

ANAPHYLAXIE CORONAIRE OU SYNDROME DE KOUNIS

BOUILLON-MINOIS J-B (1), SAGET F (2), PESCHANSKI N (2, 3)

RÉSUMÉ : Le syndrome de Kounis représente une entité mal connue, bien que présent dans 3,4 % des réactions anaphylactiques avec une mortalité élevée de 7 %. Ses manifestations sont des symptômes mimant un syndrome coronarien aigu. Nous présentons ici le cas d'un patient de 61 ans admis au service des urgences pour un malaise avec perte de connaissance attribué à un syndrome de Kounis survenu dans les suites de la prise d'amoxicilline.

MOTS-CLÉS : *Syndrome de Kounis - Réaction anaphylactique - Médecine d'urgence - Syndrome coronarien aigu*

CORONARY ANAPHYLAXIS OR KOUNIS SYNDROME

SUMMARY : Although not well known, Kounis syndrome represents 3.4 % of anaphylactic reactions and has a high level of mortality (7 %). Its main clinical presentation looks like an acute coronary syndrome. We report the case of a 61-year old patient who was admitted in the emergency department because of a malaise with loss of consciousness due to a Kounis syndrome that occurred after the ingestion of amoxicilline.

KEYWORDS : *Kounis syndrome - Anaphylactic reaction - Emergency medicine - Acute coronary syndrome*

INTRODUCTION

Le syndrome de Kounis est une entité peu connue provoquant un tableau clinique de syndrome coronarien aigu lié à l'activation des mastocytes et des plaquettes dans le cadre d'une anaphylaxie (1). Les médiateurs de l'inflammation tels que l'histamine, les facteurs d'activation plaquettaire, les dérivés de l'acide arachidonique, les protéases et de nombreuses cytokines libérées au cours du processus allergique activent une cascade de réactions provoquant un spasme (infarctus type 2) ou la rupture d'une plaque d'athérome (infarctus type 1) des artères coronaires (2). Bien que peu connu, ce syndrome n'est pas rare, avec une prévalence rapportée de 3,4 % des patients allergiques consultant aux urgences, et possède un taux de mortalité élevé (7,0 %) (3). Il apparaît important de faire un point sur ce syndrome afin de ne pas le méconnaître.

OBSERVATION CLINIQUE

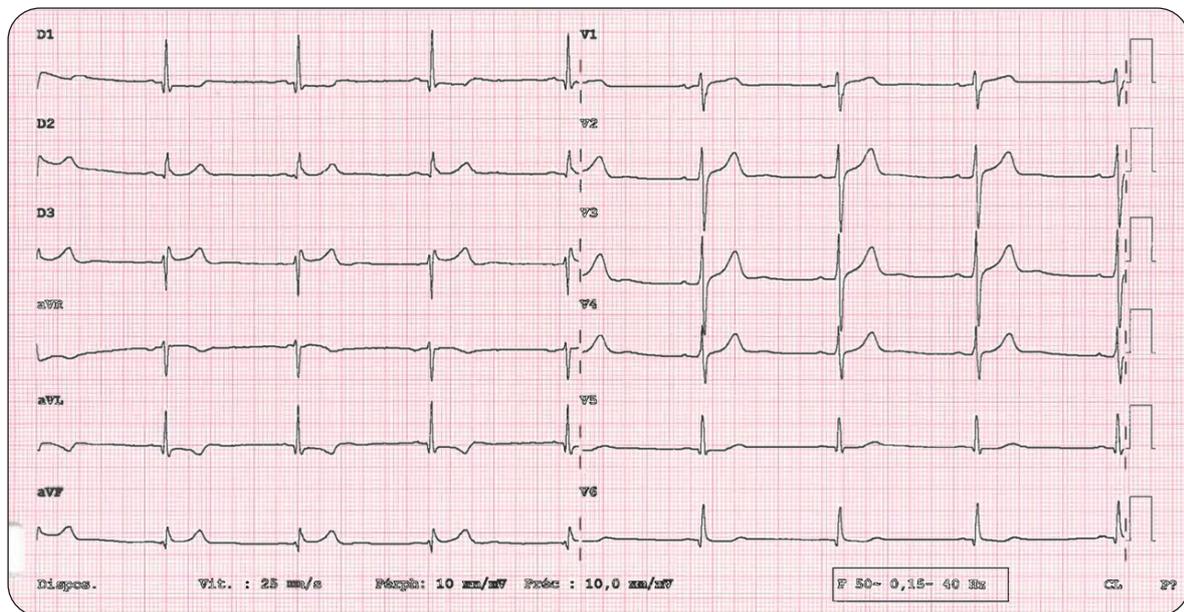
Nous rapportons ici le cas d'un patient de 61 ans aux antécédents de tabagisme sevré après 14 paquets-années, d'hypertension artérielle et de dyslipidémie traitées par, respectivement, de l'irbésartan et de l'atorvastatine. Au vu de ses facteurs de risque cardiovasculaire, le patient avait bénéficié d'une épreuve d'effort ainsi que d'une scintigraphie myocardique cinq mois avant l'événement qui se sont révélé

lés sans particularité. Plusieurs mois après, il a été pris en charge pour un malaise hypotonique précédé de prodromes à type de bouffées de chaleur, acouphènes, prurit des membres supérieurs et du tronc, asthénie, suivi d'une perte de connaissance de quelques minutes. Au décours, le patient a une récupération *ad integrum*, avec un état neurologique normal à son réveil. Ce malaise est survenu 15 minutes après la prise d'un comprimé d'amoxicilline 1g. L'antibiothérapie a été instaurée par son médecin traitant dans le cadre de symptômes ORL persistants, 11 jours après le retour d'un voyage au Maroc. Les paramètres vitaux lors de la prise en charge par les sapeurs-pompiers sont normaux (Glasgow 15, pression artérielle 146/86 mmHg, fréquence cardiaque 88/minute, saturation partielle en oxygène (SpO₂) 98 % à l'air ambiant, fréquence respiratoire 12/min, température corporelle 35,4°C). Le patient est alors transféré au service des urgences où son examen clinique ne retrouve aucune douleur algique, aucune plainte fonctionnelle, aucune douleur thoracique. L'examen neurologique est normal et ne retrouve pas d'argument pour un état post-critique. Les paramètres vitaux sont stables et normaux.

L'électrocardiogramme 12 dérivations réalisé (Figure 1) retrouve des troubles de la repolarisation à la limite de la significativité avec un sus-décalage du segment ST en territoire inférieur et une image en miroir en territoire apico-latéral. Le bilan biologique révèle une élévation de la troponine isolée (149 puis décroissance à 136 après 3 heures et 68 après 6 heures pour un seuil à 14 ng/mL), pas d'insuffisance rénale, pas de syndrome inflammatoire, pas d'anémie. Il n'y a pas de trouble du rythme ni de signes de décompensation cardiaque. L'échographie transthoracique ne montre pas de trouble de la cinétique, la fraction d'éjection est à 55 %, pas

(1) Pôle Urgences, CHU Clermont-Ferrand, France.
(2) Service des Urgences-SAMU-SMUR, CHU Rennes, France.
(3) Faculté de Médecine, Université Rennes-1, France.

Figure 1. Électrocardiogramme 12 dériviations pendant l'épisode critique du patient présentant un syndrome de Kounis



de valvulopathie, pas d'épanchement, pas de dilatation des cavités droites.

Devant la conjonction des facteurs de risque cardiovasculaire, des troubles électrocardiographiques, de l'élévation de la troponine, il est décidé de réaliser une coronarographie qui ne retrouve aucune lésion permettant d'expliquer la symptomatologie. Le patient est alors surveillé en Unité de Soins intensifs cardiologiques pendant 24 heures. Le traitement antibiotique a été arrêté dès son admission. Un bilan allergologique a été prescrit à distance. Le patient a donné son accord oral à un des co-auteurs (NP) pour que l'ensemble de ses données cliniques et paracliniques soient utilisées à des fins de recherche, de pédagogie et de publication.

DISCUSSION

Nous décrivons ici le cas d'une présentation typique du syndrome de Kounis. Le patient a eu une réaction anaphylactoïde aux bêta-lactamines avec malaise, perte de connaissance et vasospasme coronaire. Les symptômes et les modifications de l'électrocardiogramme ont rapidement disparu après l'arrêt de l'amoxicilline. Le syndrome coronarien aigu, le syndrome de Takotsubo et la dissection de l'aorte sont les premiers diagnostics à évoquer devant la présentation clinique de notre patient. Nous nous sommes d'abord concentrés sur un éventuel

syndrome coronarien aigu devant l'association des facteurs de risque cardiovasculaire, des modifications électrocardiographiques et de l'élévation de la troponine et ce, malgré l'absence de douleur thoracique ou de trouble de la cinétique myocardique à l'échographie transthoracique. Cette hypothèse principale a été rapidement invalidée par la coronarographie. Le syndrome de Takotsubo a lui aussi été infirmé par l'échographie transthoracique et la ventriculographie. Le diagnostic de dissection aortique n'a pas été retenu devant une probabilité pré-test faible.

Si le premier cas d'infarctus du myocarde avec urticaire après injection de pénicilline date de 1950 (4), il a fallu attendre 1991 pour que Kounis et Zavras décrivent le syndrome de Kounis comme une «réaction allergique anginogène», i.e., «allergic angina syndrome» (1). Ils décrivent une clinique de spasme coronarien caractérisé par un dysfonctionnement endocardique ou un angor microvasculaire, évoluant vers un «infarctus allergique» du myocarde. Depuis, les différents travaux ont permis de démontrer que le taux de dégranulation mastocytaire est 200 fois plus important au niveau des zones de rupture de plaques coronaires (5). Les protéases dégradant le collagène pourraient donc provoquer la rupture de plaque, même lors d'une réaction allergique non grave (6). Le rôle des mastocytes, de l'histamine et des leucotriènes apparaît complexe (7). Les mastocytes interagissent avec les macrophages et les lymphocytes T via

une stimulation multidirectionnelle. Lorsque les allergènes croisent les anticorps correspondants (type IgE), la dégranulation des mastocytes se produit, puis les médiateurs inflammatoires tels que l'histamine, les chimiokines, la tryptase, la cathepsine-D, les protéoglycanes, les cytokines, les facteurs de croissance, les leucotriènes, le thromboxane, la prostacycline et le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) stockés sont libérés localement et dans la circulation systémique (8).

Aujourd'hui, des problèmes coronariens post-allergiques ont été décrits chez un large éventail de patients, de tous âges, avec de plus en plus de facteurs déclenchants (8). Le syndrome de Kounis peut se manifester par divers signes cliniques. Un seul essai prospectif a été réalisé à ce jour. Parmi 138.911 patients admis aux urgences pendant un an, 793 patients allergiques ont été étudiés, parmi lesquels 25 présentaient un syndrome de Kounis - incidence de 19,4/100.000 (27/138.911), soit 3,4 % des réactions allergiques (27/793) (9). Cependant, il est rarement diagnostiqué en pratique clinique, en raison d'erreurs diagnostiques. Une revue de la littérature a retrouvé 173 cas de syndrome de Kounis, majoritairement masculins, âgés entre 50 et 60 ans, aux antécédents d'allergie, d'hypertension artérielle, de tabagisme, de diabète et de dyslipidémie (10). Les principaux facteurs déclenchants étaient les antibiotiques, les anticoagulants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les produits de contraste (8, 11). Récemment, plusieurs rapports de cas ont été réalisés dans les suites de la vaccination contre le SARS-CoV-2, avec un débat non clos sur un diagnostic de syndrome de Kounis ou de cardiopathie de Takotsubo (10).

Notre patient est un homme de 61 ans aux antécédents de tabagisme sévère, de dyslipidémie, et d'hypertension artérielle, mais sans allergie connue. Les antécédents d'allergie ne sont retrouvés que chez 25,1 % des patients (11). Le syndrome de Kounis est classé en trois types. Le type 1, le plus fréquent, survient lorsque la libération de médiateurs de l'inflammation provoque un spasme coronarien. Il n'existe pas tout le temps d'élévation des biomarqueurs de souffrance cardiaque. Le type 2 survient lorsque la libération de médiateurs de l'inflammation provoque un spasme coronarien accompagné d'une érosion ou d'une dissection de la plaque, et se présente comme un infarctus du myocarde. Le type 3, le plus rare, est défini comme une thrombose de stent coronaire après des réactions allergiques.

Le diagnostic du syndrome de Kounis est principalement basé sur une somme d'arguments comprenant des signes cliniques, biologiques,

électrocardiographiques, avec des données complémentaires provenant d'échocardiographie et de coronarographie. L'interrogatoire, notamment l'exposition aux médicaments et autres allergènes, est essentiel. Les symptômes les plus fréquents sont cardiovasculaires (douleurs thoraciques, palpitations et dyspnée) et allergiques (éruptions cutanées, urticaire et respiration sifflante). Une augmentation des biomarqueurs de souffrance cardiaque (troponine I ou T) indique une lésion myocardique. Au cours d'une crise d'angor, les anomalies retrouvées sur l'électrocardiogramme sont des changements du segment ST et de l'onde T spécifiques à l'ischémie (segment ST sus-décalé ou sous-décalé). La mesure des concentrations d'IgE, d'histamine, de chymase, de tryptase, d'interféron et d'interleukine-6 est recommandée. Ces tests, associés aux résultats cliniques, peuvent aider les cliniciens à établir un diagnostic plus précis.

La prise en charge d'un patient atteint du syndrome de Kounis est toujours difficile car les objectifs sont d'envisager la revascularisation, tout en traitant les réactions allergiques/anaphylactiques. Les patients atteints du syndrome de Kounis de type 1 peuvent bénéficier d'un traitement contre les allergies car il guérit également les lésions cardiaques. L'épinéphrine doit être utilisée avec prudence dans le syndrome de Kounis car elle peut aggraver l'ischémie, allonger le QT et provoquer des spasmes coronariens ou des arythmies. Il semblerait que les inhibiteurs calciques et le nitrate réduisent le vasospasme vasculaire. L'entité clinique s'accompagne également d'utilisations appropriées des corticostéroïdes, des antihistaminiques, de l'épinéphrine et des nitrates. Cela peut s'expliquer par le fait que la majorité des cas de syndrome de Kounis sont de type 1, avec des spasmes vasculaires qui sont efficacement traités avec des médicaments vasodilatateurs. Le pronostic du syndrome de Kounis est corrélé aux rapports antérieurs de vasospasme coronarien, qui est également favorable.

IMPLICATION CLINIQUE

Le syndrome de Kounis est une entité méconnue, mais non rare, d'anaphylaxie.

En cas de symptômes anaphylactiques (urticaire, dyspnée, troubles digestifs), il apparaît important de rechercher une douleur thoracique pouvant évoquer un syndrome de Kounis.

Sa prise en charge repose sur la gestion de l'anaphylaxie.

CONCLUSION

Le syndrome de Kounis n'est pas rare, mais de diagnostic complexe et rarement reconnu cliniquement. Le traitement des réponses allergiques dans le syndrome de Kounis de type 1 peut également aider à diminuer les symptômes cardiaques, avec un bon pronostic tant que les médecins détectent la maladie. La tâche fondamentale pour distinguer d'autres types de syndromes coronariens aigus est un inventaire des antécédents médicaux. Un patient qui présente des réponses allergiques et des symptômes cliniques, des anomalies électrocardiographiques et des données de laboratoire compatibles avec une ischémie aiguë, doit être examiné et pris en charge dans l'optique d'un possible syndrome de Kounis.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract* 1991;**45**:121-8.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**:2231-64.
3. Desai R, Parekh T, Patel U, et al. Epidemiology of acute coronary syndrome co-existent with allergic/hypersensitivity/anaphylactic reactions (Kounis syndrome) in the United States: A nationwide inpatient analysis. *Int J Cardiol* 2019;**292**:35-8.
4. Pfister CW, Plice SG. Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin. *Am Heart J* 1950;**40**:945-7.
5. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995;**92**:1084-8.
6. Constantinides P. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995;**92**:1083.
7. Theoharides TC. Mast cells and stress: a psychoneuroimmunological perspective. *J Clin Psychopharmacol* 2002;**22**:103-8.
8. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med* 2016;**54**:1545-59.
9. Akoz A, Tanboga HI, Emet M, et al. A prospective study of Kounis syndrome: clinical experience and cardiac magnetic resonance imaging findings for 21 patients. *Acta Medica Mediterranea* 2013;**29**:811-6.
10. Finsterer J. Takotsubo rather than Kounis syndrome complicating SARS-CoV-2 vaccination. *J Emerg Med* 2022;**62**:427-428.
11. Abdelghany M, Subedi R, Shah S, Kozman H. Kounis syndrome: a review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2017;**232**:1-4.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Bouillon-Minois J-B, Pôle Urgences-SAMU-SMUR, Clermont-Ferrand, France
Email : jbbouillon-minois@chu-clermontferrand.fr