



HAL
open science

Post-mortem biological diagnostic of anaphylaxis

L. Ferrera, C. Bottinelli, N. Cartiser, I. Nahamani, C. Chatenay, Delphine Allorge, L. Fanton, G. Hoizey, Jean-Michel Gaulier, J Gaulier

► To cite this version:

L. Ferrera, C. Bottinelli, N. Cartiser, I. Nahamani, C. Chatenay, et al.. Post-mortem biological diagnostic of anaphylaxis. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 2022, *Toxicologie Analytique et Clinique*, 34 (4), p.255-261. 10.1016/j.toxac.2022.08.003 . hal-04474871

HAL Id: hal-04474871

<https://hal.univ-lille.fr/hal-04474871>

Submitted on 23 Feb 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Diagnostic biologique *post-mortem* d'anaphylaxie

***Post-mortem* biological diagnostic of anaphylaxis**

Ludovic Ferrera¹, Charline Bottinelli², Nathalie Cartiser³, Isabelle Nahamani³, Camille Chatenay²,
Delphine Allorge^{1,4}, Laurent Fanton³, Guillaume Hoizey², Jean-michel Gaulier^{1,4}

¹ CHU Lille, Unité Fonctionnelle de Toxicologie, F-59000 Lille, France

² Laboratoire LAT LUMTOX, 32 Rue du 35ème Régiment d'Aviation, F-69500 Bron, France

³ Hospices Civils de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, Service de médecine légale, 5 place d'Arsonval, F-69437 Lyon, France

⁴ Univ. Lille, ULR 4483 – IMPECS – IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé humaine, F-59000 Lille, France

**Auteur correspondant*

Jean-michel Gaulier

Laboratory of Toxicology

Bd du Professeur Jules Leclercq

CS 70 001

59037 LILLE Cedex

France

Email: jean-michel.gaulier@chru-lille.fr

Fax : +33 320444960

Résumé

Le diagnostic de décès consécutif à un choc anaphylactique, manifestation la plus grave de l'anaphylaxie, fait partie des situations difficiles auxquelles peuvent être confrontés les toxicologues. Après un rappel des données physiopathologiques et diagnostiques concernant les chocs anaphylactiques, ce manuscrit se propose de présenter les avantages et limites des éléments de diagnostic biologiques pouvant être utilisés en situation *post-mortem*, illustrés d'un cas.

A l'instar du diagnostic biologique chez le vivant, les analyses des IgE totales et des IgE spécifiques sont possibles dans du sérum *post-mortem* mais ne permettent que de vérifier la disposition atopique et le degré de sensibilisation du patient. Un dosage de tryptase sérique *post-mortem* peut être envisagé malgré les contraintes techniques (nécessité de disposer de sérum ou plasma non hémolysé). Mais l'interprétation des résultats est très limitée du fait de l'augmentation naturelle de la tryptasémie *in cadaver*. Le dosage urinaire de *N*-méthylhistamine semble également pouvoir être appliqué en situation *post-mortem*. Mais, si un résultat positif (concentration élevée) est plutôt en faveur d'une réaction anaphylactoïde *antemortem*, il demeure difficile de considérer qu'il permette isolément d'affirmer ce diagnostic.

Bien souvent, c'est l'anamnèse et les constatations autopsiques et **anatomopathologiques** qui, associés à ces résultats biologiques, permettent d'avancer un diagnostic qui demeure difficilement formel, comme dans le cas présenté.

Mot clés : anaphylaxie, diagnostic *post-mortem*, IgE, tryptase, *N*-méthylhistamine

Abstract

The diagnosis of death after anaphylactic shock, the most severe manifestation of anaphylaxis, is one of the most difficult situations that forensic toxicologists can face. After a review of the pathophysiological and diagnostic data concerning anaphylactic shock, this manuscript aims to present the advantages and limitations of biomarkers that can be used in the *post-mortem* situation, illustrated by a case.

As in clinical situation, total IgE and specific IgE analyses are possible in *post-mortem* serum but only allow verification of the atopic disposition and the degree of sensitization of the patient. A *post-mortem* serum tryptase assay may be considered despite technical constraints (need for non-hemolyzed serum or plasma). But the interpretation of the results is challenging because of the natural *in cadaver* increase of tryptasemia. The urinary determination of *N*-methylhistamine also seems to be applicable in *post-mortem* situations. But, if a positive result (high concentration) is rather in favor of an *antemortem* anaphylactoid reaction, it is still difficult to consider that it allows to affirm this diagnosis.

Most often, it is the anamnesis and the autopsy and anatomopathological findings which, associated with these biological results, allow to advance a diagnosis which remains not very formal, as in the presented case.

Keywords: anaphylaxis, *post-mortem* diagnostic, IgE, tryptase, *N*-methylhistamine

1 - Introduction

Il existe plusieurs domaines de la biologie-toxicologie analytique *post-mortem* dans lesquels les toxicologues se retrouvent confrontés à des difficultés liées (i) au fait que les outils diagnostics existants chez la personne vivante ne sont pas systématiquement applicables en *post-mortem* en raison d'une inadéquation technique avec les matrices *post-mortem*, et/ou, (ii) à l'absence de référentiels permettant une interprétation des résultats. Le diagnostic de décès consécutif à un choc anaphylactique, manifestation la plus grave de l'anaphylaxie, en fait partie.

Cet article se propose, après avoir rappelé les données physiopathologiques et diagnostiques des réactions anaphylactiques graves, de présenter les possibilités d'abord en toxicologie *post-mortem*, et de l'illustrer avec un cas.

2 - Chocs anaphylactiques

Les chocs anaphylactiques, ou réactions anaphylactiques graves, sont désignés sur le plan international par le terme d'anaphylaxie sévère, supposant que les manifestations cliniques sont provoquées par la libération de médiateurs toxiques par les mastocytes et les basophiles [1]. Le terme d'anaphylaxie a été introduit par des médecins français en 1902 avec pour définition «une réaction systémique potentiellement létale affectant 2 ou plusieurs organes ou systèmes» [2]. L'incidence de l'anaphylaxie est variable à travers le monde, et elle est estimée entre 8 et 112 cas/100 000 personnes par an en fonction des pays. La mortalité en lien avec une anaphylaxie est rare mais probablement sous-estimée en raison de signes cliniques peu spécifiques, d'un manque d'information mais également d'un diagnostic biologique *post-mortem* restant à définir. [3]. En France, de 1979 à 2011, 1603 cas mortels d'anaphylaxie ont été recensés [4].

Physiopathologie

L'anaphylaxie est une forme grave d'hypersensibilité de type I entraînant une atteinte systémique immédiate et généralisée après contact avec un antigène environnemental appelé un allergène. De nombreux et divers antigènes peuvent déclencher cette pathologie. Les plus importants sont les allergènes alimentaires (fruits secs, poissons, lait, œufs...), les médicaments (notamment les antibiotiques), et les venins d'insectes (hyménoptères) [3]. Lors de l'anaphylaxie, l'allergène va

disséminer dans l'organisme par voie sanguine, ce qui entraîne, dans la majorité des cas, une réaction d'hypersensibilité de type 1 de manière systémique et non plus localisée.

La physiopathologie de l'hypersensibilité de type 1 se décompose en 2 étapes.

- La 1^{ère} étape est la phase de sensibilisation qui intervient lors du 1^{er} contact avec l'antigène. L'allergène est alors pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes pour être présenté aux lymphocytes au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes T s'orientent alors vers un profil Th2 (**T helper de type 2**) entraînant la production d'**interleukines** (IL-4, IL-5 et IL-13). Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes sécrétant des IgE (**Immunoglobulines E**) spécifiques de l'antigène. Ces IgE se fixeront sur les mastocytes et les basophiles via le récepteur FcεRI (**Fc epsilon RI, récepteur de haute affinité pour la région Fc de l'immunoglobuline E**).
- La 2^{nde} étape est la phase effectrice qui a lieu lors d'un second contact avec l'antigène. L'allergène peut alors se fixer aux IgE présents à la surface des mastocytes, cette liaison crée un pontage entre 2 IgE et provoque la dégranulation des mastocytes et des basophiles [5]. Cette dégranulation se déroule en 2 phases avec la libération immédiate (5 à 30 minutes) de médiateurs préformés comme l'histamine, la tryptase, la chymase, la carboxypeptidase A et des protéoglycanes, puis la synthèse retardée (2 à 6 heures) des métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes), du facteur d'activation des plaquettes (PAF) ainsi que de cytokines (TNF-α) et chimiokines [6].

La réaction anaphylactique médiée par les IgE est le mécanisme physiopathologique le plus fréquemment impliqué mais d'autres mécanismes non-IgE dépendant peuvent également être mis en cause dans l'anaphylaxie [7,8].

Manifestations cliniques

Les mastocytes sont présents, en grand nombre, dans les poumons, l'intestin, la peau, la muqueuse nasale et la conjonctive. Leur dégranulation dans ces différents tissus conduit aux symptômes allergiques les plus courants via l'action des différents médiateurs libérés.

Troubles cardiovasculaires

Les composants cardiogéniques de l'anaphylaxie englobent la dépression myocardique, la bradycardie, l'ischémie et les troubles diastolique et systolique [8]. L'hypotension sévère est un facteur de gravité de la réaction anaphylactique pouvant conduire à l'état de choc et au décès du patient. De nombreux médiateurs vont concourir à entraîner cette hypotension principalement par la vasodilatation. L'histamine circulante, les leucotriènes, le TNF-α et le PAF (platelet activating factor) par action sur l'endothélium entraînent la synthèse d'oxyde nitrique, par l'activation de l'oxyde nitrique synthase (NOS). L'oxyde

nitrique agit comme un puissant vasodilatateur par la stimulation de la guanylyl cyclase entraînant la génération de GMPc (**guanosine monophosphate cyclique**) [9]. Par ailleurs, le FXII (**facteur 12**) activé lors de l'anaphylaxie conduit à l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation, mais également du complément et de la métabolisation de la kallikréine en bradykinine ; la bradykinine possédant un effet vasodilatateur important [10]. La vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire vont conduire à la formation d'œdèmes et notamment d'angioœdèmes. Cet élément est également considéré comme un facteur de gravité de la réaction anaphylactique : la formation des œdèmes conduisant à une hypovolémie aggravant l'hypotension. Enfin, l'histamine et le PAF pourraient entraîner des spasmes coronariens à l'origine de micro-ischémies et d'une diminution des fonctions systoliques et diastoliques, pouvant même conduire au syndrome de Kounis, un syndrome coronarien aigu [8].

Troubles respiratoires

Une détresse respiratoire majeure pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire peut être observée dans l'anaphylaxie. La bronchoconstriction a pour origine les médiateurs néoformés comme la prostaglandine D2, les leucotriènes et le PAF. Ces médiateurs stimulent également la production de mucus au niveau du tractus respiratoire. La prostaglandine D2 engendre une vasoconstriction des vaisseaux pulmonaires renforçant la détresse respiratoire [6].

Troubles cutanés

Le relargage de l'histamine au niveau cutané provoque une urticaire avec sensation de grattage et rougeur. Lors de l'anaphylaxie, cette réaction s'étend et couvre une grande surface corporelle [5].

Ces réactions cutanées sont accentuées par l'augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant un recrutement cellulaire, notamment des leucocytes, au niveau du derme, ce qui maintient un état inflammatoire.

Troubles digestifs

Des diarrhées, vomissements et douleurs abdominales sont retrouvés dans l'anaphylaxie. Ces symptômes sont provoqués par la contraction des muscles lisses (et par conséquent des muscles responsable du péristaltisme) initiée par l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes.

Diagnostic biologique

Tryptase

La tryptase est présente sous 2 formes chez l'Homme : la β -tryptase qui est stockée dans les granules de sécrétion des mastocytes et l' α -tryptase qui est sécrétée de manière constitutive. Par conséquent la β -tryptase est plus spécifique de la dégranulation mastocytaire provoquée par un allergène [11]. En termes de cinétique, le pic de tryptase est atteint entre 15 min et 2 h et sa demi-vie d'élimination dans le sérum est comprise entre 1,5 et 2,5 h. C'est habituellement la tryptase totale qui est dosée **par méthode**

immuno-enzymatique. Chez une personne saine, la concentration de tryptase sanguine est, en général, inférieure à 11,4 µg/L [10].

La spécificité diagnostic de la tryptase est élevée, mais sa sensibilité est faible avec une mesure simple de la tryptase. De nombreux cut-off (9 µg/L, 12 µg/L, 12,4 µg/L) pour le diagnostic de l'anaphylaxie ont été proposés avec des performances variables (la sensibilité allant de 30 à 60%) [12]. Pour remédier à cette faible sensibilité, plusieurs dosages à différents moments sont recommandés avec un dosage lors de la phase aiguë de l'anaphylaxie (30 min à 2 h après la réaction anaphylactique) et un dosage lors de la convalescence (24 h après) afin d'estimer le taux basal du patient [13,14]. Selon les auteurs, il y a alors une suspicion de dégranulation mastocytaire si la tryptasémie est supérieure à 1,2 fois la tryptasémie basale + 2 µg/L [13,15], ou 1,35 fois la tryptasémie basale [16].

Cependant, en termes de spécificité, d'autres conditions peuvent augmenter le taux de tryptase et faire l'objet d'un diagnostic différentiel tels que la cicatrisation, les atteintes d'organes multiples, l'hypoxie, l'infarctus du myocarde, la prise d'héroïne, la mastocytose, la leucémie myélogène aiguë, les syndromes myélodysplasiques.

Histamine

L'histamine présenterait une sensibilité plus importante que la tryptase pour le diagnostic de l'anaphylaxie [10]. Mais sa demi-vie courte (30 min) rend son dosage difficile. Depuis juillet 2015, ce dosage **par méthode immuno-enzymatique** est exclu de la NABM (Nomenclature des Actes de Biologie Médicale) car considéré comme obsolète, et donc plus pris en charge.

Deux voies métaboliques de l'histamine sont connues chez l'homme.

- l'histamine-*N*-méthyltransférase (HNMT) est l'enzyme responsable de la méthylation du cycle de l'histamine et effectue la conversion de l'histamine en *N*-méthylhistamine au niveau hépatique.
- la diamine oxydase (DAO), de localisation principalement intestinale, effectue la désamination oxydative de l'histamine produisant de l'imidazole acétaldéhyde [17].

N-méthylhistamine urinaire

L'élimination de la *N*-méthylhistamine est urinaire et représente environ 10% du métabolisme de l'histamine. La *N*-méthylhistamine urinaire, **généralement dosée par chromatographie en phase gazeuse avec détection par spectrométrie de masse en tandem (GC-MS/MS)**, reflète relativement bien les niveaux d'histamine dans le sang avec l'avantage d'une demi-vie plus longue. Le pic d'excrétion urinaire se situe à environ 1 heure. La collecte des échantillons d'urine doit être réalisée dans les 3 premières heures suivant le choc pour maximiser la sensibilité du test [18]. La valeur usuelle de *N*-méthylhistamine urinaire est comprise entre 30-160 µmol/mol de créatinine [19].

IgE spécifiques

La mesure des IgE spécifiques **par protein micro-array (puces à protéines)** peut être réalisée pour les allergènes alimentaires, environnementaux, de venin d'hyménoptère et médicamenteux. Les IgE spécifiques présentent une sensibilité et spécificité très variables en fonction des allergènes. Le dosage de ces IgE permet une étude ciblée de l'allergène causale et permet également de détecter les réactions croisées. Mais en contrepartie, cela nécessite d'avoir connaissance de l'antigène supposé ayant déclenché la réaction anaphylactique [14].

Test d'activation des basophiles

Le principe de ce test consiste à mesurer **des** marqueurs d'activation de surface (CD63 et CD203c) par cytométrie en flux ou la libération de médiateurs (histamine et leucotriènes) après avoir exposé les basophiles du patient à l'allergène ayant **potentiellement** causé la réaction anaphylactique. Ce test demeure difficile à mettre en œuvre et à standardiser mais peut montrer un intérêt pour les allergies médicamenteuses et lorsque les tests cutanés ne sont pas réalisables [14].

3 - Diagnostic *post-mortem* du choc anaphylactique

Dans le contexte d'une mission judiciaire de recherche des causes de la mort, le diagnostic *post-mortem* est difficile à établir. Les arguments cliniques peuvent l'orienter, mais restent difficile à identifier, en particulier si l'allergie n'est pas connue chez le patient.

Dosage de la tryptase

La transposition en *post-mortem* des arguments biologiques de diagnostic reposant sur la tryptasémie va être contrainte. Effectivement, la comparaison au taux basal de la tryptasémie est bien entendu impossible en *post-mortem* et l'interprétation sera réalisée dans un prélèvement à un temps *post-mortem* unique. De plus, la principale limite du dosage de la tryptasémie *post-mortem* est son augmentation naturelle *in cadaver*. En effet, la lyse cellulaire, notamment des mastocytes, entraînerait une augmentation de la libération de la tryptase, même si ce mécanisme demeure peu étudié. Par conséquent, le délai entre le décès et la réalisation du prélèvement peut affecter la concentration des tryptases *post-mortem*. Il est ainsi rapporté des médianes d'augmentations de 6 µg/L à 8,8 µg/L dans les 48 premières heures *in cadaver* [20-21].

Sur le plan analytique, ce sont des techniques immuno-enzymatiques qui sont utilisées pour réaliser les dosages : ces méthodes sont soumises à des interférences positives provoquée par l'hémolyse [12]. En fait, il s'agit de méthodes analytiques initialement destinées à un dosage sérique, qui vont être ici appliquées dans du sang *post-mortem* : généralement, les auteurs indiquent une centrifugation et une

analyse du « sérum » ou « plasma » surnageant. Mais il est évident que l'échantillon analysé va présenter un risque de taux d'hémolyse important et par conséquent un risque important de résultat faussement élevé.

En l'absence d'anaphylaxie, une tryptase *post-mortem* élevée a également été signalé dans des cas d'asphyxie, de syndrome de mort subite du nourrisson, de décès dus à des traumatismes multiples, d'overdose à l'héroïne, de maladies cardiovasculaires (anévrisme, SCA, cardiopathie athéroscléreuse) et de défibrillation et de massage cardiaque *antemortem*, [12,20,21]. A ce dernier titre, certains auteurs recommandent fortement de réaliser les analyses dans le sang périphérique (fémoral) afin d'éviter l'augmentation de la tryptase libérée par les mastocytes lors d'un massage cardiaque prolongé ou d'une défibrillation [12,22].

Il résulte de ces difficultés que les propositions de valeurs seuils (cut-off de positivité) de concentrations sanguines *post-mortem* de tryptase signant un choc anaphylactique *antemortem* sont bien plus élevées que celles proposées chez le vivant, et très variables selon les auteurs (Tableau 1). En cas de choc anaphylactique, la tryptase sanguine demeurerait élevée jusqu'à 3 jours après la mort, mais pour une interprétation correcte, le prélèvement sanguin devrait être réalisé en période *post-mortem précoce*, idéalement, avant 15 heures de temps *post-mortem* [10,22]. Dans tous les cas, et en pratique, l'utilisation de la mesure de tryptase sanguine semble limitée aux cas où un prélèvement *post-mortem* précoce est possible, permettant une analyse de sérum ou plasma non hémolysé.

Histamine

En plus des contraintes inhérentes à la cinétique de l'histamine chez le vivant, les limites du dosage *post-mortem* de la tryptasémie évoquées ci-dessus vont également s'appliquer à la mesure de l'histamine sérique puisque la lyse cellulaire provoque le relargage d'histamine dans le sang [21].

N-méthyl-histamine urinaire

Il n'existe pas d'étude explorant les mesures de la N-méthylhistamine dans l'urine en période *post-mortem*. Il n'existe donc pas de garantie de fiabilité de ce marqueur pour le diagnostic *post-mortem* de mort anaphylactique, en raison de processus cytolytiques et d'autres processus thanatologiques [21]. Dans le laboratoire de toxicologie du CHU de Lille, nous réalisons cette analyse en routine chez le vivant par chromatographie gazeuse avec détection par spectrométrie de masse en tandem (CG-SM/SM) dans le cadre du diagnostic du choc anaphylactique. Nous avons appliqué ce dosage à 6 échantillons d'urine *post-mortem* issus de cas de décès hors contexte d'anaphylaxie (décès traumatique, etc ...) : pour ces 6 urines, les concentrations urinaires mesurées de N-méthylhistamine étaient de l'ordre des concentrations usuelles chez le vivant utilisée en routine (moins de 175 $\mu\text{mol/mol}$ de créatinine).

IgE spécifique

Les IgE apparaissent être relativement stables dans les fluides biologiques *post-mortem*. La présence des IgE spécifiques (dosage par ELISA) couplée à des taux sanguins élevés de tryptase et à la dégranulation des mastocytes dans les tissus peut amener à diagnostiquer le choc anaphylactique avec une bonne précision [22]. Les analyses des IgE totales et des IgE spécifiques par la technique du radio-allergosorbent (RAST) sont possibles dans le sérum *post-mortem* mais ne permettent que de vérifier la disposition atopique et le degré de sensibilisation du patient [23]. Certains auteurs considèrent le dosage des IgE sériques totales et spécifiques (procédures RAST, ELISA) comme une technique relativement fiable. Mais ce dosage n'est évidemment pas réalisable pour les réactions anaphylactiques non IgE dépendantes [21].

Enfin, si d'autres biomarqueurs ont également été étudiés chez le vivant (la chymase, la carboxypeptidase A3, le CCL-2 ou encore le Platelet Activation Factor), ils n'ont pas fait l'objet de tentative d'utilisation en *post-mortem* [12].

4 – Exemple d'un cas

Histoire du cas

Ce cas concernait un jeune garçon de 13 ans, asthmatique chronique et allergique aux pollens notamment de graminées. Se plaignant de manquer d'air dans la nuit, ses parents l'entraînaient vers une fenêtre pour lui faire prendre l'air, mais le jeune garçon perdait alors connaissance. La famille débutait un massage cardiaque et faisait appel aux secours. À leur arrivée, les secours ont entrepris une réanimation cardiopulmonaire avec pose de défibrillateur semi-automatique, suivie d'une intubation. Le décès était prononcé environ 2 heures après les premiers symptômes.

L'autopsie médico-légale a été réalisée environ 48 heures après le décès. L'examen externe a montré des lésions cutanées érythémateuses eczématiformes au pli des coudes, et une cyanose sous-unguéale, modérée à marquée, au niveau des membres supérieures et inférieures. Des stigmates en lien avec la réanimation ont été observés : pansements et électrodes, traces d'injection intraveineuse, empreintes médiosthoraciques antérieures, suffusion hémorragique de la muqueuse laryngée gauche secondaire à l'intubation orotrachéale. A l'autopsie, un pneumothorax bilatéral, notamment droit, de très forte abondance a été constaté avec un affaissement du poumon droit vers son hile (**l'hypothèse d'une origine de ce pneumothorax en lien avec les manœuvres de réanimation ne pouvant pas être exclue**). Des

mucosités verdâtres légèrement glaireuse mais non obstructives ont également été observées au niveau de la trachée et des bronches. Macroscopiquement, un état antérieur pulmonaire a été constaté, avec des poumons fortement emphysémateux, et un syndrome asphyxique aspécifique avec une congestion généralisée des organes, un aspect œdémateux des poumons et du cerveau avec un engagement temporal gauche et amygdalien. L'ensemble de ces constatations autopsiques n'ont pas permis de mettre en évidence de lésion macroscopique aiguë permettant d'expliquer directement le décès ni de lésions traumatiques suspectes pouvant faire évoquer l'intervention d'un tiers.

Des prélèvements multiorganes ont été réalisés à des fins histologiques (coloration Hématéine Eosine Safran). Ces analyses anatomopathologiques ont montré principalement une inflammation bronchique à polynucléaires éosinophiles compatibles avec une crise d'asthme aiguë. Un terrain asthmatique chronique a été caractérisé (signes d'hyper-réactivité bronchique et de remaniements inflammatoires péri-bronchiques). **Des signes (vasoconstriction, nécrose) évocateurs d'un stress aigu et d'une défaillance cardiaque aiguë terminale ont été mis en évidence.**

Les analyses virologiques et bactériologiques se sont révélées sans particularité.

Lors de l'autopsie, les échantillons suivants ont été prélevés à des fins d'analyses toxicologiques : sang central (SC), sang périphérique (SP), bile, urine, humeur vitrée, liquide gastrique, une mèche de cheveux. Un aliquot de chaque sang a été centrifugé dès l'arrivée au laboratoire (H+24) et le surnageant a été transféré dans un autre tube puis conservé à -20°C.

Analyses toxicologiques

Des analyses toxicologiques systématiques ont été réalisées telles que le dosage d'éthanol dans le SP par HS-GC-FID, le dosage de la carboxyhémoglobine dans le SC par spectrophotométrie (ABL80 Flex CO-OX, Radiometer) et la recherche des stupéfiants (amphétaminiques, cocaïne, cannabinoïdes, opiacés) dans les urines par une technique immuno-enzymatique. Une recherche large de xénobiotiques a été effectuée dans le SC par HPLC-DAD-MS ainsi que dans le SP et le liquide gastrique par GC-MS. L'éthanolémie était négative et le taux de carboxyhémoglobine normal (0,9%). Aucun principe actif ou métabolite de principe actifs de médicaments, produits stupéfiants ou autres toxiques n'a été détecté dans les prélèvements analysés.

Les Ige totales ont été dosées dans le sérum de SC par électrochimiluminescence (Cobas, Roche). Les IgE totales ont été dosées à 740 kUI/L (valeur usuelle : moins de 150 kUI/L).

Le dosage de tryptases a été effectué par une méthode immuno-enzymatique (ImmunoCAP tryptase, Thermo Scientific) dans le sérum de SC et de SP. Les tryptases ont été mesurées à 12,6 µg/L et 22,4 µg/L dans le SC et le SP, respectivement.

Enfin, un dosage par GC-SM/SM a révélé une concentration urinaire de *N*-méthylhistamine de 430 $\mu\text{mol/mol}$ de créatinine (valeurs usuelles : moins de 175 $\mu\text{mol/mol}$ de créatinine).

Avis médico-légal

Rétrospectivement, les pièces disponibles du dossier médical de ce jeune garçon n'ont pas permis d'apprécier la sévérité de l'asthme ou son contrôle sous traitement. Par ailleurs, au moment de son décès, cet enfant ne bénéficiait pas, *a priori*, de traitement de fond (aucun médicament n'a été retrouvé lors des analyses toxicologiques). D'une manière plus générale, les analyses toxicologiques ont permis d'écarter l'hypothèse de la prise par ce jeune garçon de xénobiotiques ayant pu être compatibles avec la survenue d'effets toxiques notables.

Les IgE totale augmentées, les résultats des mesures de tryptases « plutôt augmentées » mais demeurant inférieures au cut-off proposés dans la littérature (Tableau 1), de même que la *N*-méthylhistamine urinaire supérieure aux valeurs usuelles, associée aux constatations autopsiques et anatomopathologiques et aux données de l'anamnèse ont conduit à un avis médico-légal de « Mort naturelle en lien avec un choc anaphylactique ou crise d'asthme aigue ».

5 – Conclusion

L'anaphylaxie, ou choc anaphylactique, est une urgence médicale incluant un risque léthal en l'absence de prise en charge médicale immédiate. A l'instar du diagnostic biologique chez le vivant un dosage de tryptase sérique *post-mortem* peut être envisagé malgré les contraintes techniques (nécessité de disposer de sérum ou plasma non hémolysé). Mais l'interprétation des résultats est très limitée du fait de l'augmentation naturelle de la tryptasémie *in cadaver*. Le dosage urinaire de *N*-méthylhistamine semble pouvoir être appliqué en situation *post-mortem*. Mais, si un résultat positif (concentration élevée) est plutôt en faveur d'une réaction anaphylactoïde *antemortem*, il est demeuré difficile de considérer qu'il permette isolément d'affirmer ce diagnostic. La prise en compte d'autres éléments diagnostics (anamnèse, constatations autopsiques, examens anatomopathologiques, ...) et des études complémentaires concernant la validation de l'utilisation de ces biomarqueurs en *post-mortem*, sont nécessaires.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Références

- 1 - Bellou A, Giese S, Stefan M, Bisschop MB. Choc anaphylactique. Session Commune SFMU/SRLF, Urgences 2013, chapitre 73 : 1-18. Consulted on website https://www.sfm.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2013/donnees/pdf/073_Bellou.pdf on october 10 2021
- 2 - Cohen SG, Zelaya-Quesada M. Portier, Richet, and the discovery of anaphylaxis: a centennial. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2):331-336. doi: 10.1067/mai.2002.126565.
- 3 - Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S161-181. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.981.
- 4 - Pouessel G, Claverie C, Labreuche J, Dorkenoo A, Renaudin J-M, Eb M, et al. Fatal anaphylaxis in France: Analysis of national anaphylaxis data, 1979-2011. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(2):610-612.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.014.
- 5 - Murphy K, Weaver C. Janeway's immunobiology. 9th edition. In : Cezmi A. Allergy and Allergic Diseases. New York, NY: Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC; 2016. p.601-638.
- 6 - Metcalfe DD, Peavy RD, Gilfillan AM. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(4):639-646. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.035.
- 7 - Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(2):335-348. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.003.
- 8 - LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest* 2018;153(2):528-543. doi: 10.1016/j.chest.2017.07.033.
- 9 - Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8(4):310-315. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283036a90.
- 10 - Tomasiak-Łozowska MM, Klimek M, Lis A, Moniuszko M, Bodzenta-Łukaszyk A. Markers of anaphylaxis - a systematic review. *Adv Med Sci* 2018;63(2):265-277. doi: 10.1016/j.advms.2017.12.003.
- 11 - Payne V, Kam PC. Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 2004;59(7):695-703. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03757.x.
- 12 - Beck SC, Wilding T, Buka RJ, Baretto RL, Huissoon AP, Krishna MT. Biomarkers in Human Anaphylaxis: A Critical Appraisal of Current Evidence and Perspectives. *Front Immunol* 2019;10:494. doi: 10.3389/fimmu.2019.00494.
- 13 - Brown SG, Stone SF. Laboratory diagnosis of acute anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2011;41(12):1660-1662. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03893.x.

- 14 - Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(2):321-333. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.012.
- 15 - Stone SF, Cotterell C, Isbister GK, Holdgate A, Brown SG. Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: Identification of potential mediators of acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(4):786-92.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.055.
- 16 - Borer-Reinhold M, Haeberli G, Bitzenhofer M, Jandus P, Hausmann O, Fricker M, et al. An increase in serum tryptase even below 11.4 ng/mL may indicate a mast cell-mediated hypersensitivity reaction: a prospective study in Hymenoptera venom allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2011;41(12):1777-1783. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03848.x.
- 17 - Beaven MA. Histamine: its role in physiological and pathological processes. *Monogr Allergy* 1978;13:1-113.
- 18 - Stephan V, Zimmermann A, Kühr J, Urbanek R. Determination of N-methylhistamine in urine as an indicator of histamine release in immediate allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86(6 Pt 1):862-868. doi: 10.1016/s0091-6749(05)80147-2.
- 19 - Keyzer JJ, de Monchy JG, van Doormaal JJ, van Voorst Vader PC. Improved diagnosis of mastocytosis by measurement of urinary histamine metabolites. *N Engl J Med* 1983;309(26):1603-1605. doi: 10.1056/NEJM198312293092603.
- 20 - Garland J, Ondruschka B, Da Broi U, Palmiere C, Tse R. Post mortem tryptase: A review of literature on its use, sampling and interpretation in the investigation of fatal anaphylaxis. *Forensic Sci Int* 2020;314:110415. doi: 10.1016/j.forsciint.2020.110415.
- 21 - Da Broi U, Moreschi C. Post-mortem diagnosis of anaphylaxis: A difficult task in forensic medicine. *Forensic Sci Int* 2011;204(1-3):1-5. doi: 10.1016/j.forsciint.2010.04.039.
- 22 - Cecchi R. Diagnosis of anaphylactic death in forensics: Review and future perspectives. *Leg Med (Tokyo)* 2016;22:75-81. doi: 10.1016/j.legalmed.2016.08.006.
- 23 - Edston E, van Hage-Hamsten M. beta-Tryptase measurements post-mortem in anaphylactic deaths and in controls. *Forensic Sci Int* 1998;93(2-3):135-142. doi: 10.1016/s0379-0738(98)00040-1.
- 24 - Edston E, Eriksson O, van Hage M. Mast cell tryptase in postmortem serum-reference values and confounders. *Int J Legal Med* 2007;121(4):275-280. doi: 10.1007/s00414-006-0101-2.
- 25 - McLean-Tooke A, Goulding M, Bundell C, White J, Hollingsworth P. Postmortem serum tryptase levels in anaphylactic and non-anaphylactic deaths. *J Clin Pathol* 2014;67(2):134-138. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201769.

- 26 - Xiao N, Li DR, Wang Q, Zhang F, Yu YG, Wang HJ. Postmortem Serum Tryptase Levels with Special Regard to Acute Cardiac Deaths. *J Forensic Sci* 2017;62(5):1336-1338. doi: 10.1111/1556-4029.13420.
- 27 - Tse R, Wong CX, Kesha K, Garland J, Tran Y, Anne S, et al. Post mortem tryptase cut-off level for anaphylactic death. *Forensic Sci Int* 2018;284:5-8. doi: 10.1016/j.forsciint.2017.12.035.
- 28 - Sun KJ, He JT, Huang HY, Xue Y, Xie XL, Wang Q. Diagnostic role of serum tryptase in anaphylactic deaths in forensic medicine: a systematic review and meta-analysis. *Forensic Sci Med Pathol* 2018;14(2):209-215. doi: 10.1007/s12024-018-9980-z.
- 29 - Tejedor-Alonso MA, Vallejo-de-Torres G, Escayola EN, Martínez-Fernandez P, Moro-Moro M, Masgrau NA. Postmortem tryptase cutoff points and main causes of fatal anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(2):761-763.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.015.
- 30 - Garland J, Philcox W, McCarthy S, Mathew S, Hensby-Bennett S, Ondrushka B, et al. Postmortem Tryptase Level in 120 Consecutive Nonanaphylactic Deaths: Establishing a Reference Range as <23 µg/L. *Am J Forensic Med Pathol* 2019;40(4):351-355. doi: 10.1097/PAF.0000000000000515.

Légende du tableau

Tableau 1 : Propositions, retrouvées dans la littérature, de valeurs seuils (cut-off de positivité) de concentrations sanguines *post-mortem* de tryptase signant un choc anaphylactique *antemortem*.

Tableau 1

Nature des échantillons	Cut-off proposé ($\mu\text{g/L}$)	Référence
Sang fémoral	44,3	24
Sang cardiaque	93,2	
Sang cardiaque	110	25
Sang fémoral	43	26
Sang fémoral	53,8	27
<i>non précisé</i>	30,4	28
<i>non précisé</i>	40–60	29
Sang fémoral	23	30