



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique xxx (2008) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Article original

Chocs anaphylactiques présumés d'origine médicamenteuse ou au latex chez l'adulte : enquête au CHU de Clermont-Ferrand de 1999 à 2005

Presumed drug or latex-induced anaphylactic shock in adults: Survey at the Teaching Hospital of Clermont-Ferrand between 1999 and 2005

S. Thiolier^{a,b}, Ughetto^c, C. Martin^{a,b}, D. Lamaison^d, O. Outtas^e, B. Evrard^{a,b}, A. Tridon^{a,*,b}

^a Laboratoire d'immunologie Hôtel-Dieu, CHU de Clermont-Ferrand, boulevard Léon-Malfreyt, 63058 Clermont-Ferrand cedex, France

^b UFR médecine pharmacie, université de Clermont-I, 63000 Clermont-Ferrand, France

^c Département d'informatique médicale, hôpital Gabriel-Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand, France

^d Centre régional de pharmacovigilance, hôpital Gabriel-Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand, France

^e Service de pneumologie, hôpital Gabriel-Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, 63003 Clermont-Ferrand, France

Reçu le 8 août 2007 ; accepté le 26 mars 2008

Résumé

Soixante et un chocs anaphylactiques médicamenteux ont été pris en charge au CHRU de Clermont-Ferrand du 1^{er} janvier 1999 au 31 décembre 2005 chez l'adulte. Les patients intégrés dans l'enquête ont été répertoriés à partir des dosages de tryptase demandés au laboratoire d'immunologie durant cette période. L'étude porte essentiellement sur l'épidémiologie et l'étiologie des chocs anaphylactiques répertoriés mais aussi sur leur diagnostic et plus particulièrement sur le bilan allergologique qui doit être réalisé au moins six semaines après l'accident : seulement 14 patients ont été explorés. Un autre aspect de ce travail concerne l'intérêt diagnostique du dosage de la tryptase, évalué par rapport aux résultats des bilans allergologiques disponibles et à la sévérité des signes cliniques observés. Pour finir, cette enquête propose la confrontation des données issues du laboratoire d'Immunologie et de la consultation d'allergologie hospitalière aux déclarations enregistrées au centre régional de pharmacovigilance, pour optimiser la prise en charge complète des patients ayant présenté un choc anaphylactique.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Sixty-one adults with drug-induced anaphylactic shocks were admitted to the Teaching Hospital of Clermont-Ferrand between 1st January 1999 and 31st December 2005. The patients included in the study were identified on the basis of tryptase assay requested by the Laboratory of Immunology during that period. The study focuses on the epidemiology and aetiology of the anaphylactic shocks but also on their diagnosis and in particular the allergic investigation, which should be performed at least six weeks after the accident: in all, 14 patients were seen. Another aspect of the study concerns the diagnostic significance of the tryptase assay compared to the allergy results available and the clinical severity of the observations. The survey compares findings from the Laboratory of Immunology and the Hospital Allergy Department with cases noticed by the Regional Center of Drug Surveillance to improve the management of patients with a story of anaphylactic shock.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Choc anaphylactique ; Choc anesthésique ; Tryptase ; Allergie médicamenteuse

Keywords : Anaphylactic shock; Anesthetic shock; Tryptase; Drug allergy

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail: atridon@chu-clermontferrand.fr, arlette.tridon@u-clermont1.fr (A. Tridon).

Le choc anaphylactique est du à la libération de médiateurs par les cellules mastocytaires, le plus souvent en réponse aux allergènes via les IgE. Les médicaments sont fréquemment incriminés dans les chocs, mais le mécanisme n'est pas toujours clairement mis en évidence : il peut être immunologique, IgE dépendant ou non (activation du complément) ou également non immunologique (activation directe par les produits de contraste iodés) [1]. La tryptase est un bon marqueur de la dégranulation mastocytaire [2,3]. Nous proposons au laboratoire d'Immunologie depuis 1999 le dosage de la tryptase dans le cadre des chocs observés à l'hôpital, nous avons établi un protocole avec tous les services. Nous avons ainsi fait un bilan des chocs suspectés médicamenteux sur la base des dosages réalisés par le laboratoire dans ce contexte pour la période 1999–2005.

1. Patients

1.1. Présentation

Les effectifs ont été constitués à partir du registre du laboratoire d'immunologie du CHRU de Clermont-Ferrand dans lequel figurent les résultats des dosages de tryptase réalisés depuis 1999 : soit 61 patients, 28 femmes et 33 hommes, âgés de plus de 16 ans pour lesquels un dosage de tryptase a été réalisé entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2005, consécutivement à une présomption d'accident anaphylactique médicamenteux ou au latex, peranesthésique (32) ou non (29) (Tableau 1). Les âges extrêmes sont 16 et 90 ans et la moyenne d'âge à la survenue de l'accident est de 55 ans.

Le taux de tryptase au choc est connu pour tous les patients de l'enquête. D'autres éléments sont présents en fonction des informations disponibles : le délai de prélèvement pour le dosage de la « tryptase choc », la tryptasémie basale, la différence et le rapport des tryptases à l'accident et basale et le grade de sévérité clinique.

Les données concernant les déclarations au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et les enquêtes allergologiques réalisées au CHU dans le service de pneumologie ont été recueillies au sein de chacune de ces structures.

Tableau 1
Présentation des patients

Nombre total patients	61	Enquête chez 14 patients
Suspicion chocs médicamenteux	29	Trois explorés
Suspicion chocs anesthésiques	32	11 explorés
Grades connus = 36	1	12
	2	11
	3	10
	4	1
		Deux décès

Grades inconnus = 25

1.2. Sévérité clinique

La gravité de la réaction est évaluée par l'échelle des grades de sévérité clinique de la réaction anaphylactique [4]. Elle a été obtenue le plus souvent à partir des données téléphoniques, car très rarement consignée dans les dossiers.

1.3. Consultation d'allergologie

Pour ces 61 patients, 14 dossiers d'allergologie ont pu être consultés, issus de la consultation d'allergologie du service de pneumologie du CHU de Clermont-Ferrand. Des tests cutanés sont systématiquement réalisés lors de cette consultation (*pricks-tests* et/ou intradermoréactions selon les agents testés) ainsi qu'un éventuel dosage des IgE spécifiques.

1.4. Archives du CRPV

Huit déclarations de pharmacovigilance ont été retrouvées dans les archives manuscrites du CRPV d'Auvergne.

2. Méthodes

2.1. Tryptase

L'enquête s'articule autour de ce marqueur qui est le point de départ des investigations. Le dosage de la tryptase totale est réalisé sur plasma EDTA avec le test Unicap Tryptase[®] de chez Phadia[®]. Nous avons choisi un seuil de positivité à 12 µg/L : pour cela, nous nous sommes basés à la fois sur des études fixant à 10 µg/L la valeur physiologique la plus haute [2,3], alors que le fournisseur préconise une valeur maximum de 13,8 µg/L et sur une référence de la littérature [5].

Le bon d'immunologie accompagnant le prélèvement doit normalement préciser la date et l'heure de l'accident et du prélèvement, les produits incriminés et le grade de sévérité de la réaction.

2.2. Diagnostic allergologique

Le diagnostic d'anaphylaxie IgE dépendante repose sur une histoire clinique évocatrice d'une réaction allergique aiguë associée à des tests cutanés positifs. La présence d'IgE spécifiques positives permet de conforter ce diagnostic. Leur recherche est réalisée avec le test immunoenzymatique de DPC[®] utilisé en routine au laboratoire d'immunologie. La méthode Phadia[®] a été utilisée pour les allergènes médicamenteux non disponibles chez DPC[®].

Un diagnostic de réaction immunologique non IgE médiée est admis lorsque les tests cutanés sont négatifs pour chacun des agents suspectés et que les IgE spécifiques recherchées sont négatives. Un diagnostic peut également être posé lorsqu'un élément objectif est présent (Ex : IgG antidextran positives démontrant une hypersensibilité de type III) et que les critères de l'anaphylaxie ne sont pas réunis.

Dans tous les autres cas, le diagnostic reste indéterminé.

2.3. Analyse statistique

Les comparaisons de moyennes ont été effectuées à l'aide du test de Student. Une différence est considérée significative si $p < 0,05$.

La reproductibilité de la tryptasémie basale a été estimée par la mesure du coefficient de corrélation intraclasse.

L'analyse a été réalisée sur le logiciel SAS, version 8.02.

3. Résultats

3.1. Patients

Près de la moitié des grades des réactions sont inconnus ($n = 25$). Les grades I, II et III sont rencontrés avec une grande fréquence, respectivement de 12, 11 et 10 patients (Tableau 1). Un seul patient a présenté une réaction de grade IV. Le grade V est suspecté chez deux patients qui sont décédés au décours de l'accident.

Les réactions les moins sévères (de grades I et II) sont rencontrées dans près de deux tiers des cas chez des femmes. En revanche, les grades III et IV prédominent largement chez les hommes (huit hommes et seulement trois femmes). Les stades de gravité IV et V sont rarement rencontrés, quelle que soit la tranche d'âge considérée.

3.2. Enquêtes allergologiques

Seulement 14 enquêtes allergologiques hospitalières ont été réalisées. Ce constat doit être nuancé car certains patients ont pu être vus en consultation d'allergologie de ville. Les médicaments de l'anesthésie (curares, morphiniques et hypnotiques essentiellement) pouvaient être suspectés chez 11 de ces 14 individus. L'enquête regroupant 32 réactions per-anesthésiques, seulement 34 % de celle-ci ont ainsi donné lieu à une consultation d'allergologie hospitalière. Les 14 enquêtes

rapportent dix réactions immunologiques IgE dépendantes, une non IgE dépendante et trois diagnostics probables (tests limites d'interprétation) (Tableau 2). Pour chacun des accidents n'ayant pas donné lieu à une consultation d'allergologie hospitalière, divers médicaments ont pu être suspectés, conformément aux renseignements téléphoniques recueillis par le laboratoire d'immunologie (Tableau 2).

Ainsi en période peropératoire, la survenue d'un choc anaphylactique doit faire suspecter chacune des substances administrées. Les substances sont donc présentées par catégories plus ou moins homogènes : celle des anesthésiques pouvant réunir curares, antibiotiques (antibioprophylaxie), hypnotiques et morphinomimétiques, celle des produits de contraste et celle des antibiotiques seuls. Les autres produits sont présentés individuellement.

3.3. Tryptasémie

La tryptase mesurée à l'accident (« tryptase choc ») est considérée positive au-delà d'une limite que nous avons fixée à 12 $\mu\text{g/L}$. Vingt-quatre patients ont présenté un taux de tryptase supérieur ou égal à 12 $\mu\text{g/L}$, mesuré entre le début de l'accident et la douzième heure lui succédant.

Les tryptases basale et au choc sont connues pour 44 patients chez lesquels le délai de prélèvement est convenable ou chez lesquels la « tryptase choc » est très augmentée (supérieure à 25 $\mu\text{g/L}$), malgré un délai de prélèvement non valable ou inconnu. Une comparaison des diagnostics obtenus avec chacune des expressions retenues (seuil de positivité, différence et rapport entre « tryptase choc » et tryptase basale) a été effectuée pour ces 44 patients (Tableau 3).

Quatre méthodologies ont permis d'isoler les mêmes sept cas de diagnostics anaphylactiques (6) et immunologique non IgE (1) : « tryptase choc » supérieure à 12 $\mu\text{g/L}$; différence de plus de 2 $\mu\text{g/L}$ ou de plus de 5 $\mu\text{g/L}$ entre « tryptase choc » et tryptase basale ; rapport entre « tryptase » choc et tryptase

Tableau 2

Diverses catégories de substances incriminées (données de l'enquête allergologique réalisée) ou suspectées (données recueillies par le laboratoire d'immunologie) à la suite d'un choc médicamenteux.

		Enquêtes allergologiques (14 patients)	Diagnostics non établis (47 patients)
Médicaments de la période anesthésique et le latex	Curare	5 (dont un probable)	21
	Curare et latex	2 (dont un latex probable)	
	Antibiotique	1	
	Morphine	1	
	Latex	1	
	Indéterminé	1	
	Antibiotiques seuls	1	
Produits de contraste		0	6 (dont quatre produits iodés)
	Protamine	1	
	Aprotinine	0	
	Paracétamol	0	
			3 : paracétamol et kétoprofène (AINS) ; paracétamol et albumine ; paracétamol et dextropropoxyphène
AINS seul		0	1
Gélatine fluide		0	2
Dextran		1	0
Morphine		0	1
Antalgique non morphinomimétique (nefopam)		0	1

Tableau 3

Comparaison des résultats de tryptase obtenus selon différentes méthodologies

	Diagnostic			
	Anaphylactique	Immunologique non IgE	Probablement anaphylactique	Non établi
Répartition (44)	8	Un au dextran	Un au latex	34
Tryptase choc > 12 µg/L	6	1	0	14
≠ tryptases > 2 µg/L	6	1	1	18
≠ tryptases > 5 µg/L	6	1	0	14
≠ tryptases > 15 µg/L	5	1	0	9
÷ tryptases > 2	6	1	0	14
÷ tryptases > 5	4	1	0	9

basale supérieur à 2. Deux diagnostics anaphylactiques n'ont pu être mis en évidence par le dosage de la tryptase malgré le respect du délai de prélèvement (deux heures pour l'un et deux heures 15 minutes pour l'autre). Ces deux cas ont les caractéristiques suivantes : une réaction de grade II aux curares (IDR positives à Esmeron[®] : rocuronium bromure et Nimbex[®] : cisatracurium bésilate) et une réaction de grade III à l'amoxicilline (IDR positive).

La méthode s'appuyant sur une différence entre « tryptase choc » et basale supérieure à 2 µg/L permet quatre diagnostics supplémentaires : une réaction de grade II faisant suspecter un produit de contraste iodé PCI, deux réactions de grade inconnu faisant suspecter la protamine pour l'une et un produit de l'anesthésie pour l'autre et par ailleurs, c'est la seule méthode qui donne un résultat positif pour le cas isolé d'anaphylaxie probable au latex.

La prise en compte des écarts entre la tryptasémie basale et au choc pose le problème de la reproductibilité du dosage. Un travail a donc été mené en parallèle à cette étude pour s'intéresser aux variations de ce marqueur. Deux mesures de tryptase basale espacées de plusieurs jours ont été réalisées chez 36 enfants. En admettant que les fluctuations liées à la technique de dosage sont négligeables, les différences observées sont le reflet des variations physiologiques. L'étude montre une excellente reproductibilité des mesures (coefficient de corrélation intraclasse de 0,93). La différence des deux tryptasémies est inférieure à 2 µg/L chez 80 pour cent des sujets considérés. La moyenne des écarts intra individuels est de 1,1 µg/L avec IC (95 %) : 0,75–1,47 et la variation maximale observée est de 5,3 µg/L.

L'évaluation du critère « tryptase choc » par rapport aux grades de sévérité porte sur un effectif de 32 patients chez lesquels le stade de gravité de la réaction est connu. Il ressort que la « tryptase choc » est significativement plus élevée chez les patients de grade supérieur à I ($43,5 \pm 58,0$ versus $6,1 \pm 6,5$; $p < 0,006$). L'expression de la différence entre « tryptase choc » et tryptase basale, ainsi que leur rapport, sont évalués sur un effectif de 27 patients chez lesquels sont connus à la fois le stade de gravité, la tryptase basale et la tryptase à l'accident. La variation de tryptase est significativement plus élevée chez les patients de grade supérieur à I ($43,7 \pm 59,7$ versus $3,6 \pm 5,4$; $p = 0,009$). Il en est de même pour leur rapport ($8,0 \pm 10,0$ versus $1,8 \pm 1,6$; $p < 0,02$).

3.4. Déclarations de pharmacovigilance

Chacune des 61 suspicions de choc anaphylactique médicamenteux aurait dû motiver une déclaration au CRPV. Certaines réactions, notamment les chocs peropératoires, pouvaient aussi faire suspecter le latex pour lequel une déclaration doit être réalisée auprès de la matériovigilance. Seulement huit déclarations ont été retrouvées dans les archives du CRPV ce qui correspond à un pourcentage de déclaration s'élevant à environ 13 %. Les huit déclarations qui ont été faites au CRPV rendent suspectes les substances suivantes :

- Nimbex[®] (cisatracurium bésilate) dans deux cas ;
- BCG (dextran en tant qu'excipient) ;
- Oracéfal[®] (céfadroxil monohydrate) ;
- Multihance[®] (gadobénate de diméglumine) ;
- Logiflox[®] (loméfloxacin) ;
- Clamoxyl[®] (amoxicilline) ;
- Perfalgan[®] (paracétamol).

Parmi ces huit patients, trois ont bénéficié d'un bilan allergologique mais les résultats du bilan n'ont été transmis au CRPV que pour un seul. Sur les 32 réactions peranesthésiques enregistrées, seulement deux ont été déclarées à la pharmacovigilance dont une seule ayant donné lieu à un bilan d'allergologie hospitalier.

4. Discussion

Les accidents répertoriés surviennent plus fréquemment chez les femmes jusqu'à l'âge de 55 ans. Au-delà, ils concernent très majoritairement les hommes sans raison évidente apparente.

Les stades de gravité I, II et III sont rencontrés à une fréquence importante et assez proche. Lorsqu'une réaction aiguë survient, un traitement est rapidement instauré pour contrer l'évolution de la symptomatologie. Par conséquent, il est normal et favorable de rencontrer essentiellement les premiers stades de gravité. Les grades I et II sont plus souvent rencontrés chez des femmes et le stade III chez des hommes. Contrairement à la littérature [6], le constat final est évocateur d'une symptomatologie globalement plus grave et d'une moyenne d'âge à l'accident plus élevée chez les hommes.

L'âge et la gravité clinique sont des paramètres évoluant dans le même sens.

Parmi les 61 sujets de l'enquête, 14 ont été vus à la consultation d'allergologie hospitalière. Dix diagnostics anaphylactiques certains ont été établis dont six impliquant des curares. La forte proportion des patients, ayant présenté une réaction peranesthésique parmi ceux qui ont bénéficié de la consultation, s'explique de plusieurs manières. D'une part, les curares sont des médicaments réservés à l'usage hospitalier. D'autre part, les anesthésistes sont très au fait du risque anaphylactique peranesthésique [7] et il existe une collaboration étroite avec les allergologues. Néanmoins, le nombre de consultations d'allergologie est anormalement bas, car elles concernent seulement 11 des 32 réactions peranesthésiques. Rappelons que l'absence de bilan allergologique représente un danger vital pour le patient car il n'aura reçu aucune information ni éducation quant à l'éviction des produits auxquels il peut réagir. Il n'aura pas non plus en sa possession la carte d'allergique qui est un élément essentiel de prévention des récurrences. Les deux principales possibilités pouvant expliquer ce bilan négatif sont une mauvaise information des patients suite à l'accident présumé anaphylactique ou une négligence de leur part à se présenter à la consultation d'allergologie. Il n'est pas d'usage de donner un rendez-vous à la consultation d'allergologie à la sortie du patient, on le lui conseille simplement. Pour les substances non restreintes à l'usage hospitalier, les patients ont pu se diriger vers un spécialiste de ville.

Les substances mises en cause lors du bilan allergologique sont représentées majoritairement par les curares et le latex, suivies des antibiotiques. Cette répartition des étiologies est fidèle à ce qui s'observe classiquement dans la survenue des réactions d'hypersensibilité médicamenteuses peranesthésiques [8]. Pour les réactions qui n'ont pas donné lieu à une consultation d'allergologie hospitalière, on observe globalement la même répartition des étiologies suspectées avec en plus la présence de produits de contraste, d'AINS et du paracétamol. Pour ces trois dernières catégories des médicaments, il se peut qu'une exploration allergologique ait été réalisée en ville. Il est également envisageable que les patients n'aient délibérément pas été orientés vers une consultation d'allergologie en raison du manque de fiabilité des tests existants pour diagnostiquer les allergies à ces classes de médicaments [9].

L'enquête s'est proposée d'étudier l'intérêt diagnostique du dosage de la tryptase. Seul le dosage de la tryptase à l'accident figure pour l'instant à la nomenclature. Il doit normalement être réalisé dans un délai compris entre une et six heures suivant le début de la réaction [3]. Parmi les 61 dosages de « tryptase choc » répertoriés, huit sont hors délai et le délai de prélèvement est inconnu pour quatre autres. Le problème d'un prélèvement hors délai est qu'un résultat négatif ne peut pas être interprété. En revanche, une forte augmentation de la tryptase est toujours en faveur d'une activation mastocytaire et/ou basophile indépendamment du délai. Le dosage de la tryptase basale est recommandé (mais pas à la nomenclature) pour savoir dans quelle mesure le taux de tryptase a pu croître lors du choc anaphylactique. Deux des trois méthodologies

d'analyse étudiées dans l'enquête ont d'ailleurs fait appel à cette tryptase basale. En fonction du seuil de positivité choisi pour chacune de ces méthodologies, les résultats obtenus concordent plus ou moins bien. La positivité établie pour une « tryptase choc » supérieure à 12 µg/L a permis d'isoler les mêmes cas de diagnostics anaphylactiques (six cas) et anaphylactoïde (un cas) que celle prenant en compte une différence entre « tryptase choc » et basale supérieure à 5 µg/L ou à 2 µg/L et celle prenant en compte un rapport des « tryptase choc » et basale supérieur à 2 µg/L. Ces quatre critères de positivité sont assez sensibles puisque huit des dix diagnostics anaphylactiques considérés ont été mis en évidence et qu'aucune autre méthodologie analytique de la tryptase n'aurait pu permettre d'isoler les deux diagnostics anaphylactiques restants. En effet, pour ces deux diagnostics des réactions anaphylactiques de grade II et III, l'une à un curare et l'autre à l'amoxicilline respectivement, la tryptase n'a pas augmenté au-delà de 0,5 µg/L bien que les délais de prélèvement aient été respectés. Il est reconnu qu'une variation modérée de la tryptase est possible dans le cas des réactions modérées mais un grade II et un grade III sont des stades de gravité pour lesquels on pouvait s'attendre à une élévation importante de ce marqueur biologique : les grades n'ont peut-être pas été obtenus de façon fiable (rien dans les dossiers, souvent appréciation obtenue par téléphone dans les heures suivant la réaction). La méthode qui est peut-être la plus sensible concerne la différence entre « tryptase choc » et basale supérieure à 2 µg/L, car elle est positive pour un diagnostic d'anaphylaxie probable au latex et quatre diagnostics non établis supplémentaires par rapport aux autres méthodes évoquées. Dans une étude menée par Brown Simon et al. chez 64 sujets, il avait été observé qu'en l'absence d'anaphylaxie, la tryptasémie restait stable et ne variait pas au-delà de 2 µg/L sur un laps de temps réduit. [10]. Il faut cependant se méfier car notre étude de reproductibilité menée chez 36 enfants a montré une variation physiologique de plus de 2 µg/L entre deux tryptasémies distinctes chez 20 % des sujets.

L'hypothèse selon laquelle la tryptase augmente plus lors d'une réaction sévère semble se vérifier. En effet, les tests statistiques réalisés concluent à une augmentation accrue de la « tryptase choc » chez les patients de grade supérieur à I, cela quelle que soit son expression. Ces résultats, bien que significatifs, doivent être considérés précautionneusement car le nombre de patients intégrés est faible et la variance du paramètre « tryptase choc » est importante aussi bien pour les réactions de grade I que pour les réactions de grade supérieure à I.

Seulement huit déclarations de pharmacovigilance ont été déposées soit environ 13 % de déclarations et parmi les 32 réactions peranesthésiques observées seulement deux ont été déclarées à la pharmacovigilance. Cela démontre que les acteurs de la prise en charge thérapeutique du choc anaphylactique omettent fréquemment de déclarer l'effet indésirable médicamenteux. Cette sous-déclaration se retrouve au niveau national, puisque les CRPV auraient recueilli moins de 8 % des réactions allergiques peropératoires sur la période de 1994–1999. [11]. Nous sommes face à une situation dramatique

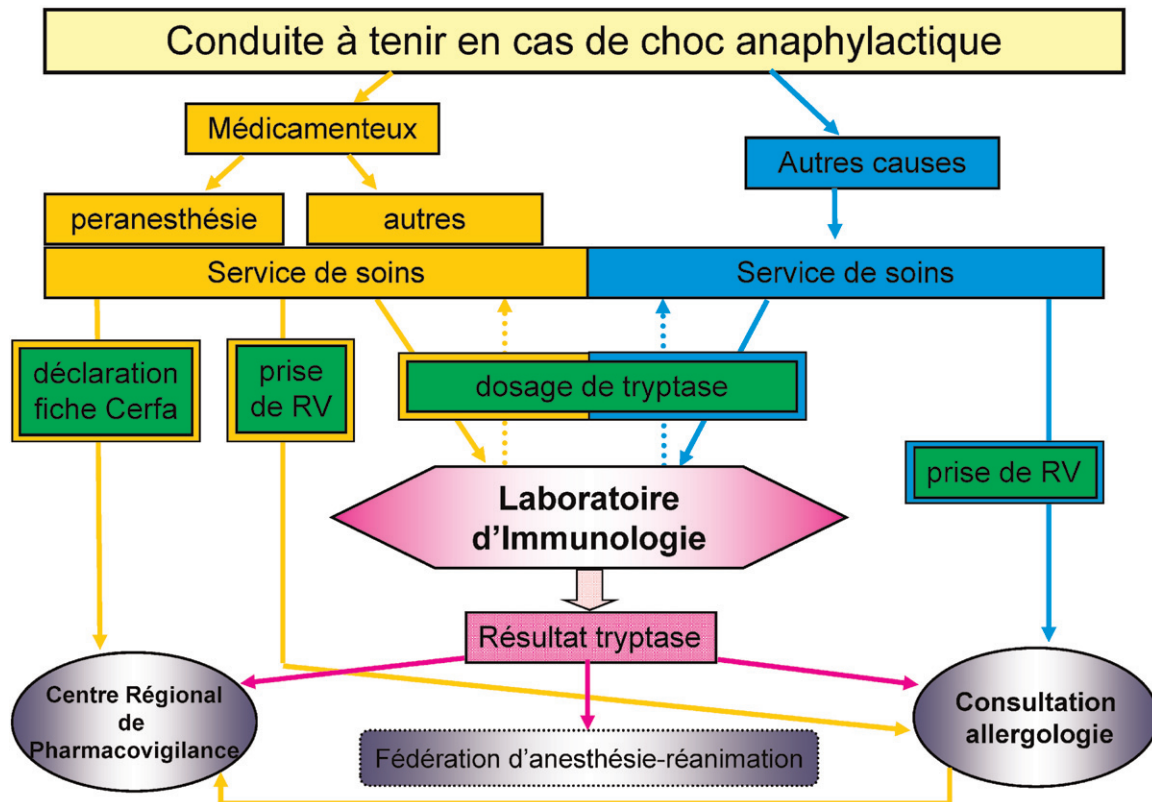


Fig. 1. Projet de prise en charge des chocs au CHU de Clermont-Ferrand : rôle des divers partenaires impliqués (décembre 2007).

de sous-déclaration des chocs anaphylactiques médicamenteux. Il en est de même pour la réalisation du bilan allergologique hospitalier qui devrait être systématiquement réalisé six à huit semaines après un choc anaphylactique peranesthésique.

La révélation d'un tel bilan négatif imposait urgemment la prise des mesures correctrices. Ainsi les différentes structures impliquées dans cette étude se sont concertées pour réactualiser le protocole tryptase et mettre en place le projet de prise en charge des chocs au CHU de Clermont-Ferrand (Fig. 1).

Le recueil des déclarations de pharmacovigilance a été optimisé par la transmission du listing des dosages de tryptase au CRPV. Pour ce qui est des problèmes de réalisation du bilan allergologique, il a été adopté la planification systématique d'un rendez-vous en consultation d'allergologie hospitalière pour tout choc présumé anaphylactique survenant au CHU, avant la sortie du patient.

5. Conclusion

Le choc anaphylactique représente un danger vital dont la prise en charge thérapeutique est une urgence. Cette mise en jeu du pronostic vital souligne l'importance du diagnostic allergologique postérieur à l'événement. En effet, l'étiologie de l'anaphylaxie doit être recherchée afin d'envisager des mesures préventives ; le dosage de tryptase apportant une preuve de la réaction, sans préjuger de la pathogénèse [1]. Nous avons mis en évidence un manque de suivi de ces patients, qui

pourtant courent un réel danger. Cela rejoint les conclusions récentes du groupe d'étude du Gerap [12].

Le dosage de la tryptase dans un délai compris entre une et six heures après l'apparition des symptômes évocateurs de l'anaphylaxie est recommandé. La tryptase est considérée comme spécifique de l'anaphylaxie IgE dépendante mais une forte augmentation peut aussi s'observer à l'occasion d'une réaction immunologique autre, comme cela s'est produit pour un patient de l'enquête (hypersensibilité de type III au dextran contenu dans le vaccin BCG). Une autre conclusion de notre étude est que ce marqueur n'a peut-être pas permis de mettre en évidence tous les cas de réactions anaphylactiques sévères. L'ensemble de ces constatations ne doit cependant pas remettre en cause l'intérêt de ce dosage car sa spécificité est bonne et une augmentation du taux de tryptase est très en faveur de la dégranulation mastocytaire [1,2,13].

Cette étude a abouti à la réalisation d'un protocole pluridisciplinaire, fruit d'une coopération étroite entre le laboratoire d'immunologie, la consultation d'allergologie, le centre de pharmacovigilance CRPV et les anesthésistes. Dans un avenir proche, l'exploration allergologique et la déclaration des accidents médicamenteux anaphylactiques survenant au CHU devraient s'améliorer. Les liaisons interdisciplinaires qui se sont établies ou consolidées dans le cadre de cette enquête auront permis d'améliorer un des plans du système de soins du CHU. Ce type de collaboration doit être encouragé car il apporte de réelles améliorations en termes de santé publique.

Remerciements

Aux anesthésistes qui ont participé à la réflexion, Séverine Laforet et Nicolas Rascol.

Au Dr Jean Luc Fauquert, qui explore les tryptases des enfants au cours des tests de provocation et nous a permis ainsi de réaliser une étude de reproductibilité.

À la technicienne référente des dosages, Brigitte Goutte.

Références

- [1] Simons. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:402–7.
- [2] Hogan A, Schwartz L. Markers of mast cell degranulation. *Methods Enzymol* 1997;13:43–52.
- [3] Schwartz L, Yunginger J, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989;83:1551–5.
- [4] Laxenaire M-C. Épidémiologie des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994–décembre 1996). *GERAP. Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18(7):796–809.
- [5] Laroche D. Tryptase, histamine. *Allergies médicamenteuses*. Éditions Libbey Montrouge; 2006. p. 83–8.
- [6] Bousquet PJ, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45: 626–32.
- [7] Société française d'anesthésie et de réanimation. Recommandations pour la pratique clinique. « Prévention du risque allergique peranesthésique » (2001) [en ligne]. Disponible sur <http://www.sfar.org/allergiefr.html> (consulté en 2007).
- [8] Mertes PM, Laxenaire MC. Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique (janvier 2001–décembre 2002). *Gerap An Fr Anesth Reanim* 2004;23:1133–43.
- [9] Demoly P. Anaphylactic reactions-value of skin and provocation tests. *Toxicology* 2005;209:221–3.
- [10] Brown Simon GA, Blackman Konrad E, Heddle Robert J. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australas* 2004;16:120–4.
- [11] Tréchet P. Données de pharmacovigilance des chocs anaphylactiques induits par les produits de l'anesthésie sur une période de six ans (janvier 1994–décembre 1999). *Rev Fr Allergol* 2002;42:473–6.
- [12] Mertes P, Malinovsky JM, Laxenaire MC. Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques. *Gerap. Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:158–61.
- [13] Laroche D. Place de la biologie dans le choc anaphylactique peranesthésique. *Rev Fr Allergol* 2007;47:167–70.