



# Place de la biologie dans le choc anaphylactique peranesthésique The importance of laboratory tests in perianesthetic anaphylactic shock

D. Laroche

*Service de biophysique médicale, CHU de Caen, 14033 Caen Cedex, France*

## Résumé

Le choc anaphylactique peranesthésique (réaction d'hypersensibilité immédiate IgE-dépendante) est dû le plus souvent aux myorelaxants. Les tests biologiques immédiats ont pour but de prouver l'histaminolibération, de rechercher une dégranulation mastocytaire et éventuellement, des IgE spécifiques de l'agent suspecté d'après la chronologie des événements. Une concentration d'histamine augmentée peut être due à un mécanisme allergique ou à une histaminolibération non spécifique. Le prélèvement doit être obtenu précocement (<30 min dans les réactions peu sévères et <2 h dans les réactions graves). Une concentration de tryptase augmentée, 15 min à quelques heures après la réaction, témoigne d'une activation mastocytaire et est en faveur d'un mécanisme allergique. Pour les réactions modestes, la comparaison au taux de base est conseillée. Le taux d'IgE spécifiques des myorelaxants est identique au moment de la réaction et à distance de celle-ci.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Abstract

Perianesthetic anaphylactic shock (an IgE-dependent immediate hypersensitivity reaction) is caused most often by myorelaxants. Depending on the sequence of events, immediate laboratory tests are done to demonstrate histamine release, mast cell degranulation and, eventually, IgE specific for the causative agent. An elevated plasma histamine concentration can be due to an allergic mechanism or to non-specific histamine release. The blood sample must be obtained rapidly (<30 min in mild reactions and <2 h in severe reactions). An increased tryptase concentration, between 15 min and several hours after the reaction, is evidence of mast cell activation and favors an allergic mechanism. For moderate reactions, comparison with a base-line level is recommended. The level of myorelaxant-specific IgE remains constant from the moment of the reaction to a much later time.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Anesthésie ; Effets adverses ; Hypersensibilité immédiate ; Allergie ; Histamine ; Tryptase ; Immunoglobuline E

**Keywords :** Perianesthetic anaphylactic shock; Diagnosis; Muscle relaxing drug; Immediate hypersensitivity; Histamine; Tryptase; IgE

Le choc anaphylactique (réaction d'hypersensibilité immédiate allergique) est dû à l'action de médiateurs puissants, libérés par les basophiles et les mastocytes activés par la liaison allergène-IgE spécifique. Parmi ces médiateurs, l'histamine est celui dont le rôle pathologique est le mieux connu [1]. Dès 1987, lorsqu'un dosage de routine dépourvu d'artefacts a été disponible, la mesure de la concentration plasmatique de l'histamine au décours immédiat de réactions sévères a permis la mise en évidence de libérations considérables. Le dosage d'un autre médiateur, la tryptase, présente exclusivement dans les granules des mastocytes, a permis de différencier les réactions mastocytaires, de celles dues au basophile. Les IgE spécifiques

de quelques médicaments et du latex peuvent être recherchées dans le serum, et les IgE fixées aux basophiles peuvent être mises en évidence par des tests d'activation cellulaire in vitro.

L'exploration biologique immédiate a pour but de prouver l'activation des mastocytes et/ou des basophiles au moment même de la réaction, et de rechercher la présence d'IgE spécifiques de l'agent présumé responsable. Le bilan allergologique et les tests biologiques effectués en complément ne seront pas traités ici.

## 1. Histamine

L'histamine, ou histidine décarboxylée, est une minuscule molécule, de masse moléculaire  $111 \text{ g mol}^{-1}$ , qui diffuse très rapidement. Le basophile et le mastocyte contiennent de

Adresse e-mail : [laroche-do@chu-caen.fr](mailto:laroche-do@chu-caen.fr).

grandes quantités d'histamine dans leurs granules (1–2 pg/cellule pour les basophiles, et 1–3 pg/cellule pour les mastocytes). Chez les patients allergiques, ces deux types cellulaires dégranulent brutalement lors de stimulations spécifiques IgE-dépendantes. Le basophile est aussi susceptible de libérer de l'histamine de manière non spécifique sous l'effet de médicaments agressifs injectés dans la circulation sanguine. C'est le cas par exemple, pour le thiopental, du fait du pH très alcalin de la solution, ou pour la vancomycine. Une concentration élevée du médicament, ou une injection rapide favorisent ce phénomène dose-dépendant. Le mastocyte est moins sensible à ce mécanisme, du fait de la diffusion préalable du médicament hors des capillaires et de sa dilution.

L'histamine libérée est métabolisée dans le foie, le rein, et le placenta chez la femme enceinte, par la N-méthyltransférase et par la diamine-oxydase, pour former la méthylhistamine, et les acides méthylimidazole-acétique et imidazole-acétique [2].

### 1.1. Dosage

L'histamine est une molécule trop petite pour être immuno-gène. Pour obtenir la synthèse d'anticorps monoclonaux, il a été nécessaire de l'acyler. Le dosage (Immunotech, Beckman-Coulter) se fait par compétition, vis-à-vis de l'anticorps monoclonal fixé sur le tube, entre l'histamine acylée du patient, et l'histamine acylée radioactive. Les valeurs normales sont de  $1,6 \pm 0,6 \text{ nmol l}^{-1}$  ( $m \pm 1 \text{ DS}$ ), chez le sujet anesthésié sans réaction [3]. Les concentrations supérieures à  $9 \text{ nmol l}^{-1}$  sont considérées comme pathologiques, et comme suspectes entre 6 et  $9 \text{ nmol l}^{-1}$ . Ce dosage est actuellement hors nomenclature.

### 1.2. Résultats cliniques

La mise en évidence d'une concentration plasmatique d'histamine augmentée permet de rattacher une symptomatologie évocatrice à une histaminolibération in vivo, sans préjuger de son mécanisme spécifique ou non spécifique [4]. Chez les patients qui réagissent lors d'une anesthésie, la concentration maximale est régulièrement détectée dans le premier échantillon prélevé [5]. Plus la réaction est sévère, plus le pic est élevé, pouvant atteindre plus de  $3000 \text{ nmol l}^{-1}$ . L'histamine disparaît ensuite avec une demi-vie de 10 à 20 min [5], bien supérieure à celle de 102 s observée chez le volontaire sain perfusé par l'histamine [6], du fait d'une probable saturation du mécanisme enzymatique, comme cela a été observé chez l'animal [2]. Plus la concentration au pic est élevée, plus la durée pendant laquelle le seuil de positivité est dépassé est longue, et inversement [5]. Il faut donc prélever précocement dans les réactions peu sévères (5–30 min) alors que, dans les réactions graves, on peut retarder le prélèvement après tous les gestes d'urgence (30 min–2 h) [4].

### 1.3. Limites du dosage

#### 1.3.1. Faux-positifs

Des résultats faussement positifs peuvent apparaître dans toutes les situations où le basophile s'altère dans le tube de

prélèvement. Les prélèvements sont faits sur EDTA, afin de chélater le calcium plasmatique et de bloquer l'activation du basophile dans le tube. Il faut absolument éviter la contamination du plasma destiné au dosage par des leucocytes, lors de la décantation. Des concentrations modérément élevées peuvent être trouvées en cas d'hémolyse dans le tube. La présence de glaçons au contact du tube est à prohiber car elle provoque une congélation partielle des cellules. Les tubes de sang peuvent être conservés une nuit à  $4^\circ\text{C}$  ou 2 h à température ambiante. Dans le plasma séparé, l'histamine est stable plusieurs jours, à température ambiante ou à  $4^\circ\text{C}$ .

#### 1.3.2. Faux-négatifs

Des résultats faux-négatifs sont observés lorsque l'histamine libérée disparaît soit in vivo, soit in vitro. In vivo, si le délai entre le début de la réaction et le prélèvement est trop long, l'histamine libérée est métabolisée et sa concentration peut être trouvée normale.

Certaines situations cliniques sont associées à un métabolisme anormalement rapide de l'histamine. Il s'agit de la grossesse et du traitement par héparine, qui activent la diamine-oxydase de manière considérable : la grossesse par action du placenta depuis le 2<sup>e</sup> trimestre jusqu'à plusieurs semaines après l'accouchement, et l'héparine de manière proportionnelle à la dose reçue. Dans ces deux cas, l'histamine est rapidement détruite in vivo et in vitro. Chez la femme enceinte, les concentrations d'histamine sont toujours basses, même après une réaction sévère [7].

## 2. Tryptase

La tryptase est une enzyme d'activité comparable à celle de la trypsine. Elle est présente dans les granules des mastocytes, en quantités dépendant de leur localisation (12 pg/cellule pour les mastocytes pulmonaires, 24 pg/cellule dans les mastocytes cardiaques et 35 pg/cellule dans les mastocytes cutanés) [8]. Elle est considérée comme absente des basophiles ( $<0,05 \text{ pg/cellule}$ ) et des autres cellules sanguines [9]. De ce fait, la tryptase est un marqueur spécifique de l'activation mastocytaire.

La tryptase stockée dans les granules est un tétramère de masse molaire globale  $134\,000 \text{ g mol}^{-1}$ , stabilisé par l'héparine. La tryptase libérée lors d'une dégranulation mastocytaire est la tryptase  $\beta$ . De plus, des précurseurs, pro-tryptase  $\alpha$ , et pro-tryptase  $\beta$  sont sécrétés et retrouvés dans le serum des sujets normaux [10]. Leur concentration refléterait le nombre total de mastocytes, permettant le diagnostic et le suivi des mastocytoses systémiques [11].

### 2.1. Dosage

Plusieurs anticorps monoclonaux anti-tryptase ont été développés, reconnaissant différents épitopes et permettant le dosage des différentes sous-unités, par technique sandwich. Le premier dosage radioimmunologique (Tryptase RIACT, Pharmacia, Uppsala, Suède) utilisé jusqu'en mars 1997 était spécifique de la tryptase  $\beta$ . Le dosage actuellement distribué (Tryptase UniCAP, Phadia, Uppsala, Suède) mesure à la fois la

tryptase  $\beta$  et les pro-tryptases (tryptase totale). La mesure peut se faire sur sérum ou plasma (EDTA ou héparine). La sensibilité est de  $0,2 \mu\text{g l}^{-1}$ . La stabilité dans le sang prélevé est bonne. La limite supérieure des concentrations normales ( $m + 2 \text{ DS}$ ) est de l'ordre de  $12$  à  $13 \mu\text{g l}^{-1}$ , avec une grande variabilité inter-individus, de moins de  $1$  à  $20 \mu\text{g l}^{-1}$ . Ce dosage est coté B100.

## 2.2. Résultats cliniques

Dans les réactions anaphylactiques sévères, les valeurs sont généralement franchement augmentées ( $>25 \mu\text{g l}^{-1}$ ). Le pic survient 15 min à 2 h après l'introduction de l'agent responsable, et l'élimination se fait ensuite avec une demi-vie de l'ordre de 90 min [5], ce qui permet des prélèvements tardifs, jusqu'à plusieurs heures après une réaction sévère. Les valeurs sont d'autant plus élevées que la réaction est plus sévère [5]. Pour interpréter une élévation modeste de la concentration, il est recommandé de disposer d'un prélèvement à distance de la réaction [4].

## 2.3. Limites du dosage

### 2.3.1. Faux-positifs

Des résultats faux-positifs sont observés chez les patients porteurs de mastocytose non diagnostiquée [11].

### 2.3.2. Faux-négatifs

Dans les réactions peu sévères (signes cutanés isolés), la tryptase est souvent peu ou pas augmentée [5].

## 3. IgE spécifiques

Les trois principaux agents responsables d'anaphylaxie peranesthésique sont les myorelaxants, les antibiotiques et le latex [12]. Pour les myorelaxants, l'épitope responsable est le radical ammonium quaternaire, ou tertiaire protoné, présent en deux exemplaires dans toutes les molécules [13]. La distance entre les deux épitopes et la flexibilité de la chaîne carbonée sont essentielles lors de la liaison aux deux IgE cellulaires [14].

### 3.1. Dosage des IgE spécifiques des myorelaxants

Les dosages diffèrent en fonction du radical ammonium fixé à la phase solide, qui peut être la molécule du myorelaxant, ou un analogue de la choline [15,16], ou la morphine [17]. La sensibilité diagnostique est meilleure avec les analogues (environ 90%) qu'avec le myorelaxant lui-même [4]. Les valeurs observées pendant la réaction et au moment de la consultation allergologique sont bien corrélées [18], et la positivité persiste pendant des années [19]. Il a été montré que le dosage est positif chez 5,4% des sujets de la population générale française, rendant impossible le dépistage pré-anesthésique [20].

### 3.2. Dosage des IgE spécifiques du latex

Dans une population de sujets suspects d'allergie au latex, le dosage des IgE spécifiques est peu sensible, comparé aux

Prick-tests : 50–55% des patients ayant des tests cutanés positifs ont des IgE spécifiques positives, mesurées par deux méthodes commercialisées différentes [21]. Cependant, chez des patients ayant réagi en peropératoire, et ayant des tests cutanés positifs au latex, 94% ont des IgE spécifiques positives [12].

### 3.3. Dosage des IgE spécifiques des antibiotiques

En pratique de routine, seul le dosage des IgE spécifiques des pénicillines est disponible. La corrélation aux tests cutanés varie entre 10 et 74% en fonction de la molécule fixée à la phase solide [22].

## 4. Intérêt du bilan et recommandations

Une augmentation de la concentration d'histamine peut être due à une anaphylaxie ou à un mécanisme d'histaminolibération non spécifique. La sensibilité diagnostique est de 76% pour les réactions anaphylactiques et de 40% pour les réactions non spécifiques [12].

Une augmentation de la tryptase témoigne d'une activation mastocytaire. Dans les réactions sévères typiques, avec hypotension, la tryptase et l'histamine sont généralement augmentées, à condition que le prélèvement ait été réalisé dans l'heure suivant la réaction. En revanche, les réactions comportant uniquement des signes cutanés et/ou respiratoires s'accompagnent rarement d'une augmentation de la tryptase [23]. Les concentrations élevées de tryptase sont associées à la positivité des tests cutanés ou des IgE spécifiques du produit suspect, et inversement entre des concentrations normales et des tests négatifs [24]. La concentration est supérieure à  $25 \mu\text{g l}^{-1}$  dans 69% des réactions anaphylactiques et dans 15% des réactions non spécifiques peranesthésiques [12].

Les IgE spécifiques des myorelaxants, si elles sont positives le jour de la réaction, peuvent apporter un élément en faveur de leur responsabilité, à un moment où les tests cutanés ne sont pas fiables. Le bilan biologique immédiat peut ainsi apporter une aide diagnostique à l'anesthésiste lorsque l'intervention chirurgicale doit être reprogrammée très rapidement. Il peut être utile à l'allergologue pour conforter les résultats des tests cutanés, lorsque la concordance est bonne, et pour le pousser à poursuivre les investigations lorsque le bilan immédiat est positif, mais que les tests cutanés sont négatifs aux agents du protocole transmis par l'anesthésiste. Pour ces raisons, le dosage de l'histamine et de la tryptase est actuellement recommandé par la Société française d'anesthésie et de réanimation [4].

En cas de décès, deux situations peuvent se présenter :

- les prélèvements sont faits avant l'arrêt des tentatives de réanimation ou dans les minutes suivant le décès. Il est alors possible de mesurer l'histamine plasmatique et la tryptase [5]. Le diagnostic d'anaphylaxie est très probable si les signes cliniques sont typiques, et les concentrations des deux médiateurs très élevées. La positivité des IgE spécifiques du médicament reçu immédiatement avant la réaction est un élément supplémentaire évocateur ;

- les prélèvements sont faits plusieurs heures ou jours après le décès. L'histamine est dans tous les cas considérablement augmentée du fait de la lyse des cellules sanguines et son dosage est inutile. L'interprétation d'un dosage de tryptase est aléatoire : chez des sujets-témoins décédés de causes non allergiques, les valeurs sont le plus souvent supérieures aux normales et parfois très élevées [5]. Le dosage des IgE spécifiques a été proposé comme alternative.

## Références

- [1] Jamet A, Botturi K, Diquet B, Mollimard M. Histamine : le rôle du médiateur. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:474–9.
- [2] Schayer RW. Catabolism of histamine in vivo. *Handb Exp Pharmacol* 1966;18:672–83.
- [3] Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of histamine and tryptase. *Anesthesiology* 1991;75:945–9.
- [4] Laroche D, Guilloux L, Guéant JL. Prévention du risque allergique peranesthésique : Tests diagnostiques in vitro. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002;21(Suppl 1):73s–96s.
- [5] Laroche D, Mayo P, Lefrançois C, Dubois F, Vergnaud MC, Bricard H. Exploration in vitro de l'anaphylaxie médicamenteuse. *Immunoanal Biol Spéc* 1998;13:63–73.
- [6] Ind PW, Brown MJ, Lhoste FJM, Macquin I, Dollery CT. Determination of histamine and its metabolites. Concentration-effect relationships of infused histamine in normal volunteers. *Agents Actions* 1982;12:12–6.
- [7] Laroche D, Dubois F, Gérard JL, et al. Radioimmunoassay for plasma histamine : a study of false positive and false negative values. *Br J Anaesth* 1995;74:430–7.
- [8] Schwartz LB, Irani AMA, Roller K, Castells MC, Schechter NM. Quantitation of histamine, tryptase, and chymase in dispersed human T and TC mast cells. *J Immunol* 1987;138:2611–5.
- [9] Castells MC, Irani AM, Schwartz LB. Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. *J Immunol* 1987;138:2184–9.
- [10] Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1411–4.
- [11] Granerus G, Lönnqvist B, Nystrand J, Roupe G. Serum tryptase measured with B12 and G5 antibody-based immunoassays in mastocytosis patients and its relation to histamine turnover. *Br J Dermatol* 1998;139:858–61.
- [12] Mertes PM, Laxenaire MC, et les membres du GERAP. Epidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoides peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique (Janvier 2001–Décembre 2002). *Ann Fr Anesth Réanim* 2004;23:1133–43.
- [13] Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. *Nature* 1983;306:262–4.
- [14] Didier A, Cador D, Bongrand P, et al. Role of the quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:578–84.
- [15] Guéant JL, Mata E, Monin B, et al. Evaluation of a new reactive solid phase for radioimmunoassay of serum specific IgE against muscle relaxant drugs. *Allergy* 1991;46:452–8.
- [16] Guilloux L, Ricard-Blum S, Ville G, Motin J. A new radioimmunoassay using a commercially available solid support for the detection of IgE antibodies against muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:153–9.
- [17] Fisher MM, Baldo BA. Immunoassays in the diagnosis of anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs : the value of morphine for the detection of IgE antibodies in allergic subjects. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:167–70.
- [18] Laroche D, Lefrançois C, Gérard JL, et al. Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1992;69:611–4.
- [19] Didier A, Benzarti M, Senft M, et al. Allergy to suxamethonium : persisting abnormalities in skin tests, specific IgE antibodies and leucocyte histamine release. *Clin Allergy* 1987;17:385–92.
- [20] Porri F, Lemiere C, Birnbaum J, et al. Prevalence of muscle relaxant sensitivity in a general population : implications for a preoperative screening. *Clin Exp Allergy* 1999;29:72–5.
- [21] Kim KT, Safadi GS, Sheikh KM. Diagnostic evaluation of type I latex allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:66–70.
- [22] Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862–70.
- [23] Watkins J, Wild G. Improved diagnosis of anaphylactoid reactions by measurement of serum tryptase and urinary methylhistamine. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993;12:169–72.
- [24] Fisher MM, Baldo BA. Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br J Anaesth* 1998;80:26–9.