



HAL
open science

Prise en charge pharmacologique de l'anaphylaxie

Kaouk Philippe

► **To cite this version:**

Kaouk Philippe. Prise en charge pharmacologique de l'anaphylaxie. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04827728

HAL Id: dumas-04827728

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04827728v1>

Submitted on 9 Dec 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License



UNIVERSITE DE MONTPELLIER

UFR des sciences Pharmaceutiques et Biologiques

**PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE
L'ANAPHYLAXIE**

Thèse

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

En vue d'obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par

Philippe KAOUK

Soutenue le 16 juillet 2024

Président :

Mme Jacqueline Milhau, Professeure des universités, Université de Montpellier

Directeur de thèse :

Mr Davide Paolo Caimmi, Docteur Allergologue au CHU Arnaud de Villeneuve

Assesseurs :

Mr André Gourou, Docteur en Pharmacie

Mme Cécile Bicho, Docteure en Pharmacie

REMERCIEMENTS

Au **Pr Jacqueline Milhau**, je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider le jury pour la soutenance de ma thèse. Merci aussi pour tous vos enseignements et votre disponibilité lors de ces 6 années d'études.

Au **Dr Davide Caimmi**, je te remercie de m'avoir si bien accompagné pour la réalisation de cette thèse. Merci d'avoir toujours été très réactif et de m'avoir accordé autant de temps. C'est un immense plaisir pour moi d'avoir réalisé ma thèse à tes côtés, tes conseils et ton aide ont été d'une grande importance pour moi. Enfin, merci pour la bienveillance que tu as eu envers moi depuis le début de mon stage à l'hôpital jusqu'à la réalisation de cette thèse.

A **Mr Gourou**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ma thèse. Merci pour tous vos enseignements super enrichissants et votre gentillesse, votre disponibilité et votre dévouement pour tous les étudiants. C'est une fierté d'avoir pu avoir un professeur comme vous.

A **Cécile**, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour tous les conseils et la gentillesse que tu as eu envers moi durant mes 6 mois de stage, tes compétences de pharmacienne m'ont toujours épaté et de pouvoir apprendre le métier de pharmacien à tes côtés a été un vrai honneur pour moi.

A toute **l'équipe de la pharmacie Nature et santé**, Aude, Lorène, Laure, Kiki, Charlyne, Julie, Anne, Estelle et Lola. Merci à toutes pour ce que vous m'avez appris durant tous mes stages et pour les bons moments passés avec vous. Je vous remercie aussi pour votre soutien de tous les jours.

A **mon père**, mon modèle, je te remercie pour tout ce que tu fais pour moi, merci de m'avoir toujours soutenu et de m'encourager dans tout ce que j'entreprends. Sans toi, rien de tout ça n'aurait été possible.

A **mon petit frère, Mika**, mon champion, je te remercie pour le bonheur que tu m'apportes au quotidien et les moments incroyables que l'on passe ensemble. Continue de rigoler et de faire le con, on t'aime tous comme ça.

A **mes sœurs**, Sandra, ma confidente, Chloé, ma petite princesse, je vous remercie pour votre amour et votre soutien dans les moments difficiles.

A **Mike**, mon beau-frère, je te remercie pour ton soutien tout au long de cette thèse. Merci également pour les moments de détente et de distraction qu'on a passé tous les deux. Je te dédie une part de ce succès, qui sera, je l'espère, un de mes premiers à tes côtés.

A mes **grands-parents**, je vous remercie d'être si gentils avec moi et vous occuper si bien de moi. Merci Mami pour tes bons plats de tous les jours... Une petite pensée pour nos parties de yam's...

A ma **tâta Samia**, je te remercie du plus profond de mon cœur pour toutes ces merveilleuses années que l'on a passé ensemble où tu t'es si bien occupée de moi.

A **tonton Didier et tâta Chrystelle**, merci d'avoir toujours cru en moi-même quand personne n'y croyait. Votre soutien a été une grande force pour moi.

A **tout le reste de ma famille**, mes cousines Audrey, Lara et Lili et à mon cousin Manu, je vous remercie pour tous les moments que l'on a passé ensemble depuis notre toute petite enfance.

A **Maxou**, l'associé, je t'adresse mes plus sincères remerciements pour cette amitié qui dure depuis le début de nos études et qui traversera les années tout au long de notre vie. Merci pour tous ces moments de rigolades qui, je l'espère, dureront éternellement.

A **Tom**, le coach, je te remercie pour tout ton soutien et tes conseils. Merci aussi pour tous les moments incroyables que l'on passe ensemble, en particulier nos soirées nocturnes à faire un plateau prime, rien ne va plus...

A **Hugo**, mon frérot, je te remercie pour ton soutien, tes conseils et notre amitié sincère qui dure depuis le lycée et qui durera, j'en suis sûr, toute la vie.

A **tous mes amis rencontrés pendant ces belles années d'étude**, Mathilde, Patoch, Caro, Amelle, Cédric. Merci pour tous ces moments que l'on a passé pendant ces années d'étude, dans la joie comme dans le stress.

A **Mathilde**, ma patate, merci pour tous ces moments qu'on a passé ensemble.

Et enfin, à **ma maman**, le meilleur pour la fin, merci pour ton soutien sans faille et ton amour inestimable, merci pour tout. Cette thèse est pour toi, je t'aime.

Table des matières

INTRODUCTION.....	9
I. ANAPHYLAXIE ET TESTS ALLERGOLOGIQUES	11
1.1) ÉPIDÉMIOLOGIE.....	11
1.2) DÉFINITION DE L'ANAPHYLAXIE	13
1.3) PHYSIOPATHOLOGIE.....	14
1.3.1. Cellules impliquées	14
➤ Mastocytes	14
➤ Basophiles.....	15
➤ Polynucléaires neutrophiles.....	16
1.3.2. Médiateurs impliqués	17
➤ Histamine.....	17
➤ Tryptase	20
➤ Facteur activant les plaquettes (Platelet activating factor, PAF).....	21
➤ Oxyde nitrique (NO).....	22
1.3.3. Réactions d'hypersensibilité	23
➤ Hypersensibilité allergique IgE médiée.....	24
➤ Réactions d'anaphylaxie non médiées par les IgE	26
1.3.4. Réactions d'hypersensibilité non allergique	27
1.4) FACTEURS DÉCLENCHANTS ET CAUSES.....	28
1.4.1. Aliments	28
1.4.2 Médicaments	32
1.4.3. Venins d'hyménoptères	34
1.4.4. Latex	37
1.4.5. Facteurs aggravants	38
1.5. SYMPTOMATOLOGIE	39
➤ 1.5.1. Signes cutanéomuqueux	39
1.5.2 Signes cardio-vasculaires.....	41
1.5.3 Signes respiratoires.....	41
1.5.4 Signes gastro-intestinaux	42
1.5.5. Autres symptômes	42
1.5.6. Délai d'apparition des symptômes et sous-types d'anaphylaxie	43
1.6) DIAGNOSTIC	46
1.6.1. Diagnostic clinique : critères de Sampson	46
1.6.2. Critères de sévérité	47
1.6.3. Bilan immédiat : dosages biologiques.....	48
➤ Tryptase	48
➤ Histamine.....	50
➤ Dosage des IgE spécifiques.....	51
1.6.4. Bilan à distance : tests allergologiques	51

➤ Tests cutanés – skin prick tests	52
➤ Tests cutanés – Intradermoréactions (IDR)	54
➤ Tests de provocation	54
1.6.5. Diagnostics différentiels.....	55
II. PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE L'ANAPHYLAXIE	58
2.1. MESURES GÉNÉRALES.....	58
2.2. L'ADRÉNALINE : TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE	61
2.2.1. Indications	61
2.2.2. Mécanisme d'action.....	61
2.2.3. Posologie en fonction du grade et voie d'administration	62
2.2.4. Effets indésirables	64
2.2.5. Contre-indications.....	64
2.2.6. Conseils d'utilisation et éducation thérapeutique	64
2.3. TRAITEMENTS ADJUVANTS.....	66
2.3.1. Antihistaminiques	66
➤ Indications	67
➤ Mécanisme d'action.....	67
➤ Posologie	68
➤ Effets indésirables.....	68
➤ Contre-indications absolues	69
➤ Conseils d'utilisation et éducation thérapeutique	69
2.3.2. Corticoïdes	69
➤ Indications	70
➤ Mécanisme d'action.....	71
➤ Posologie	73
➤ Effets indésirables.....	74
➤ Contre-indications	75
➤ Conseils d'utilisation et éducation thérapeutique	75
2.3.3. Remplissage vasculaire.....	76
2.3.4. Salbutamol.....	77
2.3.5. Oxygène	79
2.3.6. Autres agonistes adrénergiques	79
2.4. AUTRES TRAITEMENTS.....	81
2.4.1. Vasopressine	81
2.4.2. Terlipressine	82
2.4.3. Glucagon.....	83
2.4.4. Inhibiteurs du PAF.....	84
2.4.5. Agoniste de l'angiotensine II.....	85
2.5. CAS PARTICULIERS	85
2.5.1. Patient traité par bêtabloquants	86
2.5.2. Femme enceinte.....	87
2.5.3. Anaphylaxie réfractaire	88

2.6. AUTRES MESURES ET SUIVI	89
2.6.1. <i>Durée et lieu de surveillance</i>	89
2.6.2. <i>Trousse d'urgence</i>	90
2.6.3. <i>Prévention et conseils au patient</i>	91
2.6.4. <i>Consultation allergologique à distance</i>	93
CONCLUSION	95
BIBLIOGRAPHIE	96

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de Ring et Messmer sur les différents grades de sévérité d'une réaction anaphylactique.....	39
Tableau 2 : Les différents signes respiratoire lors d'une réaction anaphylactique.....	42
Tableau 3 : Sous-types évolutifs d'une réaction anaphylactique.....	45
Tableau 4 : Les critères de Sampson pour diagnostiquer une anaphylaxie	47
Tableau 5 : Les différents effets de l'adrénaline en fonction du récepteur touché	62
Tableau 6 : Grades d'anaphylaxie, selon la classification internationale des maladies de l'OMS (CIM-11).	63
Tableau 7 : Les posologies d'adrénaline IV en fonction du grade de la réaction.....	63
Tableau 8 : Les principaux antihistaminiques de première et deuxième génération	67
Tableau 9 : Les EI les plus fréquents des principaux antihistaminiques utilisés.....	68
Tableau 10 : Les CI absolues des principaux antihistaminiques utilisés.....	69
Tableau 11 : Les différentes indications des corticoïdes (52).....	71
Tableau 12 : Les EI entraînés par les corticoïdes (54).....	74
Tableau 13 : Solutés de perfusion.....	77

Liste des figures

Figure 1 : Paul PORTIER et Charles RICHEL	9
Figure 2 : Prévalence de l'allergie en France	11
Figure 3 : Médiateurs libérés lors de la dégranulation mastocytaire	15
Figure 4 : Médiateurs des basophiles.	16
Figure 5 : Cellule polynucléaire neutrophile.	17
Figure 6 : Structure chimique de l'histamine et ses effets selon les différents récepteurs.	18
Figure 7 : Différents effets de l'histamine sur le récepteur H1	19
Figure 8 : Structure protéique de la tryptase (TPSAB1).	20
Figure 9 : Schéma présentant le mécanisme d'action du NO.	23
Figure 10 : Différenciation des lymphocytes T après présentation antigénique.	25
Figure 11 : Mécanisme simplifié de l'allergie IgE médiée.	25
Figure 12 : Mécanisme de l'anaphylaxie IgG médiée.	27
Figure 13 : Principaux allergènes végétaux responsables d'anaphylaxie en France, selon le RAV, chez les enfants (en haut) et chez les adultes (en bas)	30
Figure 14 : Principaux allergènes animaux responsables d'anaphylaxie en France, selon le RAV, chez les enfants (en haut) et chez les adultes (en bas).	31
Figure 15 : Principales classes de médicaments responsables de réactions d'hypersensibilité allergique	33
Figure 16 : Structure chimique des bêta-lactames.	34
Figure 17 : Classification des arthropodes.	35
Figure 18 : Principaux hyménoptères d'intérêt pour l'allergologue.	36
Figure 19 : Un arbre de Hévea brasiliensis avec un système de collecte de latex.	37
Figure 20 : Principaux signes cutanéomuqueux lors d'une réaction allergique.	40
Figure 21 : Augmentation de la tryptase et de l'histamine après un épisode anaphylactique.	49
Figure 22 : Rôle de la DAO (Diamine-oxydase).	51
Figure 23 : Réalisation d'un prick test.	53
Figure 24 : Réalisation d'une intradermo-réaction (IDR).	54
Figure 25 : Principaux diagnostics différentiel de l'anaphylaxie.	56
Figure 26 : Position de Trendelenburg.	59
Figure 27 : Structure chimique de l'adrénaline.	61

Figure 28 : Stylos d'adrénaline disponibles aujourd'hui en France	65
Figure 29 : Structure chimique des plus communs antihistaminiques.	66
Figure 30 : Structure chimique des plus communs corticoïdes systémiques.	70
Figure 31 : Schéma du récepteur aux corticoïdes et son trajet jusqu'au noyau	72
Figure 32 : Schéma expliquant l'action transcriptionnelle directe.	73
Figure 33 : Structure chimique du salbutamol.....	78
Figure 34 : Structure chimique des catécholamines.....	80
Figure 35 : Structure chimique de la vasopressine.....	81
Figure 36 : Structure chimique de la Terlipressine.....	82
Figure 37 : Structure chimique du glucagon.	83
Figure 38 : Glucagon en seringue préremplie pour le traitement d'urgence.	84
Figure 39 : Structure chimique de la noradrénaline.	88
Figure 40 : Contenu d'une trousse d'urgence pour les allergies.....	91
Figure 41 : Explication de l'utilisation du stylo auto injectable d'adrénaline.....	92

Liste des abréviations

AIS	Anti inflammatoire stéroïdien
AINS	Anti inflammatoire non stéroïdien
ATB	Antibiotiques
ATD	Anti dépresseur
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire
CI	Contre-indication
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
DAO	Diamine oxydase
EI	Effets indésirables
FV	Fibrillation ventriculaire
GC	Guanylate Cyclase
GMPc	Guanosine monophosphate cyclique
GRE	Glucocorticoid Response Element
HTA	Hypertension artérielle
H1	Récepteur d'histamine
IC	Insuffisant cardiaque
IDR	Intra dermo réaction
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IM	Intramusculaire
IgE	Immunoglobuline de type E
IgG	Immunoglobuline de type G
IDM	Infarctus du myocarde
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IPP	Inhibiteur de la pompe à proton
IR	Insuffisance rénale

IV	Intraveineuse
MO	Moelle osseuse
NO	Monoxyde d'azote, oxyde nitrique
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAF	Platelet activating factor
PAS	Pression artérielle systolique
PCI	Produits de contraste iodés
PGD2	Prostaglandines D2
PNI	Pression artérielle non invasive
SAUV	Salle de déchocage
SC	Sous cutanée
SRAA	Système rénine-angiotensine-aldostérone
TA	Tension artérielle
UHCD	Unité d'hospitalisation de courte durée
USC	Unité de surveillance continue
VO	Voie orale

INTRODUCTION

L'anaphylaxie est une réaction allergique d'hypersensibilité immédiate sévère qui nécessite une prise en charge rapide et urgente.

Selon l'OMS, l'allergie est considérée comme une maladie chronique et elle serait même la quatrième maladie chronique mondiale (1). En effet, d'après l'INSERM, environ 25 à 30% de la population aurait une pathologie allergique (2).

L'anaphylaxie fait partie de ces réactions allergiques. Ce terme d'anaphylaxie a été décrit pour la première fois le 15 février 1902 par deux français, Charles Richet et Paul Portier (Figure 1) après des études réalisées chez le chien où on leur avait injecté des toxines d'Anémone de mer. (3) Cet anaphylaxie est la réaction d'hypersensibilité immédiate la plus sévère et le choc anaphylactique est quant à lui la forme la plus sévère de l'anaphylaxie.

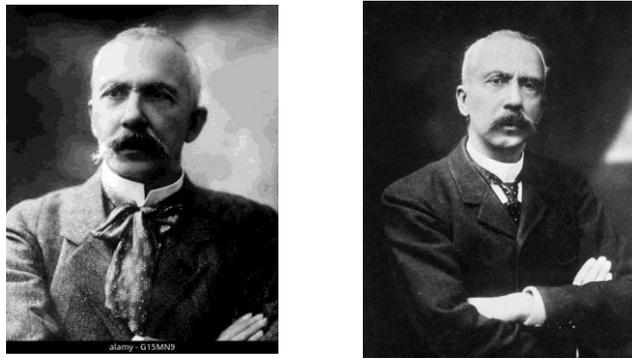


Figure 1 : Paul PORTIER et Charles RICHET

Les réactions anaphylactiques se manifestent par l'apparition de symptômes brutaux et intense, à la suite d'un contact de l'organisme avec un allergène, cet allergène pouvant être de diverses natures. Ces symptômes sont très divers et non spécifiques,

pouvant aller de l'urticaire isolée, au malaise, jusqu'à la perte de connaissance voire le décès du patient.

Cette diversité dans la symptomatologie peut compliquer le diagnostic d'anaphylaxie, puisque le diagnostic se base essentiellement sur le tableau clinique du patient. Cependant, au vu de la dangerosité et de l'évolution fatale qu'il peut y avoir, il est nécessaire de pouvoir l'identifier rapidement pour mettre en place un traitement adapté le plus précocement possible.

La prise en charge repose essentiellement sur l'administration d'adrénaline, même s'il existe des traitements adjuvants et des traitements alternatifs ainsi que des cas particuliers qui feront varier le traitement ou la posologie médicamenteuse. L'administration d'adrénaline doit être suivie d'une période de surveillance renforcée. Mais également, à distance de cette réaction, une consultation allergologique doit être prévue avec une prise en charge adaptée qui, aujourd'hui, dans des cas sélectionnés, peut même inclure la mise en place d'un protocole de désensibilisation ou d'induction de tolérance vers l'allergène en cause.

Après avoir bien défini ce qu'est une réaction anaphylactique, à quoi elle est due et comment la diagnostiquer, on verra plus en détail la prise en charge de cette réaction allergique.

I. ANAPHYLAXIE ET TESTS ALLERGOLOGIQUES

1.1) Épidémiologie

L'allergie est, selon l'OMS, la quatrième maladie chronique dans le monde. Depuis environ une trentaine d'année, la fréquence des pathologies allergiques ne fait que s'accroître et d'après les prévisions des années à venir, cet accroissement devrait se poursuivre. En effet, d'après les projections, le nombre de personnes atteintes de pathologies allergiques tels que l'asthme, la rhinite allergique ou encore les allergies alimentaires serait proche de 2 à 4 milliards d'habitants dans le monde. Tous types de pays sont touchés par cette augmentation de la prévalence des maladies allergiques, même si les pays développés sont quand même les plus touchés par ces pathologies (4).

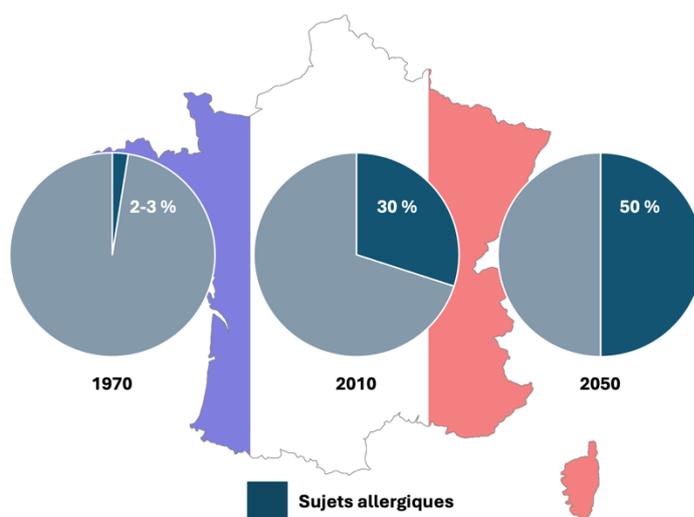


Figure 2 : Prévalence de l'allergie en France

La France est sur la même lignée ; depuis 45 ans, selon le site « Asthme et Allergies » on observe une augmentation constante des personnes allergiques (Figure 2).

Actuellement, environ 30% de la population française est allergique : il s'agit d'une réelle question de santé publique qui mobilise une forte part du budget de l'Assurance maladie. La compréhension de ces pathologies et la prévention des risques sont primordiales afin de limiter et d'augmenter la qualité de vie des patients atteints. La majorité des personnes allergiques ont moins de 35 ans, ce qui montre que cette pathologie touche en majorité les jeunes populations, même si elle touche toutes les tranches d'âge (5).

En ce qui concerne l'anaphylaxie, du fait des difficultés pour recueillir les données et des différentes méthodologies d'études cliniques, l'estimation de la prévalence et de l'incidence est difficile. Cependant, d'après une étude européenne analysant 49 articles, dont 3 qui donnaient des estimations de la prévalence, on peut évaluer la prévalence de l'anaphylaxie en Europe à 0.3%. L'incidence de l'anaphylaxie serait, lui, en constante augmentation ; ce dernier varie de 1.5 à 7.9 pour 100 000 personnes pour une année (6).

Concernant l'anaphylaxie sévère, elle touche 1 à 3 personnes sur 10 000 et elle entraîne la mort de 0.65 à 2% des patients, ce qui représente 1 à 3 patients par million de personnes (7).

Quant au nombre d'hospitalisations entraînés par une réaction anaphylactique, une étude réalisée en Grande Bretagne a montré que les hospitalisations ont augmenté de 615% pendant la période d'étude (entre 1992 et 2012). Cependant, malgré cette augmentation importante du nombre d'hospitalisations, l'incidence mortelle annuelle est restée stable, à 0.047 cas pour 100 000 habitants sachant que la cause principale de décès est une réaction à la suite de la prise d'un médicament dont le patient est allergique chez les adultes et une réaction à un aliment chez les enfants (8).

On peut donc voir que l'incidence de l'anaphylaxie est en augmentation, quel que soit l'allergène considérés, même si la répartition diffère selon la tranche d'âge. Cependant, la question qui se pose est de savoir si cette augmentation est une augmentation réelle ou une simple amélioration dans la détection et le diagnostic de l'anaphylaxie.

1.2) Définition de l'anaphylaxie

L'anaphylaxie est une réaction d'hypersensibilité immédiate qui est brutale, violente et potentiellement mortelle, dans la plupart des cas médiée par les anticorps IgE. Elle apparaît de manière soudaine (après un délai de quelques minutes à quelques heures) et c'est la manifestation la plus grave des réactions d'hypersensibilité immédiate. Cette dernière survient à la suite d'un contact avec un allergène qui peut être de différentes natures (principalement un aliment, un médicament, ou le venin d'un hyménoptère) ou après un effort physique important suivant l'ingestion d'un aliment qui, si consommé en l'absence de l'effort, ne donne pas forcément de réaction allergique (9).

Des signes cutané-muqueux ainsi que des signes digestifs peuvent être présents, mais pas systématiquement. Dans les formes plus sévères, elle s'accompagne aussi d'une atteinte des voies aériennes supérieures et/ou inférieures et/ou d'une atteinte cardiovasculaire. Concernant le terme de « choc anaphylactique », les recommandations internationales ne l'utilisent plus et utilisent uniquement le terme d'anaphylaxie, qu'ils préfèrent, car l'expression de choc anaphylactique se concentre sur le côté cardiovasculaire et sous-estime les autres atteintes (respiratoires, digestives et cutané-muqueuse). De plus, le terme « anaphylaxie » semble être plus adapté car des patients peuvent faire une anaphylaxie sans pour autant être en état de choc anaphylactique (10). Le choc anaphylactique étant en fait la forme la plus grave de l'anaphylaxie.

1.3) Physiopathologie

1.3.1. *Cellules impliquées*

L'anaphylaxie est due à une activation inappropriée de différentes cellules du système immunitaire. La principale cellule impliquée dans une réaction anaphylactique est le mastocyte, mais d'autres cellules peuvent être impliquées comme les basophiles ou encore les polynucléaires neutrophiles.

➤ *Mastocytes*

Les mastocytes sont les principales cellules impliquées dans une réaction anaphylactique. Ce sont, avec les cellules dendritiques et les monocytes, la première ligne de défense de l'organisme face aux antigènes.

Certaines cellules hématopoïétiques possèdent une molécule à leur surface : la molécule CD117. Cette dernière est nécessaire pour la différenciation de ces cellules hématopoïétiques en mastocytes. Donc si cette molécule CD117 n'est pas exprimée à la surface, il n'y aura pas de mastocytes. Étant donné que les mastocytes sont les principales cellules impliquées lors d'une anaphylaxie, on peut donc penser que dans le cas où la molécule CD117 n'est pas exprimée, la personne serait protégée contre ce type de réaction. Cependant, une étude réalisée sur des souris a montré que même en l'absence de mastocytes, des réactions mortelles étaient possibles.

Les mastocytes sont des cellules que l'on retrouve un peu partout dans le corps, même si elles sont majoritairement présentes dans le tissu cutané, pulmonaire, gastrointestinale mais on peut aussi en retrouver au niveau du myocarde.

Lors de leur stimulation par un allergène, ces derniers vont se dégranuler et libérer des médiateurs préformés mais aussi des médiateurs néoformés (Figure 3). Les principaux médiateurs de l'anaphylaxie libérés par les mastocytes sont l'histamine et la tryptase, parmi les préformés, et le PAF parmi ceux qui sont nouvellement formés lors d'une dégranulation cellulaire. Ce sont ces différents médiateurs qui

seront à l'origine des différents signes cliniques que l'on va pouvoir observer lors d'une réaction d'hypersensibilité allergique (12).

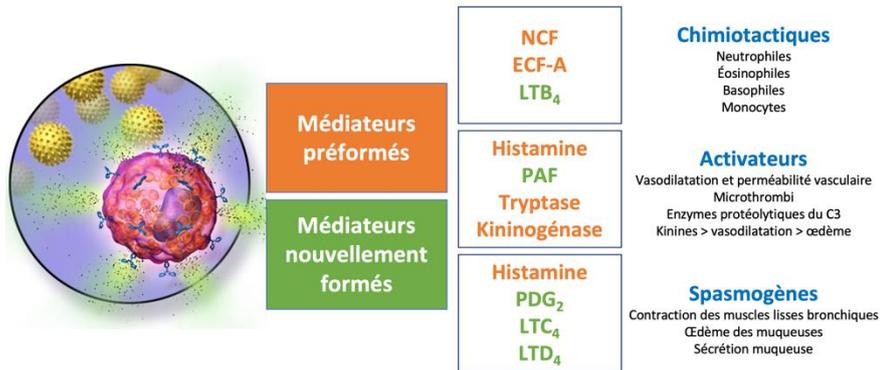


Figure 3 : Médiateurs libérés lors de la dégranulation mastocytaire

➤ *Basophiles*

Les basophiles sont des globules blancs qui jouent un rôle dans la réponse immunitaire et qui sont également impliqués dans les réactions allergiques. Ce sont des granulocytes qui représentent une très faible proportion des leucocytes du sang circulant. En effet, ces derniers représentent environ 0.5% des cellules sanguines circulantes même si, lors d'une inflammation, leur nombre peut rapidement augmenter.

Ce sont des cellules qui ont une demi-vie très courte et qui peuvent libérer des médiateurs. Ces différents médiateurs libérés seraient d'ailleurs proches de ceux qui sont libérés par les mastocytes même s'il existe des différences entre les médiateurs libérés par ces 2 cellules, et surtout, concernant la quantité de médiateurs produits par les basophiles, qui est bien inférieure à celle produites par les mastocytes.

Parmi les médiateurs libérés, on retrouve entre autres l'histamine (le principal médiateur d'une réaction anaphylactique), des leucotriènes (Figure 4) ; en revanche, la quantité de tryptase libérée est infimes si comparée à celle produite par les mastocytes (13).

Même si la plupart des réactions d'hypersensibilité immédiate sont médiées par les IgE, il existe une voie alternative médiée par les IgG. Une étude réalisée sur des souris, et concernant les basophiles et ces 2 différentes voies a d'ailleurs montré que les basophiles jouaient un rôle complémentaire dans les réactions IgE médiées, alors qu'ils sont indispensables pour celles médiées par les IgG (14).

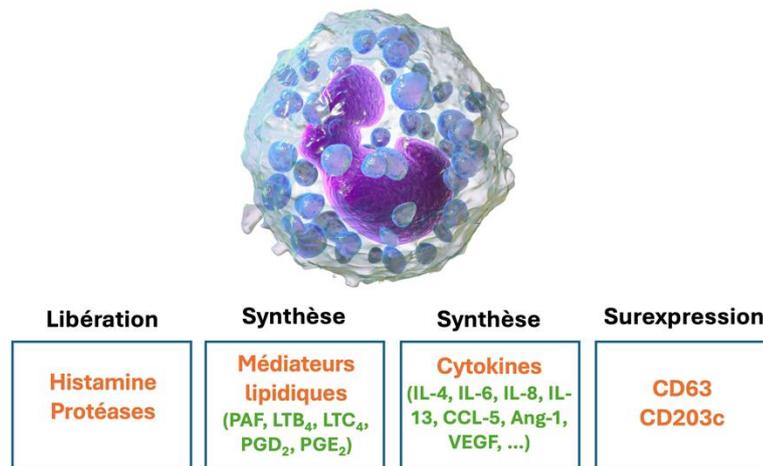


Figure 4 : Médiateurs des basophiles.

➤ *Polynucléaires neutrophiles*

Les polynucléaires neutrophiles (Figure 5) sont des globules blancs qui jouent un rôle dans l'immunité innée. Ce sont des cellules qui naissent de la MO, comme les autres globules blancs, et qui vont ensuite migrer dans le sang et au niveau des tissus infectés, pour aider l'organisme à se défendre. Comme pour les basophiles, leurs nombres sera donc augmenté dans le cas d'une infection.

Ces cellules sont néanmoins beaucoup plus nombreuses que les basophiles : elles représentent entre 50 et 70% des leucocytes circulants (15).

Concernant leur rôle dans l'anaphylaxie, une étude a été réalisée et a permis de mettre en évidence un fait sur le récepteur FcγRIV, qui est le récepteur activateur aux IgG. Dans cette étude, les auteurs ont pris des souris qui n'exprimaient qu'un seul récepteur, activateur pour les IgG, le récepteur FcγRIV. Ils se sont rendu compte que lorsqu'ils neutralisaient ce récepteur à l'aide d'anticorps anti-FcγRIV, ils abolissaient le choc sur les souris.

Cette étude a permis de mettre en évidence le fait que les neutrophiles jouaient un rôle dans un type particulier d'anaphylaxie, liée à la stimulation des récepteurs Fc γ RIV (16).

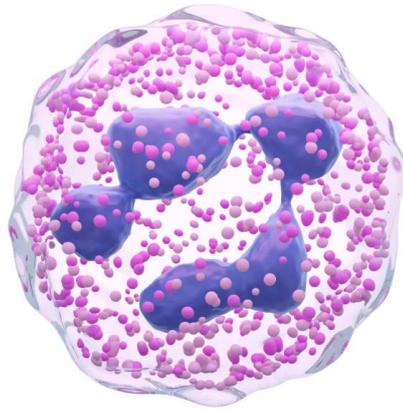


Figure 5 : Cellule polynucléaire neutrophile.

1.3.2. Médiateurs impliqués

Les différentes cellules, une fois activées par l'allergène, vont dégranuler et libérer différents médiateurs. On distinguera les médiateurs préformés, des médiateurs néoformés, qui sont eux synthétisés après. Ces différents médiateurs sont à l'origine des différentes manifestations clinique que l'on pourra observer.

➤ *Histamine*

L'histamine est le principal médiateur libéré lors d'une réaction anaphylactique, et il joue un rôle majeur dans la symptomatologie du patient. Les autres médiateurs circulants permettront surtout de potentialiser et prolonger les effets de l'histamine.

L'histamine a des récepteurs membranaires spécifiques et elle va diffuser rapidement dans l'organisme jusqu'à atteindre ses cellules cibles. C'est un médiateur qui peut se lier à 4 récepteurs spécifiques : H₁, H₂, H₃ et H₄. Ces différents récepteurs ont une répartition différente dans les différents organes, ce qui est à l'origine des différents

effets biologiques observés (Figure 6). C'est d'ailleurs la liaison des molécules d'histamine et la conséquente activation de ces récepteurs qui sera à l'origine des différents effets.

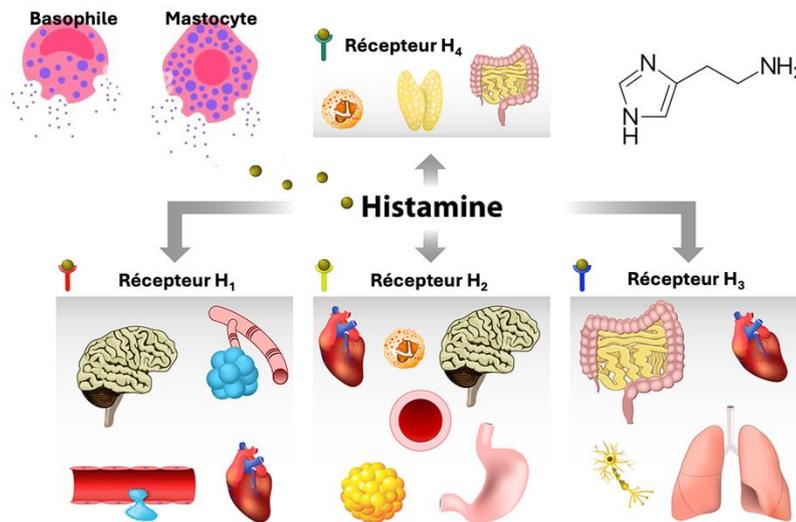


Figure 6 : Structure chimique de l'histamine et ses effets selon les différents récepteurs.

Les 2 récepteurs qui sont les plus connus sont les récepteurs H₁ et H₂.

L'activation du récepteur H₁ aura les effets suivants (Figure 7) :

- Vasodilatation artériolaire
- Augmentation de la perméabilité capillaire
- Effet chimiotactique
- Contraction des muscles lisses des tractus respiratoire et digestif

L'activation du récepteur H₂ aura les effets suivants :

- Effet inotrope et chronotrope myocardique positif
- Augmentation de la sécrétion gastrique acide ainsi que de la sécrétion de mucus

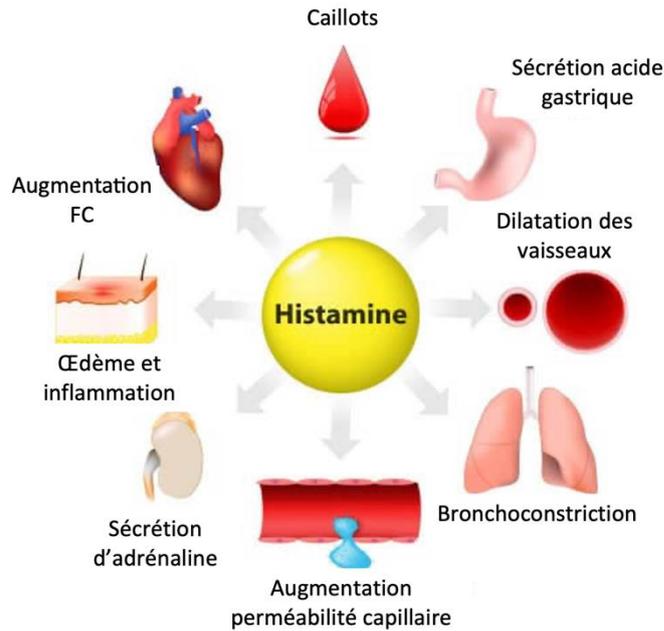


Figure 7 : Différents effets de l’histamine sur le récepteur H1

Les 2 autres récepteurs, H₃ et H₄, sont moins connus et pourraient jouer un rôle dans la régulation de la réaction. Par exemple, le récepteur H₃ exercerait un rétrocontrôle négatif sur la libération d’histamine, puisque son activation entraîne une inhibition de la libération de ce médiateur.

L’histamine est aussi à l’origine de la production d’un autre médiateur, le NO, médiateur qui exerce un effet aussi sur les systèmes vasculaire et respiratoire (12).

L’histamine a une demi-vie sanguine très courte, d’environ 2 minutes. Lors d’un choc anaphylactique, la libération d’histamine est rapide et le dosage de l’histaminémie peut être réalisé lors de ce type de réaction. Si l’histaminémie est élevé, cela permettra de confirmer l’activation des basophiles et des mastocytes du patient (17). Dans la pratique courante, ce dosage n’est plus réalisé, à cause de nombreux résultats faussement positifs, liés au circuit des prélèvements et à leur conservation.

➤ *Tryptase*

La tryptase est une sérine protéase que l'on retrouve dans les granules des mastocytes (Figure 8), et qui est considéré comme un marqueur spécifique de ces cellules.

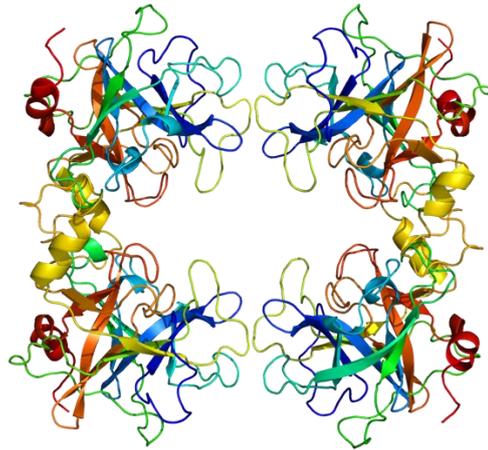


Figure 8 : Structure protéique de la tryptase (TPSAB1).

Ses principaux effets incluent :

- Activation de la cascade de la coagulation et de la voie du complément
- Chimiotactisme
- Production de médiateurs pro-inflammatoires

Concernant ses conséquences cliniques, on retrouvera notamment :

- Œdème
- Désordre vasculaires (12).

Lors d'un épisode d'anaphylaxie, la tryptase participe à l'hyperperméabilité vasculaire par l'activation des récepteurs PAR-2 (18).

Au niveau clinique, une augmentation de la tryptasémie basale, lors d'un épisode d'hypersensibilité, est en faveur d'un mécanisme allergique. Sa valeur dans le sang périphérique est donc évaluée en routine pour corroborer le diagnostic d'anaphylaxie.

La tryptase peut aussi être augmentée en l'absence d'une réaction allergique. Dans ces cas, le diagnostic à écarter sera celui d'un syndrome d'activation mastocytaire, qui nécessite une prise en charge spécialisée dans des centres d'allergologie ou d'immunologie.

➤ ***Facteur activant les plaquettes (Platelet activating factor, PAF)***

Le PAF est un médiateur phospholipidique qui est sécrété par différentes cellules : les mastocytes, les basophiles, les polynucléaires neutrophiles, les macrophages alvéolaires et les plaquettes.

Parmi ses différentes activités biologiques, on retrouve :

- Agrégation plaquettaire
- Troubles de la coagulation avec possibilité de CIVD
- Effet vasodilatateur => Potentiel hypotension
- Œdème
- Contraction bronchique (12).

Des études réalisées chez la souris ont révélé que le PAF était impliqué dans les manifestations anaphylactiques et que la concentration en PAF était corrélée avec la gravité de la réaction anaphylactique du patient. Après avoir utilisé des antagonistes des récepteurs de PAF, qui vont empêcher la liaison du PAF à son récepteur, on s'est rendu compte de l'importance du PAF dans le choc anaphylactique, étant donné que des études ont montré que l'utilisation de ces antagonistes diminuaient la mortalité liée à une réaction anaphylactique (19).

La PAF-AH, qui est un enzyme inactivateur du PAF, joue aussi un rôle majeur. En effet, il a été montré qu'en cas de carence en PAF-AH, le patient avait plus de risque de faire une réaction anaphylactique sévère ou mortelle (20).

➤ *Oxyde nitrique (NO)*

Au cours d'une réaction anaphylactique, on observe une augmentation de la production de NO, qui est, lui aussi, un des médiateurs de la réaction. Ce dernier est produit par un nombre important de cellules.

Les principales fonctions physiologiques exercées par l'oxyde nitrique dans l'organisme humain incluent :

- Modulation de la transmission nerveuse et de la transmission neuromusculaire
- Relaxation non volontaire des muscles lisses
- Intervention directe dans la réponse immunitaire
- Diminution de l'agrégation et de l'adhésion des plaquettes (effets antithrombotiques)
- Stimulation de la synthèse de nouvelles mitochondries (mitochondriogenèse).

Le NO est produit à partir de l'arginine par un des 3 isoformes de NO synthase :

- La NO synthase 1, qui est constitutive, c'est-à-dire physiologiquement présente dans l'organisme. Elle va permettre de produire du NO en faible quantité à la suite d'une augmentation du taux de calcium intra cellulaire.
- La NO synthase 2, qui est inductible, c'est-à-dire présente dans des conditions spécifiques, pas de manière physiologique. Cette dernière va, au contraire, produire du NO en grande quantité et cette production ne sera en aucun cas lié au taux de calcium intracellulaire.
- La NO synthase 3, qui est elle aussi constitutive.

Lors d'une réaction anaphylactique, ce sont les NO synthase 2 et 3 qui sont impliquées en favorisant une vasodilatation et une hypo réactivité aux différentes catécholamines (21). Cette vasodilatation est due au fait que le NO va activer la GC, et que cette dernière va produire du GMPc, qui sera à l'origine de cette vasodilatation et par la suite de la tachycardie réflexe.

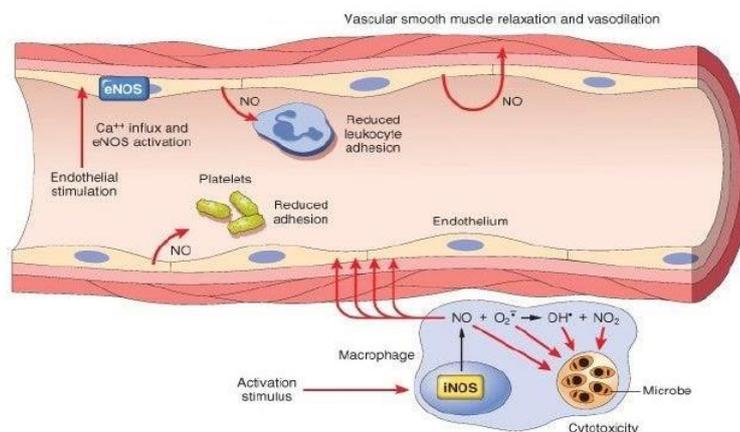


Figure 9 : Schéma présentant le mécanisme d'action du NO.

1.3.3. Réactions d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité sont classifiées en allergiques et non-allergiques. Une réaction pourra être considérée comme allergique si un mécanisme immunitaire est à la base du phénomène d'hypersensibilité. Parmi les réactions allergiques, on a aujourd'hui la tendance à faire une distinction entre les IgE médiées et les non-IgE médiées.

Dans la plupart des cas, comme nous l'avons vu, les réactions d'anaphylaxie sont dues à des mécanisme d'hypersensibilité allergique, IgE médiée.

Cependant, bien qu'il existe des mécanismes physiopathologiques différents, la prise en charge initiale sera la même, compte tenu du fait que, au cours de l'épisode aigu, la symptomatologie clinique reste la même pour tout type de mécanisme.

➤ *Hypersensibilité allergique IgE médiée*

Les réactions anaphylactiques IgE médiées se déroulent en 3 phases successives :

- I. Tout d'abord, il y a une première phase qu'on appelle de **sensibilisation**, lorsqu'il y a le premier contact avec l'allergène. Ce contact amène à la captation de l'allergènes par des cellules dendritiques ou des cellules de Langherans, qui ont le rôle de cellules présentatrices de l'antigène. La présentation aux lymphocytes T naïfs va entraîner une différenciation en lymphocytes Th2 et une inflammation de type 2, qui amène à la libération de cytokine inflammatoires comme l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 (Figure 10). Ces cytokines vont favoriser l'activation des lymphocyte B et leur transformation en plasmocytes producteurs d'IgE. Ces derniers vont aller se fixer sur les récepteurs des principales cellules impliquées dans l'anaphylaxie, qui sont, comme on l'a vu plus haut, les mastocytes et les basophiles. Cette première phase de sensibilisation est en général asymptomatique et elle dure en général entre 10 à 15 jours.

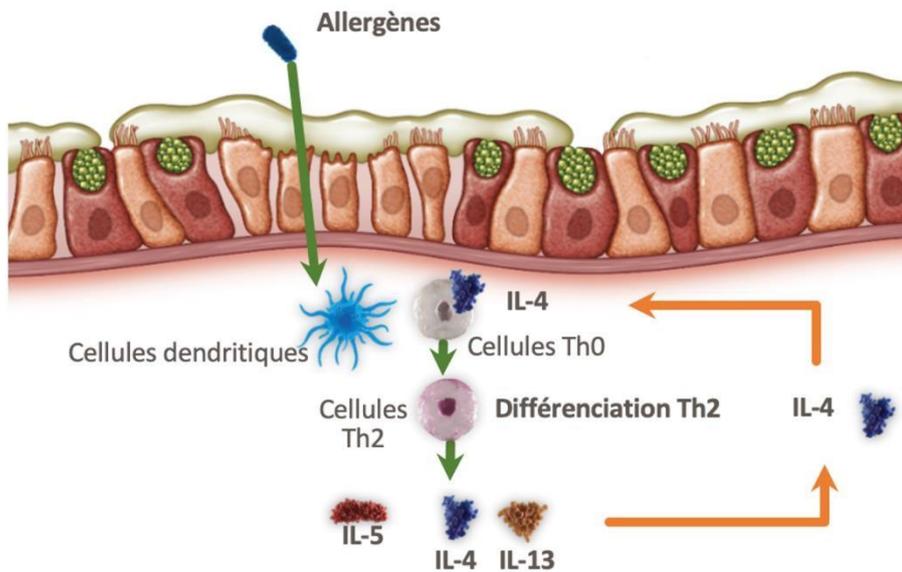


Figure 10 : Différenciation des lymphocytes T après présentation antigénique.

- II. Ensuite, lorsqu'il va y avoir un second contact avec l'allergène, ce dernier va aller se fixer sur les IgE qui sont présentes sur les cellules et va les activer ; cet événement amène à la libération de différents médiateurs. La dégranulation des médiateurs préformés (histamine, tryptase) sera suivie par la production de médiateurs néoformés (leucotriènes, PGD2, PAF). C'est la libération de ces différents médiateurs qui sera responsable de la symptomatologie observée (Figure 11).
- III. Enfin, la dernière étape est l'étape d'**amplification**, qui se caractérise par un recrutement important des différents médiateurs (22).

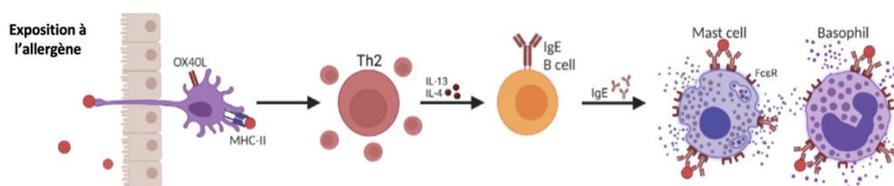


Figure 11 : Mécanisme simplifié de l'allergie IgE médiée.

Concernant la phase de sensibilisation, on sait que certaines voies sont plus allergisantes que d'autres ; par exemple, les allergènes qui sont inhalés ou qui vont pénétrer par voie oculaire seront très allergisants. En plus de la voie qui peut être plus ou moins allergisante, il y a également certains allergènes qui sont connus pour être responsable de réactions cliniques plus souvent que d'autres ; les venins d'hyménoptères par exemple sont assez fréquemment responsables de réactions allergiques (12).

➤ *Réactions d'anaphylaxie non médiées par les IgE*

Les réactions anaphylactiques peuvent également être déclenchées par des mécanismes qui n'impliquent pas les IgE mais par exemple d'autres types d'immunoglobulines : les IgG.

Ces derniers vont agir en activant leurs récepteurs qui sont présents majoritairement sur les macrophages. L'activation de ces derniers va entraîner la libération d'un médiateur important de l'anaphylaxie : le PAF. Ce dernier, comme on l'a vu plus haut, va agir en entraînant une puissante vasodilatation ainsi qu'une contraction bronchique.

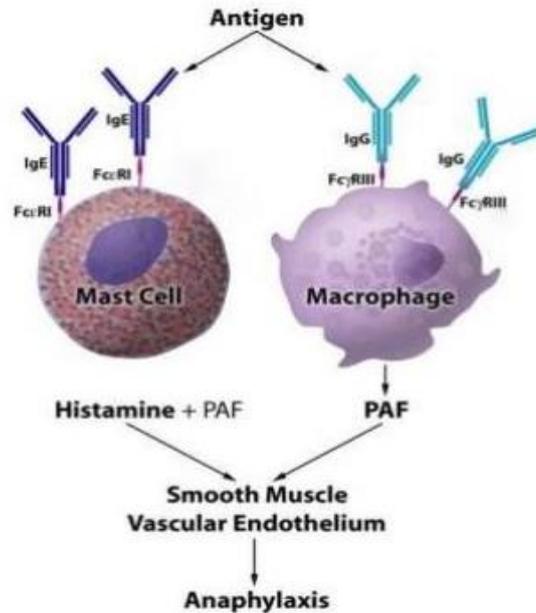


Figure 12 : Mécanisme de l'anaphylaxie IgG médiée.

1.3.4. Réactions d'hypersensibilité non allergique

Une activation directe des mastocytes entraînant une réaction d'hypersensibilité peut être par exemple dû à l'activation du système du complément, avec libération des anaphylatoxines C3a et C5a. Les récepteurs de ces anaphylatoxines étant présents sur les mastocytes, cela amènera à une activation cellulaire, avec pour conséquence une dégranulation et une libération de différents médiateurs. Cependant, à la différence des réactions avec un mécanisme immunologiques, dans ce cas, seuls les médiateurs préformés seront libérés (12).

Il existe aussi d'autres mécanismes pouvant entraîner une réaction d'hypersensibilité non allergologique, souvent d'origine enzymatique, ou pharmacologique, ou toxique.

1.4) Facteurs déclenchants et causes

Une anaphylaxie peut être déclenchée par de nombreuses substances différentes, et, dans environ 20% des cas, le facteur déclenchant n'est même pas identifié.

Cependant, d'après de nombreuses études, les 3 principaux facteurs déclenchants sont :

- Les aliments
- Les médicaments
- Les venins d'hyménoptères.

La prévalence de ces 3 principaux facteurs variera en fonction de l'âge du patient et la zone géographique. La quatrième cause d'anaphylaxie est le latex (23).

1.4.1. Aliments

Les allergies alimentaires ont été multipliées par 5 au cours des 10 dernières années avec de plus en plus de cas chez les enfants et les nourrissons (23).

Les aliments sont la première cause de réaction anaphylactique dans la population pédiatrique. En effet, selon l'INSERM, dans environ 60% des cas, ce sont les aliments qui sont les responsables des épisodes d'anaphylaxie chez l'enfant (24,10).

Parmi les aliments les plus fréquemment retrouvés dans ce type de réaction, on retrouve :

- Les fruits à coque, comme les arachides
- Les œufs
- Le lait de vache
- Les crustacés
- Les fruits exotiques, tel que le kiwi

Il y a des différences en termes d'allergène responsable d'anaphylaxie si l'on considère les enfants et les adultes, comme souligné par les rapports du Réseau d'Allergo-Vigilance (RAV) français.

Comme on peut voir dans la Figure 13, les principaux allergènes végétaux responsable d'anaphylaxie alimentaire chez les enfants sont les légumineuses et les fruits à coque. Parmi les légumineuses, la plupart des enfants présentent une anaphylaxie due à une allergie à l'arachide. Parmi les fruits à coque, ce sont surtout les noix de cajou qui sont responsables de réactions anaphylactiques.

Si l'on considère, par ailleurs, la population adulte, parmi les allergènes végétaux responsables d'anaphylaxie alimentaire, on retrouve une homogénéité entre les légumineuses et les fruits à coque, mais aussi les aliments qui croisent avec le latex, le blé et les différentes farines, le sésame et les graines de sarrasin.

Concernant les principaux allergènes animaux responsable d'anaphylaxie alimentaires chez les enfants, on voit (Figure 14) que le rôle principal est joué par les protéines de lait de vache, suivies par les protéines de lait d'autres mammifères (chèvre et brebis). Un aliment qui est fréquemment associé à des anaphylaxies en pédiatrie est aussi l'œuf de poule ; un rôle mineur est joué par les fruits de mer (crustacés et mollusques)

Contrairement aux enfants, les principaux allergènes animaux responsables d'anaphylaxie chez les adultes sont les crustacés, suivi des mollusques et des viandes de mammifères. A côté de ça, on remarque que les différents laits (de vache, de chèvre et de brebis), qui étaient les causes principales chez les enfants, sont une cause moins importante d'anaphylaxie dans la population adulte.

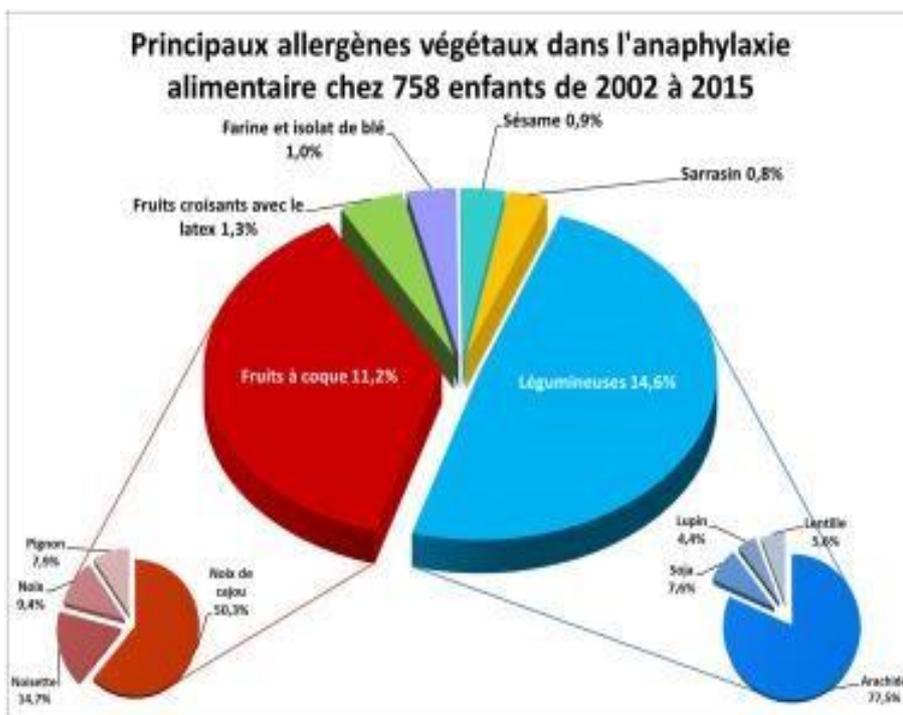


Figure 13 : Principaux allergènes végétaux responsables d'anaphylaxie en France, selon le RAV, chez les enfants (*en haut*) et chez les adultes (*en bas*)

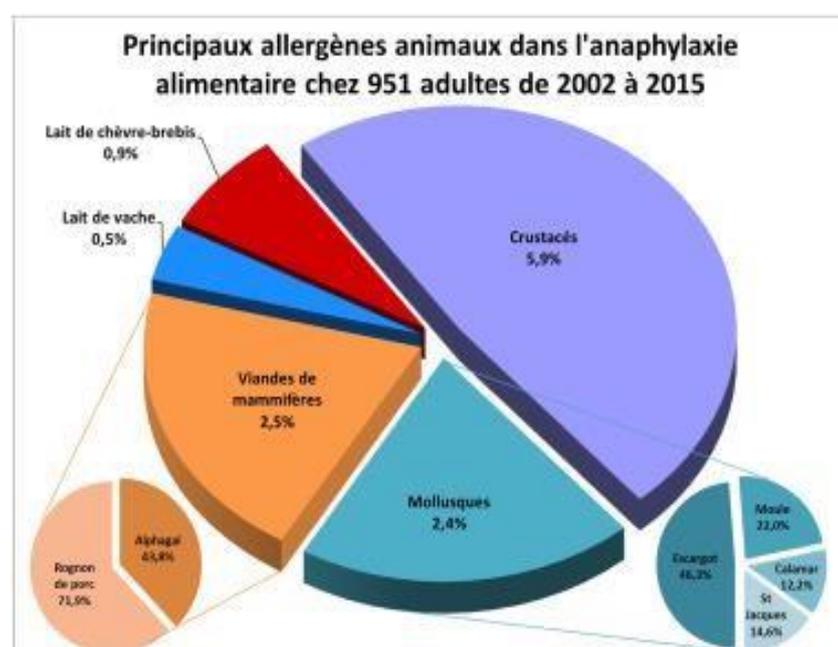
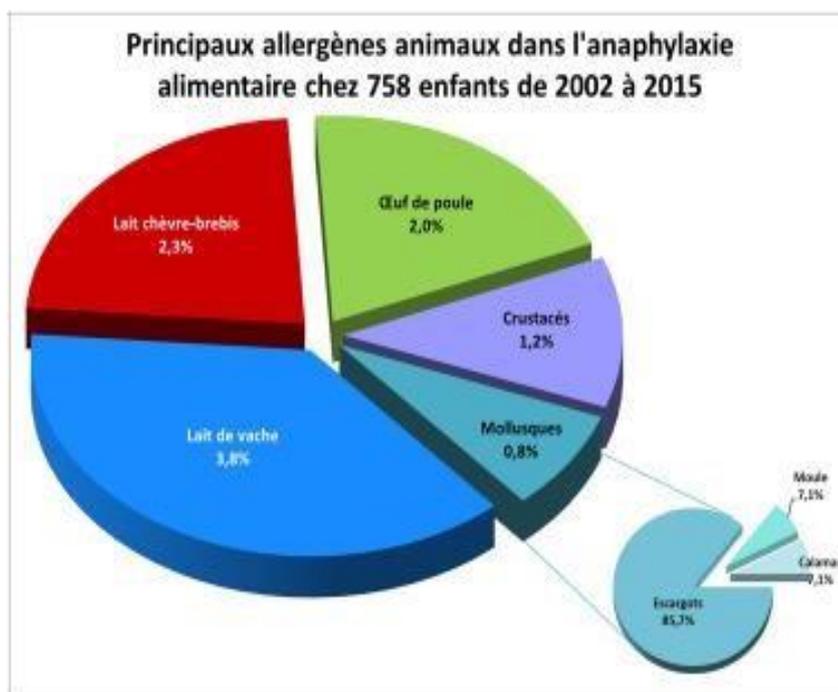


Figure 14 : Principaux allergènes animaux responsables d’anaphylaxie en France, selon le RAV, chez les enfants (*en haut*) et chez les adultes (*en bas*).

1.4.2 Médicaments

Selon l'INSERM, environ 16% des réactions anaphylactiques sont consécutives à la prise d'un médicament. Et, selon des chercheurs, tous les médicaments peuvent potentiellement entraîner une réaction d'hypersensibilité (23).

On a vu plus haut que les aliments étaient le principal facteur déclenchant chez les enfants. Cependant, chez les adultes, ce seront les médicaments et les venins d'hyménoptère qui seront le plus souvent en cause.

Pour les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse, il faut bien être vigilant. Par exemple, la plupart des patients qui font par exemple des « plaques » (probablement d'urticaire ou sous forme d'exanthème maculaire) après la prise de pénicilline ne sont pas forcément allergique aux pénicillines. En même temps il ne faut pas oublier que le patient peut avoir déjà pris un médicament dans le passé sans présenter aucun symptôme d'hypersensibilité : ce fait n'exclue pas la possibilité qu'il développe une allergie à la suite d'une prise successive du même médicament.

Aussi, il est important de différencier entre réaction allergique et effet secondaire du médicament : environ 10% de la population va déclarer une allergie médicamenteuse alors que les symptômes reportés font partie plutôt des effets secondaires de la molécule.

Quand on réalise un bilan allergologique médicamenteux complet, sur 10 personnes qui soupçonnent être allergique à un médicament, seulement 1 personne le sera réellement. En général, il est toujours approprié de se rappeler que tout ce qui est étiqueté allergie n'est donc pas forcément une allergie.

Par conséquent, il faut être très vigilant quand on pose un diagnostic d'allergie médicamenteuse, car éviter une classe ou certains médicaments pourrait comporter une perte de chance pour le patient ou, pour les antibiotiques, un risque de développer même des résistances.

Parmi les médicaments les plus retrouvés dans ce type de réaction (Figure 15), on retrouve :

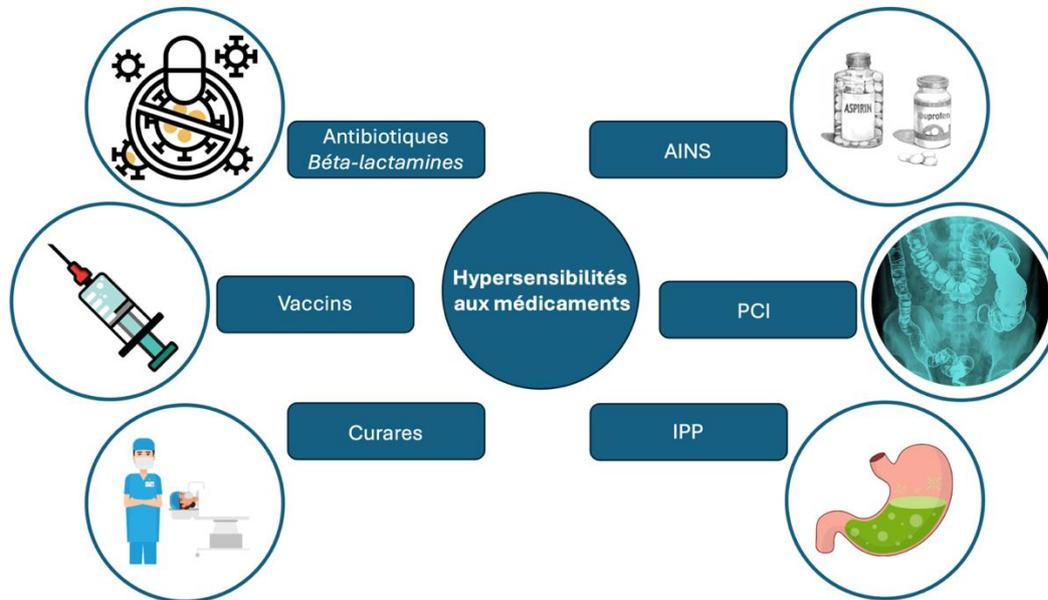


Figure 15 : Principales classes de médicaments responsables de réactions d'hypersensibilité allergique

- **Les bêta-lactames** : ce sont la cause la plus fréquente de réaction d'hypersensibilité médicamenteuse. Dans ce cas, on est sûr des allergies de structure (Figure 16). Sur ce type de produits, sur une suspicion d'allergie, on a seulement 20% de vrais allergiques chez l'adulte, par rapport au nombre de patients qui se déclarent allergiques.
- **Les AINS** : ce sont la deuxième cause la plus fréquente après les ATB.
- **Les PCI** : dans ce cas, l'allergie n'est pas due à l'iode car on est allergique soit aux radicaux soit à la structure du produit de contraste iodé.
- **Les IPP**
- **Les curares** : en peropératoire, les curares sont les principaux facteurs déclenchants d'une anaphylaxie
- **Certains vaccins**

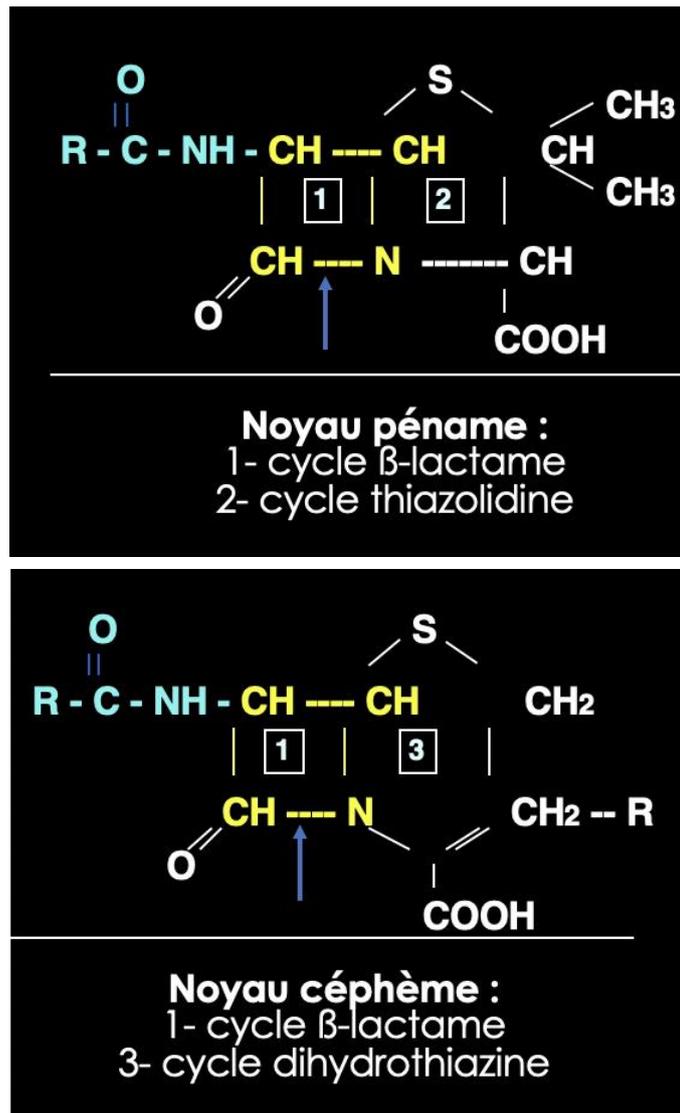


Figure 16 : Structure chimique des béta-lactames.

1.4.3. Venins d'hyménoptères

Le terme « arthropode » a été créé au milieu du XIX^{ème} siècle et signifie « qui a les pieds articulés ». Parmi les Arthropodes (Figure 17) on reconnaît 3 sous-embancements :

- Les Trilobitomorpes, animaux fossiles ;
- Les Chélicérates, dépourvus d'antennes, chez lesquels sont localisés les Arachnides
- Les Antennates qui composent de nos jours 90% des Arthropodes et comprennent les Myriapodes, les Crustacés et les Insectes.

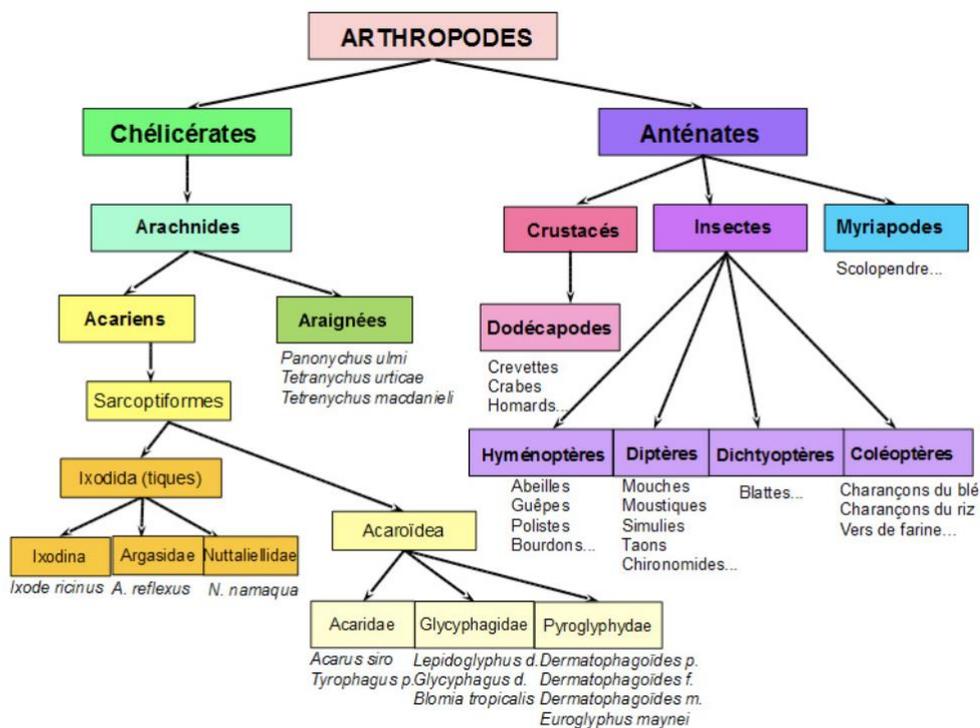


Figure 17 : Classification des arthropodes.

Une classification simplifiée des arthropodes, en nombre de paires de pattes, distingue :

- Les insectes : 3 paires de pattes,
- Les arachnides : 4 paires de pattes,
- Les crustacés : 5 paires de pattes,
- Les myriapodes : nombreuses paires de pattes.

Les insectes composent la classe la plus importante du règne animal (2/3 des espèces animales actuellement identifiées). Parmi les insectes qui intéressent l'allergologue, quand on parle d'anaphylaxie, il faut considérer surtout les hyménoptères. Comme dit plus haut, les venins d'hyménoptères font partie des trois principales causes de réaction anaphylactique dans la population générale (10).

Les principaux hyménoptères responsables de réaction d'hypersensibilité et surtout d'anaphylaxie sont les abeilles, les bourdons, les guêpes et les frelons (Figure 18). Les venins d'hyménoptères sont des mélanges complexes d'eau (90%), d'amines vasoactives, d'enzymes et de protéines ; leur composition varie selon les familles, les genres, l'âge de l'insecte. Parmi les amines vasoactives, les venins contiennent surtout de l'histamine et de la dopamine. La dose de venin injectée lors d'une piqûre et le contenu du sac à venin varient selon l'espèce.

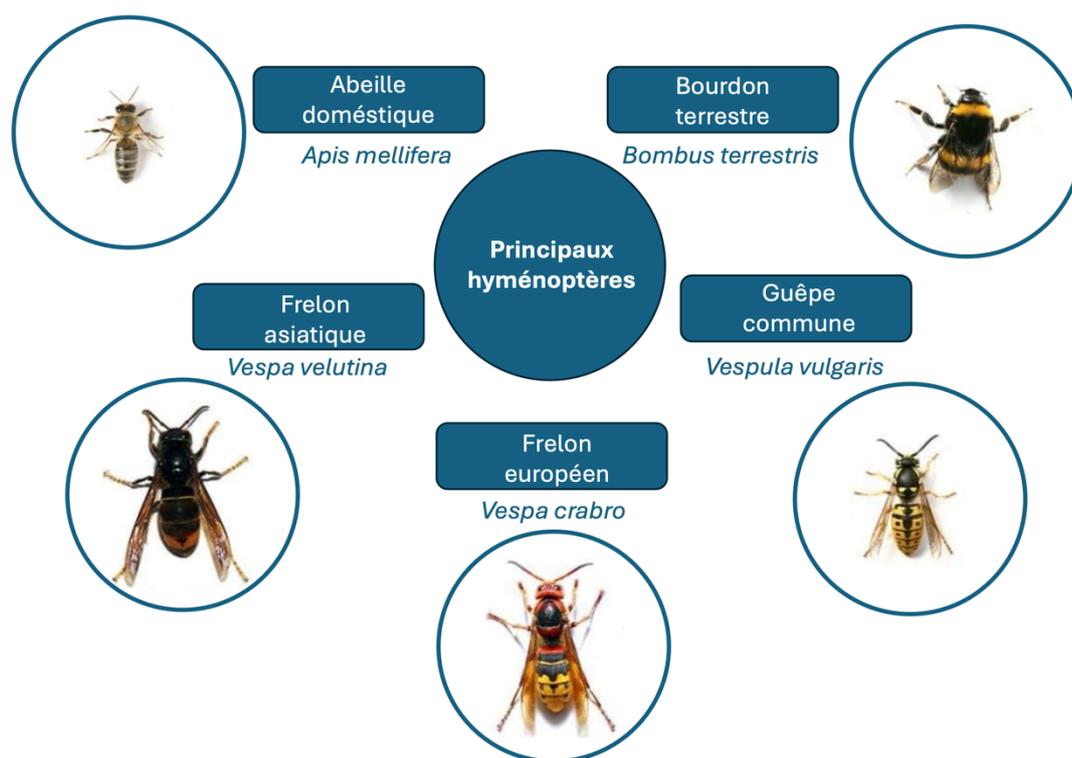


Figure 18 : Principaux hyménoptères d'intérêt pour l'allergologue.

1.4.4. Latex

Le latex est présent dans de nombreux produits de la vie quotidienne ainsi que dans du matériel médical. Cependant, c'est une substance qui peut provoquer des réactions allergiques allant d'une simple réaction locale à une réaction anaphylactique.

En fait, le latex est une substance issue d'un arbre, l'*hévéa*, et qui se présente sous la forme d'un liquide laiteux (Figure 19).



Figure 19 : Un arbre de *Hévea brasiliensis* avec un système de collecte de latex.

Il sert à fabriquer de nombreux produits. Parmi les produits les plus connus du grand public, on retrouve :

- Gants médicaux
- Préservatifs
- Chewing-gum
- Tétines de biberons
- Bretelles d'habits (25).

Le latex est d'ailleurs la 4^{ème} cause de réaction anaphylactique. Ce type de réaction peut survenir chez des patients qui sont souvent en contact avec des produits contenant du latex, des médecins par exemple à cause du port de gant médicaux fréquents, ou des patients multi-opérés.

Cependant, grâce à la politique de prévention primaire et secondaire, les réactions anaphylactiques du au latex sont diminuées au cours des dernières années (26).

1.4.5. Facteurs aggravants

On a vu les principaux facteurs déclenchants une réaction anaphylactique, mais il existe aussi des facteurs aggravants, qui vont majorer la réaction et augmenter le risque de faire une réaction anaphylactique. Parmi ces facteurs aggravants, on retrouve :

- L'asthme, surtout s'il n'est pas contrôlé (27)
- L'absence ou le retard d'utilisation de l'adrénaline
- Un antécédent de ce type de réaction
- L'âge : pour une allergie alimentaire identifiée, chez les adolescents et les jeunes adultes, le risque de faire une réaction anaphylactique est plus élevée
- La rhinite allergique et l'eczéma (27)
- Après une piqure d'insecte, un patient qui a un taux sérique de tryptase élevé est à risque de faire une réaction anaphylactique sévère
- La prise de certains médicaments : les bêtabloquants et les IEC par exemple (28)
- Consommation d'un allergène pendant ou après un effort physique : c'est ce qu'on appelle une anaphylaxie d'effort (24).

1.5. Symptomatologie

La symptomatologie d'une réaction anaphylactique est diverse ; il y a un bon nombre de symptômes différents qui peuvent être présents même si tous les symptômes ne sont pas toujours présents à la fois. Parmi les symptômes les plus présents, on retrouvera les atteintes cutanéomuqueuse, cardiovasculaire et respiratoire, mais il existe aussi d'autres symptômes.

La classification de Ring et Messmer permet d'ailleurs de classer les réactions anaphylactiques en 4 grades selon les symptômes qui seront présents. Ces 4 grades sont de gravité croissante.

Tableau 1 : Classification de Ring et Messmer sur les différents grades de sévérité d'une réaction anaphylactique

Grade	Symptômes
1	Signes cutanéomuqueux généralisés
2	Atteinte multiviscérale avec signe cutanéomuqueux, hypotension ; tachycardie inhabituelle et hyperactivité bronchique
3	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie du patient et qui nécessite la mise en place d'une thérapeutique spécifique
4	Arrêt respiratoire et/ou circulatoire

1.5.1. Signes cutanéomuqueux

En général, ce sont les premiers signes à apparaître lors d'une réaction anaphylactique et ils sont présents dans environ 80% des cas. Cependant, leur présence n'est pas indispensable. En effet, ces signes peuvent ne pas être présents, par exemple lorsque l'on est dans le cas d'une réaction sévère quand on est directement en état de choc. Parmi les signes cutanéomuqueux, les plus communs incluent (Figure 20) :

- **Urticaire**, qui touche initialement le visage, le cou et la partie supérieure du thorax car ce sont les zones qui sont les plus riches en mastocytes. Puis, secondairement, cette urticaire peut s'étendre à l'ensemble du corps.
- **Prurit**
- **Rash cutané avec maculo-papules**
- **Angioœdème**
- **Érythème conjonctivale**
- **Œdème des lèvres, de la langue, du visage**
- **Prurit palmoplantaire et génital**
- **Larmoiement**

Ce sont des signes qui peuvent suivre l'apparition de prodromes, comme des démangeaisons, des picotements ou même une sensation de brûlure.

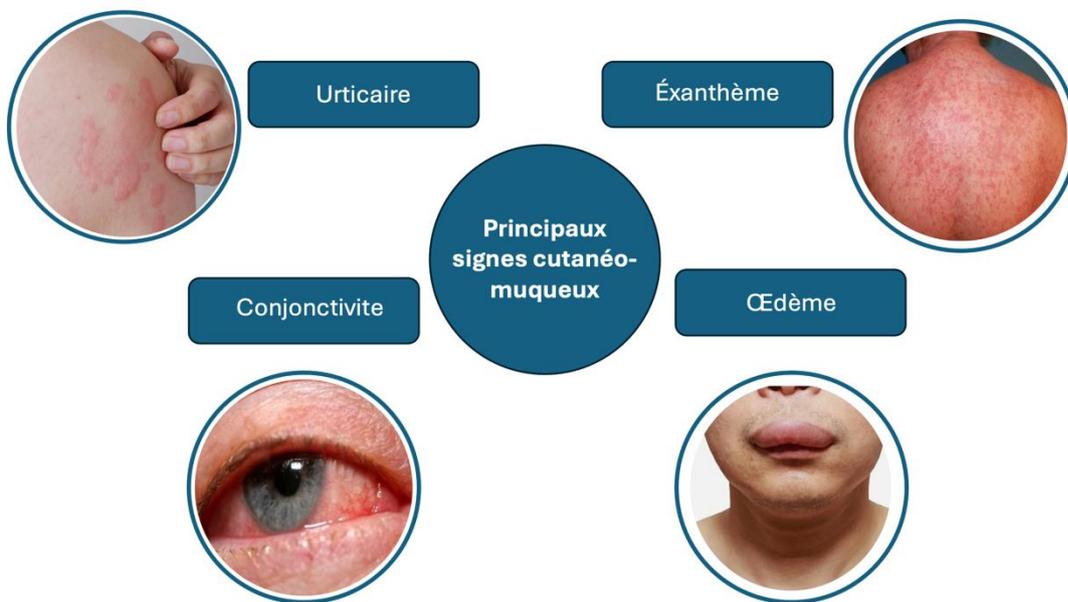


Figure 20 : Principaux signes cutanéo-muqueux lors d'une réaction allergique.

1.5.2 Signes cardio-vasculaires

Les signes cardiovasculaires sont les 2^{èmes} symptômes les plus fréquents lors d'une réaction anaphylactique après les signes cutanéomuqueux. Parmi ces signes cardiovasculaires souvent présent, on retrouve :

- **Douleurs thoraciques**
- **Tachycardie / Bradycardie (moins fréquente), palpitation**
- **Hypotension**
- **Malaise**
- **Syncope**
- **Ischémie myocardique**
- **Troubles de la conduction = BAV, FV, bloc de branche**
- **Arrêt cardiaque (12).**

1.5.3 Signes respiratoires

Les signes respiratoires sont les 3^{èmes} symptômes les plus fréquents après les signes cutanéomuqueux et cardiovasculaire.

Les signes peuvent toucher à la fois les voies aériennes supérieures et les voies aériennes inférieures, comme indiqué dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Les différents signes respiratoire lors d'une réaction anaphylactique

Signes respiratoires touchant les voies aériennes supérieurs	Signes respiratoires touchant les voies aériennes inférieurs
Prurit nasal	Difficulté respiratoire non spécifique
Rhinorrhée	Difficulté à communiquer
Éternuements	Dyspnée
Congestion nasale	Bradypnée
Toux sèche	Bronchospasme
Dysphonie	Cyanose
Laryngospasme	Arrêt respiratoire

1.5.4 Signes gastro-intestinaux

Parmi les signes et symptômes les plus fréquents, on retrouve encore des **troubles gastro-intestinaux** qui se manifestent par la présence de douleur abdominale, de diarrhée, de nausée et de vomissements. Ces troubles gastrointestinaux sont probablement liés à la contraction des muscles lisses au niveau digestif (29). Une hypothèse est que la douleur abdominale soit due à un œdème de la paroi intestinale. Ces signes, généralement peu fréquents en cas d'anaphylaxie chez l'adulte, sont assez fréquents chez l'enfant, pouvant même être les deuxièmes plus fréquents reportés en cas d'anaphylaxie à l'âge pédiatrique.

1.5.5. Autres symptômes

A côté de ces symptômes, les patients peuvent présenter d'autres symptômes moins fréquents.

Notamment, des **signes neurologiques** peuvent aussi être présents tels que :

- Irritabilité
- Céphalée intense
- Vertige
- Confusion
- Vision de tunnel
- Agitation
- Convulsion
- Perte de connaissance.

Il peut également y avoir une sensation de goût métallique dans la bouche mais aussi des épisodes de contractions utérines.

Parmi tous les symptômes énumérés dans cette partie, indépendamment du fait que le patient présente une réaction d'hypersensibilité allergique IgE dépendante ou non IgE dépendante, les symptômes seront similaires. Cependant, il y a une différence si le patient présente une réaction d'hypersensibilité allergique ou non allergique.

En effet, les symptômes seront plus sévères dans le cas d'une réaction d'hypersensibilité allergique par rapport à une réaction d'hypersensibilité non allergique.

1.5.6. Délai d'apparition des symptômes et sous-types d'anaphylaxie

Concernant le délai d'apparition des symptômes dans une réaction anaphylactique, l'installation des symptômes est en général brutale et d'évolution rapide puisqu'ils apparaissent dans la majorité du temps dans les minutes qui suivent le contact avec l'allergène en cause. Néanmoins, il est possible que les symptômes apparaissent plus tardivement, dans les heures suivant l'exposition. Ce délai d'apparition des symptômes va en fait dépendre de l'allergène qui sera en cause et de son mode de pénétration dans l'organisme de la personne. Par exemple, dans le cas d'une réaction

à la suite de l'injection d'un médicament par voie parentérale ou d'une piqûre d'insecte, les symptômes apparaîtront très rapidement contrairement au cas d'une réaction au latex où l'apparition sera plus tardive. Cependant, plus les manifestations cliniques apparaîtront tôt, plus le stade de sévérité sera important.

En ce qui concerne l'évolution, cela dépendra de la sévérité de l'anaphylaxie. Dans le cas d'une anaphylaxie peu sévère, l'évolution sera dans la majorité du temps favorable même sans traitement spécifique. Cependant, la réalisation d'un bilan allergologique sera indispensable après la réaction pour éviter une réexposition future qui pourrait être potentiellement fatale.

Par ailleurs même si on est dans le cas d'une réaction sévère, si le diagnostic est posé rapidement et que l'administration du traitement spécifique se fait rapidement, l'évolution sera souvent favorable en une dizaine de minute environ d'où l'urgence au diagnostic de ce type de réaction.

Comme on a pu le voir sur la partie des facteurs aggravants, la prise d'un traitement chronique par bêtabloquant est un facteur de risque car cela peut entraîner une diminution de l'efficacité de l'adrénaline (qui est le traitement de première intention en cas de choc anaphylactique).

Globalement, on peut distinguer 3 types d'évolution pour l'anaphylaxie, après traitement (Tableau 3) : l'anaphylaxie avec réaction biphasique, l'anaphylaxie persistante (ou réfractaire), et l'anaphylaxie mortelle.

Tableau 3 : Sous-types évolutifs d'une réaction anaphylactique

Anaphylaxie biphasique	C'est une récurrence des symptômes après la résolution initiale de l'anaphylaxie sans réexposition à un facteur déclenchant. D'après une étude, le délai médian d'apparition de ces symptômes est d'environ 4 à 11 heures. Ces réactions biphasiques sont néanmoins moins probables si le facteur déclenchant est alimentaire (30).
Anaphylaxie réfractaire ou persistante	Ce n'est pas une évolution fréquente d'une réaction anaphylactique, mais il arrive qu'il y ait parfois des anaphylaxies persistantes, c'est-à-dire que les symptômes vont durer plus longtemps qu'habituellement, ou que le patient ne répond pas au traitement par adrénaline.
Anaphylaxie mortelle	L'anaphylaxie mortelle est assez rare, surtout quand la prise en charge est précoce et bien réalisée. Cependant, il est possible que même si le traitement idéal est administré, la réaction anaphylactique soit fatale. Ce type de réaction est plus fréquente lorsque l'allergène en cause est médicamenteux ou un venin d'hyménoptère. Concernant le temps médian de l'arrêt respiratoire ou cardiaque, il est de 30 minutes lorsque l'agent responsable est un aliment, de 15 minutes pour les venins et de 5 minutes pour les médicaments (31).

1.6) Diagnostic

Pour diagnostiquer une réaction anaphylactique, il est essentiel de reconnaître rapidement les signes cliniques, pour ensuite assurer une prise en charge rapide et efficace. Pour renforcer le diagnostic, il est possible de doser certains médiateurs, mais le bilan allergologique reste le moment clé pour poser un diagnostic de certitude.

1.6.1. Diagnostic clinique : critères de Sampson

Le diagnostic d'une réaction anaphylactique repose énormément sur les signes cliniques. En effet, à l'observation des signes clinique du patient, le médecin et même le patient s'il est bien informé peut diagnostiquer une anaphylaxie.

Vu qu'une anaphylaxie est une urgence médicale et qu'il faut réagir rapidement, les signes cliniques sont le seul critère, dans un contexte d'urgence, pour non seulement poser le diagnostic, mais aussi traiter en injectant rapidement de l'adrénaline IM au patient (9).

Bien que les manifestations cutané-muqueuses soient les plus fréquentes, quand elles sont isolées, c'est-à-dire non associées à d'autres symptômes, ne suffisent pas à poser un diagnostic d'anaphylaxie : c'est l'association de plusieurs paramètres – notamment l'atteint de plusieurs organes en même temps – qui permet de poser le diagnostic clinique.

Pour poser un diagnostic clinique, il faut se référer aux critères de Sampson (Tableau 4), qui sont des critères qui ont une bonne sensibilité (97 %) mais aussi une bonne spécificité (82 %) (32).

Tableau 4 : Les critères de Sampson pour diagnostiquer une anaphylaxie

Critères de Sampson
1. Installation aiguë d'une atteinte cutané-muqueuse ET au moins un des éléments ci-dessous : <ul style="list-style-type: none">• Atteinte respiratoire• Hypotension artérielle ou hypoperfusion périphérique
2. Après exposition du patient à un probable allergène, AU MOINS 2 des éléments suivants vont apparaître rapidement : <ul style="list-style-type: none">• Atteinte cutané-muqueuse• Atteinte respiratoire• Hypotension artérielle ou hypoperfusion périphérique• Atteinte gastro-intestinale
3. Hypotension artérielle après une exposition à un allergène qui est connu par le patient <ul style="list-style-type: none">• De 1 mois à 1 an, PAS < 70 mmHg• De 1 à 10 ans, PAS < 70 + (2 × âge) mmHg• De 11 à 17 ans, PAS < 90 mmHg• Adulte, PAS < 90 mmHg ou baisse de plus de 30 % par rapport à sa valeur habituelle

Lorsque l'une des 3 situations cliniques est retrouvée, une réaction anaphylactique est probable (d'après la classification de Sampson).

1.6.2. Critères de sévérité

Comme on a pu le voir dans la partie sur la symptomatologie, la classification de Ring et Messmer permet de classer la réaction anaphylactique selon 4 grades de sévérité en fonction des signes cliniques et des atteintes du patient.

Les 2 premiers grades ont en général une évolution favorable, tandis que les grades 3 et 4 constitueront une urgence vitale et nécessitent d'une prise en charge rapide et efficace.

Ces critères de sévérité en grade ont une importance pour orienter le traitement pour qu'il soit le plus adapté possible à la situation dans laquelle se trouve le patient.

1.6.3. Bilan immédiat : dosages biologiques

Le dosage biologique est important pour corroborer le diagnostic, confirmer l'origine immunologique de la réaction et identifier le mécanisme en cause. Les dosages disponibles sont utiles notamment pour doser les médiateurs qui sont libérés à la suite de la dégranulation des cellules impliqués (les mastocytes et les basophiles majoritairement). Les 2 médiateurs mesurés seront la tryptase et l'histamine.

En général, un dosage des IgE spécifiques de l'allergène suspecté est également réalisé, car non affecté par l'épisode aigu. Même si seulement les dosages de la tryptase et de l'histamine sont à réaliser pendant l'épisode aigu, ceux des IgE peuvent être réalisés en même temps, ou, alternativement, à distance, lors du bilan allergologique.

➤ *Tryptase*

Comme on a pu le voir plus haut, la tryptase est un marqueur spécifique des mastocytes et c'est le principal témoin d'une réaction allergique. C'est la protéase la plus présente dans les granules des mastocytes.

Le meilleur moment pour doser la tryptase est de 1 à 2 heures après la réaction (Figure 21) car c'est à ce moment-là que le pic sérique est obtenu (33).

Cependant, son interprétation sera faite en fonction de sa valeur basale, c'est à dire en dehors de l'épisode aigu. Pour doser la valeur basale, il est indiqué d'attendre au moins 24 heures après la réaction. En effet, si le taux de tryptase basale est lui aussi élevé, on pourra penser à une autre pathologie, notamment un désordre mastocytaire.

Le dosage de ces médiateurs ne nécessite pas forcément d'être à jeun (34). Les valeurs normales de tryptase sont en générales < 11-12 ug/ml même s'il peut y avoir des variations en fonction des individus (32).

Au cours d'une réaction anaphylactique, le taux de tryptase augmente fortement. Si au cours d'une réaction, le taux de tryptase est plus élevé que le taux de tryptase basale, cela peut permettre de confirmer le diagnostic. Par ailleurs, l'augmentation de la tryptase est plus typique d'une anaphylaxie due à une allergie à un médicament ou à un venin.

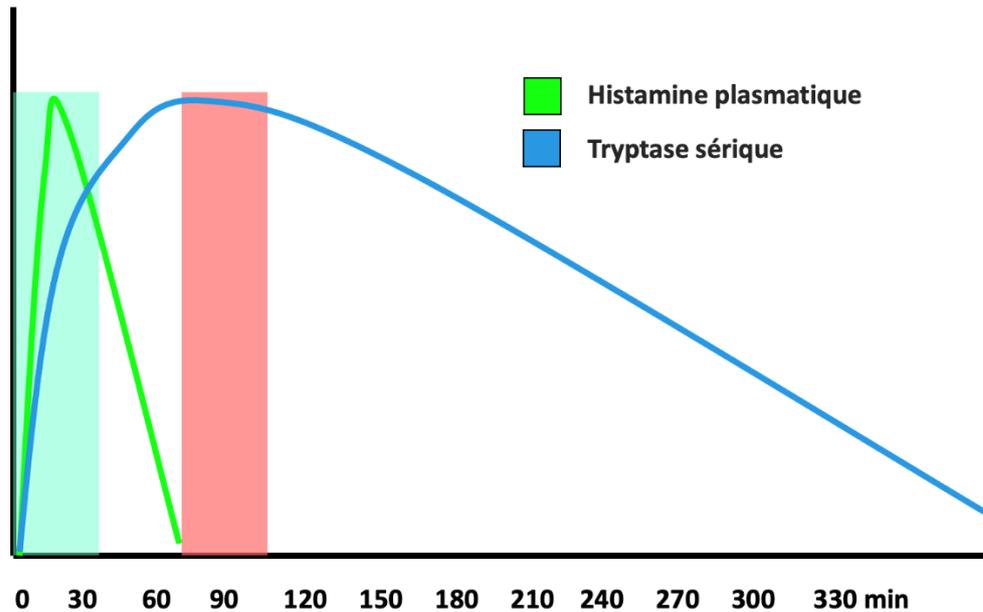


Figure 21 : Augmentation de la tryptase et de l'histamine après un épisode anaphylactique.

Il faut également interpréter avec prudence si le résultat de la tryptase est négatif puisque cela ne permet pas d'exclure totalement une réaction anaphylactique. En effet, il y a des situations où on est face à une réaction anaphylactique et le taux de tryptase est normale ou seulement peu élevé. C'est surtout le cas lorsqu'on est face à des réactions anaphylactiques de faible gravité. Même avec les aliments, en cas d'anaphylaxie, la tryptase n'augmente pas de façon constante : soit elle n'augmente pas soit elle augmente de façon très importante. Les raisons de cette particularité ne sont pas comprises par les scientifiques. On considère qu'une augmentation de 135%

de la tryptase, par rapport à son valeur basale, soit indicatif d'une dégranulation mastocytaire.

➤ ***Histamine***

L'histamine est un autre médiateur qui peut être dosé, même si la tryptase reste celui de référence. L'augmentation du taux d'histamine permet de témoigner de la dégranulation des mastocytes et des basophiles. Son taux s'élève rapidement (Figure 21). En effet, le pic peut-être observé dès les premières minutes et plus la réaction sera grave, plus le pic sera élevé. Mais sa demi-vie d'élimination est beaucoup plus courte que celle de la tryptase. Le prélèvement et le dosage devront donc être réalisés rapidement.

Son dosage est moins pertinent que celui de la tryptase, mais l'intérêt apparaît lorsque l'on fait une association de ces deux marqueurs, car cela permettra d'augmenter la sensibilité de notre diagnostic.

Il existe néanmoins deux situations qu'il faut connaître car elles peuvent conduire à des faux négatifs. Ces deux situations vont en fait augmenter le taux de Diamine-Oxydase (DAO), qui est une enzyme de dégradation de l'histamine (Figure 22) :

- **La grossesse** – pendant la grossesse, le placenta va synthétiser de la DAO en quantité beaucoup plus importante que dans une situation normale, pour protéger le fœtus d'une possible réaction allergique ou anaphylactique.
- **Le traitement par héparines** – plus la dose d'héparine est importante, plus le taux de DAO est augmenté.

Dans ces 2 situations, on peut donc être face à des faux négatifs puisque leur taux d'histamine sera bas à cause de l'augmentation de cette enzyme de dégradation.

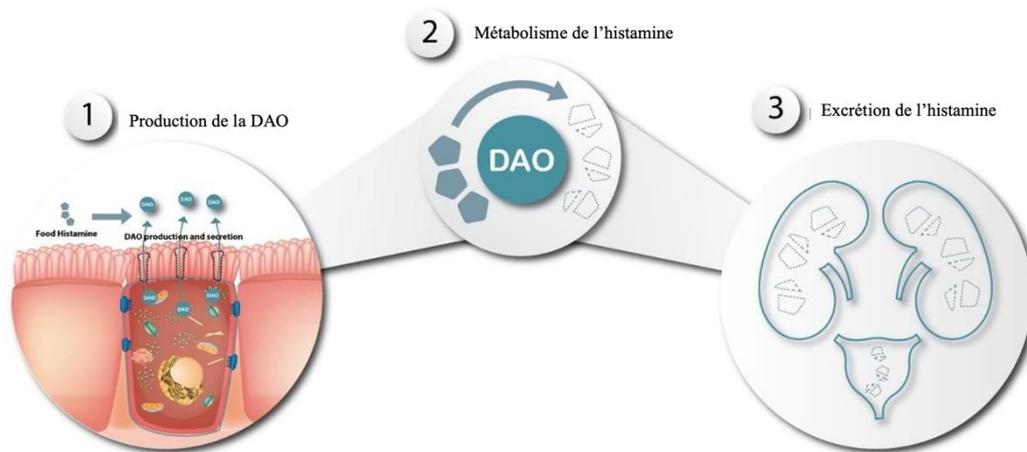


Figure 22 : Rôle de la DAO (Diamine-oxydase).

➤ *Dosage des IgE spécifiques*

Les dosages des IgE spécifiques permettent de confirmer l'agent étiologique de la réaction. Le dosage de ces IgE spécifiques peut être réalisé lors du bilan biologique immédiat et permet une aide au diagnostic, mais il peut aussi être réalisé à distance.

En effet, lorsque l'on combine les résultats des dosages des 2 principaux médiateurs et des IgE spécifiques, on augmente la sensibilité et la spécificité diagnostic. En tout cas, en pratique clinique, il reste préférable de réaliser le dosage des IgE seulement après avoir complété le bilan cutané lors du rendez-vous avec l'allergologue. L'indication principale à doser les IgE en phase aiguë reste l'anaphylaxie per-opératoire, avec le dosage des IgE pour les curares (ammonium quaternaire) et les autres produits d'anesthésie.

1.6.4. Bilan à distance : tests allergologiques

A distance de la réaction, idéalement 4 à 6 semaines après, des tests allergologiques sont à réaliser. Si ces derniers sont réalisés plus tôt, il risque d'y avoir des faux négatifs.

Ces tests doivent être réalisés par des professionnels expérimentés et dans des établissements habilités à les réaliser.

Ces tests commencent en général par des tests cutanés, les prick tests et les IDR.

Les produits que l'on va tester seront les produits auxquels le patient a été exposé maximum 1-2 heures avant la réaction et qui sont susceptibles d'être à l'origine de la réaction. Il existe des batteries standardisées, surtout en cas de suspicion d'allergie à un médicament : par exemple pour une suspicion d'une allergie à une pénicilline, il y a une batterie de molécules à tester (3 pénicillines : pénicilline G, amoxicilline ou amoxicilline/clavulanate et ampicilline et 2 céphalosporines : céfuroxime et céfépime).

Les antihistaminiques devront être arrêtés 1 semaine à 8 jours avant la réalisation des tests cutanés afin d'éviter de fausser les résultats. D'autres médicaments à activité antihistaminique devront aussi être arrêtés.

➤ *Tests cutanés – skin prick tests*

Ces tests cutanés comprennent les prick-tests et les IDR. Ces tests sont réalisés avec des dilutions standardisées.

Les prick tests sont les premiers tests à réaliser (Figure 23).



Figure 23 : Réalisation d'un prick test.

Pour réaliser ce test, il faudra déposer la substance à tester sur la peau, au niveau des zones riches en mastocytes cutanés (la partie palmaire du bras, le tiers supérieur du dos ou la partie interne de la cuisse). La substance sera sous forme de goutte d'extrait standardisé, ou réaliste, avec le produit à tester, à des concentrations standardisées. Il faudra ensuite « pricker » l'allergène et attendre une réponse cutanée. Il faudra toujours associer un témoin positif, en général l'histamine (0.9%), qui permet de confirmer la fiabilité du test et un témoin négatif (pour exclure un dermographisme). La lecture du test sera faite 15-20 minutes après sa réalisation. Le test est considéré comme positif si, au niveau du prick, il y aura un érythème, du prurit, et une papule.

En cas de prick test positif pour un médicament ou un venin, celui-ci sera suffisant pour poser le diagnostic. En cas de prick test négatif pour ces types d'allergènes, il faudra avancer vers l'étape suivante du diagnostic. Pour les aliments, un prick test négatif est généralement suffisant pour exclure l'imputabilité de l'aliment lors de la réaction anaphylactique ; un prick positif sera par contre seulement indicateur d'une sensibilisation, et il faudra avancer vers l'étape suivante du diagnostic.

➤ **Tests cutanés – Intradermoréactions (IDR)**

Les IDR sont les seconds tests à réaliser (Figure 24), en cas d'allergie à un médicament ou à un venin, en cas de prick tests négatif.



Figure 24 : Réalisation d'une intradermo-réaction (IDR).

Pour réaliser ce test, il est nécessaire d'injecter 0.03-0.05 ml d'allergène au niveau intradermique, pour obtenir une papule d'injection. Si après 20 minutes la papule obtenue excède de 3 mm la papule d'injection et s'associe à un prurit et un érythème, le test sera considéré comme positif.

En cas d'IDR négative à un médicament, il faudra avancer vers l'étape suivante du diagnostic. En cas d'IDR négative à un venin, le diagnostic sera exclu.

➤ **Tests de provocation**

Les tests de provocations ne sont en général réalisés que si au préalable, les tests cutanés se sont avérés négatifs en cas d'allergène médicamenteux, ou s'ils sont positifs en cas d'allergie alimentaire. Un seul centre en Europe (en Espagne) réalise des tests de provocation aux venins d'hyménoptères.

Il est indispensable de donner toutes les informations nécessaires au patient sur le déroulement et les risques de ces tests de provocation pour qu'il puisse signer un consentement éclairé avant de débiter le test.

En fonction de la molécule et de l'allergène en cause, ces tests se feront soit par voie orale (ce sera la majorité des cas pour les médicaments et la totalité des cas pour les aliments), soit par voie IV ou sous cutané.

Les tests de provocation consistent en donner des doses croissantes de l'allergène à des intervalles réguliers, jusqu'à une dose totale préétablie, et avec une période de surveillance à la fin du test. En cas d'apparition de signes objectifs ou de persistance de signes subjectifs pendant plus de 40 minutes, le test est considéré comme positif et le patient sera diagnostiqué comme allergique à l'allergène.

En cas de test positif en allergie médicamenteuse, le patient présentera, en général, la même réaction reportée dans son histoire clinique ; en cas de test positif à un aliment, la réaction est souvent imprévisible et parfois plus sévère que celle présentée auparavant par le patient. Compte tenu de ça, il est évident que, au cours des tests d'allergie aux aliments, il n'est pas rare de déclencher des réactions d'anaphylaxie, qui nécessitent un traitement adapté et rapidement administré.

1.6.5. Diagnostics différentiels

Comme on a pu le voir plus haut sur la partie sur les signes cliniques, dans une réaction anaphylactique, les signes cliniques peuvent être divers et variés et de nombreux organes peuvent être touchés. En raison de cette hétérogénéité des symptômes, il existe des diagnostics différentiels qu'il faut avoir en tête pour pouvoir réussir à les diagnostiquer (Figure 25).

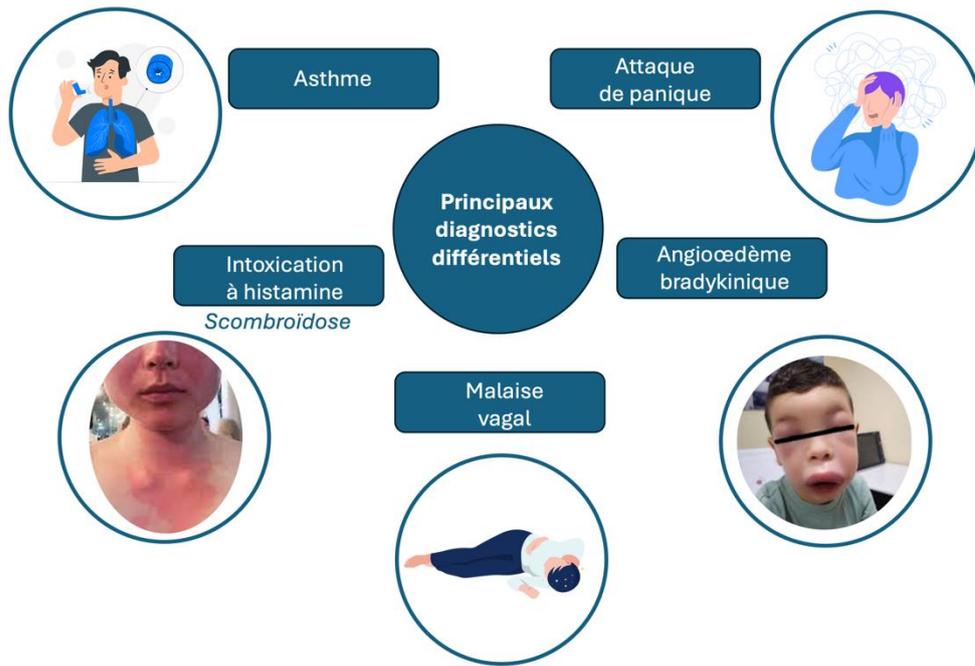


Figure 25 : Principaux diagnostics différentiel de l'anaphylaxie.

Parmi ces diagnostics différentiels, les principaux incluent :

- **Asthme** – au cours d'une exacerbation d'asthme, on peut retrouver les mêmes signes cliniques respiratoire que lors d'une réaction anaphylactique. Cependant, les autres atteintes que l'on peut retrouver dans une réaction anaphylactique (cardiovasculaire, cutanéomuqueuse, digestive...) ne seront pas présents lors d'une crise d'asthme, ce qui permettra de différencier les deux types de réaction (10) ;
- **Attaque de panique** – au cours d'une attaque de panique, on retrouve des symptômes que l'on peut retrouver dans une réaction anaphylactique (sensation de mort imminente, flush, tachycardie, troubles digestifs). Cependant, comme dans le cas d'une exacerbation d'asthme, il y a d'autres symptômes plus typiques de l'anaphylaxie (comme l'urticaire, l'angioœdème, ou même une hypotension) qui seront absents, ce qui sera utile à poser le bon diagnostic (10) ;
- **Angioœdème bradykinique** – il se caractérise par un œdème qui sera localisé, blanc, et qui disparaît entre 2 et 4 jours. Ce dernier peut se retrouver

à n'importe quel endroit au niveau de la peau et des muqueuses et il évoluera par crise. La différence entre cet œdème et un œdème d'origine allergique est que ce dernier ne sera pas calmé ni par les antihistaminiques, ni par l'adrénaline. Son diagnostic doit être rapide, car une crise peut engager le pronostic vital du patient s'il y a une atteinte des voies aériennes supérieures (35) ;

- **Malaise vagal** – en cas de malaise d'origine vagal, le sujet est pâle, en sueurs, présentant des nausées avant la survenue de la syncope, le pouls est lent ; le prurit, les signes cutanés et respiratoires sont absents ;
- **Autres** - les envenimations, les intoxications histaminiques, les intoxications alimentaires, les empoisonnements ; en effet, toutes ces situations peuvent avoir des similarités cliniques avec des réactions anaphylactiques.

Face à tous ces diagnostics différentiels dû à l'hétérogénéité symptomatique, il va falloir être vigilant lors de la pose du diagnostic pour ne pas passer à côté d'une autre situation nécessitant une prise en charge différente.

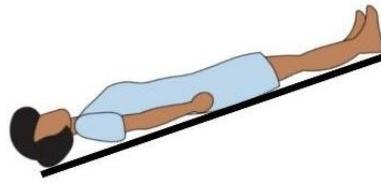
II. PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE L'ANAPHYLAXIE

2.1. Mesures générales

La prise en charge pharmacologique d'une réaction anaphylactique est symptomatique et doit être effectuée le plus rapidement possible étant donné que le pronostic vital peut être engagé. Il y a beaucoup de traitements qui peuvent être utilisés mais le traitement pharmacologique de référence sera l'administration d'adrénaline par voie IM le plus rapidement possible, sachant qu'il n'y a aucune CI absolue à l'utilisation d'adrénaline. A côté de l'adrénaline, le patient pourra recevoir dans un second temps principalement des antihistaminiques dans le seul but de réduire les symptômes.

Au-delà de la prise en charge pharmacologique, il y a des gestes à respecter. Dès les premiers symptômes, il est important de contacter les secours (pour le SAMU, ça sera le 15 et pour les pompiers le 18). En attendant l'arrivée des secours, il faut respecter les premiers gestes d'urgence :

- Faire une éviction rapide de l'allergène en cause si reconnu ;
- Enlever tout ce qui pourrait déranger le patient dans sa respiration (écharpe, cravate par exemple) ;
- Mettre le patient en position semi assise en cas de détresse respiratoire pour faciliter la respiration ou en position dit de Trendelenburg en cas de détresse cardio-vasculaire (Figure 26) ;
- Réaliser l'injection d'adrénaline, si disponible, même avant l'arrivée des secours, si le patient est connu pour être à risque d'anaphylaxie et porte un stylo sur lui.



Trendelenburg

Figure 26 : Position de Trendelenburg.

Une surveillance médicale reste indispensable après chaque épisode d'anaphylaxie et chaque injection d'adrénaline. Cette surveillance permet de vérifier la réponse au traitement et l'absence d'une réaction biphasique. Pendant cette période de surveillance, de nombreux paramètres vont être surveillés, comme la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire par exemple.

Après toute anaphylaxie, comme déjà bien mentionné, il est indispensable de déterminer quel allergène est à l'origine la réaction, pour éviter qu'une réaction postérieure se réalise. Un bilan allergologique devra également être réalisé à distance avec éventuellement la mise en place d'une trousse d'urgence (9). Une éducation thérapeutique du patient devra également être réalisée. Cette dernière comprend de nombreux éléments d'informations.

Nous allons maintenant aborder les différentes thérapeutiques que l'on peut utiliser dans une réaction anaphylactique, à savoir :

- L'adrénaline
- Les antihistaminiques
- Les corticoïdes
- Le remplissage vasculaire
- Le salbutamol

- L'oxygène
- Les autres agonistes adrénergiques
- Les autres traitements (vasopressine, terlipressine, glucagon, inhibiteurs du PAF, agoniste de l'angiotensine II)
- Les autres mesures à prendre en aigu et pour le suivi.

Tous les traitements pharmacologiques pourront être utilisés en fonction de la situation dans laquelle se trouve le patient.

2.2. L'adrénaline : traitement de première ligne

2.2.1. Indications

L'adrénaline est le traitement de première ligne lors d'une anaphylaxie. Son administration doit être réalisée dès le diagnostic par le médecin ou par le patient lui-même. Ce médicament va s'opposer aux effets des différents médiateurs qui sont libérés par les différentes cellules lors d'un épisode anaphylactique. Par ailleurs, l'adrénaline va aussi diminuer la libération de ces différents médiateurs.

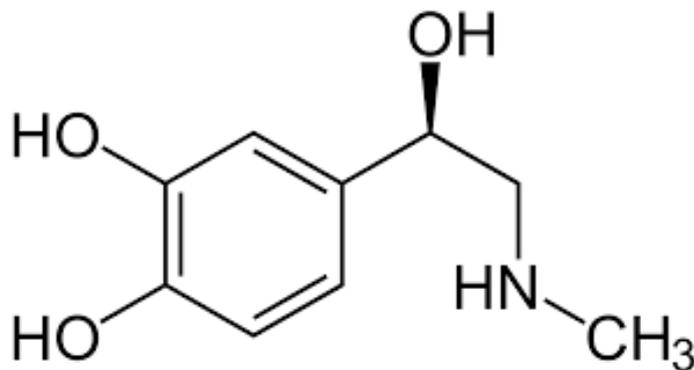


Figure 27 : Structure chimique de l'adrénaline.

Parmi les différentes indications de l'adrénaline, on :

- Arrêt cardiovasculaire
- État de choc, de n'importe quelle origine
- Anaphylaxie et choc anaphylactique (36).

2.2.2. Mécanisme d'action

L'adrénaline est un sympathomimétique à action directe. Son mécanisme d'action passe par une action agoniste sur les récepteurs α et β adrénergique.

Tableau 5 : Les différents effets de l'adrénaline en fonction du récepteur touché

$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Vasoconstriction	Diminution de la libération d'insuline	Chronotrope +	Bronchodilatation
Augmentation de la tension artérielle	Diminution de la libération de noradrénaline	Inotrope +	Diminution de la libération de médiateurs
Diminution de l'œdème		Dromotrope +	Vasodilatation
		Bathmotrope +	

2.2.3. Posologie en fonction du grade et voie d'administration

C'est la voie IM (intramusculaire) qui est la voie recommandée pour l'administration d'adrénaline, car c'est la voie la mieux tolérée, la plus efficace et celle qui est la plus simple d'utilisation. C'est une voie qui permet également une absorption qui est rapide. La posologie qui est recommandée est de 0.01mg/kg d'adrénaline, avec un maximum de 0.5 mg chez l'adulte et un maximum de 0.3 mg chez l'enfant. Si les symptômes ne s'améliorent pas après une dose, il est possible de réitérer une dose 5 à 15 minutes après celle-ci.

La voie SC doit être proscrite (22).

Dans des contextes de réanimation, en cas d'injection par du personnel entraîné et de surveillance cardiaque continue, la voie IV peut être envisagée (10). Les conditions nécessaires pour réaliser une injection intraveineuse d'adrénaline incluent :

- Présence d'une équipe médicale entraînée
- Surveillance continue de la saturation en oxygène
- Surveillance continue de la fréquence cardiaque
- Présence d'un défibrillateur à proximité (10).

La posologie de l'adrénaline par voie intraveineuse sera différente en fonction du grade de sévérité de la réaction. La première chose à faire est donc d'évaluer le grade.

Tableau 6 : Grades d'anaphylaxie, selon la classification internationale des maladies de l'OMS (CIM-11).

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Signes cutanéomuqueux Généralisés	Atteinte multiviscérale modérée	Atteinte multiviscérale sévère	Arrêt circulatoire et/ ou respiratoire

Une fois ce grade définit, il faudra ensuite définir la posologie, sachant que ça se fera par titration, toutes les 1 à 2 minutes.

Tableau 7 : Les posologies d'adrénaline IV en fonction du grade de la réaction

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Pas d'adrénaline	Bolus de 10 à 20 ug	Bolus de 100 à 200 ug	Traitement d'un arrêt circulatoire

L'administration d'adrénaline par voie IV doit être suivie d'une perfusion continue.

Il existe aussi une voie alternative, la voie par aérosol, qui peut être utilisée quand il y a une atteinte des voies aériennes supérieures, notamment laryngées, en complément de la voie IM.

2.2.4. Effets indésirables

L'administration IM d'adrénaline peut entraîner des effets secondaires, qui sont :

- Palpitations, pâleur, sueur, tremblements, étourdissement
- Nausée, vomissement
- Maux de tête
- Faiblesse
- Anxiété, nervosité
- Refroidissement des extrémités
- Plus rarement, on peut retrouver : hallucinations, malaise, hyperglycémie, hypokaliémie (38).

2.2.5. Contre-indications

En cas d'anaphylaxie, il n'y a aucune contre-indication absolue à l'utilisation d'adrénaline chez les patients ; même en cas de tachycardie, l'adrénaline n'est pas contre indiquée (10). L'âge n'est pas une contre-indication et la maladie coronaire ne l'est pas non plus.

2.2.6. Conseils d'utilisation et éducation thérapeutique

- Il faut tout d'abord insister sur l'importance de l'administration sans délai d'adrénaline en IM lorsque le patient présente une anaphylaxie.
- L'éducation sur comment reconnaître une anaphylaxie est donc primordiale.
- Pour la voie IM, c'est un médicament qui se présente sous la forme de stylo auto-injecteur (Figure 28) que l'on va injecter au niveau de la face externe de la cuisse et l'on va maintenir la pression pendant 10 secondes avant de relâcher. C'est un dispositif à usage unique. Le patient devra donc le jeter immédiatement après son utilisation et éventuellement en prendre un autre s'il y a une nécessité d'une autre injection. Les boîtes commercialisées en

France contiennent 2 stylos d'adrénaline. Il faut bien expliquer au patient qu'en cas de non-amélioration de la symptomatologie, il faut réitérer l'acte 5 à 10 minutes après la première injection. L'injection peut être réalisée directement au travers des vêtements.

- Après injection du produit, le patient devra appeler le 15 pour surveillance hospitalière.

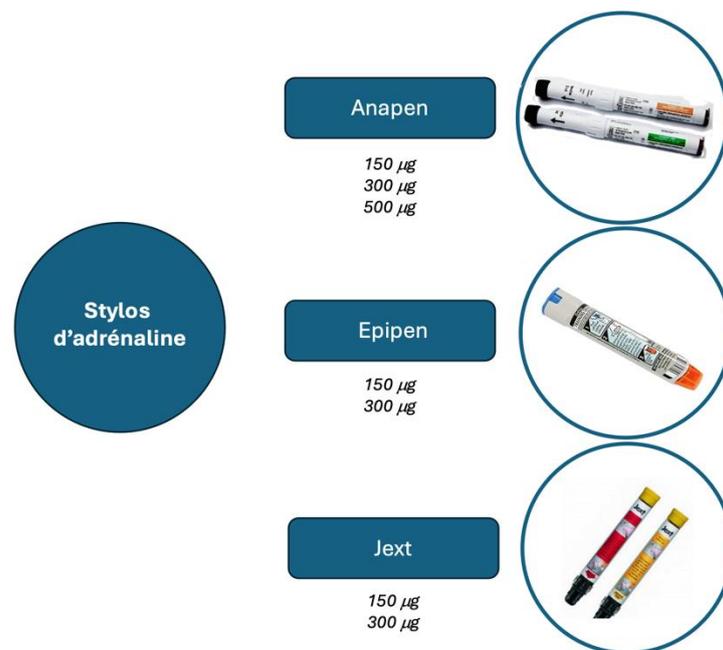


Figure 28 : Stylos d'adrénaline disponibles aujourd'hui en France

2.3. Traitements adjuvants

2.3.1. Antihistaminiques

Les antihistaminiques ne constituent pas un traitement d'urgence. Ils n'ont en effet pas d'effets sur le pronostic vital du patient et donc constituent un traitement de seconde ligne. La prise d'antihistaminique permet cependant de réduire le risque de récurrence et d'urticaire (22).

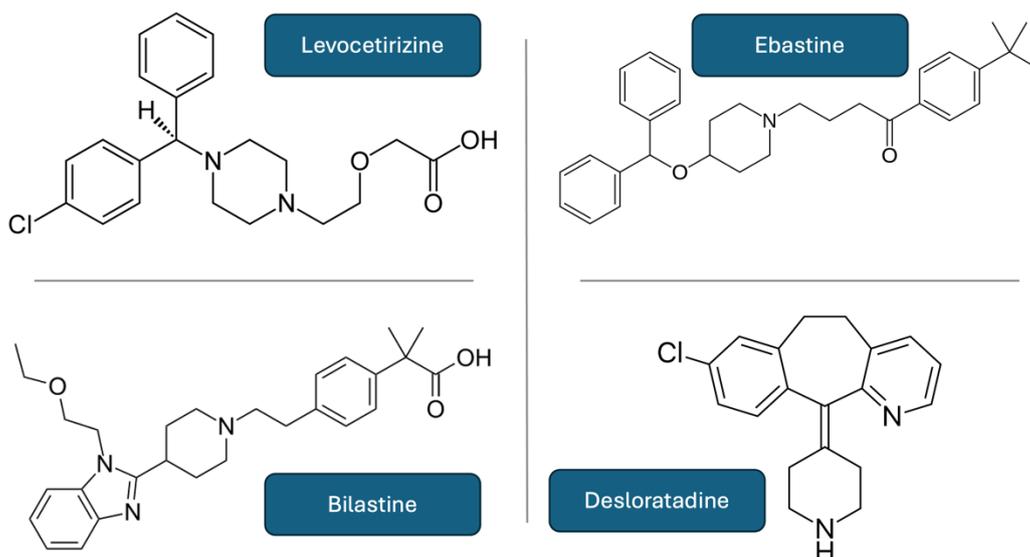


Figure 29 : Structure chimique des plus communs antihistaminiques.

Ce sont des médicaments pour lesquels aucune preuve de leur utilisation n'a été mise en évidence en cas d'anaphylaxie (39). Cependant, du fait de leur utilisation dans de nombreuses pathologies allergiques, leur utilisation en seconde ligne dans ce type de réaction semble justifiée.

Les antihistaminiques seront efficaces contre les symptômes cutanéomuqueux (tel que le prurit et l'urticaire par exemple) mais n'auront pas d'effet au niveau cardiovasculaire, respiratoire et digestifs (qui sont ceux qui peuvent engager le pronostic vital et qui sont à l'origine de la sévérité des réactions anaphylactiques) (40).

En ce qui concerne les molécules utilisées, les antihistaminiques de seconde génération ont moins d'effets secondaires de type somnolence que ceux de première génération. De ce fait, ils seront privilégiés par rapport à ceux de première génération.

Tableau 8 : Les principaux antihistaminiques de première et deuxième génération

Antihistaminique de 1 ^{ère} génération	Antihistaminique de 2 ^{ème} génération
Prométhazine	Cétirizine
Dexchlorphéniramine	Loratadine
Cyproheptadine	Desloratadine

➤ *Indications*

Parmi les différentes indications des antihistaminiques, on retrouve les suivantes :

- Rhinite allergique
- Conjonctivite allergique
- Dermatite de contact
- Urticaire et/ou œdème
- Prurit
- Réactions anaphylactiques comme adjuvant
- Nausée et vomissement (pour ceux de première génération)
- Sédatation (pour ceux de première génération)

➤ *Mécanisme d'action*

Les antihistaminiques utilisés pour lutter contre les allergies vont bloquer l'activité des récepteurs H₁. De ce fait, l'histamine, qui est censée se lier à ces récepteurs, ne pourra plus s'y lier, ce qui va entraîner une réduction voire une disparition des symptômes allergiques (42).

➤ **Posologie**

Concernant la posologie des antihistaminiques, elle dépendra de l'âge de notre patient, mais pour un adulte, la posologie recommandée en cas de symptômes d'allergie est d'un comprimé par prise, une fois par jour. En cas d'urticaire spontanée, les recommandations conseillent d'utiliser jusqu'à 4 doses d'antihistaminiques par jour. Les études de pharmacovigilance ont montré une sécurité de ces molécules (de deuxième génération) jusqu'à 10 fois la dose normale.

Pour toutes ces raisons, en cas d'urgence, la posologie peut être augmentée, jusqu'à 2 à 4 comprimés.

➤ **Effets indésirables**

Les principaux effets indésirables (EI) des antihistaminiques sont liés surtout à des phénomènes de somnolence et à leur interaction avec des autres médicaments, et avec une possible interaction avec le rythme cardiaque du patient (rallongement du QT). Dans le Tableau 9, un exemple d'EI de trois molécules communément prescrites.

Tableau 9 : Les EI les plus fréquents des principaux antihistaminiques utilisés

Cétirizine	Loratadine	Desloratadine
Somnolence Fatigue Nausée Maux de tête Sécheresse de la bouche Vertiges (43)	Somnolence Maux de tête Augmentation de l'appétit Insomnie (44)	Maux de tête Bouche sèche Fatigue (45)

➤ **Contre-indications absolues**

Dans le Tableau 10, les principales contre-indications absolues à certains antihistaminiques.

Tableau 10 : Les CI absolues des principaux antihistaminiques utilisés

Cétirizine	Loratadine	Desloratadine
IR grave Hypersensibilité à l'un des composants Hypersensibilité aux antihistaminiques H1 (46)	Hypersensibilité à l'un des composants (47)	Hypersensibilité à l'un des composants Hypersensibilité aux antihistaminiques H1 (48)

➤ **Conseils d'utilisation et éducation thérapeutique**

- Si des tests cutanés d'allergie sont à réaliser chez le patient, il faut arrêter la prise d'antihistaminiques pendant plusieurs jours car ce type de médicament peut négativement fausser les résultats.
- Ces médicaments entraînent une baisse de la vigilance ; il est donc indiqué de faire attention avant de conduire ou d'utiliser une machine dangereuse.
- Du fait de la baisse de la vigilance et de la somnolence provoqué par les antihistaminiques, il est conseillé de prendre ce médicament le soir.

2.3.2. Corticoïdes

Les corticoïdes ne constituent pas un traitement de l'urgence et ne doivent en aucun cas remplacer la prise d'adrénaline. En effet, ce sont des médicaments qui ont un délai d'action qui

est assez long. De ce fait, ce ne sont pas des traitements de première ligne (22). Ils ne doivent d'ailleurs pas figurer dans la trousse d'urgence du patient à moins ce que ce dernier soit asthmatique.

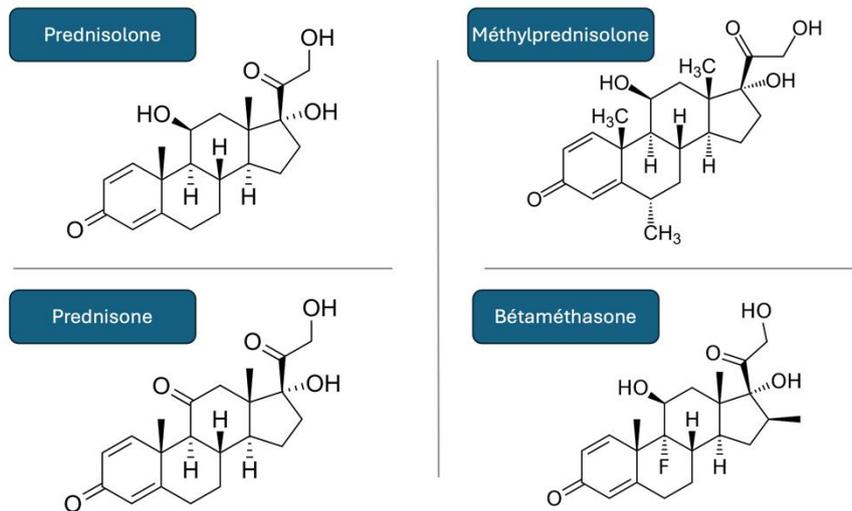


Figure 30 : Structure chimique des plus communs corticoïdes systémiques.

➤ *Indications*

Les corticoïdes sont des AIS (anti-inflammatoires stéroïdiens) qui possèdent des propriétés anti inflammatoires, anti allergique et immunosuppressives. Ils peuvent être utilisés dans de nombreuses pathologies, comme indiqué dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Les différentes indications des corticoïdes (49).

Pathologies	Indications
Allergique	Urticaire Rhinite allergique Œdème de Quincke Choc anaphylactique
Rhumatologiques	Polyarthrite rhumatoïde Sclérose en plaque Arthrose Maladie de Horton Rhumatisme articulaire aigu
Dermatologiques	Psoriasis Eczéma
Inflammatoire	Otite séreuse Laryngite aiguë Œdème cérébral Uvéite
Pneumologique	Asthme Fibrose pulmonaire interstitielle Sarcoïdose
Gastro entérologie	Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique Hépatite chronique
Transplantation d'organes	Traitement curatif du rejet de greffe Traitement prophylactique du rejet de greffe

➤ **Mécanisme d'action**

Ce sont des médicaments qui vont moduler l'expression génique d'un certains nombres de protéines qui sont impliqués dans les phénomènes inflammatoires. Cette modulation implique un récepteur nucléaire qui fait partie des récepteurs aux stéroïdes. Les récepteurs aux corticoïdes ont 3 domaines fonctionnels :

- Un domaine d'activation du gène
- Un domaine de liaison à l'ADN
- Un domaine de liaison au ligand.

Dans le cytosol, ce récepteur est présent sous forme inactif et il est lié à un complexe protéique. Lorsque le corticoïde va se lier au récepteur, il va y avoir une dissociation de ce complexe protéique. Par la suite, l'ensemble ligand-récepteur va migrer dans le noyau (Figure 31).

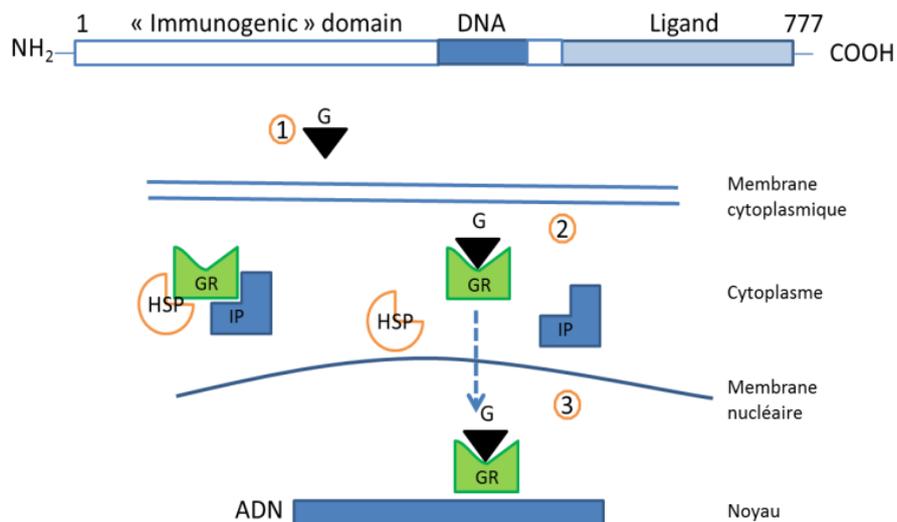
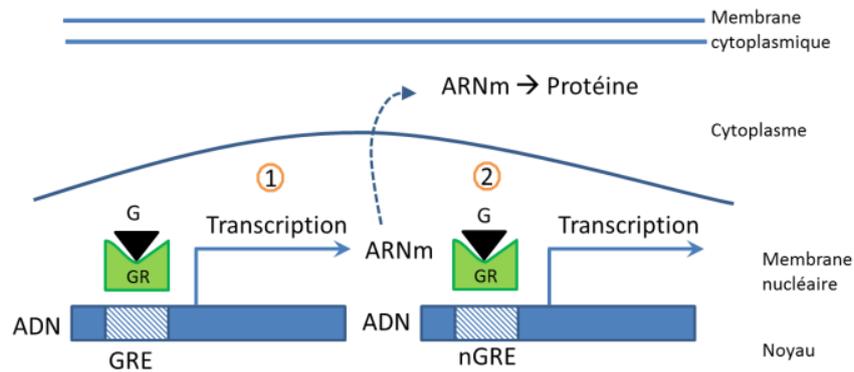


Figure 31 : Schéma du récepteur aux corticoïdes et son trajet jusqu'au noyau

Les corticoïdes vont réguler l'expression des gènes cibles en passant par trois mécanismes distincts :

- Action transcriptionnelle directe (Figure 32) : le récepteur va se lier à une séquence d'ADN appelée GRE, ce qui va entraîner une activation de la transcription. Cela va avoir pour conséquence une augmentation de la production de protéines antiinflammatoires. Il peut aussi y avoir une inhibition de la transcription de certains gènes via un site de liaison appelé nGRE.



Action transcriptionnelle directe : effet positif ou négatif

Figure 32 : Schéma expliquant l'action transcriptionnelle directe.

- Action transcriptionnelle indirecte – avec une interaction entre le récepteur et des facteurs de transcription, qui conduit à une inhibition des différents facteurs de transcription et donc une répression des gènes cibles. C'est le mécanisme principal de l'effet des corticoïdes.
- Action sur la structure chromosomique – avec une modification de la structure de la chromatine, qui va entraîner une réduction d'accès aux facteurs de transcription à leurs sites de fixation et donc une inhibition de l'expression des gènes concernés.

Les corticoïdes possèdent aussi des effets rapides qui s'explique par un effet non génomique (50).

➤ *Posologie*

La posologie et la durée du traitement par corticoïdes dépendra de la pathologie à traiter. Dans le cas d'une anaphylaxie, actuellement, il n'y a aucune indication à les utiliser, selon les recommandations les plus récentes. Malgré ça, ils sont encore souvent et malheureusement prescrits dans la trousse d'urgence, et pour cette raison nous avons gardé leur description dans ce chapitre.

➤ *Effets indésirables*

Les corticoïdes sont des molécules qui possèdent de nombreux EI, les plus fréquents sont mentionnés dans le Tableau 12. Les effets sur le long terme sont considérés comme possibles à partir de la consommation de 1 gramme d'équivalent de prednisolone au cours de la vie.

Tableau 12 : Les EI entraînés par les corticoïdes (49).

Cibles	EI associé
Métaboliques	Rétention hydrosodée -> œdème Hyperglycémie Hypokaliémie Hausse du catabolisme protéique
Cardiovasculaires	HTA Thrombose
Endocriniens	Syndrome de Cushing Frein de l'activité des glandes surrénales
Digestifs	Ulcère gastroduodéal Gastralgie
Neurologique	Insomnie Agitation Euphorie Obnubilation
Ophthalmologique Cutanée	Cataracte Glaucome Acné Erythrose du visage Purpura Hématomes Vergetures
Squelette	Ostéoporose Ostéonécrose épiphysaire
Muscles	Atrophie musculaire
Risque infectieux accrue	Tuberculose Mycose
Immunodépression	

➤ ***Contre-indications***

Les contre indications des corticoïdes sont les suivantes :

- Infections évolutives non contrôlés
- Psychoses non contrôlées par un traitement
- Vaccination récente par un vaccin vivant
- Diabète décompensé
- HTA sévère.

Cependant, lorsque la corticothérapie est indispensable chez un patient ayant un diabète ou une HTA, cette dernière sera possible même si le traitement peut entraîner un déséquilibre de ces 2 pathologies (51,53).

➤ ***Conseils d'utilisation et éducation thérapeutique***

L'arrêt de la prise de corticoïdes (lorsque cette prise dure plus de 10 jours) ne doit pas se faire de manière brutale. Il faut établir avec le médecin un plan d'arrêt progressif.

- Éviter l'automédication
- Pratiquer une activité physique régulière
- Lors que prise de corticoïdes est réalisée par voie orale sous forme de comprimés orodispersibles ou de gouttes, penser à se rincer la bouche pour éviter le développement de candidose buccale par exemple
- Si une fièvre apparait pendant la prise du traitement, prévenir le médecin. En effet, les corticoïdes ont un effet immunosuppresseur, le corps est donc plus faible et plus sensible aux infections
- Mettre en place des mesures hygiéno-diététique : diminuer la consommation de sel, augmenter sa consommation en potassium, faire un régime riche en protéine et en calcium et pauvre en glucides.

- Risque de test antidopage positif, en cas de sport en compétition ; les corticoïdes systémiques, si pris de façon chronique, doivent être déclarés à l'AFLD (Agence Française de Lutte contre le Dopage) (52,53).

2.3.3. Remplissage vasculaire

L'injection par voie IM d'adrénaline est le traitement de première intention et doit être réalisée le plus tôt possible à la suite du diagnostic d'une réaction anaphylactique.

Cependant, après la première injection d'adrénaline, s'il y a une instabilité hémodynamique, un remplissage vasculaire par cristalloïde devra être réalisé à la dose de 20 ml/kg.

Cette expansion volémique doit se faire rapidement. En effet, 5 à 10 ml/kg doivent être perfusés dans les 5 premières minutes.

Cette opération pourra être répétée en fonction de la réponse hémodynamique. Ce remplissage doit se faire rapidement puisqu'il peut y avoir une hypovolémie qui va apparaître dans les 10 premières minutes.

Il faudra faire attention aux patients qui sont insuffisant cardiaques : ce sont des patients qui nécessiteront une attention particulière du fait de leur profil (10).

Pour ce remplissage vasculaire, les colloïdes pourront éventuellement remplacer les cristalloïdes. L'avantage des cristalloïdes pour le remplissage vasculaire est qu'ils ont un faible pouvoir allergisant et qu'ils ont un coût peu élevé.

Tableau 13 : Solutés de perfusion

Cristalloïdes	
Propriétés	Produits disponibles
Isotoniques	Sérum physiologique 0,9 % Glucosé 5 % Ringer lactate Bicarbonate de sodium 1.4 %
Hypertoniques	Sérum salé 7,5 % Glucosé 10 , 15, 20, et 30 % Bicarbonate de sodium 4,2 et 8,4 % Mannitol 10, 20, et 25 %
Hypotoniques	Glucosé 2,5 %
Colloïdes	
Propriétés	Produits disponibles
Gélatines	Gélofusine Plasmion
Hydroxyéthylamidon (HEA)	Voluven Heafusine 6 et 10 % Hestéril
HEA + chlorure de sodium	HyperHès
Dérivés du sang	Albumine

2.3.4. Salbutamol

Dans le cas où la réaction anaphylactique est accompagnée d'un bronchospasme, qui correspond à une contraction des bronches, il pourra être indiqué, en complément de l'administration d'adrénaline par voie IM, d'administrer un traitement par agoniste B₂ adrénergique d'action rapide tel que le salbutamol (54). Cette administration de B₂ adrénergique devra faire suite à l'injection d'adrénaline.

Le salbutamol est un agoniste B₂ adrénergique. Il va en effet exercer une action stimulante au niveau des récepteurs B₂ présent au niveau des muscles lisses bronchiques, ce qui va assurer une bronchodilatation rapide et significative (55).

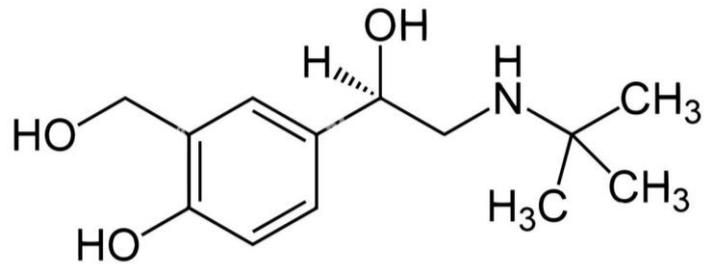


Figure 33 : Structure chimique du salbutamol.

Initialement, le salbutamol devra être utilisé par voie inhalée, mais lorsqu'une résistance apparaît ou que la réaction est initialement sévère, il est possible d'utiliser la voie IV. On utilisera également cette voie en cas d'échec de la voie inhalée.

Pour assurer une bonne optimisation de ce traitement, il faut bien expliquer au patient comment utiliser correctement le dispositif (spray doseur) :

- C'est un dispositif qui nécessite une bonne coordination main-bouche
- Il faut d'abord faire une grande expiration pour bien vider ses poumons
- Ensuite, on apporte le dispositif à la bouche
- Au moment où on appuie, on inspire en même temps
- On maintient quelques secondes notre respiration
- Si besoin, il sera possible de refaire quelques minutes après la même démarche.

2.3.5. Oxygène

Lorsqu'une réaction anaphylactique s'accompagne d'un choc, d'une hypotension, d'une dyspnée ou d'une désaturation en oxygène, il faudra débiter très rapidement une oxygénothérapie à haut débit, c'est-à-dire avec un débit qui sera supérieur à 6 litres par minutes.

Une libération des voies aériennes devra également être réalisée (10). L'administration d'Oxygène sera à adapter selon la Saturation d'O₂ du patient.

2.3.6. Autres agonistes adrénergiques

Les agents sympathomimétiques sont utiles pour leur côté vasoconstricteur. Ce sont des médicaments qui seront administrés aux patients qui sont en état de choc, dans le cas de chocs hypovolémiques ou dans des hypotensions.

Ces substances, les **catécholamines**, peuvent être d'origine naturelle comme l'**adrénaline**, la **noradrénaline** et la **dopamine**, ou d'origine synthétique, la **dobutamine**, la **dopexamine** et l'**isoprotérénol**.

A côté de ces catécholamines d'origine naturelle et synthétique, on retrouve des substances qui n'ont pas la structure des catécholamines mais qui vont agir au niveau des mêmes récepteurs et qui auront les mêmes actions pharmacologiques que les catécholamines à savoir la **phényléphrine** et l'**éphédrine**.

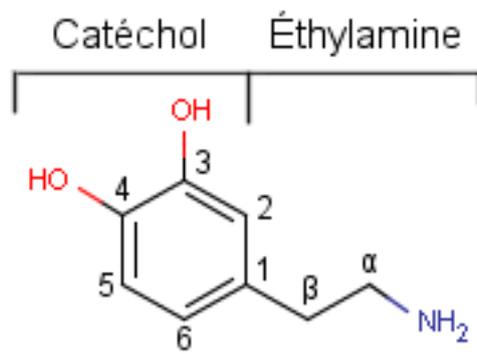


Figure 34 : Structure chimique des catécholamines.

2.4. Autres traitements

A côté de ces options thérapeutiques, il existe d'autres traitements pour la prise en charge d'une anaphylaxie. Ils sont certes moins utilisés, mais ont tout leur intérêt, surtout lorsqu'ils sont bien utilisés, aux bons moments, et en association avec d'autres traitements qui permettront une synergie d'action et une optimisation de la réussite thérapeutique.

2.4.1. Vasopressine

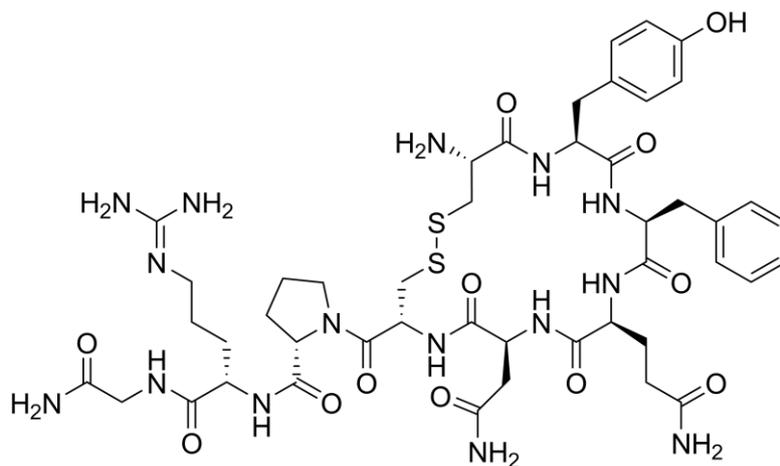


Figure 35 : Structure chimique de la vasopressine

La vasopressine, qui est connue comme étant l'hormone antidiurétique ou ADH est une hormone qui aide à réguler la quantité d'eau qui est présente dans l'organisme. Bien que cette fonction de réguler la quantité d'eau et en règle générale de réguler la fonction rénale soit sa fonction principale, elle exerce également une action au niveau cardiovasculaire, en exerçant une vasoconstriction, d'où son intérêt dans la prise en charge d'une réaction anaphylactique, ou elle pourrait faire partie des traitements de choix (56).

Son mécanisme d'action passe par sa liaison au récepteur V_1 , ce qui va permettre une vasoconstriction. C'est une hormone qui va également agir au niveau cérébral, où elle va y entraîner une vasodilatation.

Son intérêt dans le traitement du choc anaphylactique passe donc par son effet vasoconstricteur grâce à sa liaison aux récepteurs V_1 , ce qui va permettre la restauration d'une tension artérielle normale.

Mais, outre cet intérêt, ce traitement a également un deuxième effet puisqu'il va permettre de diminuer la concentration de l'Oxyde nitrique (NO) en passant par la GMPC, qui, comme on a pu le voir plus haut, fait parties des médiateurs qui sont impliqués dans ce type de réaction. Ce n'est d'ailleurs pas le seul traitement utilisé qui agira en utilisant cette voie, puisque le bleu de méthylène, peut agir lui aussi en diminuant la concentration de NO.

Actuellement, la vasopressine n'est pas commercialisée en France.

2.4.2. Terlipressine

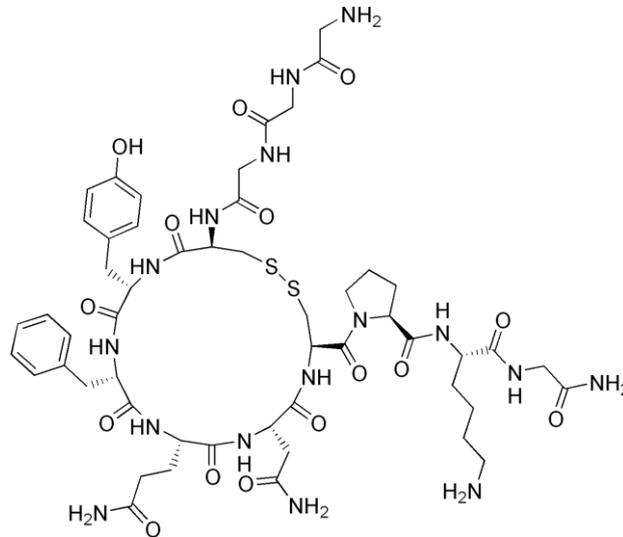


Figure 36 : Structure chimique de la terlipressine.

Dans le cas d'une réaction anaphylactique, il sera utilisé lors d'une hypotension résistante à la prise d'adrénaline, chez des patients qui sont sous bêtabloquants.

La dose sera alors de 1 à 5 mg par voie IV toutes les 5 minutes, suivi d'une perfusion en continu (à la dose de 5 à 15ug/min) (22).

Parmi les EI que l'on peut retrouver à la suite de la prise de glucagon, il y a :

- Hypoglycémie (peu fréquent)
- Nausée (fréquent), vomissement (peu fréquent)
- Tachycardie, HTA, Hypersensibilité, Coma hypoglycémique, Douleur abdominale, qui sont eux, des EI très rare (59).



Figure 38 : Glucagon en seringue préremplie pour le traitement d'urgence.

2.4.4. Inhibiteurs du PAF

Le PAF est un médiateur phospholipidique qui est impliqué dans les réactions anaphylactiques. Des études ont d'ailleurs montré que plus la concentration de PAF était importante, plus la réaction anaphylactique était grave.

Les inhibiteurs de PAF ont donc tout leur intérêt dans le traitement d'une réaction anaphylactique. Ils vont empêcher la liaison de ce médiateur à son récepteur et de ce fait, ils

vont diminuer la gravité de la réaction anaphylactique. Des études ont d'ailleurs montré que l'utilisation d'inhibiteur de la PAF diminuait le taux de mortalité de ce type de réaction.

C'est donc une piste intéressante qu'il est important d'utiliser car elle peut avoir tout son intérêt, même si actuellement, il n'existe pas sur le marché des médicaments qui soient de véritable antagoniste du PAF (60).

2.4.5. Agoniste de l'angiotensine II

L'angiotensine est une hormone naturelle qui fait partie du SRAA.

Au niveau pharmacologique, l'angiotensine II va entraîner une vasoconstriction, mais va également entraîner une augmentation de la libération d'aldostérone. Cela aura pour conséquence une augmentation de la tension artérielle.

Une étude a d'ailleurs montré que l'on atteignait la tension artérielle moyenne cible en environ 5 minutes en utilisant un analogue synthétique de l'angiotensine II.

Étant donné que lors d'une réaction anaphylactique avec choc, le patient présente une vasodilatation, les agonistes de cette hormone trouvent tout leur intérêt étant donné qu'ils vont entraîner une augmentation de la tension ainsi qu'une vasoconstriction.

Cependant, l'utilisation de ces produits n'est pas sans risque. En effet, des EI ont été rapportés, notamment :

- Les évènements thromboemboliques, qui sont les principales problématiques
- Les thrombocytopénies
- Les tachycardies
- Les infections fongiques
- Les délires
- Les acidoses.

2.5. Cas particuliers

2.5.1. Patient traité par bêtabloquants

Les bêtabloquants sont des médicaments qui vont bloquer les récepteurs bêta-adrénergiques et qui vont par conséquent diminuer le travail du cœur. Ils ont un effet inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope négatif.

Ce sont des traitements qui sont beaucoup utilisés puisqu'ils peuvent être utilisés dans de nombreuses pathologies, notamment :

- IC
- Tachycardie
- IDM
- HTA
- Troubles du rythme cardiaque
- Prévention de la crise d'angor (61).

Étant donné leur utilisation fréquente, il est intéressant de savoir comment adapter le traitement d'une réaction anaphylactique chez un patient qui est sous Bêta bloquant :

Il existe des situations où l'administration d'adrénaline est inefficace. Cet échec d'administration d'adrénaline a des nombreuses étiologies, et, parmi celles-ci, on retrouve la prise de bêtabloquant. En effet, la prise de bêtabloquant est un facteur de risque qui peut expliquer la résistance du patient à l'adrénaline.

C'est pourquoi les patients sous traitement bêtabloquant bénéficient d'une augmentation précoce des doses d'adrénaline. Et, si malgré cette augmentation précoce des doses, il n'y a pas d'amélioration, comme on a pu le voir sur la partie sur le glucagon, le glucagon sera préconisé grâce à son effet chronotrope et inotrope, par voie IV à la dose de 1 à 2 mg toute les 5 minutes suivi d'une perfusion en continu (10).

2.5.2. Femme enceinte

La grossesse est une étape importante dans la vie d'une femme et la survenue d'une réaction anaphylactique pendant cette période est un défi important pour l'équipe soignante puisque c'est une période de vulnérabilité pour la mère dans laquelle le pronostic vital de la mère et du fœtus peut être engagés.

L'épidémiologie est cependant mal connue à ce jour.

Concernant les signes cliniques, ils sont globalement les mêmes que dans la population générale, ils ne diffèrent pratiquement pas.

La prise en charge d'une réaction anaphylactique chez une femme enceinte a donc certaines spécificités, qui devront être connus par l'équipe. Elle doit être rapide et multidisciplinaire (c'est-à-dire qu'elle doit être réalisée par des professionnels de santé de spécialités différentes et que tous doivent travailler en collaboration).

Lorsque l'on est dans le cas de réactions qui sont sévères, la femme sera à mettre en décubitus latéral gauche et, en cas de non-efficacité des mesures pharmacologiques, une extraction fœtale devra être réalisée en urgence.

Concernant le traitement médicamenteux, il est globalement le même que lorsque l'on est chez un patient hors grossesse. En effet, il sera constitué en majorité d'administration d'adrénaline, d'un remplissage vasculaire et d'une oxygénothérapie.

Il faudra suivre également l'activité cardiaque du fœtus de manière régulière pour pouvoir mettre en place la meilleure conduite thérapeutique possible.

A la suite de la réaction, il sera nécessaire de rediriger notre patiente chez un allergologue pour réaliser des tests et identifier clairement la substance responsable de la réaction, sachant que le bilan biologique reposera majoritairement sur le dosage de la tryptase, puisque le dosage de l'histamine est inutile chez la femme enceinte pour la raison qu'on a énuméré dans la partie sur le dosage biologique (62).

2.5.3. Anaphylaxie réfractaire

Dans certains cas, même si un traitement adapté et rapide a été mis en place, l'anaphylaxie se poursuit, les symptômes s'aggravent et on se retrouve dans une situation où l'évolution est défavorable. C'est ce qu'on appelle une **anaphylaxie réfractaire**.

Bien que cette issue touche une faible proportion de patients, il faut quand même savoir comment réagir puisque les solutions thérapeutiques sont assez limitées.

Dans ce cas-là, le traitement utilisé sera la noradrénaline à la dose de 0.1 mcg/kg/min.

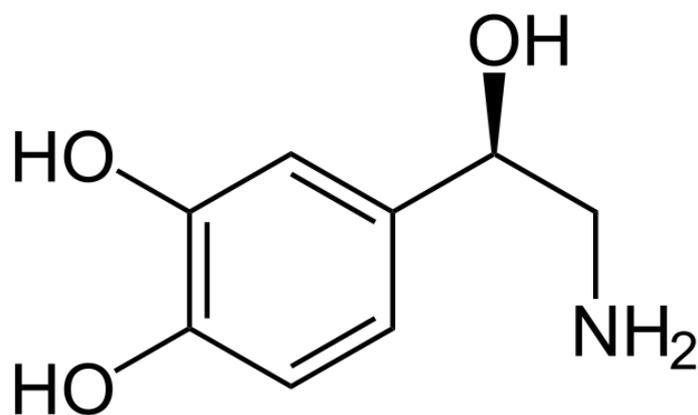


Figure 39 : Structure chimique de la noradrénaline.

2.6. Autres mesures et suivi

Comme on a pu le voir, le choc anaphylactique est une urgence vitale. Le diagnostic doit être posé le plus rapidement possible et la prise en charge doit être initiée dans les plus brefs délais.

Cependant, malgré une prise en charge médicamenteuse rapide par adrénaline qui est le traitement de première intention, cette réaction n'est pas anodine et une surveillance post crise ainsi que des conseils au patient, l'élaboration d'une trousse d'urgence et une consultation allergologique à distance doivent être programmées et réalisées pour essayer d'éviter une éventuelle réaction future ou pour apprendre à faire face à un éventuel accident.

2.6.1. Durée et lieu de surveillance

Après une réaction anaphylactique, une surveillance en milieu hospitalier est indispensable afin de surveiller la bonne évolution clinique du patient et être prêt en cas d'apparition d'une réaction biphasique. La durée de cette surveillance varie entre 6 et 12 heures, avec un minimum de 6 heures après la crise sauf si la réaction initiale est une réaction assez importante, dans ce cas, cette durée sera plus longue. En effet, dans certains cas, une hospitalisation d'au moins 24 heures peuvent être proposée (22). Cette durée peut être également plus longue chez des patients ayant des antécédents de réaction anaphylactique, car ce sont en général des patients à risque.

A noter que, si pendant cette période de surveillance, une anomalie se déclare, la durée de la surveillance sera prolongée davantage ; idem si un évènement grave apparaît durant la période de surveillance initiale (10).

Pendant cette période de surveillance, il y aura une surveillance continue de différents paramètres :

- La fréquence cardiaque
- La fréquence respiratoire
- La SpO₂
- Une mesure de la tension artérielle toutes les 1 à 5 minutes

A côté de ça, l'apparition de nouveaux signes cliniques (cutanéomuqueux ou digestifs) ainsi que la récurrence de certains d'entre eux sera contrôlée (10).

Comme dit précédemment, cette période de surveillance sera réalisée en milieu hospitalier.

Mais, en fonction de la gravité de la réaction initiale, la surveillance pourra être réalisée :

- SAUV, aussi appelé salle de déchocage
- UHCD
- Pédiatrie
- USC, (Unité de surveillance continue)
- Réanimation.

2.6.2. Trousse d'urgence

A la suite d'une anaphylaxie, une trousse d'urgence devra être constituée pour permettre au patient d'être le mieux équipé et de réagir de la meilleure des manières si une réaction a lieu postérieurement.

Dans cette trousse d'urgence, que le patient devra tout le temps avoir sur lui, on retrouve :

- Deux stylos auto-injecteurs d'adrénaline
- Des antihistaminiques H₁
- La place du bêta2-agoniste reste débattue, l'adrénaline ayant déjà cette propriété. En tout cas, il sera possible d'en discuter au cas par cas.
- Un plan d'action écrit pour bien expliquer l'indication et les modalités d'utilisation de chaque médicament, par rapport aux possibles symptômes présentés
- Les corticoïdes ne se retrouveront pas dans la trousse d'urgence pour le traitement d'une allergie/anaphylaxie.

On voit donc bien que à part un antihistaminique, l'adrénaline et un bêta2-mimétique, la trousse d'urgence ne sera pas nécessairement très chargée et facile à garder sur soi (Figure 40) ; ce qui

sera primordiale sera les conseils associés que le médecin, l'infirmière ou le pharmacien vont prodiguer au patient (10).

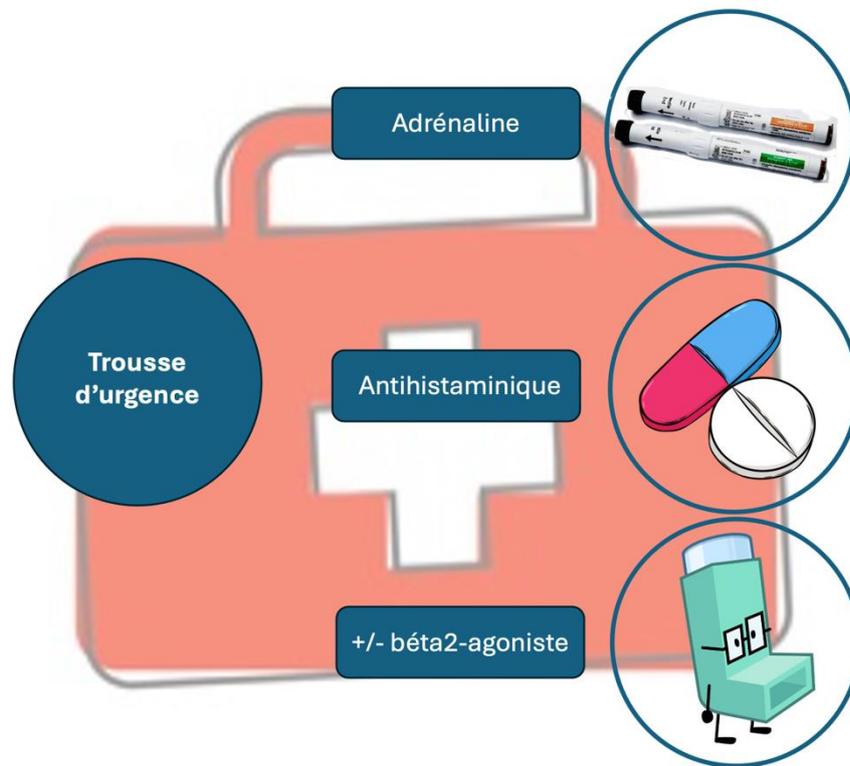


Figure 40 : Contenu d'une trousse d'urgence pour les allergies.

2.6.3. Prévention et conseils au patient

Les conseils qui vont être donnés au patient sont nombreux mais d'une grande utilité. Ils vont permettre d'anticiper au mieux une éventuelle future réaction qui pourrait être fatale si elle est mal prise en charge.

Il faut tout d'abord expliquer au patient qu'en cas de récurrence des symptômes, il devra obligatoirement contacter un médecin rapidement et qu'il est indispensable de porter sur soi une carte d'identification d'allergie.

Comme on a pu le voir plus haut, la prescription d'auto injecteur d'adrénaline est la chose la plus importante après ce type de réaction. Cependant, en complément de leurs prescriptions, il est essentiel aussi d'expliquer au patient comment bien utiliser le stylo (Figure 41) et de bien

clarifier l'importance de garder la trousse d'urgence en permanence sur soi, pour pouvoir réagir en cas de réaction accidentelle.

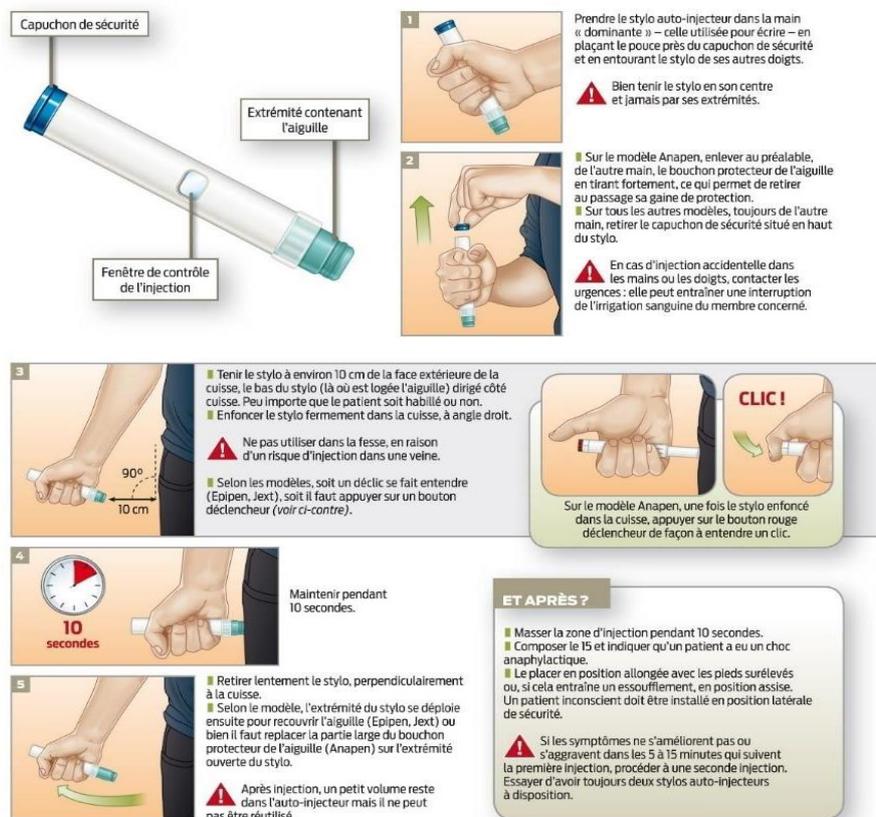


Figure 41 : Explication de l'utilisation du stylo auto injectable d'adrénaline.

Les patients doivent aussi être informés sur les médicaments qui pourront potentiellement interférer avec leurs traitements. Parmi eux, on retrouve :

- Les B-bloquants
- Les IEC
- Certains ATD tricyclique.

Il faudra aussi fournir aux patients une fiche de conseils qui va être composée de différents éléments :

- L'éviction des allergènes supposés : il est indispensable que le patient (et son entourage) comprenne qu'il faut absolument éviter tout contact avec l'allergène qui est suspecté ; en effet, en cas de réexposition, il y a un potentiel risque vital qu'il faudra donc obligatoirement éviter.
- Des informations sur les risques de réaction biphase et le besoin d'une surveillance médicale après toute réaction, surtout si sévère.
- Les symptômes de l'anaphylaxie et l'éducation thérapeutique sur l'utilisation de l'adrénaline.
- Le mécanisme de l'anaphylaxie, pour que le patient comprenne de la meilleure des façons la réaction qu'il vient de présenter pour qu'il puisse la diagnostiquer le plus rapidement possible lors d'un épisode futur.

Également, il est important que, après chaque réaction, le patient puisse partir de sa consultation médicale avec des documents écrits, qui expliquent bien (à lui, à son médecin traitant, au spécialiste, et au pharmacien) :

- Le diagnostic posé
- Les éventuels facteurs déclenchants qui sont suspectés
- Les éléments cliniques ainsi que les éléments de gravité
- Les dosages biologiques qui ont été réalisés, comme le dosage de la tryptase s'il a eu lieu
- Les traitements médicamenteux qui ont été utilisés
- Le lieu de surveillance ainsi que la durée de cette dernière
- La copie de l'ordonnance de sortie

2.6.4. Consultation allergologique à distance

Une réaction anaphylactique doit obligatoirement être suivie d'une consultation allergologique pour permettre d'assurer la continuité de la prise en charge. En effet, la prise en charge d'une anaphylaxie ne se limite pas à la prise en charge de la crise.

Cette consultation permettra de confirmer l'élément déclencheur de la réaction, d'évaluer le risque de réaction allergique croisée, de réfléchir pour éventuellement mettre en place un traitement par désensibilisation s'il est possible.

La confirmation de l'étiologie de la réaction sera très utile pour permettre de faciliter l'éviction de l'allergène, qui, comme on l'a vu plus haut, est une étape indispensable de la prise en charge.

Cette consultation permettra aussi à l'allergologue de rappeler les conseils de prévention et d'utilisation des différentes thérapeutiques pour prévenir de la meilleure façon possible le risque de récurrence.

Elle permettra également de réaliser un bilan complet, qui pourra éventuellement permettre à notre patient de reprendre certains médicaments ou reconsumer certains aliments, qui avaient été écartés par suspicion d'allergie.

CONCLUSION

L'anaphylaxie est une urgence diagnostique et thérapeutique. C'est une réaction allergique d'hypersensibilité immédiate à laquelle tous les professionnels de santé peuvent être confrontés.

Comme on a pu le voir, l'anaphylaxie peut se manifester de façon très hétérogène, mais son diagnostic rapide est essentiel pour pouvoir agir le plus précocement possible et prévenir ou limiter son évolution vers des formes plus sévères.

Il existe plusieurs thérapeutiques différentes. Néanmoins, la prise en charge initiale est l'administration d'adrénaline le plus rapidement possible, accompagnée, si possible, de l'éviction de l'allergène responsable.

Une consultation allergologique doit être systématiquement demandée pour confirmer le diagnostic de l'allergie, élaborer une trousse d'urgence et éduquer le patient. La trousse d'urgence contera donc la liste des allergies du patient, un plan d'action écrit, l'adrénaline et les antihistaminiques. Le rôle des bêta2-agonistes dans la trousse d'urgence sera évalué au cas par cas par le spécialiste. Depuis les recommandations de 2011, il n'y a plus d'indication à inclure des corticoïdes dans la trousse.

En tant que pharmaciens, nous avons un rôle très important à jouer. En effet, lorsque l'on remarque une ordonnance pour un patient ayant fait une réaction anaphylactique, il faut bien prendre le temps de lui expliquer à quoi servent tous les médicaments, comment les utiliser au mieux (notamment l'adrénaline qui nécessite une technique particulière) et comment réagir de la meilleure des manières. L'éducation thérapeutique du patient est, dans ce genre de réaction, indispensable et elle doit être réalisée par tous les intervenants médicaux et paramédicaux qui prennent en charge le suivi des patients ayant présenté une anaphylaxie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mieux comprendre les allergies, pour un meilleur confort de vie. 2022. [Dernier accès 16/02/2024]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/herault/assure/sante/themes/asthme/asthme-vivre-maladie/mieux-comprendre-les-allergies>
2. Allergies. INSERM, La science pour la santé. 2016. [Dernier accès 16/02/2024]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/allergies/>
3. Mertes PM, Collange O, Degirmenci SE, Tacquard C, Petitpain N, Malinovski JM. Le choc anaphylactique. Le Congrès. Médecins. Conférence d'essentiel. Site de la SFAR. 2014. [Dernier accès 16/02/2024]. Disponible sur : https://sfar.org/wp-content/uploads/2014/04/34_Mertes.pdf
4. Matherlier-Fusade P. Épidémiologie des allergies. Rev Prat. 2023 ;37(1078) :291-4.
5. Des Faits et chiffres pour comprendre l'allergie. Association Asthme & Allergies. [Dernier accès 17/02/2024]. Disponible sur : <https://asthme-allergies.org/faits-chiffres-comprendre-lallergie/>
6. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy. 2013;68(11):1353-61.
7. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. Allergy. 2005;60(4):443-51.
8. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):956-963.e1.

9. Choc Anaphylactique. Elsan. [Dernier accès 18/02/2024]. Disponible sur : <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladies-generale/choc-anaphylactique-causes-traitements>
10. Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, Renolleau S, et al. Les membres de la commission des référentiels de la SFMU, et experts de la SFA, du GFRUP et de la SP²A. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la société française d'allergologie (SFA) et le groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP²A). *Ann Fr Med Urgence*. 2016;6:342-64.
11. Choi IH, Shin YM, Park JS, Mee MS, Han EH, Chai OH, et al. Immunoglobulin E-dependent active fatal anaphylaxis in mast-cell deficient mice. *J Exp Med*. 1998;188(9):1587-92.
12. Bellou A, Giese S, Stefan M, Bisschop MB. Choc anaphylactique. *Urgences 2023*. [Dernier accès 24/05/2024]. Disponible sur : [https://www.sfmu.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences 2013/donnees/pdf/073_Bellou.pdf](https://www.sfmu.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences%202013/donnees/pdf/073_Bellou.pdf).
13. Aryal S. Basophils - Definition, structure, immunity and functions. 2023. [Dernier accès 19/02/2024]. Disponible sur : <https://microbenotes.com/basophils/>
14. Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, Shindou H, Yoshida M, Nishikado H, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity*. 2008;28(4):581-9.
15. Lewandowski C. Polynucléaires neutrophiles bas, haut : ce que dit votre taux. 2023. [Dernier accès 19/02/2024]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-etexamens/2538200-polynucleaires-neutrophiles-bas-haut-taux/>
16. Mancardi DA, Iannascoli B, Hoos S, England P, Daëron M, Bruhns P. FcγRIV is a mouse IgE receptor that resembles macrophage FcεRI in humans and promotes IgE induced lung inflammation. *J Clin Invest*. 2008;118(11):3738-50.
17. Histamine. Biomnis. 2012. [Dernier accès 21/02/2024]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HISTAMINE.pdf>

18. Itoh Y, Sendo T, Oishi R. Physiology and pathophysiology of proteinase-activated receptors (PARs): role of tryptase/PAR-2 in vascular endothelial barrier function. *J Pharmacol Sci.* 2005;97(1):14-9.
19. Jönsson F, Mancardi DA, Daëron M, Bruhns P. An unexpected role for neutrophils in anaphylaxis. *Med Sci (Paris).* 2011;27(10):823-5.
20. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med.* 2008;358(1):28-35.
21. Mertes PM, Pinaud M. What are the physiopathological mechanisms? How can severe anaphylactoid reactions be explained. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002;21(S1):55-72.
22. Khalil MA, Damak H, Décosterd D. Anaphylaxis and anaphylactic shock. *Rev Med Suisse.* 2014;10(438):1511-5.
23. Le choc anaphylactique, une réaction allergique grave. *Doctissimo.* 2024. [Dernier accès 19/03/2024]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/sante/allergies/symptomes-de-l-allergie/choc-anaphylactique>
24. Anaphylaxie : La manifestation la plus sévère de l'allergie. *INSERM, La science pour la santé.* 2016. [Dernier accès 20/05/2024]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/anaphylaxie/>
25. Iglesias A, Navarro R. Allergie au latex : symptômes et traitements. *Passeport Santé.* 2020. [Dernier accès 24/05/2024]. Disponible sur : <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=allergie-latex-symptomes-traitements>
26. Mertes PM, Volcheck GW, Garvey LH, Takazawa T, Platt PR Guttormsen AB, et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Med.* 2016;45(9):758-67.
27. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Fernandez Vidaurre C, Garcia Rodrigues LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(5):1098-104.
28. Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, Ruëff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming, *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):491-9.

29. Chapitre 19. Anaphylaxie. CEMIR, Collège des enseignants de médecine intensive réanimation. 2021. [Dernier accès 20/05/2024]. Disponible sur : <https://www.cemir.fr/UserFiles/File/national/livre-referentiel/livre-referentiel-cemir-2021/28-ch19-237-246-9782294769580.pdf>
30. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):408-416.
31. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(8):1144-50.
32. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):748-52.
33. Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology.* 1991;75(6):945-9.
34. Quesnel J. Tryptase : dosage, taux normal, pourquoi ? 2023. [Dernier accès le 22/05/2024]. Disponible sur : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2878907-tryptase-dosage-taux-normal-pourquoi/>
35. Floccard B, Javaud N, Crozon J, Rimmelé T. Emergency management of bradykinin-mediated angioedema. *Press Med.* 2015;44(10):70-7.
36. Adrénaline : substance active à effet thérapeutique. VIDAL. 2013. [Dernier accès 22/02/2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/adrenaline-1356.html>
37. Prise en charge d'un choc anaphylactique. Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR). 2010. [Dernier accès 22/02/2024]. Disponible sur : https://sfar.org/wp-content/uploads/2015/07/Choc_Anaphylactique_SFAR_2010.pdf

38. Gamme de médicaments, Anapen. VIDAL. 2021. [Dernier accès 25/02/2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/anapen-17359.html>
39. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SGA, Simons FER. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*. 2007;62(8):830-7.
40. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2):13-37.
41. Silvestre L. Quels sont les différents antihistaminiques contre les allergies ? Pharmashopi. 2020. [Dernier accès 28/02/2024]. Disponible sur : https://www.pharmashopi.com/antihistaminique-liste-pxl-178_706_716.html
42. Comment les antihistaminiques agissent-ils dans le traitement des allergies ? DrSEB.com. 2024. [Dernier accès 28/02/2024]. Disponible sur : <https://drseb.com/fr/allergie/antihistaminiques-action/>
43. Cetirizine. VIDAL. 2019. [Dernier accès 22/02/2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/cetirizine-biogaran-25036.html>
44. Loratadine. VIDAL. 2019. [Dernier accès 22/02/2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/loratadine-biogaran-38124.html>
45. Aerius. VIDAL. 2019. [Dernier accès 22/02/2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/aerius-20302.html>
46. Cétirizine. VIDAL. 2015. [Dernier accès 22/02/2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cetirizine-6725.html>
47. Loratadine. VIDAL. 2013. [Dernier accès 22/02/2024]. Disponible sur : Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/loratadine-2135.html>
48. Desloratadine. VIDAL. 2013. [Dernier accès 22/02/2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/desloratadine-21851.html>
49. Violet J. Médicaments. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou corticoïdes. Fiches IDE. 2021. [Dernier accès 02/03/2024]. Disponible sur : <https://www.fiches-ide.fr/medicaments/corticoides/>

50. Corticoïdes : les points essentiels. Site du collège National de Pharmacologie Médicale. 2018. [Dernier accès 22/05/2024]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-les-points-essentiels>
51. Cortisone Info : contre-indications à une corticothérapie. Assistance Publique, Hôpitaux de Paris. 2024. [Dernier accès 22/05/2024]. Disponible sur : <https://cortisone-info.com/generalites/contre-indications/>
52. Desques A, Meunier J. Traitements corticoïdes. 6. Conseils au patient. 2012. [Dernier accès 18/03/2024]. Disponible sur : http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Angers_Desgues_Baglin_Corticoïdes/co/module_traitement_corticoïde_8.html
53. Solupred. VIDAL. 2019. [Dernier accès 22/02/2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/solupred-9548.html>
54. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-45.
55. Salbutamol. VIDAL. 2013. [Dernier accès 22/02/2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/salbutamol-3112.html>
56. Vijande M. La vasopressine : fonction et effets sur l'organisme. Améliore ta Santé. 2022. [Dernier accès 21/05/2024]. Disponible sur : <https://amelioresetasante.com/la-vasopressine-fonction-et-effets-sur-lorganisme/>
57. Dewachter P, Jouan-Hureau V, Lartaud I, Bello G, de Talancé N, Longrois D, et al. Comparison of arginine vasopressin, terlipressin, or epinephrine to correct hypotension in a model of anaphylactic shock in anesthetized brown Norway rats. *Anesthesiology*. 2006;104(4):732-41.
58. Terlipressine. VIDAL. 2013. [Dernier accès 07/04/2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/terlipressine-13892.html>
59. Glucagon. VIDAL. 2023. [Dernier accès 07/04/2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/glucagon-1644.html>

60. Pvasdas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Eng J Med.* 2008 ;358(1) :28-35.
61. Violet J. Médicaments. Bêtabloquants. Fiches IDE. 2021. [Dernier accès 02/03/2024]. Disponible sur : <https://www.fiches-ide.fr/medicaments/betabloquants/>
62. Tacquard, C, Chassard, D, Stenger, R, De Blay, F, Malinovsky JM, Mertes PM. Anaphylaxis during labor or caesarean delivery: what the anaesthetists must know. *Prat Anesth Rea.* 2017;21(3):113-8.

KAOUK Philippe

TITRE : PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DU CHOC ANAPHYLACTIQUE

ENGLISH TITLE : PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF ANAPHYLACTIC SHOCK

RESUME DE LA THESE : L'anaphylaxie est une réaction allergique d'hypersensibilité immédiate qui survient de manière brutale et qui est potentiellement mortelle. Elle est déclenchée par le contact de l'organisme avec un allergène, qui peut être de différentes natures, même si les principaux allergènes sont les aliments, les médicaments et les venins d'hyménoptères.

Son diagnostic repose essentiellement sur la clinique, ce qui peut compliquer son identification au vu de la diversité des symptômes. Cependant, au vu de la gravité et de l'évolution qui peut être fatale, son identification est indispensable et c'est un réel enjeu de santé publique.

Dès son identification, il faudra agir sans délai. Le traitement d'urgence repose essentiellement sur l'injection d'adrénaline accompagné de l'éviction de l'allergène.

Une fois l'état de choc passé, une consultation allergologique à distance devra être réalisée.

MOTS-CLES : Hypersensibilité immédiate, mastocyte, histamine, adrénaline, éducation thérapeutique du patient

