

## Physiopathologie de l'anaphylaxie

A. FACON, E. WIEL

La gravité des réactions allergiques est marquée par le choc anaphylactique (1, 2). Il s'agit d'un accident rare souvent imprévisible mais parfois gravisime.

Tout retard au diagnostic et donc à la mise en route du traitement peut être préjudiciable au patient. La prise en charge rapide et adaptée de ces réactions sévères est actuellement mieux connue et standardisée à partir de données physiopathologiques mais également cliniques.

Nous aborderons successivement les divers types de réactions aboutissant à la libération des médiateurs de l'allergie avant de lister les cellules cibles impliquées dans ces réactions ainsi que les médiateurs libérés.

### 1. Les diverses réactions aboutissant à la libération de médiateurs impliqués dans l'allergie

Les mécanismes induisant ces réactions allergiques sont multiples.

Les réactions peuvent être tout d'abord d'origine immunologique. Il peut s'agir de réactions d'hypersensibilité immédiate, médiées par des complexes antigènes avec des Immunoglobulines de type E (IgE) synthétisées par le patient et l'on parle dans ce cas de réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE. Parfois d'autres anticorps peuvent être en cause, comme des IgG et l'on parle cette fois de réaction d'hypersensibilité non médiée par des IgE (3).

Correspondance : Alain Facon, SAMU Régional de Lille, 5, avenue Oscar Lambret, 59037 Lille cedex.  
Tél : 03 20 44 47 42. Fax : 03 20 44 49 15. E-mail : afacon@chru-lille.fr

À côté de ces réactions d'origine immunologique, il existe également des mécanismes non immunologiques de libération de l'histamine, on parle alors d'histamino-libération non spécifique (1, 2, 4).

### 1.1. Les réactions IgE dépendantes

Après leur synthèse, lors d'une stimulation antigénique, les IgE sont fixées par leur fragment Fc sur des récepteurs membranaires des cellules impliquées dans l'allergie. Il existe de faibles taux circulants de ces anticorps qu'il est parfois possible de doser. Les taux sériques d'IgE sont faibles et possèdent une demi-vie sérique courte de 2 à 3 jours. Leur demi-vie tissulaire est de l'ordre de plusieurs semaines.

Ces IgE iront se fixer sur des cellules cibles sur des récepteurs membranaires spécifiques. On distingue des récepteurs de haute affinité (FcεRI) présents en grand nombre sur les basophiles et les mastocytes mais aussi en nombre plus réduit sur les éosinophiles et les macrophages, des récepteurs à faible affinité (FcεRII) présents sur les éosinophiles, les plaquettes, les macrophages et les lymphocytes B (1, 2, 5).

Lors d'une réintroduction de l'allergène, des antigènes plurivalents réalisent un pontage de plusieurs IgE qui sont eux même fixées sur leurs récepteurs membranaires (1, 2). Pour des haptènes de faible poids moléculaire, comme les médicaments, une liaison préalable à une protéine est souvent nécessaire afin de pouvoir présenter plusieurs épitopes portés par une même protéine et réaliser ainsi un pontage de plusieurs IgE. Cette agrégation des récepteurs FcεRI initie une cascade d'événements intra-cellulaires qui va favoriser l'exocytose des granules contenus dans ces cellules mais va également générer la synthèse de certains médiateurs (1, 5).

### 1.2. Autres réactions

D'autres immunoglobulines et en particulier des IgG peuvent être à l'origine de réactions allergiques. Les immuns complexes ainsi formés peuvent activer le système du complément et la libération des anaphylatoxines et déclencher la production de leucotriènes et la dégranulation des cellules cibles.

Dans l'histamino-libération non-spécifique, le mécanisme consiste en une activation directe des voies métaboliques responsables de la libération des médiateurs par les mastocytes et par les basophiles. Ce mécanisme n'est pas immunologique, il n'est donc pas médié par des anticorps. En fait, seuls des médiateurs préformés (histamine et tryptase) seraient libérés dans ce cadre. L'importance de cette histamino-libération non spécifique in vivo et l'intensité des manifestations cliniques sont imprévisibles mais dépendantes des associations médicamenteuses, de leur osmolarité et de la vitesse d'injection. In vitro, la libération des médiateurs préformés est dépendante de la dose des produits administrés (2, 4, 6). L'administration lente d'une thérapeutique diminue le risque d'histamino-libération pour les produits connus pour leur pouvoir histamino-libérateur alors qu'après une réaction d'hypersensibilité médiée par des IgE, la seule prévention efficace passe uniquement par l'éviction de l'allergène.



de la perméabilité capillaire, un effet chimiotactique sur les polynucléaires neutrophiles et les éosinophiles.

- L'activation des récepteurs  $H_2$  entraîne une augmentation de la sécrétion gastrique acide et de la sécrétion de mucus au niveau des voies aériennes. Elle entraîne un effet inotrope et chronotrope positif myocardique.
- La stimulation des récepteurs  $H_3$  inhiberait la libération d'histamine.
- Le rôle des récepteurs  $H_4$  qui se trouvent sur les cellules hématopoïétiques, est encore mal établi.

Toutefois l'histamine libérée est rapidement métabolisée par la méthyltransférase en méthylhistamine dont l'élimination est urinaire (2). L'histamine est un marqueur non spécifique qui est libéré par les basophiles et les mastocytes mais dont la demi-vie est courte (1 à 3 minutes dans le sang). L'histaminémie peut être dosée lors d'un choc anaphylactique et une histaminémie élevée permettra d'affirmer la nature allergique des manifestations rencontrées en particulier dans les formes cliniques atypiques. Ce dosage est également indispensable dans les formes sévères qui peuvent entraîner des séquelles cliniques, surtout si ces chocs anaphylactiques sont secondaires à une administration thérapeutique ; ce dosage permet alors de faire la preuve de la nature allergique des effets secondaires rencontrés. Il existe quelques limites à ce dosage (9), en particulier l'altération des basophiles dans le tube prélevé qui provoque des faux positifs et à l'inverse une disparition de l'histamine in vivo qui est responsable de faux négatifs. Toutefois si ce dosage ne peut être réalisé rapidement, il est possible d'effectuer un dosage de méthylhistamine urinaire 1 à 2 heures après la survenue du choc. Pour ce dosage le moment du recueil des urines est très important. En effet un prélèvement précoce ne permet pas de retrouver une quantité suffisante de méthylhistamine dans les urines. Ceci explique, pour certains auteurs, le manque de sensibilité diagnostique de ce dosage urinaire (9).

L'histamine libérée aura les principaux effets suivants (8) :

- L'histamine induit au niveau cutané, une vasodilatation, une rougeur, et une augmentation de la perméabilité vasculaire induisant un œdème interstitiel.
- Au niveau pulmonaire, elle induit une broncho-constriction, une augmentation des sécrétions bronchiques et une vasodilatation des artères pulmonaires.
- Les récepteurs  $H_1$  et  $H_2$  à l'histamine sont présents au niveau auriculaire et ventriculaire chez l'homme. La stimulation des récepteurs de type  $H_1$  provoque un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire et exerce un effet inotrope négatif et vasoconstricteur coronaire. À l'inverse, la stimulation des récepteurs  $H_2$  augmente l'excitabilité, exerce un effet inotrope positif et entraîne une vasodilatation coronaire. Enfin, la stimulation des récepteurs de type  $H_3$ , en inhibant la libération de noradrénaline, contribue également à l'aggravation du collapsus cardiovasculaire.
- Au niveau vasculaire l'histamine induit une vasodilatation artériolaire et une augmentation de la perméabilité capillaire.

Il faut toutefois signaler que la survenue de manifestations cardiaques (arythmie, angor,...) peut être secondaire à l'hypoxie, au collapsus ou même être liée aux médicaments administrés lors du traitement du choc anaphylactique.

### 2.3. La tryptase

La tryptase est une endoprotéase neutre libérée de façon parallèle à la libération d'histamine. Il s'agit actuellement du marqueur biologique le plus spécifique de l'activation mastocytaire. La tryptase se trouve dans les granules des mastocytes et est libérée sous forme active en même temps que l'histamine (1, 4).

La tryptase  $\beta$  peut être dosée par technique radioimmunologique et a l'avantage d'être plus « stable » que l'histamine. Des taux sériques élevés s'observent dans les chocs anaphylactiques sévères et peuvent rester détectables plus de 16 heures après le début des manifestations cliniques. La recherche d'une élévation de la tryptase plasmatique est recommandée dans la prise en charge des chocs anaphylactiques, bien entendu après la mise en place rapide d'un traitement symptomatique.

Aux côtés de ces médiateurs préformés, il existe également une libération d'autres médiateurs néoformés qui sont dénombrés ci-dessous. Cette liste n'est pas exhaustive.

### 2.4. Les prostaglandines

Les prostaglandines sont des substances dérivées de l'acide arachidonique, elles sont surtout synthétisées par les mastocytes pulmonaires. Leurs effets biologiques sont multiples : une modulation des fibres musculaires lisses vasculaires, bronchiques et utérines, une augmentation de la perméabilité vasculaire, une agrégation plaquettaire (10).

La prostaglandine  $D_2$  ( $PGD_2$ ) est responsable d'une broncho-constriction et d'une vasodilatation (1, 2, 4). De plus elle majorerait la libération d'histamine à partir des basophiles (11).

Le thromboxane  $A_2$  ( $TxA_2$ ) induit une broncho-constriction, une vasoconstriction pulmonaire très puissantes et une agrégation plaquettaire (1, 2, 4).

### 2.5. Les leucotriènes

Les leucotriènes ont une origine mastocytaire. La broncho-constriction provoquée par les leucotriènes  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  et  $LTE_4$  est plus intense que celle liée à la libération de l'histamine et de plus elle n'est pas bloquée par les antihistaminiques (4). Cet effet broncho-constricteur serait mille fois supérieur à celui de l'histamine. Les leucotriènes entraînent également une vasoconstriction intense des artères coronaires associée à un effet inotrope négatif (1, 10, 12).

## 2.6. Le facteur d'agrégation plaquettaire (PAF)

Le PAF est un médiateur phospholipidique sécrété par les mastocytes, les plaquettes, les macrophages alvéolaires et les polynucléaires neutrophiles. Ses activités biologiques induisent l'agrégation plaquettaire, une vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité capillaire et une broncho-constriction (1, 2, 10).

## 2.7. Autres médiateurs

Divers médiateurs ont été impliqués comme la sérotonine plaquettaire, la bradykinine, la *calcitonine gene-related peptide* (4).

## 2.8. Le monoxyde d'azote

Des données expérimentales suggèrent une modification de la production de monoxyde d'azote (NO) au cours du choc anaphylactique : une production accrue de NO est observée au niveau de la paroi abdominale chez le lapin. Elle atteint un pic durant les quatre premières minutes suivant l'induction du choc et se prolonge durant 30 à 60 minutes (13) pouvant être responsable de vasodilatation.

L'ensemble de ces médiateurs libérés se combinent, renforcent et prolongent la vasoconstriction, le bronchospasme et les signes cutanés.

Après avoir envisagé les effets de chaque médiateur libéré, il convient d'envisager la physiopathologie des manifestations cliniques du choc anaphylactique.

# 3. Physiopathologie des signes cliniques observés

Les manifestations cutanéomuqueuses sont habituellement les premières qui apparaissent et leur présence permet d'orienter le diagnostic des manifestations cardiovasculaires ou respiratoires associées. Cependant ces manifestations ne sont pas constantes. Elles se manifestent par une réaction urticarienne ou une réaction œdémateuse.

L'urticaire se traduit au tout début par un prurit et des dysesthésies puis apparaît rapidement une éruption de papules érythémateuses et prurigineuses qui peuvent être localisées ou parfois généralisées, le patient est alors « rouge homard » des pieds à la tête. Ces réactions s'effacent à la vitropression.

La réaction œdémateuse est plus grave que la réaction urticarienne, surtout lorsqu'elle se localise au niveau de la face et du cou. Cette infiltration œdémateuse (hypoderme et muqueuse) de l'œdème de Quincke peut atteindre la langue, les voies aériennes supérieures. L'apparition d'une dysphonie qui traduit l'apparition d'un œdème laryngé doit être systématiquement recherchée. L'évolution de l'œdème de Quincke peut se faire par vagues successives et imprévisibles.

L'histamine, les prostaglandines et le PAF induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire expliquant ces manifestations cutanéo-muqueuses (11).

Les manifestations respiratoires s'observent dans environ 1 cas sur 3. Deux types de manifestations respiratoires peuvent être observés lors d'un choc anaphylactique :

- une dyspnée inspiratoire liée à un œdème des voies aériennes supérieures ;
- des manifestations bronchiques qui se traduisent au début par une toux sèche, des salves d'éternuements et une polypnée. Le plus souvent le diagnostic sera évoqué devant un bronchospasme plus ou moins intense, pouvant aller jusqu'au silence auscultatoire. Le début brutal d'un bronchospasme doit orienter vers son origine allergique. Les leucotriènes et le PAF sont des médiateurs fortement broncho-constricteurs et leurs effets sont plus puissants et plus durables que l'histamine. Les conséquences cliniques dépendront de l'importance de l'hypoxie et de l'hypercapnie induites. Une vasoconstriction artérielle pulmonaire avec hypertension est inconstamment observée puisqu'à l'effet de l'histamine et des autres médiateurs (TxA<sub>2</sub>) sur le système artériel pulmonaire se surajoutent les conséquences des troubles hémodynamiques généraux et des effets de l'hypoxie.

Les manifestations neurologiques sont souvent considérées comme des signes d'accompagnement des manifestations cardiovasculaires et respiratoires.

Les manifestations cardiovasculaires signent la gravité du choc anaphylactique.

Les conséquences hémodynamiques (3, 6, 13) du choc anaphylactique vont suivre plusieurs phases qui sont étroitement liées :

- une première phase hyperkinétique : la libération des médiateurs de l'allergie provoque un effondrement des résistances artérielles systémiques et une décharge de catécholamines qui induit une tachycardie.

À ce stade, le débit cardiaque est normal et même élevé tant que les pressions de remplissage sont maintenues. Il s'agit donc initialement d'un « choc chaud » avec vasodilatation cutanée, tachycardie et hypotension. Un traitement préalable par bêta-bloqueurs empêche l'élévation de la fréquence cardiaque et donc entraînera dès ce stade un collapsus brutal,

- une phase d'hypovolémie efficace : après quelques minutes sans traitement, la vasodilatation s'étend au territoire veineux et une extravasation plasmatique commence. Le débit cardiaque chute du fait de la baisse des pressions de remplissage (séquestration sanguine périphérique),

- une phase de choc hypovolémique : à un stade tardif le tableau hémodynamique est voisin de celui d'un choc hypovolémique (pressions de remplissage et volume d'éjection systolique bas, élévation des résistances artérielles systémiques) qui est lié à l'augmentation de la perméabilité capillaire et à l'extravasation plasmatique.

Les modifications du rythme cardiaque sont surtout marquées par une tachycardie. Une bradycardie est parfois retrouvée. Si les pressions de remplissage s'effondrent, une bradycardie d'origine parasympathique est possible.

Des troubles du rythme et de conduction peuvent être observés. Ils s'expliquent par l'action sur le cœur des médiateurs de l'anaphylaxie (histamine) mais également par l'intermédiaire de l'hypoxie induite.

Des troubles de repolarisation sont également décrits. Le collapsus cardiovasculaire, la tachycardie, l'effet coronaro-constricteur de certains médiateurs (histamine et  $PGD_2$ ) expliquent ces manifestations d'ischémie myocardique. Ces manifestations cardiaques sont d'autant plus fréquentes qu'elles surviennent sur un cœur pathologique.

Un arrêt cardiaque inaugural est possible. Il est qualifié « d'anaphylaxie cardiaque ». Son diagnostic étiologique est souvent difficile car rarement accompagné de manifestations respiratoires ou cutanées qui apparaissent d'ailleurs secondairement après la récupération d'un état hémodynamique satisfaisant.

La plupart des arrêts cardiaques qui surviennent lors d'un choc anaphylactique s'expliquent soit par désamorçage cardiaque, soit par anoxie consécutive à un bronchospasme intense.

## 4. Conclusion

Les données physiopathologiques que nous venons de voir, permettent d'expliquer les manifestations cliniques mais également de définir les investigations qui seront utiles à mener pour effectuer le bilan d'un choc anaphylactique. Face à un accident sévère un bilan immédiat est indispensable il comporte le dosage de l'histaminémie plasmatique de la tryptase sérique et éventuellement d'IgE spécifiques dosables (ex : venins d'hyménoptères, latex, certains antibiotiques). Un prélèvement d'un tube sur EDTA permet le dosage de l'histaminémie plasmatique ; un prélèvement sur tube sec permet le dosage de la tryptase sérique et d'éventuelles IgE spécifiques.

Ce bilan immédiat ne remplace en aucun cas le bilan étiologique indispensable après tout choc anaphylactique et qui sera mené par une consultation d'allergologie. L'absence d'investigations allergologiques expose à un risque de réexposition à l'allergène et donc de récurrence du choc anaphylactique.

Une meilleure connaissance du choc anaphylactique permettra d'effectuer rapidement un diagnostic et de ne pas retarder la mise en route en urgence d'un traitement adapté.



## Références bibliographiques

1. Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylaxie. In: Martin C, Riou B, Vallet B. Physiologie humaine appliquée. Paris, Arnette Éditeur 2006 ; 959-76.
2. Laxenaire MC, Mertes PM. Accidents anaphylactiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'Urgence, 25-020-A-30, 2007.
3. Malinovski JM. Choc anaphylactique au cours d'une anesthésie : de la physiologie au traitement. Rev Fr d'allergol 2007 ; 47 : 162-6.
4. Mertes PM, Pinaud M. Quels sont les mécanismes en général ? Comment expliquer les expressions cliniques gravissimes ? Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 55-72.
5. Prin L. Mastocytes, basophiles éosinophiles. Analyse des marqueurs biologiques. Rev Fr d'allergol 1996 ; 36 (8) : 889-96.
6. Facon A. Choc anaphylactique. Physiopathologie, manifestations cliniques, traitement, bilan, mesures prophylactiques. JEUR 1997 ; 1 : 88-96.
7. Patella V, Marino L, Lampter B, Genovese A, Adt M, Marone G. Immunologic and non-immunologic release of histamine and tryptase from human heart mast cells. Inflamm Res 1995 ; 44 : S22-3.
8. Bakker RA, Timmerman H, Leurs R. Histamine receptors: specific ligands, receptor biochemistry, and signal transduction. Clin Allergy Immunol 2002 ; 17 : 27-64.
9. Laroche D, Guilloux L, Gueant JL. Comment rapporter à l'anaphylaxie l'accident observé ? Tests diagnostiques in vitro. Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : 73-96.
10. Christie PE, Henderson WR. Lipid inflammatory mediators: leucotrienes, prostaglandins, platelet-activating factor. Clin Allergy Immunol 2002 ; 16 : 233-54.
11. Schwartz LB, Austen KF. Structure and function of the chemical mediators of mast cells. Prog Allergy 1984 ; 34 : 271-321.
12. Stenson WF, Paker CW. Metabolites of arachidonic acid. Clin Rev Allergy, 1983 ; 1 : 369-84.
13. Mitsuhata H, Saitoh J, Takeuchi H, Hasome N, Horiguchi Y, Shimizu R. Production of nitric oxide in anaphylactic hypotension. Shock 1994 ; 2 : 381-4.
14. Nicolas F. Le choc anaphylactique : cause, description clinique, physiopathologie, traitement d'urgence. Le Concours Médical 1993 ; 105 : 2831-40.

