex, les personnes en contact régulier avec le latex (métiers de la santé, industrie du latex...), et les personnes allergiques à certains fruits par allergie croisée (avocat, kiwi, papaye, banane, châtaigne...). La mise en évidence de facteurs prédictifs lors d'un interrogatoire rétrospectif chez 27,5% des enfants ayant présenté une réaction peropératoire au latex permet de souligner l'intérêt d'un interrogatoire orienté et bien conduit en pré-anesthésie<sup>65</sup>. Il a également été décrit une sensibilisation au latex plus fréquente chez les personnes atopiques, asthmatiques, mais aucune recommandation particulière n'a été édictée chez ces patients en France concernant l'utilisation du latex.<sup>93</sup>



### **III – 2 – 3 – 2 Réactions d'hypersensibilité immédiate non allergique**

Il semble que l'histamino-libération non spécifique soit retrouvée plus fréquemment chez la femme.<sup>94</sup> . L'asthme<sup>95</sup>, le stress<sup>96</sup>, et même un acte mineur comme une ponction veineuse<sup>97</sup> seraient des facteurs favorisant la libération d'histamine.

Un terrain histamino-libérateur ou anormalement réceptif à l'histamine peut être reconnu sur la notion de dermographisme, d'érythème localisé après ingestion d'aliments histamino-libérateurs (fraises, chocolat, crustacés..) ou de médicaments connus comme histamino-libérateurs. Des tests intra-dermiques hyperpositifs au composé 48/80, à la codéine et à l'histamine confirment cet état d'instabilité membranaire.

Un terrain atopique suspecté lors de l'interrogatoire dès la consultation pré-anesthésique (rhinite ou conjonctivite saisonnière, eczéma constitutionnel, asthme infantile...) éventuellement confirmé par la positivité de tests cutanés et la présence d'IgE spécifiques des pneumallergènes courants est également un facteur de risque de réaction histamino-dépendante exagérée. Il semblerait qu'il existe une corrélation positive entre l'antécédent d'atopie et une bronchoconstriction peranesthésique<sup>5</sup> qui serait due à une histamino-libération non spécifique.

Le syndrome d'hyperréactivité neuro-végétative (spasmophilie) est identifié dans 60% des accidents anaphylactoïdes per-anesthésiques. Cet état d'hyperadrénergisme sous-tendu d'une carence en magnésium augmente l'histamino-libération qui pourrait avoir des conséquences cliniques pendant l'acte anesthésique<sup>98</sup>.

### **III – 3 *Principal diagnostic différentiel : Les mastocytoses***

Cette pathologie constitue un groupe hétérogène de désordres acquis caractérisé par une prolifération et une accumulation anormale de mastocytes dans différents tissus. Une classification basée sur la génétique moléculaire associée aux manifestations cliniques permet d'individualiser plusieurs groupes.<sup>99</sup> La forme indolente, est la plus fréquente avec essentiellement des manifestations cutanées (urticaire pigmentaire) qui précèdent la découverte d'une atteinte systémique de nombreuses années après. Des formes associées à une leucémie mastocytaire (très rares) ou à d'autres hémopathies qui conditionnent le pronostic ont été individualisées. Les mastocytoses agressives ont un tableau clinique très

bruyant (infiltration mastocytaire systémique) et le pronostic est fatal en 2 à 4ans suivant le diagnostic.

L'infiltration mastocytaire peut intéresser tous les organes, mais certains le sont plus fréquemment comme la peau, la moelle osseuse, la rate, le foie, les ganglions lymphatiques et le tractus digestif.

La symptomatologie clinique rend compte des zones électives d'infiltration mastocytaire mais aussi des conséquences de l'action des médiateurs libérés lors de la dégranulation des mastocytes : poussée vasomotrice avec flush, éruption urticarienne, tachycardie, bronchospasme, collapsus, état de choc jusqu'au décès.

Le diagnostic est donné par l'histologie qui permet de montrer une infiltration pathologiquement augmentée des mastocytes dans les tissus.

Le taux de tryptase mastocytaire chez des patients atteints de mastocytose systémique prouvée par l'histologie est supérieur à 20 µg/L alors qu'il est inférieur à 14 µg/L dans la population normale.<sup>100</sup>

L'apport du dosage de la tryptase totale dans cette pathologie est principalement l'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques qui tendent à faire diminuer le nombre des mastocytes.

De par ses manifestations cliniques, l'œdème angio-neurotique est également un diagnostic différentiel à évoquer. Il s'agit d'une maladie rare à transmission héréditaire (autosomique dominante) ou acquise (associée à un syndrome lymphoprolifératif). Il s'agit d'un œdème récidivant sous-cutané ou sous-muqueux dont la cause est un déficit en C1Inh (inhibiteur de la fraction C1 du complément). La localisation des oedèmes est variée (membres, ORL, tractus digestif), ils sont la conséquence d'un traumatisme ou d'un stress même minime. Ces oedèmes ne répondent ni à un traitement anti-histaminique ni à un traitement glucocorticoïde. Le diagnostic est biologique est fait appel à un dosage pondéral et fonctionnel de C1Inh, un immunoblot anti-C1Inh et la recherche d'anticorps anti-C1Inh.

### **III – 4 Les explorations paracliniques**

L'absence de prise en charge allergologique à la suite d'un accident d'hypersensibilité immédiate peut constituer une faute professionnelle. De même, il est recommandé de référer à l'allergologue tout patient ayant un antécédent de réaction non investigué, signalé lors d'une consultation pré-anesthésique.

#### **III – 3 – 1 Bilan biologique précoce <sup>93</sup>**

Le dosage des médiateurs pendant une réaction compatible avec un mécanisme anaphylactique est un élément important du diagnostic.

Les prélèvements sanguins doivent être réalisés le plus tôt possible dès que la situation clinique est maîtrisée. Afin d'être interprétables, les prélèvements doivent être réalisés dans les 30 premières minutes suivant la réaction lorsqu'elle est peu sévère et jusqu'à 120 minutes après dans les formes les plus graves (idéalement dans l'heure qui suit le début des signes). Les prélèvements sont réalisés sur sang veineux dans 2 tubes (1sec et 1 EDTA). 7ml doivent être prélevés et transmis le plus rapidement possible (<2h) vers le laboratoire. Les tubes de sang peuvent être conservés quelques heures à 4°C (12h), si le laboratoire est fermé. Après centrifugation, le sérum et le plasma pourront être congelés sans perturber les résultats.

En cas de décès du patient, les prélèvements sanguins doivent être pratiqués avant l'arrêt de la réanimation plutôt qu'en post-mortem.

Des renseignements cliniques devront être colligés et joints : identité du patient, date et heure précise de l'accident, produits administrés avant la réaction, description des signes et grade de sévérité, et date et heure précise des prélèvements. Un formulaire approprié est disponible sur le site internet de la SFAR.

Il est recommandé d'avoir présent en salle d'opération, le nécessaire complet pour effectuer les prélèvements ainsi que le protocole et le formulaire permettant de colliger les renseignements cliniques.

### **III – 3 – 1 – 1 L’histamine plasmatique**

La technique de dosage est radio-immunologique ( $I^{125}$ ) et est commercialisée par le laboratoire Immunotech (Beckman-Coulter, Marseille, France). Le seuil de sensibilité de cette technique est de 0,2nmol/L. Une technique enzymatique existe également chez le même fabricant.

Le pic d’histamine est observé dans les 5 premières minutes après la réaction, et la quantité d’histamine libérée est corrélée à la gravité des manifestations cliniques. La demi-vie plasmatique de l’histamine est de l’ordre de 20 minutes dans les chocs anaphylactiques, alors qu’elle est de moins de 2 minutes chez des volontaires sains perfusés par de faibles quantités d’histamine <sup>76</sup>.

L’augmentation de la concentration d’histamine plasmatique prouve l’histaminolibération in vivo. Dans les formes peu sévères (grade I), seul un prélèvement très précoce peut la mettre en évidence <sup>93</sup>.

Les valeurs normales sont de  $2 \pm 0,9$  nmol/L. Au dessus de 9 nmol/L le dosage est considéré comme franchement positif, la concentration peut dépasser 1000 nmol/L au cours d’un choc anaphylactique sévère.

Des faux positifs peuvent être observés dans les prélèvements hémolysés<sup>101</sup> car la lyse des basophiles présents dans le tube peut augmenter le taux d’histamine. Les prélèvements sont réalisés sur EDTA, afin de retarder l’histaminolibération spontanée dans le tube de sang qui est proportionnelle à la durée d’attente entre le prélèvement et la décantation du plasma. La présence de glaçons au contact du tube aurait les mêmes effets. Des faux négatifs ont été décrits chez la femme enceinte (action de la diamine-oxydase placentaire sur le métabolisme de l’histamine) et chez les patients traités par héparine. Les prélèvements réalisés tardivement donnent des résultats négatifs, du fait de la demi-vie relativement brève de l’histamine.<sup>103</sup>

Les concentrations sont stables dans le plasma séparé, à température ambiante pendant plusieurs jours, et plusieurs années à  $-20^{\circ}\text{C}$ . <sup>103</sup>

### **III – 3 – 1 – 2 La tryptase mastocytaire<sup>102</sup>**

Le dosage de la tryptase est réalisé par une technique immunofluorométrique de type sandwich commercialisée par le laboratoire Pharmacia (Tryptase UniCAP<sup>®</sup>, Uppsala, Suède).

Cette méthode permet de doser la tryptase totale sans distinction d'isoforme. Précédemment, le dosage radioimmunologique (Tryptase RIACT) ne mesurait que la tryptase bêta.

L'augmentation de la concentration de la tryptase dans le serum ou le plasma témoigne d'une activation mastocytaire, car la tryptase est présente dans les mastocytes et quasiment absente des basophiles et des autres leucocytes. Le pic plasmatique est obtenu en 15 à 60 minutes et la demi-vie d'élimination est de 90 minutes. La cinétique de la tryptase dans le sérum permet de réaliser le prélèvement jusqu'à plusieurs heures après l'événement anaphylactique contrairement à l'histamine qui a une demi-vie plus brève.

En raison d'une dispersion interindividuelle des valeurs normales (sécrétion constitutive d' $\alpha$ -tryptase, mastocytose infraclinique), il est intéressant de doser la tryptase à distance de la réaction étudiée. Cela permet d'interpréter les augmentations modérées du marqueur (un doublement est reconnu par certains comme positif mais il n'y a pas de véritable consensus).

Les valeurs normales sont inférieures à 12,5  $\mu\text{g/L}$ . Un taux supérieur à 25  $\mu\text{g/L}$  est considéré comme franchement positif. Les taux peuvent dépasser 200  $\mu\text{g/L}$ . La sensibilité du dosage est  $< 0,2 \mu\text{g/L}$ .

Les faux positifs sont représentés par les patients atteints de mastocytose, qui ont un taux de tryptase élevé de manière permanente (intérêt de la comparaison du taux de tryptase mesuré lors de la réaction au taux de base). Des faux négatifs ont été décrits lors de réactions allergiques de grades de sévérité faibles.<sup>103</sup>

La concentration de la tryptase est reproductible dans le temps chez un même sujet, en dehors des réactions. La tryptase n'est pas augmentée dans le sérum lors de tests de provocation bronchique positifs, alors que ce taux est augmenté dans le lavage broncho alvéolaire. Cela signifie que l'élévation du taux de tryptase sérique reflète une activation mastocytaire systémique et non locale.

La valeur prédictive positive de la tryptase pour l'anaphylaxie est de 96.2% et la VPN calculée à 54.3% dans la 6eme enquête française du GERAP publiée en 2003.<sup>104</sup>

D'après la 7eme enquête française du GERAP<sup>65</sup>, la sensibilité du dosage de la tryptase pour l'anaphylaxie (toute gravité confondue) est de 59%, la spécificité de 93%, les valeurs prédictives positive et négative respectivement 95 et 49%.

Ces données confirment les résultats de l'étude prospective menée par Baldo et Fisher sur une population de 350 patients<sup>8</sup>. La présence d'un taux élevé de tryptase est fortement en faveur d'une réaction d'hypersensibilité immédiate mais un taux négatif n'élimine pas le diagnostic.

### **III – 3 – 2 Le bilan allergologique à distance**

L'anesthésiste doit référer le patient à l'allergologue, et fournir une description détaillée des produits administrés avant la réaction, et des signes cliniques observés.

Au terme du bilan, une information sera donnée au patient allergique afin qu'il connaisse les produits auxquels il est sensibilisé, les conséquences d'une réaction anaphylactique et la conduite à tenir en urgence et une carte d'allergique lui sera remise énumérant les produits à proscrire à l'avenir.

#### **III – 3 – 2 – 1 Les tests cutanés**

Les tests cutanés sont pratiqués 6 semaines au moins après la réaction.

Des solutions des médicaments ou allergènes suspects, à différentes dilutions sont appliquées sur la peau (prick test) ou introduites par voie intradermique (intradermoréaction : IDR). La réaction locale caractérisée par une éruption locale érythémato-papuleuse urticarienne atteint son maximum en 15 minutes et son intensité dépend de la densité des récepteurs mastocytaires de haute affinité pour l'IgE spécifique de cet antigène.

La procédure doit être parfaitement standardisée et réalisée par des médecins allergologues expérimentés pour ce type d'allergie. En effet, plusieurs médicaments anesthésiques peuvent être la source de faux positifs en raison de leur caractère histamino-libérateur non IgE médié<sup>105</sup>

Des tests contrôles sont réalisés avec du sérum salé isotonique (contrôle négatif) et de la codéine (contrôle positif) afin de déterminer la sensibilité de la peau. Des recommandations concernant la dilution des différentes drogues anesthésiques à tester en prick test et en IDR ont été publiées récemment par la société française d'anesthésie et réanimation<sup>93</sup>.

Ces tests sont extrêmement sensibles pour les myorelaxants (94%-97%)<sup>106</sup> et durables dans le temps.<sup>107</sup> La recherche d'allergie croisée par intradermoréaction est indispensable en cas de positivité à un curare en raison de la fréquence importante de ces allergies croisées.

La sensibilité des tests cutanés est moins bonne pour les gélatines, pour les morphiniques, barbituriques et benzodiazépines.

De manière pratique, plusieurs études ont permis de montrer que les prick tests sont indiqués en première intention, s'ils sont négatifs, ils doivent être suivis par des IDR, plus sensibles. L'intradermoréaction est préférable dans l'investigation des réactions croisées aux curares.

Il est important toutefois de noter qu'un traitement anti-histaminique au long cours perturbera les résultats de ces tests, et il est souhaitable de les arrêter au moins 6 semaines avant d'effectuer les tests.

### **III – 3 – 2 – 2 Le dosage des IgE spécifiques**

La méthode est de type radio-allergo-sorbent test (RAST). Les anticorps du sérum étudié se lient à l'allergène préalablement fixé sur une phase solide, on élimine par lavage les anticorps non liés (non spécifiques de l'allergène) et on révèle par un anticorps anti-IgE humaines marqué à l'iode 125. Le taux de liaison Ac anti-IgE-IgE est estimé par comptage isotopique gamma.

La technique initialement mise au point en 1983 par Baldo et Fisher<sup>108</sup> pour les allergies aux curares, faisait appel au couplage de chaque curare sur une phase solide epoxy-sépharose. Cette technique a permis de mettre en évidence la responsabilité des ammoniums tertiaires et quaternaires des curares quant au site allergénique et d'expliquer les phénomènes de réactivité croisée entre curares. Ensuite, cette équipe a utilisé la morphine, comme allergène couplé à la phase solide, représentatif du groupement ammonium quaternaire, car la sensibilité diagnostique était meilleure.<sup>109</sup>

Par la suite Guéant et coll. ont couplé sur sépharose un analogue structurel de la choline qui présente une forte réactivité croisée avec l'ensemble des curares. Ce dosage radio-immunologique (QAS-RIA) est sensible (85%) et extrêmement spécifique (90-97%).<sup>110</sup> Une technique voisine (PAPPC-RIA) utilise un analogue de choline fixé sur agarose et a des résultats similaires.<sup>111</sup>

Ce dosage peut être réalisé au moment de la réaction<sup>112</sup>, au moment de la consultation, et des années plus tard<sup>113</sup>. La détection des IgE spécifiques par ces techniques peut être réalisée pour quelques drogues utilisées en anesthésie (propofol, thiopental, morphine...) avec toutefois, une sensibilité moindre que pour les agents curarisants.

Pour le latex, plusieurs firmes commercialisent des dosages d'IgE spécifiques de bonne sensibilité.

### **III – 3 – 2 – 3 les test cellulaires in vitro**

Le test d'histaminolibération in vitro: D'une sensibilité moindre que la recherche des IgE spécifiques anti-ammonium quaternaire<sup>111</sup> mais d'une spécificité excellente<sup>114</sup>, l'intérêt de ce test réside en deuxième intention, lorsqu'il existe une discordance entre les tests cutanés et le dosage des IgE ou pour confirmer des allergies croisées entre curares.

Le test de dégranulation des basophiles humains (TDBH) est abandonné en pratique clinique.

Le test d'activation des basophiles par cytométrie de flux (TAB) est en cours de validation. Il est basé sur le marquage d'un récepteur présent à la surface des basophiles activés.



## L'ÉTUDE

## IV L'ÉTUDE

Les valeurs normales de la tryptase totale présentant d'importantes variations interindividuelles, l'établissement d'un seuil pathologique prouvant l'anaphylaxie apparaît indispensable.

Dans certains cas autres que les réactions d'hypersensibilité allergiques ou les mastocytoses, la tryptase pourrait être augmentée dans le sérum : d'après certains auteurs, la tryptase sérique serait discrètement augmentée chez des patients coronariens à la phase ischémique aiguë et pendant l'évolution de la maladie.<sup>115</sup> . D'autres publications ont suggéré un rôle des mastocytes activés dans les mécanismes de rupture de plaque d'athérome<sup>116</sup> , du fait de leur nombre important au niveau des coronaires de patients décédés d'infarctus du myocarde<sup>117</sup>. Toutefois, l'hypothèse d'une cause allergique comme facteur pathogénique de l'infarctus du myocarde a été éliminée.<sup>118</sup>

En résumé, il existe une forte corrélation entre l'augmentation de la tryptase et le diagnostic d'anaphylaxie, lors de réactions typiques sévères. Toutefois, aucune étude systématique n'a été faite chez des patients présentant des chocs d'origine non allergique. Ces pathologies extrêmes, et/ou les traitements agressifs employés pour la réanimation, pourraient provoquer des libérations non spécifiques de la tryptase, en particulier à partir des mastocytes cardiaques.

### **IV - 1 Objectifs**

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la spécificité du dosage de la tryptase dans l'anaphylaxie.

L'objectif secondaire est de valider le dosage fluoroenzymatique de la tryptase en essayant de déterminer une valeur seuil au delà de laquelle le diagnostic d'anaphylaxie est hautement probable. En effet, il n'existe pas de consensus quant aux seuils de positivité de la tryptase totale, mesurée par la technique UniCAP commercialisée depuis 1997.

L'étude a donc consisté à comparer les concentrations de tryptase totale mesurées au décours de chocs septiques ou d'arrêts cardiaques d'origine non anaphylactique, à celles

mesurées dans une cohorte nationale de chocs anaphylactiques prouvés, de sévérité équivalente.

## **IV-2 Les patients**

Les patients inclus dans l'étude étaient des patients en état de choc septique (CS) ou d'arrêt cardiaque (AC), non décédés, qui ont formé la cohorte non anaphylaxie (NA).

Ils ont été comparés à des patients ayant eu des réactions anaphylactiques de grades III et IV (collapsus et arrêt cardiaque), qui ont formé la cohorte anaphylaxie (A). La défaillance cardiocirculatoire était le dénominateur commun aux patients des deux cohortes. Cette précaution était nécessaire afin de pouvoir étudier les taux d'histamine et de tryptase dans deux populations comparables sur le plan clinique, et ayant reçu des traitements similaires avant les prélèvements.

### **IV-2-1 Recrutement**

#### **IV-2-1-1 Cohorte non anaphylaxie (NA)**

Les sujets inclus dans l'étude ont été recrutés dans les services de réanimation chirurgicale et neurochirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy. Vingt-cinq patients ayant présenté un arrêt cardiaque ou un choc septique ont été inclus entre avril 2000 et décembre 2004. Afin de satisfaire les critères d'éligibilité, les patients devaient être âgés de 18ans ou plus et devaient avoir une espérance de vie supérieure à 12 heures au moment de l'inclusion. En accord avec les recommandations, la prise en charge thérapeutique des patients inclus dans l'étude a été faite selon les standards de réanimation actuels.

Dans cette cohorte deux groupes ont été individualisés :

##### **IV-2-1-1-1 Le groupe arrêt cardiaque (AC)**

Dans ce groupe ont été inclus les patients réanimés avec succès après un arrêt cardio-circulatoire, pour lesquels un premier prélèvement a pu être obtenu moins d'une heure après l'AC.

- quelle que soit l'étiologie sauf circonstances cliniques évocatrices d'anaphylaxie (contact avec un allergène, manifestations cutanées et/ou respiratoires associées).
- ayant nécessité une ventilation assistée et un massage cardiaque externe d'une durée supérieure à 3 minutes, associé ou non à une défibrillation.

#### IV-2-1-1-2 Le groupe choc septique (CS)

Etaient recrutés dans ce groupe les patients ayant présenté un état de choc septique pour lesquels un prélèvement a pu être obtenu moins d'une heure après le CS. Les critères d'inclusion du choc septique associaient :

- Syndrome infectieux réunissant au moins deux des signes suivants :
  - o Température corporelle > 38°C ou < 36°C
  - o Fréquence cardiaque > 90 battements par minute
  - o Fréquence respiratoire spontanée > 20 cycles par minute ou PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
  - o Globules blancs > 12 000/mm<sup>3</sup> ou < 4000/mm<sup>3</sup>
- Pression artérielle systolique < 90 mmHg ou une diminution supérieure ou égale à 40mmHg par rapport aux valeurs tensionnelles habituelles, malgré un remplissage vasculaire adéquat et administration de dopamine à une posologie supérieure à 5 µg/kg/min
- Oligurie < 30 ml/h

#### IV-2-1-2 Cohorte anaphylaxie (A)

Les critères d'inclusion de ces patients étaient la preuve d'une réaction anaphylactique (tests cutanés positifs et/ou IgE spécifiques du produit incriminé positives) associée à la présence d'une défaillance cardiocirculatoire (collapsus ou arrêt cardiaque), ainsi que des mesures des concentrations d'histamine et de tryptase dans les suites immédiates de la réaction.

Cette population de référence était extraite de la cohorte collectée entre 2000 et 2004 par le GERAP (Groupe d'Etudes et de Recherches sur l'Anaphylaxie Peranesthésique), auprès du réseau d'allergo-anesthésie national. A partir d'une population de 713 patients référés pour consultation d'allergo-anesthésie à la suite d'une réaction peranesthésique, il a

été isolé les patients ayant fait les réactions anaphylactiques les plus sévères (grade III et IV de la classification de Ring et Messmer). De ces 359 patients ont été isolés ceux pour lesquels toutes les données étaient colligées. Après élimination de ceux qui n'avaient pas eu de défaillance cardiocirculatoire, 79 cas ont été retenus, parmi lesquels 25 ont été tirés au hasard et inclus dans l'étude pour former la population A.

## **IV -3 Matériel et méthode**

### **IV-3-1 Le déroulement de l'étude**

Pour les patients de la cohorte NA, dès la prise en charge médicale, et de façon systématique, un dossier médical était créé qui colligeait l'anamnèse, les antécédents médicaux et chirurgicaux, les données des examens cliniques successifs, les paramètres de surveillance de réanimation, les prescriptions médicales, tout au long de l'hospitalisation. Des échantillons sanguins successifs pour dosage d'histamine et de tryptase étaient obtenus à différents temps de l'évolution clinique, à la faveur d'autres prélèvements nécessaires à la surveillance (Annexe 1):

- T0 : réalisé au plus près de l'AC ou du début du CS (<1h)
- T0 + 30 minutes environ
- T0 + 120 minutes
- T0 + 12 heures minimum (taux de base)

Chaque prélèvement était réalisé dans des tubes EDTA de 7ml aussitôt transmis au laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Central du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy (service du Professeur Olivier). Les prélèvements étaient centrifugés à 15°C, le plasma était recueilli par aspiration douce à distance de la couche cellulaire avant d'être congelé à -20°C. A la fin de la période d'inclusion, les tubes ont été acheminés dans de la carboglace vers le laboratoire de Biophysique-Radioimmunologie du CHRU de Caen (Dr D. Laroche) où ils étaient analysés.

Le dosage de la tryptase totale a été effectué grâce au kit UniCAP Tryptase (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Suède) et celui de l'histamine plasmatique grâce au kit RIA histamine (Immunotech, Marseille).

### **IV-3-2 Le recueil des données**

Les données de la population A étaient recueillies à partir d'un document Statview. Les données étudiées étaient codées puis colligées. Il s'agissait de l'âge du patient au moment de l'inclusion, le sexe, les antécédents d'atopie, d'asthme, d'anesthésie générale, les traitements en cours au moment de l'évènement allergique ( $\beta$ -bloquants, curares, antibiotiques, colloïde), les manifestations cliniques observées, le grade de sévérité, les traitements prescrits (amines, corticoïdes, MCE, CEE, remplissage), les concentrations d'histamine et de tryptase ainsi que les résultats du bilan allergologique.

Les patients de la population NA étaient recrutés de façon prospective. Après inclusion de chaque cas dans l'étude, les données étaient recueillies sur fiche papier et secondairement codées puis colligées sur le tableur excel. Il s'agissait de l'âge du patient au moment de l'inclusion, du sexe, du sous-groupe d'inclusion (CS/AC), des antécédents d'atopie, d'asthme, d'anesthésie générale, des traitements en cours au moment de l'AC ou du CS (IEC,  $\beta$ -bloquants, corticoïdes, antihistaminique), des traitements prescrits (amines, curares, durée du MCE, CEE), du pH, de la lactacidémie, des données bactériologiques en cas de CS, de l'étiologie du choc, de l'évolution et des concentrations de l'histamine et de la tryptase aux 4 temps définis préalablement.

### **IV-3-3 L'analyse des données**

Des représentations graphiques des données ont été faites en nuage de points et en histogramme.

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  1 écart-type. L'analyse statistique des données a fait appel au test t de Student pour les comparaisons de moyennes, et la recherche de déterminants éventuels de variation des concentrations d'histamine et de tryptase dans le groupe NA a été réalisée par analyse univariée puis multivariée. Les valeurs de p inférieures à 5 % ont été considérées comme significatives.

## LES RÉSULTATS

## **V - LES RÉSULTATS**

### **V – 1 Les patients (annexes 2, 3, 4, 5):**

#### **V – 1 – 1 La population A :**

La population A était composée de 25 patients, 28% d'hommes (n=7) et 72% de femmes (n=18). L'âge moyen était de  $52,4 \pm 15,3$  ans (Extrêmes = 21-78 ans).

L'antécédent d'asthme était retrouvé dans 2 cas (8 %) et celui d'atopie dans 3 cas (12%). L'antécédent d'anesthésie générale antérieure était présent chez 24 sujets (96%). Deux patients (8 %) étaient traités par  $\beta$ -bloquants.

Vingt-quatre patients (96 %) avaient reçu un curare (dont 11 la succinylcholine), avant la réaction. Vingt-deux patients (88 %) avaient présenté un collapsus tensionnel (grade de sévérité = III) et 3 (12%) un arrêt cardiaque (grade de sévérité = IV). Parmi ces derniers, 2 patients (8%) avaient présenté un collapsus tensionnel précédant l'arrêt cardiaque.

Lors de la prise en charge du choc anaphylactique, 24 patients (96%) avaient reçu une perfusion d'amines pressives, dont 23 fois l'adrénaline en première intention. Un traitement par corticoïde avait été prescrit dans 3 cas (12%).

Le massage cardiaque externe avait été entrepris chez les 3 patients en arrêt cardiaque. Aucun de ces patients n'avait reçu de choc électrique externe.

En ce qui concerne le bilan allergologique, il s'agissait d'un accident anaphylactique dans tous les cas (tests cutanés et IgE spécifiques positives chez tous les patients). Le curare était responsable chez 21 patients (84 %) et le latex chez 4 (16%). La succinylcholine était responsable de 47,6% des accidents dus aux curares, le rocuronium de 28,6%, l'atracurium de 14,3%, le pancuronium et le vecuronium de 4,8%.

#### **V – 1 – 2 La population NA :**

La population NA, composée de 25 patients, comprenait 68% d'hommes (n=17) et 32% de femmes (n=8). La moyenne d'âge était de  $56,2 \pm 20,5$ ans (18-88ans). Quatorze patients composaient le sous-groupe AC (56%) et 11 le sous-groupe CS (44%).

L'antécédent d'asthme était mis en évidence chez 3 patients (12%), et un terrain atopique chez 1 patient (4%). L'antécédent d'anesthésie générale antérieure était retrouvé



chez 16 patients (64%). Les traitements en cours avant l'AC ou le CS étaient un IEC dans 6 cas (24%), un corticoïde dans 4 cas (16%), un anti-histaminique dans 1 cas (4%) et un traitement par bêta-bloquant dans 5 cas (20%).

La prise en charge thérapeutique a nécessité la perfusion d'amines dans 22 cas (88%), dont 16 fois l'adrénaline (seule 15 fois, et 1 fois associée à une autre catécholamine). Huit patients (32%) ont reçu un curare (le cis-atracurium 5 fois) dans le cadre du traitement, avant les prélèvements. Dans le sous-groupe AC, le MCE a été réalisé chez les 14 patients et le CEE a été appliqué dans 4 cas (28,5%). Le MCE a duré plus de 5 minutes dans 64% des cas. Dans le sous-groupe CS, aucun patient n'a eu de MCE ni de CEE.

Le pH mesuré lors du bilan initial (au moment de l'inclusion) était inférieur à 7.20 chez 16 patients (64%).

La lactacidémie prélevée lors du bilan initial était supérieure à 200mg/L chez 17 patients (68%).

L'origine de l'arrêt cardiaque était l'anoxie chez 5 patients (35,7%), une fibrillation ventriculaire sur hypokaliémie chez 2 patients (14,3%), une fibrillation ventriculaire sur hyperkaliémie chez 1 patient, un infarctus du myocarde chez 2 patients (14,3%), une insuffisance cardiaque globale chez 2 patients (14,3%), l'œdème cérébral chez un patient et un pneumothorax compressif chez un autre.

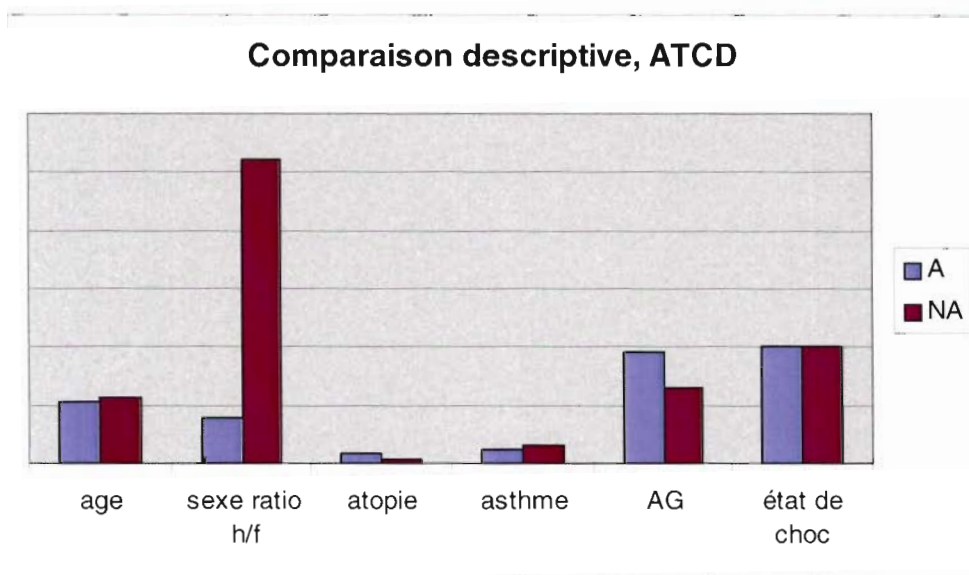
Les chocs septiques avaient pour point de départ les voies respiratoires dans 4 cas (36,4%) (pneumopathie uni ou bilatérale) et avaient une origine abdominale dans 6 cas (54,5%). Il s'agissait d'une infection post-opératoire dans 54,5% des cas (abcès sur PTH, péritonite sur lâchage de suture). Des bacilles gram négatifs étaient mis en évidence chez 6 patients (54,5%).

L'évolution des patients dans la cohorte NA a été favorable dans 40% des cas (n = 10) et fatale dans 60% des cas (n = 15). Deux patients ont conservé des séquelles neurologiques graves à type de coma ou de paralysies. En ce qui concerne les deux sous-groupes, la mortalité est calculée à 54,5% (6 patients sur 11) dans le sous-groupe CS et à 64,3% (9 patients sur 14) pour le sous-groupe AC.

### **V – 1 – 3 Comparaison des cohortes A et NA**

L'âge est comparable dans les 2 groupes selon le test t de student. Toutefois le sexe est inversement distribué avec 28% d'hommes dans le groupe A et 68% d'hommes dans le groupe NA.

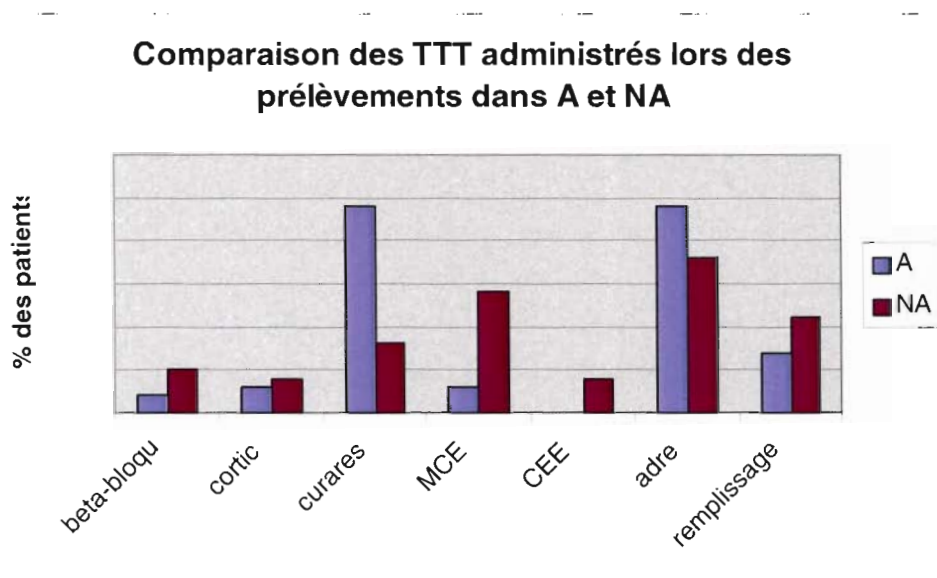
Les antécédents étudiés dans cette étude (atopie, asthme et AG antérieures) sont distribués de façon parallèle dans les 2 populations : le terrain atopique et l'asthme sont présents en faible proportion en comparaison à l'antécédent d'AG qui est beaucoup plus représenté (95,6% dans le groupe A et 64% dans le groupe NA).



Cliniquement, les 2 groupes sont comparables sur le plan cardiocirculatoire avec une défaillance dans tous les cas des 2 groupes. Toutefois la distribution est différente : Le collapsus tensionnel est présent chez 96% des cas du groupe A contre 44% du groupe NA et l'AC est représenté dans 12% des cas du groupe A contre 56% du groupe NA.

Lors de la prise en charge des patients, la perfusion d'adrénaline est respectivement de 96% dans le groupe A et 72% dans le groupe NA.

Le traitement par MCE est 5 fois plus représenté dans le groupe NA. Toutefois, ce paramètre est identique entre les 2 sous populations AC et grade IV (100%).



## V – 2 Les résultats biologiques

Les concentrations de l’histamine et de la tryptase, mesurées chez des sujets normaux, sont respectivement : < 6 nmol/l et < 12,5 µg/L. Les seuils retenus par les Recommandations pour la Pratique Clinique comme témoins d’une augmentation franche sont respectivement : > 9 nmol/L pour l’histamine et > 25 µg/L pour la tryptase.

### V – 2 – 1 Cohorte A :

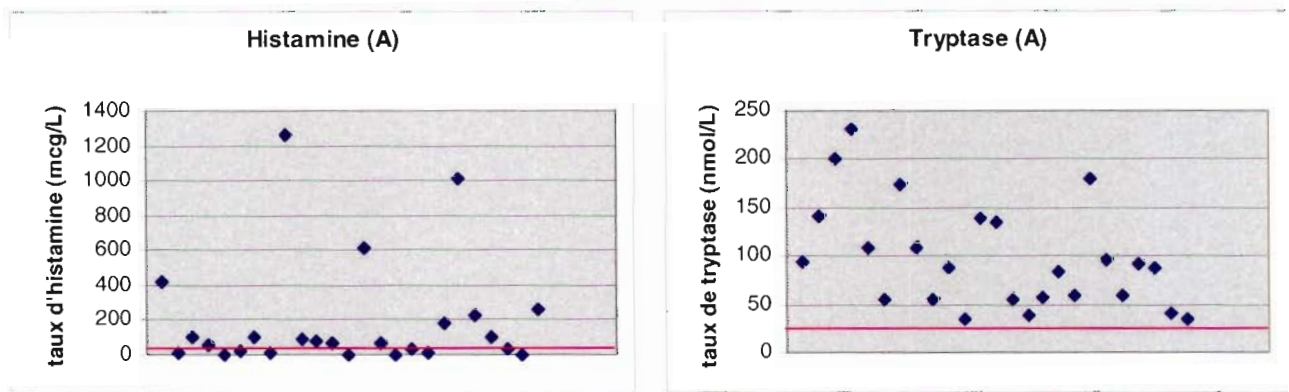
L’analyse des taux de d’histamine mesurés dans la population A montre une dispersion importante des valeurs. Les concentrations d’histamine sont comprises entre 1,3 et 1265 nmol/L. La concentration moyenne est  $191,1 \pm 321,3$  nmol/L.

Vingt et un patients ont une concentration d’histamine augmentée, dont 20 franchement augmentée. La concentration est supérieure à 50 nmol/L chez 10 patients.

Les concentrations de tryptase apparaissent dispersées, entre 34,6 et 232 µg/L. La concentration moyenne est de :  $98,3 \pm 54,5$  µg/l. Tous les patients de la cohorte A ont des concentrations de tryptase franchement augmentées. Vingt et un patients ont des concentrations > 50 µg/L.

Vingt patients ont des concentrations augmentées pour les deux médiateurs.

Représentations en nuage de points

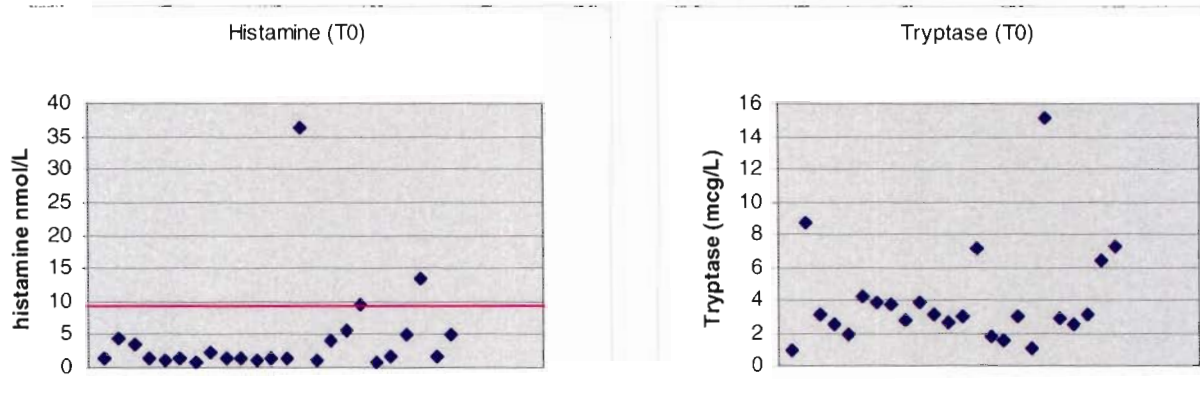


### V – 2 – 2 La cohorte NA à T0 :

Dans le groupe non anaphylaxie (NA), les concentrations de tryptase et d’histamine sont peu dispersées dans le premier prélèvement. La concentration moyenne d’histamine est de :  $4,47 \pm 7,30$  nmol/L. Vingt deux patients (88 %) ont des concentrations d’histamine strictement normales (< 6 nmol/L). Trois patients ont des concentrations franchement augmentées, respectivement à 36,5 ; 13,4 ; 9,7 nmol/L, mais sans augmentation de la tryptase.

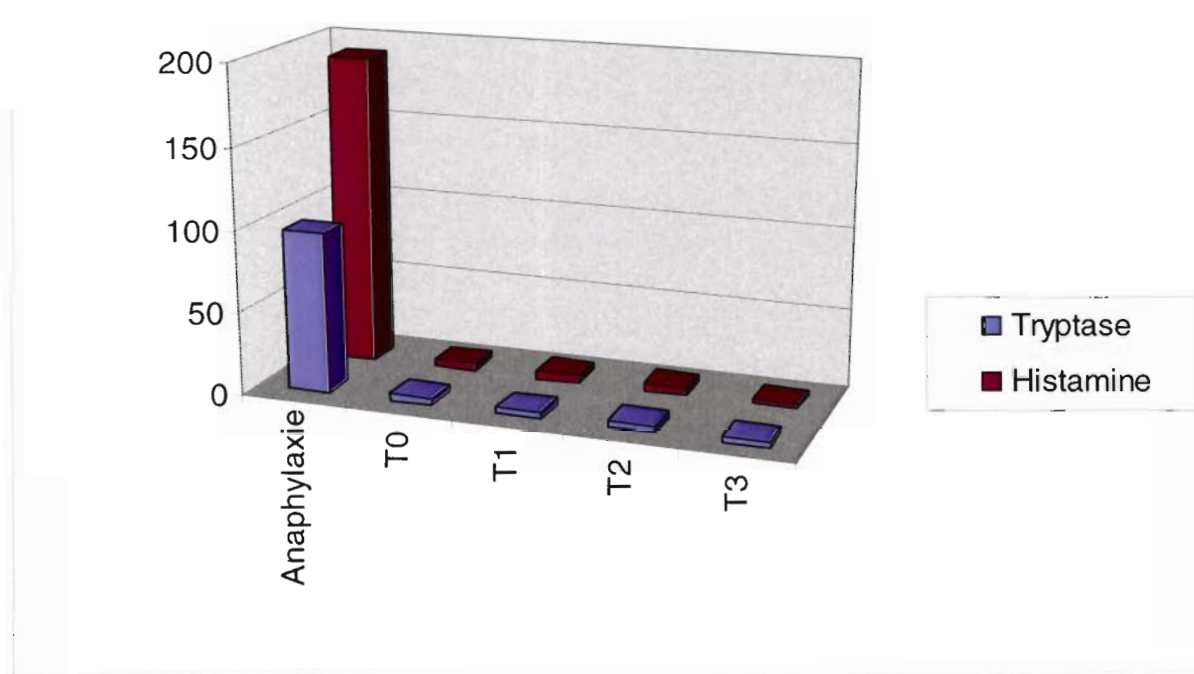
La concentration moyenne de tryptase est de :  $4,09 \pm 3,08$  µg/L. Vingt quatre patients ont des concentrations de tryptase normales (24 sont < 12,5 µg/L, et 23 sont < 8 µg/L). Aucun n’a une concentration franchement augmentée (> 25 µg/L). Un patient a une concentration intermédiaire, à 15,2 µg/L, sa concentration d’histamine est normale (< 1 nmol/L).

Représentation en nuage de points des taux d'histamine et de tryptase à T0



**V – 2 – 3 Comparaison des cohortes A et NA :**

**Comparaison des moyennes des taux d'histamine et de tryptase entre le groupe anaphylaxie (A) et les différents temps du groupe non anaphylaxie (NA) T0, T1, T2 et T3**



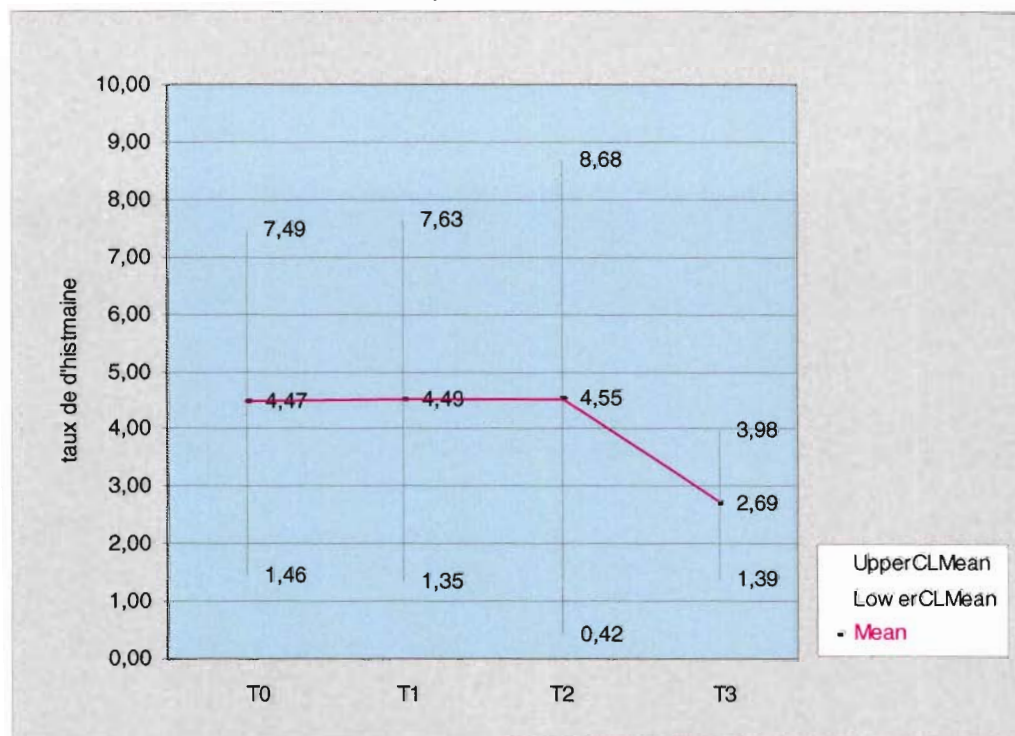
Les concentrations d’histamine et de tryptase ont été comparées entre la cohorte A et la cohorte NA à T0, car cet instant est le plus voisin de celui où la cohorte A a été prélevée.

La représentation en colonnes permet de mettre visuellement en évidence la différence majeure entre les concentrations moyennes d’histamine et de tryptase entre la cohorte A et la cohorte NA. Dans la cohorte A, la concentration moyenne d’histamine est de  $191,1 \pm 321,3$  nmol/L, et dans la cohorte NA de  $4,47 \pm 7,30$  nmol/L. La concentration de tryptase dans la cohorte A est de  $98,3 \pm 54,5$  µg/L, et dans le groupe NA de  $4,09 \pm 3,08$  µg/L. Les différences sont significatives ( $p=0,04$  pour l’histamine et  $p<0.0001$  pour la tryptase).

## V – 2 – 4 Evolution au cours du temps pour la cohorte NA :

### V – 2 – 4 – 1 Histamine :

Evolution des concentrations moyennes d’histamine de T0 à T3 :



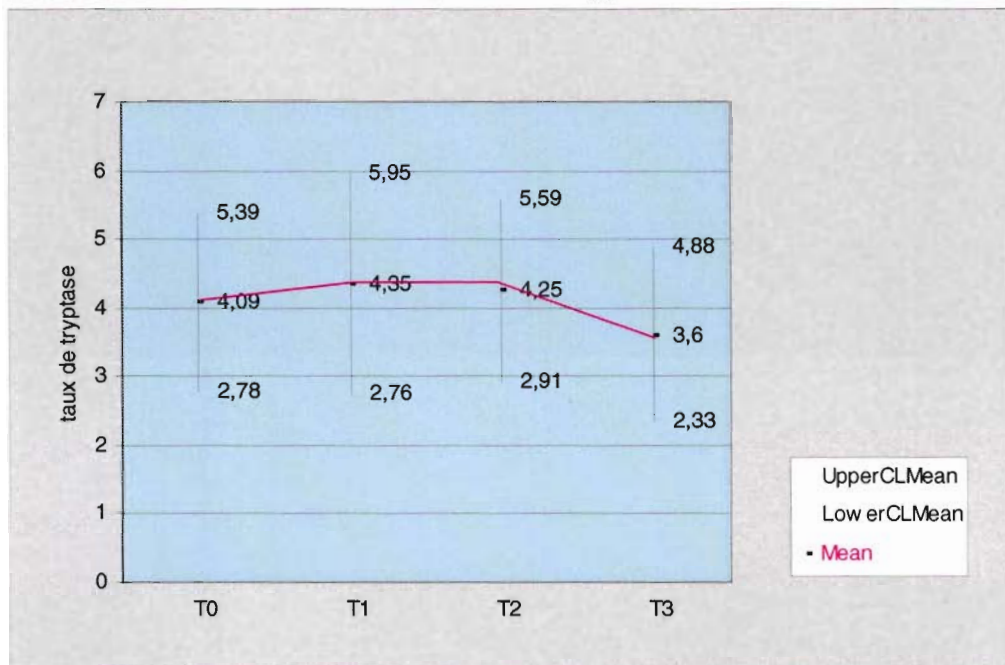
Les concentrations moyennes d’histamine sont respectivement égales à  $4,47 \pm 7,30$ ;  $4,49 \pm 7,26$ ;  $4,55 \pm 9,77$  et  $2,69 \pm 2,84$  nmol/L à T0, T1, T2, et T3. La comparaison de



l'ensemble des quatre temps par analyse de variance ne permet pas de mettre en évidence de différence significative ( $p=0,11$ ). Si l'on compare les trois premiers temps T0, T1 et T2, la différence est également non significative ( $p=0,86$ ). T0 est non significativement différent de T3 ( $p=0,27$ ).

### V – 2 – 4 – 2 Tryptase :

Evolution des concentrations moyennes de tryptase de T0 à T3 :



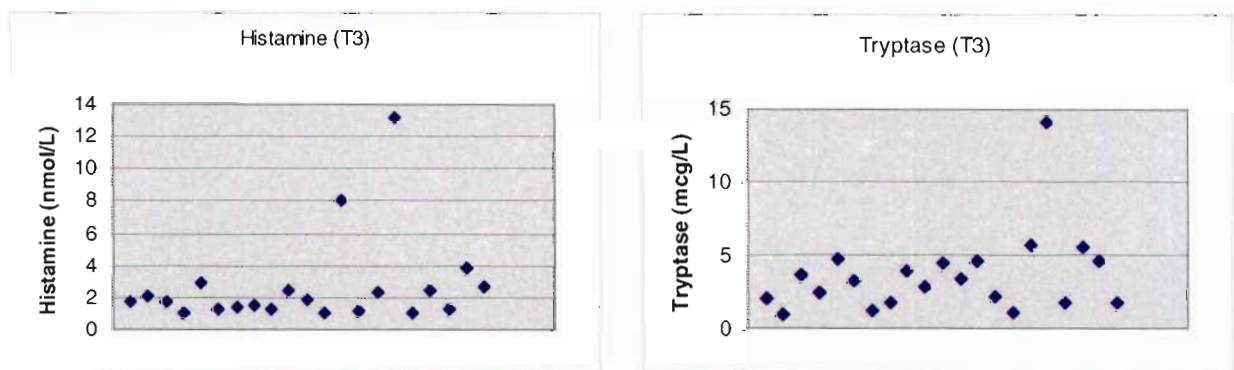
Les concentrations moyennes de tryptase à T0, T1, T2 et T3 sont respectivement de :  $4,09 \pm 3,08$ ;  $4,35 \pm 3,78$ ;  $4,25 \pm 3,17$  et  $3,60 \pm 2,80$  µg/L. La comparaison des quatre temps par analyse de variance ne permet pas de mettre en évidence de différences significatives ( $p=0,89$ ). Si l'on compare les trois premiers temps,  $p=0,31$  et la comparaison de T0 et T3 ne permet pas non plus de mettre en évidence de différence ( $p=0,58$ ).

## V – 2 – 5 Comparaisons au taux de base :

Le temps T0 est la mesure réalisée au plus proche de l'évènement, le temps T3 (=T0+24h) peut être considéré comme le taux de base du sujet. Pour chaque sujet, la différence des concentrations entre T0 et T3 représente l'augmentation du médiateur par rapport au taux de base, ce qui est une donnée plus pertinente que la simple concentration mesurée à T0. La connaissance de l'ampleur de l'augmentation non spécifique due à un état de choc septique ou un arrêt cardiaque d'origine non allergique peut servir à établir des normes pour les réactions allergiques.

### V – 2 – 5 – 1 Concentrations au temps T3 :

Représentation en nuage de points des valeurs d'histamine et de tryptase au temps T3 :



Vingt et un patients ont eu un prélèvement au temps T3.

Les concentrations d'histamine sont réparties pour 19 patients entre 1 nmol/L et 4 nmol/L. Un patient (No 14) a une valeur intermédiaire, 8 nmol/L, ce patient avait des concentrations franchement augmentées à T0, T1 et T2. Il avait eu un arrêt cardiaque sur fibrillation ventriculaire, avait été traité par MCE et CEE, et était décédé secondairement. Un seul patient (4,8%) a une valeur franchement augmentée à T3 (13,2 nmol/L, patient 18). Ce patient avait aussi des taux augmentés à T0, T1 et T2.

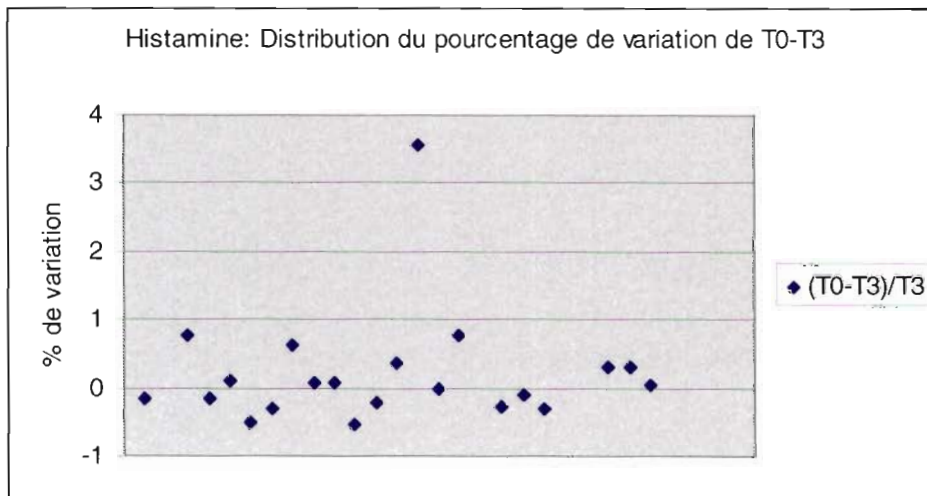
Les concentrations de tryptase à T3 sont normales pour 20 patients (extrêmes = 1 – 5,7 µg/L). Un seul patient a une concentration augmentée, à 14 µg/L. Ce patient (No 19) avait aussi des concentrations augmentées à T0 (15,2 µg/L), à T1 (19,7 µg/L) ; et à T2 (15,3 µg/L).



### V – 2 – 5 – 2 Pourcentage de variation du rapport (T0-T3/T3) :

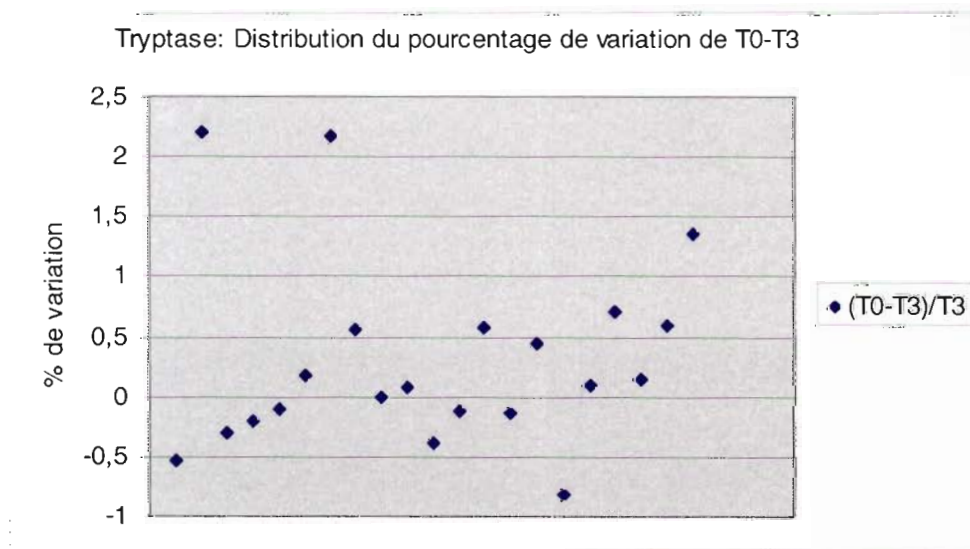
Le pourcentage de variation entre la concentration mesurée à l'instant T0 et le taux de base à T3 a été calculé pour chaque patient. L'analyse du rapport (T0-T3/T3) pour l'histamine et la tryptase est un indicateur de variation entre le premier prélèvement réalisé au moment de l'inclusion et le dernier considéré comme être le taux de base pour chaque médiateur.

- L'histamine :



La moyenne du rapport (T0-T3)/T3 est  $0.21 \pm 0.85$ , résultat qui n'est pas significativement différent de zéro ( $p=0.52$ ).

- La tryptase :



La moyenne du rapport (T0-T3/T3) est  $0,31 \pm 0,79$ . Si l'on teste l'hypothèse nulle, ce résultat n'est pas significativement différent ( $p=0,17$ ).

Pour l'histamine, le pourcentage moyen d'augmentation entre le moment de l'inclusion et le taux de base est de  $21 \pm 85\%$ . Un seul patient (No 14) a une concentration à T0 > deux fois son taux de base, on peut parler pour lui d'histaminolibération non spécifique, car ses concentrations d'histamine sont nettement augmentées à tous les instants. Pour la tryptase, le pourcentage moyen d'augmentation entre l'inclusion est le taux de base est  $31 \pm 79\%$ . Trois patients ont une concentration à T0 au moins double de leur taux de base (patients 3 ; 8 ; 25), mais qui reste strictement normale (inférieure ou égale à  $4 \mu\text{g/L}$ ).

## **V – 2 – 6 La recherche de déterminants éventuels dans la cohorte NA :**

La recherche de déterminants éventuels de variation des taux d'histamine et de tryptase dans la cohorte NA a été faite par analyse uni puis multivariée pour les paramètres suivants : l'administration de curares, le MCE, la durée du MCE < et > 5min, le pH < et > 7,20, l'appartenance à chacun des sous groupes. Seul le temps T0 a été étudié.

Cette étude a permis de mettre en évidence un facteur pouvant avoir un effet sur les concentrations d'histamine. Le sous-groupe AC a des taux d'histamine (T0 :  $6,6 \pm 9,26$  nmol/L) significativement plus élevés ( $p<0,001$ ) que ceux du sous groupe CS (T0 :  $1,7 \pm 1,2$  nmol/L).

Concernant la tryptase, l'analyse univariée puis multivariée n'ont pas permis de mettre en évidence de déterminants potentiels comme la durée du MCE (T0 :  $6,25 \pm 6,36$  ;  $4,6 \pm 2,52$  ;  $p=0,11$ ), l'utilisation de curares (T0 :  $3,15 \pm 0,56 \mu\text{g/L}$  ;  $4,55 \pm 3,72 \mu\text{g/L}$  ;  $p=0,62$ ), l'appartenance à un sous groupe (AC-T0 :  $5,1 \pm 3,9 \mu\text{g/L}$  ; CS-T0 :  $2,78 \pm 0,93 \mu\text{g/L}$  ;  $p=0,12$ ) ainsi que le pH (pH<7,20-T0 :  $3,67 \pm 2,12 \mu\text{g/L}$  ; pH>7,20-T0 :  $4,9 \pm 4,52 \mu\text{g/L}$  ;  $p=0,78$ ).

## DISCUSSION

## VI DISCUSSION

Dans la pratique quotidienne de tout médecin, le diagnostic d'une réaction allergique est clinique en tout premier lieu et paraclinique dans un deuxième temps. La gravité éventuelle d'un évènement anaphylactique nécessite une connaissance parfaite de sa sémiologie afin de faire un diagnostic rapide et instituer ainsi le traitement adapté.

Ce principe est également valable lors d'un acte anesthésique. L'apparition de signes cutanés (urticaire, érythème, œdème), cardiocirculatoires (collapsus, troubles du rythme, arrêt cardiaque), ou/et de signes respiratoires (obstruction bronchique), doit faire évoquer au praticien en charge du patient, une réaction d'hypersensibilité immédiate avant les autres diagnostics possibles.

Dans un deuxième temps, une fois le traitement institué et le patient traité, il convient de confirmer ce diagnostic par des tests paracliniques.

La tryptase, protéase neutre synthétisée par les mastocytes est proposée comme le marqueur biologique de choix de l'anaphylaxie. Spécifique de l'activation mastocytaire, sa présence dans le sérum confirme une dégranulation mastocytaire et donc la responsabilité d'un allergène dans cette cascade d'évènements. Sans préjuger de la nature de l'allergène, la tryptase permet le diagnostic positif d'une réaction anaphylactique.

Les examens réalisés par la suite (IgE spécifiques, tests cutanés) permettent de réaliser un diagnostic étiologique et de déterminer le ou les allergènes responsables.

Cette démarche diagnostique a été initiée par une étude publiée en 1987 par l'équipe américaine de L. B. Schwartz <sup>11</sup>. En comparant les taux de tryptase chez des patients présentant une réaction anaphylactique et chez des patients souffrant de diverses pathologies (pathologie cardiaque aigue, sepsis, mastocytose) ainsi qu'à des patients témoins, L.B. Schwartz a montré son élévation très significative chez les patients présentant une réaction anaphylactique et chez ceux atteints de mastocytose. A la suite de cette publication, la mise en évidence d'un taux élevé de tryptase a été utilisée pour confirmer le diagnostic d'anaphylaxie (en dehors des cas de mastocytose clinique ou infraclinique). Les limites de cette étude résident dans les très faibles effectifs des groupes comparés : 6 patients pour l'anaphylaxie, 9 patients cardiaques (dont 4 en état de choc), 6 patients en sepsis (dont 4 en état de choc), 16 patients souffrant de mastocytose et 17 patients contrôles.

L'objectif de notre étude était de déterminer la spécificité de la tryptase par comparaison de patients en état de choc anaphylactique (cohorte A) et de patients en état de choc par mécanisme non-anaphylactique (cohorte NA), sur un échantillon de patients plus important. Tous les patients de la cohorte A ont eu un bilan allergologique complet (IgE, et test cutanés) et le diagnostic d'anaphylaxie est certain.

L'analyse des données descriptives a montré que les 2 populations étaient comparables en ce qui concerne l'âge, les antécédents d'atopie, d'asthme et les manifestations cliniques. Par contre, le sex-ratio était inversé dans les 2 populations avec une nette prédominance féminine dans la population A et l'inverse dans la population NA. Ce résultat est cohérent avec la nette prédominance féminine constatée dans de nombreuses études de réactions anaphylactiques peranesthésiques <sup>6</sup>.

Le traitement par amine vasopressive et notamment par adrénaline, a été utilisé aussi fréquemment dans les 2 populations. L'adrénaline est le traitement de choix de la réaction anaphylactique avec défaillance cardiocirculatoire <sup>80</sup> et également lors d'un AC d'autre étiologie ou d'un état de choc septique en première intention. Les autres traitements administrés aux patients avant les prélèvements différaient selon la cohorte.

Le traitement par MCE a été davantage utilisé dans le groupe NA que dans le groupe A (56%vs12%), car seulement 3 patients de la cohorte A ont eu un arrêt cardiaque contre 14 patients de la population NA. Par contre si l'on prend comme critère la défaillance circulatoire (AC et états de choc), les 2 groupes étaient comparables. L'administration de curares était beaucoup plus fréquente dans le groupe A (96 %) que dans le groupe NA (32 %).

Les concentrations moyennes d'histamine et de tryptase étaient significativement plus élevées dans la cohorte A que dans la cohorte NA ( $p=0,04$  ;  $p<0,0001$ ). Tous les patients de la cohorte A avaient des concentrations de tryptase franchement augmentées ( $> 25 \mu\text{g/L}$ ) ce qui confirme, sur un échantillon plus important l'étude de Schwartz, et 80 % avaient des concentrations d'histamine franchement augmentées ( $> 9 \text{ nmol/L}$ ). Aucun patient de la cohorte NA n'avait une concentration de tryptase franchement augmentée, et seuls 3 avaient

des concentrations d'histamine franchement augmentées, tout en restant très inférieures à la moyenne des concentrations de la cohorte A.

Il a été montré que plus la réaction anaphylactique est sévère, plus le taux de tryptase est élevé, l'augmentation du taux de tryptase étant inversement corrélée à la chute de pression artérielle <sup>100</sup>. Les taux de tryptase mesurés dans la cohorte A étaient très dispersés (34,6-232µg/L) malgré une défaillance circulatoire chez tous les patients. Quatre patients avaient un taux inférieur à 50µg/L et vingt et un supérieur à 50µg/L. De même pour l'histamine, 10 patients avaient une concentration < 50 nmol/l, et 15 > 50 nmol/L. Toutefois l'absence d'indication concernant le délai de prélèvement pour chaque cas ne permet pas d'interpréter la dispersion des résultats constatée.

Les cinétiques de l'histamine et de la tryptase étant différentes, plusieurs cas de figure peuvent se présenter : dans les 15 minutes suivant le début de la réaction, la concentration d'histamine est très augmentée et celle de la tryptase est basse, car celle-ci n'a pas encore rejoint le flot sanguin. Ce pourrait être le cas des patients 9, 14, 21, 25. Dans un deuxième temps, les deux médiateurs sont franchement augmentés (patients 1, 3, 7, 10, 12, 19, 20, 22), puis la concentration d'histamine diminue beaucoup, celle de tryptase restant augmentée (patients 2, 4, 5, 8, 13, 23) et enfin la concentration d'histamine devient normale, et celle de la tryptase diminue (patients 16, 18, 24).

Dans la cohorte NA, les délais de prélèvement ont été choisis afin d'étudier la cinétique des médiateurs chez ces patients.

Les valeurs mesurées étaient très peu dispersées autour de la valeur moyenne à chaque temps T0, T1, T2 et T3. Les concentrations d'histamine étaient normales dans la majorité des cas. Pour 3 patients (14, 18, 22), tous décédés secondairement à un arrêt cardiaque, la concentration était modérément augmentée à T0, elle décroissait au temps T3 pour 2 patients (14, 22) mais restait stable pour le patient 18 avec toutefois des valeurs peu augmentées (13.2 nmol/L). Les concentrations de tryptase correspondantes n'augmentaient pas de façon parallèle. On peut donc conclure qu'une histaminolibération non spécifique s'est produite pour ces 3 patients.

Un seul patient (19) avait un taux de tryptase augmenté de manière stable dans les 4 échantillons prélevés (toutefois inférieur au seuil de positivité franche du test), il avait eu un arrêt cardiaque sur infarctus du myocarde. On ne peut retenir pour ce patient une activation

mastocytaire, car la variation par rapport au taux de base était faible. Certaines publications font état d'une modeste augmentation de tryptase lors d'une pathologie coronarienne et ce cas pourrait en être un exemple.

Nous n'avons pas trouvé d'association entre la concentration de tryptase et les antécédents (atopie, asthme, AG), ni les traitements en cours chez les patients de la cohorte NA, ni pour les 2 sous groupes AC et CS séparément. D'autres études<sup>100</sup> ont montré que les taux de tryptase ne sont pas dépendants des antécédents ou traitements éventuels mais qu'il existe une variabilité interindividuelle, et que le taux reste stable chez les sujets-contrôles au cours du temps. Dans la cohorte NA, il n'a pas été trouvé de différences significative entre les 3 premiers temps de prélèvement, montrant que la concentration restait stable au cours du temps. Au contraire, dans les réactions anaphylactiques, il a été montré que l'augmentation du taux de tryptase commence dès la 10ème minute, avec un pic situé entre 30 min et 2 h qui peut se faire en plateau chez les grades III et IV, les valeurs retournant à la normale dans les 24 h pour la majorité des individus.<sup>103</sup>

L'analyse du pourcentage moyen de variation des taux d'histamine et de tryptase entre T0 (au plus proche de l'évènement) et T3 (taux de base) ne permet pas de mettre en évidence de variation significative ( $p=0,52$  ;  $p=0,17$ ). Ce résultat illustre l'absence d'activation mastocytaire lors d'un état de choc d'origine non anaphylactique. La défaillance cardiocirculatoire est un facteur discriminant du taux de tryptase pour l'étiologie anaphylactique uniquement et pas pour les chocs d'autres origines.

L'analyse multivariée montre que l'arrêt cardiaque est associé à une augmentation modérée de la concentration d'histamine, sans commune mesure cependant avec les augmentations généralement observées dans les anaphylaxies. Ainsi, certains patients du sous groupe AC ont les taux d'histamine les plus augmentés au moment de l'arrêt cardiaque, indiquant une histaminolibération non spécifique. Les périodes de stress favorisent la libération d'histamine et la réanimation d'un arrêt cardiaque sur les premières 24 h pourrait avoir un effet sur sa libération. En revanche, aucune association n'a été trouvée pour la tryptase.

Il a été montré que la présence de tryptase dans le sérum n'est pas univoque d'une réaction immuno-médiée. In vivo, une augmentation de la concentration de la tryptase a été montrée dans l'angor et les pathologies coronariennes, ainsi que lors de coronarographies

chez des patients coronariens. Les taux sont significativement plus élevés chez les coronariens comparés à des patients porteurs de cardiopathie globale congestive et ventriculopathie gauche dilatée ( $p=0,01$ ). Cependant, les taux mesurés sont compris entre 6,2 et 8,3 $\mu\text{g/L}$ <sup>119</sup>, ce qui reste dans la fourchette des valeurs normales. Pour notre patient 19, dont le taux est augmenté de manière permanente, on peut envisager un rôle de la cardiopathie ischémique dont il est victime.

Nous avons montré sur notre panel de réactions anaphylactiques de grades III et IV qu'un taux de tryptase supérieur à 25 $\mu\text{g/L}$  est observé chez tous les patients, indiquant une très bonne sensibilité diagnostique (100%). Dans la cohorte d'évènements non anaphylactiques, aucun patient n'a de concentration  $> 25 \mu\text{g/L}$ , indiquant une excellente spécificité (100 %) de ce seuil de positivité pour les réactions très sévères.

La question peut se poser pour des réactions allergiques de grades I et II, pour lesquelles les taux de tryptase attendus sont plus faibles. Il existe une zone d'incertitude concernant les valeurs faiblement augmentées (comprises entre 12,5  $\mu\text{g/L}$  et 25 $\mu\text{g/L}$ ). Les sujets normaux ont des concentrations de tryptase totale le plus souvent  $< 4 \mu\text{g/L}$ , mais pouvant dépasser chez quelques-uns 12,5  $\mu\text{g/L}$ .<sup>100</sup> L'étude des taux de base de la cohorte non-anaphylaxie nous a permis de montrer que celui-ci est indispensable pour interpréter les augmentations modérées. Un doublement du taux de base peut être proposé comme critère d'activation mastocytaire pour ces concentrations intermédiaires.



## CONCLUSION

## VII – CONCLUSION

Sujet permanent de recherche en immunologie, les phénomènes d'hypersensibilité immédiate le sont également devenus en anesthésiologie depuis une vingtaine d'années dans le cadre de l'allergo-anesthésie.

La classification de Gell et Coombs qui était la référence en la matière depuis 1963 a été remise en question en 2001 par EAACI qui décrit les manifestations d'hypersensibilité selon leurs symptômes et non plus selon leurs mécanismes. Cette évolution majeure rend compte des améliorations des connaissances toutes récentes mais surtout d'une grande complexité des mécanismes impliqués.

Les granulocytes basophiles contiennent essentiellement de l'histamine. Leur activation et dégranulation peut être IgE-médiée ou pas. Dans le premier cas il s'agit d'une réaction dite allergique, et dans le second pharmacologique. Les symptômes sont similaires et le dosage du médiateur impliqué permet de mettre en évidence une augmentation du taux d'histamine dans les deux cas. Le facteur discriminant sera la mise en évidence 6 semaines après l'évènement, d'un IgE spécifique circulant dans le premier cas.

Les mastocytes, équivalents tissulaires des basophiles, déversent dans la circulation lors de leur activation de l'histamine et de la tryptase. Leur activation a été mise en évidence *in vivo* et *in vitro* de façon immunologique et *in vitro* de façon pharmacologique avec certaines substances. L'étude des taux de tryptase sur des séries de patients allergiques (tests cutanés, IgE) a permis de montrer une forte augmentation. Selon les RPC, un taux de tryptase est considéré franchement positif quand il est supérieur à 25 µg/L.

En considérant les fenêtres cinétiques de ces médiateurs dans le sang des sujets suspectés que l'on teste, la présence d'un taux de tryptase supérieur à 25 µg/L confirme le diagnostic de réaction d'hypersensibilité allergique. Cependant, lors des réactions peu sévères (grade I), la libération de tryptase peut être trop faible pour être mesurée dans le sang.

La comparaison des taux de ces médiateurs dans deux cohortes de patients en état de choc, le premier d'origine anaphylactique et le second d'une autre étiologie confirme la spécificité (100%) et la sensibilité (100%) du dosage de la tryptase (taux > 25 µg/L) pour les mécanismes d'hypersensibilité immédiate allergiques. L'absence de taux négatif de tryptase

dans la cohorte d'évènements anaphylactiques confirme la présence de tryptase dans les réactions sévères de manière permanente. La mise en évidence de taux modérément augmentés (mais négatifs) de tryptase chez un patient de la cohorte d'évènements non anaphylactiques n'est pas en faveur d'une activation mastocytaire dans le cadre d'une hypersensibilité immédiate. Toutefois cette augmentation très modérée pourrait être rattachée à la cardiopathie ischémique dont il souffre et permettrait d'illustrer ce qui a déjà observé dans plusieurs publications.

L'étude des taux de base de la cohorte non-anaphylaxie nous a permis de montrer que celui-ci est indispensable pour interpréter les augmentations modérées et un doublement du taux de base peut être proposé comme critère d'activation mastocytaire pour ces concentrations intermédiaires.

L'analyse de la variation des taux d'histamine et de tryptase dans la cohorte non anaphylaxie, entre le premier prélèvement T0 au moment de l'inclusion (lors de l'arrêt cardiaque ou du début du choc septique) et le taux de base à T+24h ne permet pas de mettre en évidence de différence significative. La défaillance circulatoire ne provoque donc pas d'augmentation des taux d'histamine et de tryptase.

Une étude complémentaire s'intéressant à des valeurs plus faibles de tryptase (réactions anaphylactiques de grades I et II, versus patients coronariens) permettrait éventuellement d'affiner le seuil diagnostique de ce test pour l'ensemble des réactions d'hypersensibilité allergique immédiate.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- 
- <sup>1</sup> WATKINS J., WILD G., BEX S., WARD A. M., A case for co-ordinated investigation and reporting of hypersensitivity-type drug reactions in the UK letter. *Anaesthesia* 2000 ; 55 : 1127-1128
- <sup>2</sup> LAXENAIRE M. C., MONERET-VAUTRIN D. A., WATKINS J., Diagnosis of the causes of anaphylactoid anaesthetic reactions. A report of the recommendation of the joint anaesthetic and immuno-allergological workshop. Nancy: 19 march 1982. *Anaesthesia* 1983 ; 38 : 147-148
- <sup>3</sup> HATTON F., TIRET L., MAUJOL P., N'DOYE P., VOUREC'H J. M., DESMONTS et al., Enquête épidémiologique sur les anesthésies. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1983 ; 2 : 333-385
- <sup>4</sup> LAXENAIRE M. C., Quelle est la réalité du risque allergique en anesthésie ? Incidence. Aspects cliniques. Morbidité-mortalité. Substances responsables. *Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation* 2002 ; 21 : 38-54
- <sup>5</sup> AXON A.D., HUNTER J.M., Editorial III: Anaphylaxis and anaesthesia-all clear now ? *Br. J. Anaesth.* 2004 ; 93(4) : 501-504
- <sup>6</sup> LAXENAIRE M.C., MERTES P.M., GROUPES D'ETUDES DES REACTIONS ANAPHYLACTOIDES PERANESTHESIQUES. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two year survey in France. *Br. J. Anaesth.* 2001 ; 87 : 549-558
- <sup>7</sup> JOHANSSON S.G., HOURIHANE J.O., BOUSQUET I., BRUIJNZEEL-KOOMEN C., DREBORG S., HAAHTELA T., KOWALSKI M.L., MYGIND N., RING J., van CAUWENBERGE P., van HAGE-HAMSTEN M., WUTHRICH B., EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001 ; 56(9) : 813-824
- <sup>8</sup> FISHER M.M., BALDO B.A., Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br. J. Anaesth.* 1998 ; 80 : 26-29
- <sup>9</sup> CUCULO A., SUMMARIA F., SCHIAVINO D., LIUZZO G., MEO A., PATRIARCA G., MASERI A., BIASUCCI L.M., Tryptase levels are elevated during spontaneous ischemic episodes in unstable angina but not after ergonovine test in variant angina. *Cardiologia* 1998 ; 2 : 189-193
- <sup>10</sup> SCHWARTZ L.B., SAKAI K., BRADFORD T.R., et al. The alfa form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytis. *J. Clin. Invest.* 1995 ; 96 : 2702
- <sup>11</sup> SCHWARTZ L.B., METCLAFE D.D., MILLER J.S., EARL H., SULLIVAN T. Tryptase levels as an indicator of mast cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytis. *N. Engl. J. Med.* 1987 ; 25 : 1622-1626
- <sup>12</sup> COOMBS R., GELL P., The classification of allergic reaction underlying disease. In : Gell P., Coombs R.: *Clinical aspects of immunology.* Oxford Blackwell Scientific Publication 1963 : 317-337
- <sup>13</sup> KITAMURA Y., Heterogeneity of mast cells and phenotypic changes between subpopulations. *Annu. Rev. Immunol.* 1989 ; 7 : 59-76
- <sup>14</sup> GALLI S. J., New insights into the riddle of the mast cells : microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab. Invest.* 1990 ; 62 : 5-33
- <sup>15</sup> KINET J.-P., The high affinity receptor for IgE. *Curr. Opin. Immunol.* 1989 ; 2 : 499-505
- <sup>16</sup> MARONE G., PATELLA V., DE CRESCENZO G., GENOVESE A., ADT M., Human heart mast cells in anaphylaxis and cardiovascular disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995 ; 107 : 72-75
- <sup>17</sup> PATELLA V., MARINO I., LAMPARTER B., GENOVESE A., ADT M., MARONE G., Immunologic and non-immunologic release of histamine and tryptase from human heart mast cells. *Inflamm. Res.* 1995 ; 44 : S22-23

- 
- <sup>18</sup> PATELLA V., GENOVESE A., MARONE G., What are human heart mast cells for? *Chem. Immunol.* 1995 ; 62 : 171-186
- <sup>19</sup> MARONE G., SPADARO G., DE MARINO V., ALIPERTA M., TRIGGIANI M., Immunopharmacology of human mast cells and basophils. *Int. J. Clin. Lab. Res.* 1998
- <sup>20</sup> SCHWARTZ L. B., Mediators of human mast cells and human mast cell subsets. *Ann. Allergy.* 1987 Apr ; 58(4) : 226-35
- <sup>21</sup> STENTON G. R., VLIAGOFTIS H., BEFUS A. D., Role of intestinal mast cells in modulating gastrointestinal pathophysiology. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998 Jul ; 81(1) : 1-11
- <sup>22</sup> AUBERT N., MERTES P.M., JANASZAK M., MONERET-VAUTRIN D.A., LAXENAIRE M.C., KANNY G., LAVAUD F., BERNARD J., Dendritic cells present neuromuscular agent-related epitopes to T cell from allergic patients. *Allergy* 2004 ; 59(9) : 1022-1023
- <sup>23</sup> CASTELLS M.C., IRANI A.M., SCHWARTZ L.B., Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. *J. Immunol.* 1987 ; 138 : 2184-2189
- <sup>24</sup> LAXENAIRE M. C., MONNERET-VAUTRIN D. A., Le risque allergique en anesthésie réanimation, Collection d'anesthésiologie et de réanimation, éd. Masson Paris 1990
- <sup>25</sup> SCHWARTZ L. B., BRADFORD T. R., Regulation of tryptase from human lung mast cells by heparin. Stabilization of the active tetramer, *J. Biol. Chem.* 1986 ; 261 : 7372-7379
- <sup>26</sup> SOMMERHOFF C. P., BODE W., MATSCHINER G., BERGNER A., FRITZ H., The human mast cell tryptase tetramer: a fascinating riddle solved by structure. *Biochim. Biophys. Acta* 2000 ; 1477 : 75-89
- <sup>27</sup> SCHWARTZ L.B., BRADFORD T.R., LEE D.C., CHLEBOWSKI J.F., Immunologic and physicochemical evidence for conformational changes occurring on conversion of human mast cell tryptase from active tetramer to inactive monomer, *J. Immunol.* 1990 ; 144 : 2304-2311
- <sup>28</sup> KATUNUMA N., KIDO H., Biological functions of serine proteases in mast cells in allergic inflammation. *Journal Cell. Biochemical* 1988 ; 38(4) : 291-301
- <sup>29</sup> IMAMURA T., DUBIN A., MOORE W., TANAKA R., TRAVIS J., Induction of vascular permeability enhancement by human tryptase: dependence on activation of prekallikrein and direct release of bradykinin from kininogens. *Lab. Invest.* 1996 ; 74 : 861-870
- <sup>30</sup> TAM E. K., CAUGHEY G. H., Degradation of airway neuropeptides by human lung tryptase. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1990 ; 3 : 27-32
- <sup>31</sup> BROWN J. K., TYLER C. L., JONES C. A., RUOSS S. J., HARTMANN T. , CAUGHEY G. H., Tryptase, the dominant secretory granular protein in human mast cells, is a potent mitogen for cultured dog tracheal smooth muscle cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1995 ; 13 : 227-236
- <sup>32</sup> BERGER P., PERNG D. W., THABREW H., COMPTON S. J., CAIRNS J. A., McEUEEN A. R. et al, Tryptase and agonist of PAR-2 induce the proliferation of human airway smooth muscle cells. *J. Appl. Physiol.* 2001 ; 91 : 1372-1379
- <sup>33</sup> AKERS I. A., PARSONS M., HILL M. R., HOLLENBERG M. D., SANJAR S., LAURENT G. J. et al. Mast cell tryptase stimulates human lung fibroblast proliferation via protease-activated receptor-2. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2000 ; 278 : L193-201
- <sup>34</sup> HE S., PENG Q., WALLS A. F, Potent induction of a neutrophil and eosinophil-rich infiltrate in vivo by human mast cell tryptase: selective enhancement of eosinophil recruitment by histamine. *J. Immunol.* 1997 ; 159 : 6216-6225

- 
- <sup>35</sup> KAWABATA A., KURODA R., Protease-Activated receptor (PAR), a novel family of G-protein-coupled seven trans-membrane domain receptors: activation mechanisms and physiological roles. *Japanese journal of Pharmacology* 2000 ; 82 : 171-174
- <sup>36</sup> LAN R.S., STEWART G.A., HENRY P.J., Role of protease-activated receptors in airway function : a target for therapeutic intervention? *Pharmacology and Therapeutics* 2002 ; 95 : 239-257
- <sup>37</sup> ASSEM E.S., Anaphylactic reactions affecting the human heart. *Agents Actions* 1989 ; 27 : 142-145
- <sup>38</sup> VERGNOLLE N., Proteinase-activated receptors, novel signals for GI pathology. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2000 ; 14 : 257-266
- <sup>39</sup> HUANG C., WONG G.W., GHILDYAL N., et al. The tryptase, mouse mast cell protease 7, exhibits anticoagulant activity in vivo and in vitro due to its ability to degrade fibrinogen in the presence of the diverse array of protease inhibitors in plasma. *Journal of Biological Chemistry* 1997 ; 272 : 31885-31893
- <sup>40</sup> SAMOSZUK M., CORWIN M., HAZEN S.L., Effects of human mast cell tryptase on the kinetics of blood clotting. *Thrombosis Research* 2003 ; 109 : 153-156
- <sup>41</sup> FIORUCCI L., ASCOLI F., Mast cell tryptase, a still enigmatic enzyme. *Cell. Mol. Life* 2004 ; 61 : 1278-1295
- <sup>42</sup> RING J., MESSMER K., Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volumes and substitutes. *Lancet* 1977 ; 1 : 466-469
- <sup>43</sup> DEWACHTER P., JOUAN-HOUREAUX V., FRANCK P., MENU P., de TALANCE N., ZANNAD F., LAXENAIRE M.C., LONGROIS D., MERTES P.M., Anaphylactic Shock : A form of distributive shock without inhibition of oxygen consumption. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 40-49
- <sup>44</sup> WADGI P., MEHAN V.K., SALZMANN C., Acute myocardial infarction after wasp stings in a patient with normal coronary arteries, *Am. Heart J.* 1994 ; 128 : 820-823
- <sup>45</sup> DUFFY B.L., HARDING J.N., FULLER W.R., PEAKE S.L., Cardiac arrest following haemacel see comments. *Anaesth. Intensive Care* 1994 ; 22 : 90-92
- <sup>46</sup> PETSAS A.A., KOTLER M.N., Electrocardiographic changes associated with penicillin anaphylaxis. *Chest* 1973 ; 64 : 66-69
- <sup>47</sup> DRUCK M.N., JOHNSTONE D.E., STANILOFF H., McLAUGHLIN P.R., Coronary artery spasm as a manifestation of anaphylactoid reaction to iodinated contrast material. *Can. Med. Assoc. J.* 1981 ; 125 : 1133-1135
- <sup>48</sup> VLEEMING W., WEMER J., PORSIUS A. J., Modulation of antigen and ischemia induced effects by the platelet activating factor antagonist WEB-2086 in isolated sensitized rat hearts, *J. Cardio vas. Pharmacol.* 1992 ; 20 : 790-799
- <sup>49</sup> SCHAËFER T., VIELUF D., EISENMENGER W., RING J., Sudden death after one wasp sting, *ACI News* 2 ; 117
- <sup>50</sup> SCHWARTZ LB., METCAFE DD., MILLER J.S., EARL H., SULLIVAN T., Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytis, *New England Journal of Medicine* 1987 ; 316 : 1622-1626
- <sup>51</sup> AKGUL A., YOUKER K.A., NOON G.P., LOEBE M., Quantitative changes in mast cell populations after ventricular assist device implantation. *ASAIO J.* 2005 ; 51(3) : 275-280
- <sup>52</sup> IRMAN-FLORJANC T., ERJAVEC F., The effect of adrenocorticotropin on histamine and 5-hydroxytryptamine secretion from rats mast cells. *Agents Action* 1984 ; 14 : 454-457

- 
- <sup>53</sup> MARONE G., STELLATO C., MASTRONARDI P., MOZZARELLA B. Mechanism of activation of human mast cells and basophils by general anesthetic drugs. *An. Fr. Anesth. Réanim.* 1993 ; 12 : 116-125
- <sup>54</sup> PATELLA V., CICCARELLI A., LAMPARTER-SCHUMMER B., de PAULIS A., ADT M., MARONE G., Heterogeneous effects of protamine on human mast cells and basophils. *Br. J. Anaesth.* 1997 ; 78 : 724-730
- <sup>55</sup> RENZ C.L., LAROCHE D., THURN J.D., FINN H.A., LYNCH J.P., THISTED R., MOSS J. Tryptase levels are not increased during vancomycin-induced anaphylactoid reactions. *Aesthesiology* 1998 ; 89 : 620-625
- <sup>56</sup> EGGLESTON P.A., KAGEY-SOBOTKA A., LICHTENSTEIN L.M. A comparison of the osmotic activation of basophils and human lung mast cells. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987 ; 135 : 1043-1048
- <sup>57</sup> SCOTT R. P., SAVARESE J. J., BASTA S. J., et al. Atracurium : clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the hemodynamic response. *Br. J. Anaesth.* 1985 ; 57 : 550-553
- <sup>58</sup> DOENICKE A., MOSS J., LORENZ W., HOERNECKE R., GOTTARDIS M., Are hypotension and rash after atracurium really caused by histamine released? *Anesth. Analg.* 1994 ; 78(5) : 967-972
- <sup>59</sup> LORENZ W., DUDA D., DICK W., SITTE H., DOENICKE A., BLACK A., WEBER D., MENKE H., STINNER B., JUNGINGER T., et al. Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: Randomized study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. *Trial group Mainz/Marburg. Lancet* 1994 ; 343(8903) : 933-940
- <sup>60</sup> FUTO J., KUPFERBERG J.P., MOSS J., FAHEY M.R., CANNON J.E., MILLER R. D., Vecuronium inhibits histamine N-methyltransferase *Anesthesiology* 1988 ; 69 : 92-96
- <sup>61</sup> HARLE D.G., BALDO B.A., FISHER M.M., Inhibition of histamine N-methyltransferase activity by neuromuscular blocking drugs. *Agents Action* 1985 ; 17 : 27-31
- <sup>62</sup> MOSS J., VERBURG K. M., HENRY D. P., Droperidol inhibits histamine N-methyltransferase. *Anesthesiology* 1985 ; 63 : A303
- <sup>63</sup> WITHINGTON D.E., PATRICK J.A., REYNOLDS F., Histamine release by morphine and diamorphine in man. *Anaesthesia* 1993 ; 48 : 26-29
- <sup>64</sup> BLUNK J.A., SCHMELZ M., ZECK S., SKOV P., LIKAR R., KOPPERT W. Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by  $\mu$ -receptors: an in vivo microdialysis in human skin. *Anesth. Analg.* 2004 ; 98(2) : 364-370
- <sup>65</sup> MERTES P.M., LAXENAIRE M.C., Les membres du GERAP, Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France: Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002). *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 2002 ; 23 : 1133-1143
- <sup>66</sup> LAROCHE D., BRICARD H., LAXENAIRE M.C. Allergo-anaesthesia consultation: not enough patients are tested after an anaphylactoid anesthetic incident. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998; 17: 89-90
- <sup>67</sup> FISHER M.M., BALDO B.A., Anaphylaxis during anaesthesia; current aspects of diagnosis and prevention. *European Journal of anaesthesiology* 1994 ; 11 : 263-284
- <sup>68</sup> Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia, London, 2003. <http://www.aagbi.org/pdf/Anaphylaxis.pdf>
- <sup>69</sup> FLORVAAG E., JOHANSSON S.G., OMAN H., VENEMALM L., DEGERBECK F., DYBENBAL T., LUNDBERG M., Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2005 ; 49 : 437-444
- <sup>70</sup> HARLE D. G., BALDO B. A., FISHER M. M., Cross-reactivity of metocurine, atracurium, vecuronium, fazadinium with IgE antibodies from patients unexposed to these drugs but allergic to other myoneural blocking drugs. *Br. J. Anaesth.* 1985 ; 57 : 1073-1076



- 
- <sup>71</sup> MONERET-VAUTRIN D. A., MOUTON C., WIDMER S., Anaphylaxie aux myorelaxants. Valeur prédictive des intradermoréactions et recherche de l'anaphylaxie croisée. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1985 ; 4 : 186-191
- <sup>72</sup> CLARKE R. S., Epidemiology of adverse reactions in anaesthesia in the United Kingdom. *Klin. Wochenschr.* 1982 ; 60 : 1003-1005
- <sup>73</sup> LAXENAIRE M. A., CHARPENTIER C., FELDMAN L., Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes : incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1994 ; 13 : 301-310
- <sup>74</sup> FISHER M.M. , BOWEY C. J. , Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth. Intensive Care* 1997 ; 25 : 611-614
- <sup>75</sup> WHITTINGTON T., FISHER M. M., Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *B. Clin. Anaesthesiol.* 1998 ; 12 : 301-323
- <sup>76</sup> LAROCHE D., MAYO P., LEFRANCOIS C., DUBOIS F., VERGNAUD M.C., BRICARD H. Exploration in vitro de l'anaphylaxie médicamenteuse. *Immunoanal. Biol. Spéc.* 1998 ; 13 : 63-73
- <sup>77</sup> KROIGAARD M., GARVEY L.H., MENNE T., HUSUM B., Allergic reactions in anaesthesia: are suspected causes confirmed on subsequent testing? *Br. J. Anaesth.* 2005 ; 95(4) : 468-471
- <sup>78</sup> LONGROIS D., Quel est le traitement de la réaction allergique survenant en cours d'anesthésie et en particulier du choc anaphylactique? *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 2002 ; 21 : 168-180
- <sup>79</sup> FISHER M.M., Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesth. Intensive Care* 1986 ; 14 : 17-21
- <sup>80</sup> JAVEED N., JAVEED H., JAVEED S., MOUSSA G., WONG P., REZAI F., Refractory anaphylactoid shock potentiated by beta-bloquers. *Catheter Cardiovasc. Diag.* 1996 ; 39 : 383-384
- <sup>81</sup> MERTES P. M., LAXENAIRE M. C. , Anaphylaxis during general anaesthesia. Prevention and management. *CNS Drugs* 2000 ; 14 : 115-133
- <sup>82</sup> ROBERTSON C.E., Advanced life support guidelines. European resuscitation council. *Br. J. Anaesth.* 1997 ; 79 : 172-177
- <sup>83</sup> FISHER M.M., MORE D. G., The epidemiology and clinical features of anaphylactic reactions in anaesthesia. *Anaesth. Intensive Care* 1981 ; 9 : 226-234
- <sup>84</sup> LAXENAIRE M.C., MONERET-VAUTRIN D.A., VERVLOET D., The french experience of anaphylactoid reactions. *Int. Anesthesiol. Clin.* 1985 ; 23 : 145-160
- <sup>85</sup> LAXENAIRE M.C., et le groupe d'étude des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Epidémiologie des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994 – décembre 1996). *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1999 ; 18 : 796-809
- <sup>86</sup> CLENDENEN S. R., HARPER J.V., WHAREN R.E. Jr, GUARDERAS J.C., Anaphylactic reaction after cisatracurium. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 690-692
- <sup>87</sup> THACKER M.A., DAVIS F.M., Subsequent general anesthesia in patients with a history of previous anaphylactoid/anaphylactic reaction to muscle relaxant. *Anaesth. Intensive Care* 1999 ; 27 : 190-193
- <sup>88</sup> FISHER M.M., MEREFIELD D., BALDO B., Failure to prevent an anaphylactic reaction to a second neuromuscular blocking drug during anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1999 ; 82 : 770-773
- <sup>89</sup> NUTTER A.F., Contact urticaria tu rubber. *Br. J. Dermatol.* 1979 ; 101 : 597-598

- 
- <sup>90</sup> AXELSSON J.G., JOHANSSON S.G., WRANGSJO K., IgE-mediated anaphylactoid reactions to rubber. *Allergy* 1987 ; 42 : 46-50
- <sup>91</sup> NIGGEMANN B., BREITENEDER H., Latex allergy in children. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000 ; 121 : 98-107
- <sup>92</sup> YLITALO L., TURJANMAA K., PALOSUO T., REUNALA T., Natural rubber latex allergy in children who had not undergone surgery and children who had undergone multiple operations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997 ; 100 : 606-612
- <sup>93</sup> Prévention du risque allergique peranesthésique. Recommandations pour la pratique clinique. [www.sfar.org](http://www.sfar.org), 2001. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 2001 ; 20 : 56-76
- <sup>94</sup> MARIA Y., GROSDIDIER R., HABERER J. P., MONERET-VAUTRIN D. A., Enquête prospective pré-opératoire chez 300 patients par prick-test aux myorelaxants. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1989 ; 8 : 301-305
- <sup>95</sup> AKAGI K., TOWNLEY R. G., Spontaneous histamine release and histamine content in normal subjects with asthma. *J. Clin. Immunol.* 1989 ; 83 : 742-749
- <sup>96</sup> REIMANN H. J., MEYER H. J., WENDT P., Stress and histamine. In: *New trends in allergy*. J. Ring, G. Burg ed., Springer-Verlag, ed., Berlin, Heidelberg, NewYork 1981 : 50-58
- <sup>97</sup> WATKINS J., Mechanisms and factors predisposing toward adverse response to intravenous anesthetic substances. In: *Adverse reactions to anesthetic drugs*. J. A. Thornton ed. Elsevier, North Holland ed. Amsterdam 1981 : 137-167
- <sup>98</sup> GEELEN M.J., VAN COGTEN M. J., Effet d'un régime pauvre en magnésium sur la toxicité de l'histamine chez le rat. *Rev. Fr. Allergol.* 1975 ; 15 : 155-157
- <sup>99</sup> LONGLEY B.J., METCALFE D.D., A proposed classification of mastocytosis incorporating molecular genetics. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2000 ; 14 : 697-701
- <sup>100</sup> SCHWARTZ L.B., BRADFORD T.R., ROUSE C., et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase : Use in systemic anaphylaxis. *Journal of clinical Immunology* 1994 ; 14 : 190-204
- <sup>101</sup> LAROCHE D., DUBOIS F., GERARD J.L., LEFRANCOIS C., ANDRE B., VERGNAUD M.C., et al., Radioimmunoassay for plasma histamine: a study of false positive and false negative values. *Br. J. Anaesth.* 1995 ; 74 : 430-437
- <sup>102</sup> SCHWARTZ L.B., YUNGINGER J.W., MILLER J., BOKHARI R., DULL D., Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J. Clin. Invest.* 1989 ; 83 : 1551-1555
- <sup>103</sup> LAROCHE D., GUILLOUX L., GUEANT J.L., Comment rapporter l'anaphylaxie à l'accident observé ? Tests diagnostiques in vitro. *Rev. Fr. Allerg. Immunol. Clin.* 2002 ; 42 : 666-687
- <sup>104</sup> MERTES P.M., ALLA F., LAXENAIRE M.C., Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in france in 1999-2000. *anesthesiology* 2003 ; 99 : 536-545
- <sup>105</sup> FISHER M.M., BOWEY C.J., Intradermal compared with prick testing in the diagnosis of anaesthetic allergy. *Br. J. Anaesth.* 1997 ; 79 : 59-63
- <sup>106</sup> MONERET-VAUTRIN D.A., GUEANT J.L., KAMEL L., et al. Anaphylaxis to muscle relaxants : cross-sensitivity studied by radioimmunoassays compared to intradermal tests in 34 cases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988 ; 82 : 745-752

- 
- <sup>107</sup> MONERET-VAUTRIN D.A., MOUTON C., PUPIL P., GERARD A., BERTRAND F., Tests cutanés et tests in vitro. In : Le risque allergique en anesthésie-réanimation. Collection d'anesthésiologie et de réanimation. Masson et Cie, éd., Paris 1990
- <sup>108</sup> BALDO B.A., FISHER M.M., Substituted ammoniums ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature* 1983 ; 306 : 262-264
- <sup>109</sup> FISHER M.M., BALDO B.A., Immunoassays in the diagnosis of anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: the value of morphine for detection of IgE antibodies in allergic subjects. *Anaesth. Intensive Care* 2000 ; 28 : 167-170
- <sup>110</sup> GUEANT J.L., MATA E., MONIN B., et al. Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs. *Allergy* 1991 ; 46 : 452-458
- <sup>111</sup> GUILLOUX L., RICARD-BLUM S., VILLE G., MOTIN J. A new radioimmunoassay using a commercially available solid support for the detection of IgE antibodies against muscle relaxants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992 ; 90 : 153-159
- <sup>112</sup> LAROCHE D., LEFRANCOIS C., GERARD J.L., et al. Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br. J. Anaesth.* 1992 ; 69 : 611-614
- <sup>113</sup> FISHER M.M., BALDO B.A., Persistence of allergy to anaesthetic drugs. *Anaesth. Intensive Care* 1992 ; 20 : 143-146
- <sup>114</sup> GUILLOUX L., RICARD-BLUM S., VILLE G., MOTIN J., Histamine release assay and radioimmunoassay for the detection of IgE antibodies against neuromuscular blocking drugs. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1993 ; 12 : 182-186
- <sup>115</sup> FILIPIAK K., TARCHALSKA-KRYNSKA B., OPOLSKI G., RDZANEK A., KOCHMAN J., KOSIOR D.A., CZLONKOWSKI A., Tryptase levels in patients after acute coronary syndromes: the potential new marker of unstable plaque? *Clin. Cardiol.* 2003 ; 26 : 366-372
- <sup>116</sup> LINDSTED K.A., KOVANEN P.T., Mast cells in vulnerable coronary plaques: potential mechanisms linking mast cell activation to plaque erosion and rupture. *Curr Opin Lipidol.* 2004 Oct; 15(5): 567-73
- <sup>117</sup> KOVANEN P.T., KAARTINEN M., PAAVONEN T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995 ; 92 : 1084-1088
- <sup>118</sup> EDSTON E., van HAGE-HAMSTEN M., Immunoglobulin E, mast cell-specific tryptase and the complement system in sudden death from coronary artery thrombosis, *International Journal of Cardiology* 1995 ; 52 : 77-81
- <sup>119</sup> UPADHYA B., KONTOS J.L., ARDESHIRPOUR F., PYE J., BOUCHER W.S., THEOHA T.C., DEHMER G.J., DELIARGYRIS E.N., Relation of serum levels of mast cell tryptase of left ventricular systolic function, left ventricular volume or congestive heart failure. *J. Card. Fail.* 2004 ; 10(1) ; 31-35

# ANNEXES

# PROTOCOLE TRYPTASE

## CHOC SEPTIQUE

- 2 signes parmi :
  - $t^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$
  - FC  $> 90$  /min
  - FR  $> 20$ /min ou PaCo<sub>2</sub>  $< 32$  mmHG
  - GB  $> 12000$ /mm<sup>3</sup> ou  $< 4000$  ou 10 % formes immatures
- PA  $< 90$  mmHg ou chute de 40 mmHg malgré remplissage et dopa  $> 5\mu\text{g/kg/min}$
- oligurie  $< 30$  ml/h
- lactatémie  $> 2$ mmol/l

## ARRET CARDIO RESPIRATOIRE

Avec 3 min de manœuvres de réanimation minimum

### 4 TEMPS DE PRELEVEMENTS

- T 0 : début signes choc septique ou début ACR.
- T + 30 min
- T + 120 min
- T + 24 H

A chaque temps : **1 tube EDTA 7 ml ( tube violet )** à envoyer en chimie.

A chaque inclusion : prévenir Réanimation chirurgicale 52037.

**ANNEXE 2 : Dosage des taux d'histamine dans le groupe A et le groupe NA (nmol/L) :**

groupeA		groupe NA				
Patients	Tx	Patients	T0	T1	T2	T3
1	426	1	1,5	1,7	2,2	1,8
2	7	2	4,5	4,4	3,9	/
3	100	3	3,7 (hémol.)	3	1,6	2,1
4	54	4	1,4	1,3	1,4	1,7
5	1,4	5	1,1	0,7	0,99	1
6	27,5	6	1,4	1,2	1,1	2,9
7	100	7	0,9	0,6	0,8	1,3
8	12,2	8	2,3	3,5	1,4	1,4
9	1265	9	1,6	1,5	1,2	1,5
10	94	10	1,4	1,4	1,1	1,3
11	76,2	11	1,1	1,3	1,6	2,4
12	73	12	1,5	1,6	1,3	1,9
13	2,1	13	1,5	1,5	1,4	1,1
14	612	14	36,5	36,2	49,2	8
15	68,1	15	1,2	6,2 (hémol.)	2,4	1,2
16	3	16	4,1	5,2	2,5	2,3
17	35	17	5,7	/	/	/
18	10	18	9,7	10,1	11,5	13,2
19	180	19	<1	/	2,8	1,1
20	1010	20	1,7	1,8	1,9	2,4
21	232	21	5,2	4,6	4,6	/
22	100	22	13,4	5	5,8	/
23	28,9	23	1,7	2,5	2,8	1,3
24	1,3	24	5	4,7	3,1	3,8
25	258	25	2,8	3,3	2,6	2,7

**Dosage des taux de tryptase dans le groupe A et le groupe NA (µg/L):**

GroupeA		groupe NA				
Patients	Tx	Patients	T0	T1	T2	T3
1	94,6	1	0,95	0,95	1	2
2	141	2	8,7	8,9	9,4	/
3	200	3	3,2	3,7	3,3	<1
4	232	4	2,6	2,7	2,9	3,7
5	108	5	1,9	1,7	1,7	2,4
6	54,4	6	4,2	4,1	4	4,7
7	175	7	3,9	3,7	3,7	3,3
8	109	8	3,8	3,9	2,4	1,2
9	56	9	2,8	2,9	2,9	1,8
10	88,2	10	3,9	4	3,2	3,9
11	34,9	11	3,1	2,9	2,5	2,9
12	140	12	2,7	2,6	2,7	4,4
13	136	13	3	3	2,7	3,4
14	55,7	14	7,2	7,1	8,2	4,6
15	39,8	15	1,8	2,1	2	2,1
16	58	16	1,6	1,5	1	1,1
17	83	17	/	/	/	/
18	58,8	18	1,1	3,6	4	5,7
19	180	19	15,2	19,7	15,3	14
20	97	20	2,9	2,7	2,7	1,7
21	60	21	2,6	2,6	2,7	/
22	92,8	22	3,2	2,8	5,5	/
23	88,4	23	6,4	6,1	5,7	5,6
24	41,3	24	7,3	7,1	6,8	4,6
25	34,6	25	4	4,1	5,8	1,7

ANNEXE 3 : Caractéristiques des patients :

Patients	Age	Sexe	Antécédents			Clinique		Grade
			(H/F)	atopie	asthme	AG	Collaps.	
1	77	F	0	0	1	1	0	3
2	54	H	0	0	1	1	0	3
3	57	F	0	0	1	1	0	3
4	52	F	0	0	1	1	0	3
5	54	F	1	1	1	1	0	3
6	58	H	0	0	/	1	0	3
7	35	F	0	0	1	1	0	3
8	45	F	0	1	1	1	1	4
9	70	F	0	0	1	1	0	3
10	37	F	0	0	1	1	0	3
11	65	H	0	0	1	1	0	3
12	58	F	0	0	1	1	0	3
13	31	F	0	0	1	1	0	3
14	47	F	0	0	1	1	0	3
15	32	F	0	0	1	1	0	3
16	78	H	0	0	0	0	1	4
17	70	F	0	0	1	1	0	3
18	21	H	1	0	1	1	0	3
19	68	F	1	0	1	1	0	3
20	28	F	0	0	1	1	0	3
21	52	F	0	0	1	1	0	3
22	45	H	0	0	1	1	1	4
23	61	F	0	0	1	1	0	3
24	57	F	0	0	1	1	0	3
25	58	H	0	0	/	1	0	3

Patients	Age	Sexe	Antécédents			Clinique		ss-groupe
			(H/F)	atopie	asthme	AG	Collaps.	
1	53	H	0	0	1	1	0	CS
2	69	H	0	0	0	0	1	AC
3	46	H	0	0	1	0	1	AC
4	68	H	0	1	1	1	0	CS
5	74	F	0	0	0	1	0	CS
6	53	H	0	0	0	1	0	CS
7	73	F	1	0	1	1	0	CS
8	18	H	0	1	0	0	1	AC
9	39	H	0	1	1	1	0	CS
10	72	F	0	0	1	1	0	CS
11	21	H	0	0	1	1	0	CS
12	64	F	0	0	0	1	0	CS
13	38	H	0	0	0	1	0	CS
14	19	H	0	0	0	0	1	AC
15	57	H	0	0	1	0	1	AC
16	45	F	0	0	1	0	1	AC
17	41	F	0	0	0	0	1	AC
18	70	H	0	0	1	0	1	AC
19	63	H	0	1	1	0	1	AC
20	28	F	0	0	1	0	1	AC
21	75	H	0	0	0	1	0	CS
22	76	H	0	0	1	0	1	AC
23	83	H	0	0	1	0	1	AC
24	88	F	0	0	1	0	1	AC
25	71	H	0	0	1	0	1	AC

ANNEXE 4 : Les traitements dans les populations A et non A :

Patients	Traitements en cours				Traitements prescrits							
	A	$\beta$ -bloqu.	Curares	cisatrac.	Succinyl.	Amine	adré	autres	cortic.	MCE	CEE	repl.
1	1	1	0	0	1	1		0	0	0	0	
2	0	1	0	0	1	1	dopa	0	0	0	0	
3	0	1	0	1	1	1		0	0	0	0	
4	0	1	0	1	1	1		0	0	0	0	
5	0	1	0	1	1	1		0	0	0	0	
6	0	1	0	1	1	1		0	0	0	1	
7	0	1	0	1	1	1	atrop.	0	0	0	1	
8	0	1	0	1	1	1		0	1	0	1	
9	0	1	0	0	1	1		0	0	0	0	
10	0	1	0	0	1	1		0	0	0	0	
11	0	1	0	0	1	1		0	0	0	1	
12	1	1	0	1	1	1		0	0	0	0	
13	0	1	0	1	1	1		0	0	0	1	
14	0	1	0	1	0	0		0	0	0	0	
15	0	1	0	1	1	1		1	0	0	0	
16	0	0	0	0	1	1		0	1	0	0	
17	0	1	0	0	1	1		0	0	0	0	
18	0	1	0	0	1	1		0	0	0	0	
19	0	1	0	0	1	1		0	0	0	0	
20	0	1	0	0	1	1		0	0	0	0	
21	0	1	0	1	1	1		1	0	0	0	
22	0	1	0	0	1	1	dobu	0	1	0	1	
23	0	1	0	0	1	1		1	0	0	0	
24	0	1	0	0	1	1		0	0	0	1	
25	0	1	0	0	1	1	c.p.a.	0	0	0	0	

Patients	Traitements en cours				Traitements prescrits									
	NA	$\beta$ -bloqu.	IEC	cortic.	anti-H	amine	adré	autres	curares	succinyl	cisatrac.	MCE	CEE	repl.
1	0	0	0	0	1	0	dopa	0	0	0	0	0	0	1
2	0	0	0	0	1	1		0	0	0	1	0	0	
3	0	0	0	0	1	1		0	0	0	1	1	0	
4	1	1	0	0	1	1		0	0	0	0	0	1	
5	0	0	0	0	1	0	n-a	0	0	0	0	0	1	
6	0	0	0	0	1	1		1	1	0	0	0	1	
7	1	0	1	0	1	0	dopa	0	0	0	0	0	1	
8	0	0	0	0	1	1		1	0	0	1	1	0	
9	0	0	0	0	1	0	n-a	1	0	1	0	0	1	
10	0	1	1	0	1	1		0	0	0	0	0	1	
11	0	0	0	0	1	0	dopa	0	0	0	0	0	1	
12	0	0	0	0	1	0	dopa	1	0	1	0	0	1	
13	0	0	0	0	1	1		1	0	1	0	0	1	
14	0	0	0	0	1	1	n-a	0	0	0	1	1	0	
15	0	0	0	0	0	0		0	0	0	1	0	0	
16	0	0	0	0	0	0		0	0	0	1	0	0	
17	0	0	0	0	1	1		0	0	0	1	0	0	
18	0	0	0	0	1	1		0	0	0	1	0	0	
19	1	0	0	0	1	1		0	0	0	1	0	0	
20	0	0	0	0	1	1		1	0	1	1	0	0	
21	1	1	0	0	1	1		1	0	1	0	0	1	
22	0	1	0	0	1	1		1	0	1	1	0	0	
23	0	1	1	1	0	0		0	0	0	1	0	0	
24	1	1	0	0	1	1		0	0	0	1	1	0	
25	0	0	1	0	1	1		0	0	0	1	0	0	



**ANNEXE 5** : Bilan étiologique réalisé dans la population A :

Patients A	IgE curare	IgE latex	HLL	Cytom. en flux	Prick- test	IDR 10-	Curare	croisé?	Quels produits ?
1	+				-		Atrac	0	
2	+					1	Pancu	1	Vecu, Rocu
3	+				+	3	Succinyl	1	Pancu
4	+		+			5	Succinyl	0	
5	+		+		+	3	Succinyl	0	
6	+					4	Succinyl	0	
7	+			+	+		Succinyl	1	Vecu, Pancu, Rocu
8	+					2	Succinyl	1	Rocu, Succinyl
9	+		+			3	Rocu	1	Pancu, Vecu, Succinyl
10	+					2	Rocu	0	
11	+					2	Vecu	1	Rocu, Succinyl
12	+				+		Succinyl	1	Pancu
13	+				+	2	Succinyl	0	
14	+		-		-		Atrac	0	
15	+		-		+	2	Atrac	1	Pancu, Rocu
16		+							
17		+			+				
18		+			-				
19		+			+				
20	+						Rocu		
21	+		-			5	Succinyl	1	Pancu
22	+				+	2	Rocu	1	Succinyl, Pancu, Vecu
23	+			+	+		Rocu	1	Vecu, Pancu, Succinyl, Mivacr
24	+	-				3	Rocu	1	Vecu, Succinyl
25	+				+		Atrac	1	

**ANNEXE 6 : Signes de gravité, étiologie, évolution des patients de la population NA**

Patients NA	pH (T0)		Acide lactique (T0)		Etiologie		Bactério. BGN (0/1)	Evolution
	>7.20	<7.20	<200mg/L	>200mg/L	AC	CS		
1	1	0	1	0		PNP	0	favorable
2	1	0	0	1	I cardiaque			favorable
3	1	0	0	1	FV/IDM			DC à J10
4	0	1	1	0		abcès abdo	1	DC
5	1	0	0	1		abcès PTH	1	DC
6	0	1	0	1		abcès abdo	1	DC
7	1	0	0	1		abcès abdo	0	AVC
8	1	0	1	0	AC anoxique			DC
9	1	0	0	1		PNP	1	DC
10	1	0	0	1		perf. Coec.	0	DC
11	0	1	0	1		périt. p-op.	?	favorable
12	1	0	0	1		PNP	1	favorable
13	1	0	0	1		PNP x 2	1	favorable
14	0	1	0	1	FV/hyperK			DC
15	1	0	1	0	AC anoxique			favorable
16	1	0	0	1	AC anoxique			favorable
17	0	1	0	1	AC anoxique			GCS=3
18	0	1	0	1	oed. Cérébral			DC
19	0	1	1	0	IDM			favorable
20	1	0	1	0	pneumothorax			DC
21	0	1	0	1		périt. p-op.	?	DC
22	0	1	0	1	AC anoxique			DC
23	1	0	1	0	Ins. cardiaque			DC
24	1	0	1	0	FV/hypokaliémie			DC
25	1	0	0	1	FV/hypokaliémie			DC à J2

VU

NANCY, le **23 mai 2006**

Le Président de Thèse

**Professeur P.M. MERTES**

NANCY, le **2 juin 2006**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **8 juin 2006**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

**Professeur J.P. FINANCE**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La tryptase est une enzyme tétramérique uniquement présente dans les granules des mastocytes, et sa présence dans le sérum signe la dégranulation de ces cellules. L'activation mastocytaire a été mise en évidence in vivo et in vitro de façon immunologique et in vitro de façon pharmacologique avec certaines substances. La spécificité de l'activation des mastocytes pour l'anaphylaxie a été prouvée dans une seule étude : la limite d'interprétation des résultats réside dans les faibles effectifs des populations étudiées.

L'étude des taux de tryptase totale dans les suites immédiates de chocs non anaphylactiques (choc septique et arrêt cardiaque récupéré) chez 25 patients comparé à ceux mesurés chez 25 patients en état de défaillance cardiocirculatoire du fait de réactions anaphylactiques prouvées (grade III et IV), permet de montrer une spécificité de 100% et une sensibilité de 100% de ce dosage dans l'anaphylaxie pour un taux  $>25 \mu\text{g/L}$  (valeur recommandée par les RPC).

La mise en évidence d'une augmentation du taux de tryptase totale non compatible avec une réaction d'hypersensibilité immédiate allergique chez un patient peut être rattachée à la cardiopathie ischémique dont il souffre.

Une étude complémentaire s'intéressant à des valeurs plus faibles de tryptase (réactions anaphylactiques de grades I et II versus patients coronariens) permettrait éventuellement d'affiner le seuil diagnostique de ce test pour les réactions allergiques d'hypersensibilité immédiate.

---

TITRE EN ANGLAIS : TRYPTASE MEASUREMENTS IN CIRCULATORY FAILURE PATIENTS : ANAPHYLAXIS VERSUS NON-ANAPHYLAXIS

---

THÈSE : ANESTHÉSIE ET RÉANIMATION CHIRURGICALE – ANNÉE 2006

---

MOTS CLEFS : TRYPTASE, DOSAGE, ANAPHYLAXIE, SPÉCIFICITÉ, DÉFAILLANCE CARDIOCIRCULATOIRE

---

**Faculté de Médecine de Nancy**  
9, avenue de la forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY

---