



Physiopathologie de l'anaphylaxie aux curares. Le futur et le possible : les plaquettes

Pathophysiology of NMBA-related anaphylaxis. The future and possibilities: Platelets

C. Tacquard^a, A.M. Chiriac^b, C. Gachet^c, F. De Blay^d, P.M. Mertes^{a,*}

^a Service d'anesthésie-réanimation, Nouvel hôpital civil, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

^b Département de pneumologie et addictologie, unité exploration des allergies, CHU de Montpellier, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, Montpellier et Sorbonne Université Inserm, institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique, équipe EPAR, 75013 Paris, France

^c Université de Strasbourg, Inserm, EFS Grand-Est, BPPS UMR-S1255, FMTS, 67000 Strasbourg, France

^d Pôle de pathologie thoracique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, fédération de médecine translationnelle université de Strasbourg, 67091 Strasbourg, France

Reçu le 15 février 2018 ; accepté le 16 février 2018

Mots clés : Anaphylaxie ; Plaquettes ; Curares ; Platelet activating factor

Keywords : Anaphylaxis ; Platelets ; Neuromuscular blocking agents ; Platelet activating factor

L'anaphylaxie aux curares représente la première cause de réaction allergique périopératoire en France avec près de 60 % des réactions allergiques lors de la dernière enquête du Groupe d'Étude des Réactions Anaphylactoïdes Périopératoires (GERAP) entre 2011 et 2012 [1]. La mortalité du choc anaphylactique aux curares est estimée à 4 % malgré une réanimation bien conduite montrant ainsi que certaines formes de choc anaphylactique sont réfractaires aux traitements actuels et que de nouvelles voies thérapeutiques sont nécessaires [2].

Au-delà de la traditionnelle implication des basophiles et des mastocytes au cours du choc anaphylactique, certains travaux, anciens ou plus récents, ont mis en évidence l'implication d'autres acteurs cellulaires (polynucléaires neutrophiles, endothélium, etc.) et d'autres médiateurs (Platelet Activating Factor, NO, sérotonine) ouvrant ainsi de nouvelles voies thérapeutiques [3,4]. En plus des effets macrocirculatoires (hypotension, tachycardie), le choc anaphylactique est associé à des troubles microcirculatoires. La ptiO₂ musculaire baisse brutalement à l'induction du choc et ne se corrige pas malgré l'amélioration de l'état hémodynamique [5]. Une atteinte pulmonaire est également observée avec un œdème bronchique liée à une fuite capillaire importante [6].

Ces atteintes microcirculatoires et pulmonaires pourraient être liées à l'implication des plaquettes au cours du choc anaphylactique. En effet, les plaquettes sont impliquées très précocement au cours du choc anaphylactique, en particulier au cours des chocs anaphylactiques liés aux curares [7]. Le choc anaphylactique est associé à la survenue d'une thrombopénie, plus ou moins transitoire, survenant dans les minutes suivant l'exposition à l'antigène. Dans les modèles expérimentaux, cette thrombopénie est associée à l'apparition d'amas plaquettaires pulmonaires, hépatiques et cérébraux. Les plaquettes possèdent à leur surface des récepteurs aux IgE et IgG (FcεRI et FcγRIIA). Expérimentalement, l'exposition aux complexes anticorps-antigène entraîne une activation plaquettaire qui se traduit par la sécrétion du contenu granulaire, notamment de la sérotonine, issue des granules denses.

En effet, la sérotonine semble être un médiateur important de la réaction inflammatoire médiée par les plaquettes puisque la déplétion du contenu plaquettaire en sérotonine diminue fortement l'intensité du choc inflammatoire [8,9]. Les plaquettes contribuent également à l'amplification du choc anaphylactique puisque la déplétion plaquettaire diminue l'intensité du choc dans des modèles expérimentaux et la sécrétion de PF4 entraîne une sécrétion d'histamine par les basophiles.

Parmi les facteurs sécrétés au cours du choc anaphylactique, le platelet activating factor (PAF) est particulièrement intéressant. Le PAF est un médiateur lipidique, sécrété par

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr (P.M. Mertes).

de nombreuses cellules dont les basophiles, les mastocytes mais aussi les plaquettes qui sont une source importante de PAF. L'activation du récepteur au PAF (PAFR) contribue aux symptômes observés lors du choc anaphylactique avec une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire, un effet inotrope négatif et une bronchoconstriction. Le PAF entraîne également une activation plaquettaire entraînant la sécrétion d'histamine, de sérotonine et de PF-4 par les plaquettes. Il contribue à l'amplification du choc anaphylactique en activant les mastocytes pulmonaires et circulants. Le taux circulant de PAF est en partie contrôlé par la PAF-acetylhydrolase [10]. En 2013, Vadas et Coll ont montré une corrélation entre la sévérité de la réaction et le taux plasmatique de PAF et une corrélation inverse avec l'activité de la PAF-acetylhydrolase [11]. Plusieurs auteurs ont déjà montré un effet bénéfique du blocage du PAFR sur des modèles expérimentaux de rhinite allergique, d'allergie à l'arachide ou de choc anaphylactique chez la souris. Utilisés en prémédication, les antagonistes du PAFR permettent une réduction des symptômes et une amélioration de la survie. Le blocage du PAFR représente donc un intérêt réel dans les formes sévères de choc anaphylactique, où des doses importantes d'adrénaline sont parfois nécessaires. L'utilisation d'un antagoniste du PAF en traitement adjuvant de l'adrénaline pourrait permettre de réduire la dose totale nécessaire, réduisant ainsi le risque de complications induites par l'adrénaline intraveineuse (troubles du rythme, cardiopathie de stress). Expérimentalement, en plus de ses effets propres, l'exposition au PAF diminue la sensibilité des cellules musculaires lisses à l'adrénaline, ce qui en fait un argument supplémentaire en faveur de l'association des deux traitements. Des résultats expérimentaux préliminaires ont ainsi pu montrer une réduction de 34 % de la dose totale d'adrénaline nécessaire à la réanimation de rats dans un modèle de choc anaphylactique induit par l'ovalbumine (cf poster CFA).

En conclusion, les plaquettes sont impliquées précocement au cours du choc anaphylactique. Bien qu'elles ne semblent pas impliquées dans l'initiation de la réaction, elles pourraient jouer un rôle essentiel dans son amplification. Cibler les plaquettes

pourrait permettre d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques, notamment lors des formes réfractaires au traitement par adrénaline.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Tacquard C, Collange O, Gomis P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2017;61:290–9.
- [2] Reitter M, Petitpain N, Latache C, et al. Fatal anaphylaxis with neuromuscular blocking agents: a risk factor and management analysis. *Allergy* 2014;69:954–9.
- [3] Zheng F, Barthel G, Collange O, et al. Methylene blue and epinephrine: a synergistic association for anaphylactic shock treatment. *Critical Care Med* 2013;41:195–204.
- [4] Krishnamurthy D, Starkl P, Szalai K, et al. Monitoring neutrophils and platelets during casein-induced anaphylaxis in an experimental BALB/c mouse model. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1119–28.
- [5] Dewachter P, Jouan-Hureau V, Franck P, et al. Anaphylactic shock: a form of distributive shock without inhibition of oxygen consumption. *Anesthesiol* 2005;103:40–9.
- [6] Zheng F, Copotou R, Tacquard C, et al. Epinephrine but not vasopressin attenuates the airway response to anaphylactic shock in rats. *Experimental lung research* 2017;43:158–66.
- [7] Bermejo N, Gueant JL, Mata E, et al. Platelet serotonin is a mediator potentially involved in anaphylactic reaction to neuromuscular blocking drugs. *B J Anaesth* 1993;70:322–5.
- [8] Cloutier N, Allaey I, Marcoux G, et al. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2018.
- [9] Beutier H, Hechler B, Godon O, et al. CD32A-expressing platelets determine the severity of experimental anaphylaxis. *Sci Immunol* 2018.
- [10] Gill P, Jindal NL, Jagdis A, et al. Platelets in the immune response: revisiting platelet-activating factor in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1224–32.
- [11] Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:144–9.