

Anaphylaxie systémique et choc anaphylactique médicamenteux

Un bilan allergologique s'impose 4 à 6 semaines après

Le terme « anaphylaxie » ne préjuge pas du mécanisme responsable de l'activation mastocytaire : mécanisme dépendant des immunoglobulines de type E (IgE) correspondant à l'allergie immédiate (v. p. 969) ; mécanisme indépendant des IgE que l'on appelait auparavant « réaction anaphylactoïde ». Dans ce cas, la dégranulation mastocytaire peut être induite, soit par des médicaments dits histamino-libérateurs (vancomycine) ; soit par activation de récepteurs mastocytaires autres que les récepteurs des IgE, comme les complexes immuns circulants formés d'IgG anti-médicament, les composés du complément (C3a, C5a appelés anaphylatoxines), ou des récepteurs spécifiques à certains médicaments (opiacés, par exemple morphine et codéine) ; soit, enfin, par activation de la phase contact et/ou du système bradykinine/kallicréine (v. figure p. 973).

Les symptômes sont identiques dans ces deux formes physiopathologiques et la prise en charge en

urgence est la même. C'est le bilan allergologique réalisé après la résolution de l'accident qui permet de faire la différence.

Épidémiologie de l'anaphylaxie médicamenteuse

L'anaphylaxie médicamenteuse touche plus souvent l'adulte (90 %) que l'enfant (10 %) ; 80 % des anaphylaxies médicamenteuses surviennent en ambulatoire et 20 % durant une anesthésie. Dans cet ensemble, les médicaments responsables des formes sévères (grade > 2) sont : antibiotiques (50 %), curares, latex et anesthésiques généraux (15 %), anti-inflammatoires non stéroïdiens (10 %), paracétamol (4 %), produits de contraste iodés et pour imagerie par résonance magnétique (4 %), immunothérapies et vaccins (4 %) et autres médicaments (10 %). Parmi les antibiotiques, l'amoxicilline représente plus de 50 % des cas d'anaphylaxie, suivie par les

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

TABLEAU. GRADES, SIGNES CLINIQUES ET TRAITEMENT DE L'ANAPHYLAXIE

SIGNES CLINIQUES		TRAITEMENT DE L'ANAPHYLAXIE EN FONCTION DE LA SÉVÉRITÉ
Grade	Signes cliniques	Traitement
Grade I	Signes cutanéomuqueux isolés	Arrêt du médicament Antihistaminiques <i>per os</i> ou intraveineux
Mesures générales de prise en charge des accidents de grades II-IV		Arrêt du médicament Position de Trendelenburg Appel du SAMU Assurer la liberté des voies aériennes supérieures Mesure des constantes hémodynamiques Pose d'une voie veineuse périphérique Oxygénothérapie à haut débit > 10 L/min, au masque haute concentration Hospitalisation de 24 heures pour surveillance une fois l'amélioration obtenue
Grade II	Atteinte multiviscérale modérée Tachycardie Hypotension légère Hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée Nausées	Adrénaline 0,3 mg en intramusculaire renouvelable toutes les 5 minutes ou si voie veineuse périphérique : bolus de 0,01 mg en intraveineux par titration toutes les 2 minutes Antihistaminique <i>per os</i> ou intraveineux +/- corticoïdes <i>per os</i> ou intraveineux
Grade III	Atteinte multiviscérale sévère Œdème de Quincke État de choc Tachycardie ou bradycardie, trouble du rythme Bronchospasme Trouble de conscience Vomissement, diarrhée	Adrénaline • 0,3 mg en intramusculaire renouvelable toutes les 5 minutes • ou si voie veineuse périphérique : bolus de 0,1 mg en intraveineux par titration toutes les 2 minutes Remplissage vasculaire par cristalloïdes Si bronchospasme : • bronchodilatateur inhalé type bêta-2 mimétique (salbutamol) • si résistance au traitement ou forme d'emblée sévère : salbutamol intraveineux Antihistaminique <i>per os</i> ou intraveineux +/- corticoïdes <i>per os</i> ou intraveineux
Grade IV	Arrêt cardio-circulatoire et/ou ventilatoire	Massage cardiaque externe Adrénaline intraveineuse en bolus de 1 mg toutes les 1 à 2 minutes, relais par adrénaline en perfusion continue Remplissage vasculaire par cristalloïdes

céphalosporines, les quinolones et la pristinamycine.¹

Si l'on se concentre sur l'anaphylaxie per-anesthésique dont la fréquence est de 1/10 000 anesthésies, les médicaments responsables sont : curares (50 %), latex (20 %), antibiotiques (20 %), substituts du plasma (5 %), hypnotiques et morphiniques (2 %).² Il faut noter l'exceptionnelle rareté de l'allergie aux anesthésiques locaux, et garder à l'esprit que tous les médicaments ou substances auxquelles le patient est exposé en ambulatoire ou en anesthésie peuvent être à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité.

Diagnostic du choc anaphylactique

Le diagnostic est clinique. L'anaphylaxie se présente sous la forme de symptômes aigus, généralisés, systémiques :²⁴

– **signes respiratoires** : rhinite se manifestant pas des éternuements, un prurit nasal et une rhinorrhée claire ;

œdème de Quincke ou œdème laryngé se traduisant cliniquement par une dyspnée, une dysphonie et/ou une dysphagie et s'associant ou non à un angio-œdème de la langue, de la lèvre, du visage ou du cou ; bronchospasme s'exprimant par une toux, une crise d'asthme voire un arrêt respiratoire ;

– **signes digestifs** : nausées, vomissements et diarrhées ;

– **signes neurologiques** : céphalées, agitation, désorientation jusqu'au malaise avec perte de connaissance ;

– **signes cardiovasculaires** : hypotension artérielle, tachycardie ou bradycardie ;

– **choc** : c'est le stade le plus grave avant l'arrêt cardio-circulatoire. Il se manifeste par une hypotension artérielle avec une pression artérielle systolique inférieure à 80 mmHg, associée à des signes cliniques d'hypoperfusion tissulaire (oligurie, trouble de la conscience) ;

– **signes cutanés** : ils s'associent parfois aux signes systémiques décrits ci-dessus : prurit, très évocateur >>>

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

**NATHALIE
DIOT-JUNIQUE,
CHRISTINE MULLET,
PAUL-MICHEL MERTES**

* Unité d'allergo-anesthésie, service d'anesthésie-réanimation, centre hospitalier Lyon-Sud, Lyon, France.
** Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.
paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr

N. Diot-Junique, P. Mertes et C. Mullet déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

quand il prédomine aux paumes et plantes, érythème généralisé, urticaire généralisée, angio-œdème sans atteinte laryngée.

Diagnostic biologique

Le diagnostic d'anaphylaxie est généralement clinique. Néanmoins le dosage plasmatique de tryptase, 2 à 6 heures après le début du choc, peut aider à orienter le diagnostic devant un choc atypique si on observe un doublement (ou plus) de la tryptasémie par rapport à son taux de base.

Évaluation de la gravité d'une anaphylaxie

Les réactions anaphylactiques sont classées en 4 grades de sévérité suivant la classification de Ring et Messner. Leur connaissance est nécessaire car elle conditionne le traitement (v. [tableau](#)). Il existe une corrélation entre la sévérité de l'accident et sa nature allergique.^{2,5}

Réactions de grade I

Elles sont bénignes. Elles correspondent à des signes cutané-muqueux purs, sans atteinte viscérale : érythème généralisé, urticaire superficielle du corps ou urticaire profonde du visage se présentant comme un angio-œdème sans signe d'atteinte laryngé. Ce sont les plus fréquentes des hypersensibilités immédiates aux médicaments qui représentent un problème régulier en médecine de ville. Seules 5 % des réactions de grade I tout-venant (non limitées à la période per-opératoire) sont liées à la présence d'IGE et nécessitent une contre-indication future du médicament car sa reprise pourrait induire une réaction plus sévère. L'immense majorité, soit 95 % des urticaires/angio-œdèmes médicamenteux, sont non allergiques et correspondent à l'expression d'une « toxicité des médicaments » sur des mastocytes cutanés fragiles. Dans ces cas, le médicament peut être repris sous couvert d'un traitement antihistaminique préventif des réactions.⁶ D'où l'importance du bilan allergologique qui permet de faire la différence entre les deux types de réactions et de guider les prescriptions de médicaments.

Réactions de grade II à III

Elles se manifestent par des signes d'atteinte multiviscérale et peuvent s'accompagner ou non de signes cutané-muqueux.

Les réactions de grade II sont modérées : tachycardie, hypotension légère, hyperréactivité bronchique, toux, dyspnée, nausées. L'évolution est généralement favorable si le traitement est instauré rapidement. En cas de retard à la prise en charge, une aggravation secondaire vers un grade III est possible.

Les réactions de grade III sont sévères : état de choc, tachy- ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme, trouble de conscience, vomissements

et diarrhées, œdème de Quincke. Le pronostic vital du patient est fortement engagé : un traitement immédiat et spécifique s'impose.

Réactions de grade IV

Elles sont létales et correspondent à un arrêt cardiocirculatoire et/ou ventilatoire. La mort peut survenir par arrêt circulatoire, par bronchospasme majeur, ou par œdème pulmonaire.

Signes de gravité d'un angio-œdème du visage

En cas d'angio-œdème du visage, il faut rechercher les trois signes évocateurs d'œdème de Quincke : dysphagie, dysphonie, dyspnée. Ces symptômes témoignent d'un œdème laryngé et d'un risque potentiel d'asphyxie. À l'inverse, si l'angio-œdème du visage est isolé, le pronostic est bon car cet œdème correspond à une urticaire profonde du visage.

Traitement et prévention des récurrences

La prise en charge des réactions anaphylactiques dépend de leur sévérité et de leur grade (v. [tableau](#)). À partir du grade II, le patient doit être allongé et installé en position de Trendelenburg et le SAMU (service d'aide médicale urgente) doit être appelé. Le médicament à l'origine de l'accident doit être arrêté.^{7,8}

Traitement

Les réactions de grade I, les plus fréquentes sont traitées par antihistaminiques *per os* ou injectables.

Les réactions anaphylactiques de grade II et plus sont des urgences dont le pronostic est fonction de la rapidité de la mise en route du traitement. L'adrénaline, antidote de l'histamine, est le traitement spécifique de l'anaphylaxie : de 0,05 à 0,1 mg/kg par voie intramusculaire (IM) au niveau de la face antéro-externe de la cuisse ou de la région deltoïdienne, renouvelée toutes les 5 minutes en fonction de la normalisation de la pression artérielle systolique et de la régression des symptômes. Les autres traitements sont indiqués dans le tableau. Une surveillance clinique de 6 à 12 heures aux urgences pour les grades II et 24 heures pour les grades III, après traitement et régression des symptômes aigus, est nécessaire pour prévenir la phase secondaire du choc, observée dans 10 à 20 % des chocs anaphylactiques.⁹

La voie intraveineuse (IV) est à réserver aux réanimateurs, anesthésistes et urgentistes.

En médecine de ville, le plus simple est d'utiliser les stylos auto-injectables d'adrénaline IM (Jext, Anapen). Deux dosages sont actuellement disponibles : 0,15 mg et 0,3 mg. En pratique, les posologies recommandées en fonction de l'âge sont :

- adulte et enfant de plus de 12 ans : 0,3 mg (0,3 × 2 si poids > 90 kg) ;
- enfant de 6 à 12 ans : 0,15 mg à 0,3 mg ;
- enfant de 6 mois à 6 ans : 0,05 mg à 0,15 mg.

Les explorations allergologiques doivent être réalisées au plus tôt 4 à 6 semaines après l'accident, afin d'éviter les tests faux négatifs secondaires à l'« épuisement mastocytaire » post-anaphylactique.

L'exploration de l'anaphylaxie repose sur :

– **un interrogatoire rigoureux** : le type de symptômes présentés, la nature du médicament, le délai d'apparition des symptômes après exposition allergénique, la durée des symptômes sont très utiles au diagnostic rétrospectif d'anaphylaxie.

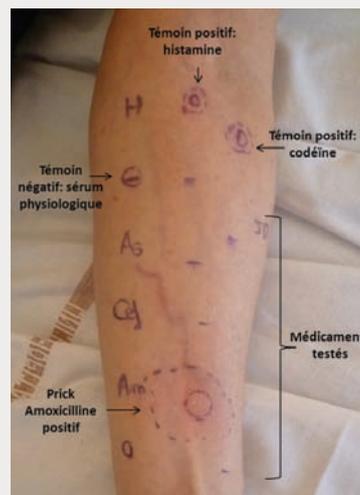
L'imputabilité intrinsèque est établie à partir des données de l'histoire clinique. Une réaction anaphylactique est d'autant plus suspecte d'être allergique que le délai d'apparition des symptômes est court (quelques secondes ou minutes lorsque le médicament est injecté jusqu'à une heure maximum en cas d'ingestion) et que la durée des symptômes est brève (classiquement inférieure à 6 heures).

L'imputabilité extrinsèque est établie à partir des données de la littérature sur

son allergénicité ; on sait notamment que les bêta-lactamines sont la principale cause d'hypersensibilité médicamenteuse, suivie par les quinolones et les glycopeptides ;

– **des tests cutanés dits « immédiats »** : prick-tests et parfois intradermoréactions. Le prick-test consiste à appliquer sur la face antérieure de l'avant-bras une solution du médicament (disponible sous forme injectable ou préparée par la pharmacie hospitalière pour les médicaments non injectables), et à piquer à travers la goutte avec une aiguille calibrée de façon à introduire une quantité infime du produit à tester dans le derme. Le patient allergique, dont les IgE spécifiques recouvrent la surface des mastocytes cutanés, développe très rapidement une réaction urticarienne qui sera lue à 20 minutes (*v. figure*). Des contrôles négatifs (diluant) et positifs (histamine) sont réalisés et permettent de faire le diagnostic de sensibilisation à l'allergène testé. Les intradermoréactions sont réservées aux services hospitaliers spécialisés ;

– **des tests biologiques** : le dosage



d'IgE sériques spécifiques est actuellement possible pour le latex, les curares et certaines bêta-lactamines ; le test d'activation des basophiles apporte également aujourd'hui une aide précieuse dans le diagnostic. Il consiste à incuber le sang des patients avec l'allergène puis à détecter par cytométrie de flux les basophiles activés *via* leurs marqueurs membranaires. ☺

Figure.
PRICK-TESTS MÉDICAMENTEUX.
Le patient a eu une anaphylaxie grade II, 5 minutes après la prise d'un comprimé d'amoxicilline 1 g en prophylaxie anti-infectieuse après une chirurgie dentaire. Trois médicaments ont été testés : amoxicilline (test positif), ceftriaxone et aspirine (tests négatifs), ainsi que 2 contrôles positifs (histamine et codéine) et un contrôle négatif (diluant des tests).

Signalement de l'accident

Carte d'allergie, carnet de santé ou certificat provisoire, un document doit être systématiquement remis au patient indiquant le type d'accident (urticaire généralisée, asthme, choc...), le(s) médicament(s) potentiellement en cause qui est (sont) contre-indiqué(s) ainsi que toute la classe apparentée en attendant les explorations allergologiques. Le patient doit être en possession de ce document et doit le présenter à tous les professionnels de santé qui le prennent en charge.

Une déclaration en pharmacovigilance* doit être effectuée par le médecin traitant ou l'allergologue sans attendre les résultats des investigations.

Diagnostic étiologique et prise en charge à distance : bilan allergologique, éducation thérapeutique et prévention

Tout patient ayant eu un accident anaphylactique doit bénéficier d'un avis spécialisé chez un allergologue afin

d'en préciser la cause grâce au bilan allergologique (*v. focus*), de recevoir des conseils de prévention, de bénéficier d'une éducation thérapeutique. À l'issue de ce bilan, l'allergologue précise les médicaments contre-indiqués à l'intérieur d'une famille, ceux que peut prendre le patient ou les médicaments de remplacement. Dans certains cas où le médicament est indispensable, une induction de tolérance (*v. p. 986*) peut être réalisée en service hospitalier spécialisé.

Diagnostic différentiel

Diagnostics différentiels de l'anaphylaxie

Ce sont principalement les autres causes de choc, à savoir le choc cardiogénique, le choc septique et le choc hypovolémique. D'autres diagnostics peuvent être trompeurs : inhalation de corps étranger, malaise vagal ou cardiogénique ou métabolique, réaction générale dans le cadre d'un syndrome carcinoïde, attaque de panique... >>>

* https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

Diagnostic différentiel de l'œdème de Quincke

Ce sont les autres causes d'œdème facial :⁹

- cause infectieuse : érysipèle de la face, staphylococcie maligne de la face, primo-infection herpétique ou zona ;
- œdème facial par eczéma de contact aigu (présence de vésicules en périphérie ?) ;
- angio-œdème urticarien. C'est une urticaire du visage, qui peut être isolée sans urticaire du corps. Il s'accompagne rarement d'atteinte muqueuse oto-rhino-laryngée, et est de très bon pronostic. L'anamnèse (notamment l'absence de contact avec un médicament) et l'absence d'atteinte multiviscérale permet d'éliminer l'anaphylaxie ;
- angio-œdème bradykinique. Rare, il est la conséquence d'un excès de production de bradykinine par déficit

congénital (maladie autosomique dominante) ou acquis en inhibiteur de la C1 estérase, à un inhibiteur de C1 estérase non fonctionnel, ou encore à une anomalie du système des kinines. Les formes acquises peuvent être médicamenteuses (inhibiteur de l'enzyme de conversion [IEC], sartans). Cliniquement, l'angio-œdème bradykinique est classiquement mou, non prurigineux, et évolue par crises de 2 à 3 jours. Il ne s'accompagne pas d'urticaire. Il faut le suspecter devant des antécédents familiaux, un début dans l'enfance, des facteurs déclenchants (soins dentaires, estrogènes, IEC), des antécédents personnels de crises douloureuses abdominales pseudo-chirurgicales, l'inefficacité des antihistaminiques et des corticoïdes. Le dosage du C1 inhibiteur pondéral et/ou fonctionnel permet de faire le diagnostic. 

RÉSUMÉ ANAPHYLAXIE SYSTÉMIQUE ET CHOC ANAPHYLACTIQUE MÉDICAMENTEUX

Le choc anaphylactique est une réaction d'hypersensibilité immédiate aiguë systémique sévère, touchant deux organes ou plus, et engageant le pronostic vital. Les symptômes surviennent dans les minutes suivant l'administration d'un médicament, d'un aliment ou d'une piqûre d'hyménoptère. Ils sont la conséquence de la dégranulation des mastocytes tissulaires (peau et muqueuses digestives, bronchiques, buccales, ORL et des vaisseaux) et des basophiles du sang libérant l'histamine et d'autres médiateurs pro-inflammatoires. Ce chapitre écrit par les allergo-anesthésistes traite en particulier (mais non exclusivement) de l'allergie péri-opératoire. Il concerne donc l'hypersensibilité immédiate dépendant des immunoglobulines E (et plus récemment non-IgE), sa prévention et son traitement.

SUMMARY DRUG RELATED SYSTEMIC ANAPHYLAXIS AND ANAPHYLACTIC SHOCK

Anaphylactic shock is a systemic immediate hypersensitivity reaction involving 2 or more organs. Symptoms occur in the minutes after the administration of a drug, a food or after hymenoptera sting and are the consequence of the activation of tissue mast cells and blood basophils which release histamine and other inflammatory mediators. This chapter, written by allergo-anesthetists, concerns mostly, but not exclusively, per-anesthetic anaphylaxis, its diagnosis, prevention and treatment.

RÉFÉRENCES

1. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy* 2013;68:929-37.
2. Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:525-46.
3. Prise en charge d'un choc anaphylactique peranesthésique. Affiche SFAR. www.sfar.org
4. Laxenaire MC, Mertes PM. Accidents anaphylactiques. *EMC - Médecine*, Vol. 1, Issue 1, February 2004, p. 59-69.
5. Fernandez S, Pralong P, Nicolas JF. Œdème de Quincke et anaphylaxie. *Rev Prat* 2012;62:829-35.
6. Cousin F, Catelain A, Phillips K, Favier B, Queuille E, Nicolas JF. L'hypersensibilité immédiate est rarement en cause dans les urticaires médicamenteuses. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:321-4.
7. Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar); Société française d'allergologie (SFA). Prévention du risque allergique per-anesthésique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;212-22.
8. Haute Autorité de santé. Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie. Rapport d'élaboration HAS, octobre 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/anaphylaxie_document_de_travail_message_cles.pdf
9. Fain O, Boccon-Gibod I. Œdèmes de la face : quelles causes ? *Rev Prat Med Gen* 2010;847:665-6.

Vous recherchez un **auteur** en particulier ?
Ne perdez plus de temps...

Utilisez **DOC DOC**,
le moteur de recherche de
La Revue du Praticien

Rendez-vous sur : larevuedupraticien.fr/docdoc



**DOC
DOC!**
LA REVUE DU PRATICIEN