



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Article original

Mortalité par anaphylaxie en France métropolitaine : analyse des données nationales de 1979 à 2011

Fatal anaphylaxis in France: Analysis of national anaphylaxis data, 1979–2011

G. Pouessel^{a,*,b,c}, C. Claverie^d, J. Labreuche^{e,f}, A. Dorkenoo^d, J.-M. Renaudin^{c,g}, M. Eb^h,
S. Lejeune^b, A. Deschildre^{b,c}, S. Letteurtre^{d,f}

^a Service de pédiatrie, pavillon médicochirurgical de pédiatrie, boulevard Lacordaire, 59056 Roubaix, France

^b Unité de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille et université de Lille 2, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France

^c Réseau d'allergovigilance, 15, rue du Bois-de-la-Champelle, 54500 Vandœuvre-les-Nancy, France

^d Service de réanimation et unité de surveillance continue pédiatriques, hôpital Jeanne-de-Flandre, 2, avenue Oscar-Lambret, 59000 Lille, France

^e EA 2694, santé publique, épidémiologie et qualité des soins, 59000 Lille, France

^f Unité de biostatistiques, CHRU de Lille, 59000 Lille, France

^g Service d'allergologie, centre hospitalier Emile-Durheim, 88000 Epinal, France

^h Unité CépIDc, Inserm, 94276 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France

Reçu le 12 mars 2017 ; accepté le 30 juin 2017

Résumé

Les données épidémiologiques concernant la mortalité par anaphylaxie sont rares et discordantes. Notre objectif était de déterminer le taux de mortalité par anaphylaxie (exprimé par million et par an) en France métropolitaine et d'analyser l'évolution entre 1979 et 2011, les spécificités selon la cause (iatrogène, venin d'insectes, aliment ou non spécifiée), le sexe et l'origine géographique.

Méthodes. – Les données ont été obtenues : (1) du CépiDC (Inserm) pour colliger les cas de décès par anaphylaxie et les données complémentaires (sexe, âge, origine géographique lors du décès) ; (2) de l'INSEE pour déterminer les populations de référence. Un modèle de régression logistique multivariée a été utilisé pour évaluer l'impact de l'âge, du sexe, de l'origine géographique lors du décès, de la durée sur les décès par anaphylaxie.

Résultats. – Au total, 1603 décès ont été analysés : 1564 chez l'adulte et 39 chez l'enfant (âge < 19 ans). La prévalence globale des décès par anaphylaxie était de 0,84 par million et par an (IC 95 % : 0,80–0,88), comprise entre 0,08 (IC 95 % : 0,05–0,10) chez l'enfant et 1,12 (IC 95 % : 1,06–1,17) chez l'adulte. Pendant la période, il existait une diminution de ce taux de 2,1 % dans la population générale (IC 95 % : –2,6 à –1,7 ; $p < 10^{-4}$) et de 2,5 % (IC 95 % : –5,6–0,9) dans la population pédiatrique. Le taux de mortalité était plus élevé chez les hommes (1,08 [IC 95 % : 1,00–1,16] que chez les femmes (0,86 [IC 95 % : 0,80–0,92]) ($p < 10^{-4}$). Les causes de décès par anaphylaxie étaient iatrogènes (63 %), principalement liés aux médicaments, les venins d'insectes (14 %) et les aliments (0,6 %). Dans 23 % des cas, la cause n'était pas spécifiée. Le taux de mortalité était le plus élevé chez les personnes âgées de plus de 70 ans (3,50 [IC 95 % : 3,25–3,76]). Le taux de mortalité par décès liés aux venins d'insectes était plus élevé dans le sud de la France (0,16 [IC 95 % : 0,13–0,19]) que dans le nord (0,11 [IC 95 % : 0,09–0,13]) ($p = 0,004$). Seulement 8 décès (dont 7 survenus chez des personnes âgées de moins de 32 ans) par anaphylaxie de cause alimentaire étaient identifiés. L'analyse multivariée a montré que l'âge, l'évolution dans le temps et le sexe masculin étaient des facteurs de risque de décès par anaphylaxie toute cause confondue ($p < 10^{-4}$).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : guillaume.pouessel@ch-roubaix.fr (G. Pouessel).

Conclusion. – La mortalité par anaphylaxie diminue de 2 % par an au cours des 3 dernières décennies en France métropolitaine. Les causes iatrogéniques sont les principales causes. L'âge et le sexe masculin sont des facteurs de risque d'anaphylaxie létale, en dehors des anaphylaxies de cause alimentaire.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anaphylaxie ; Taux de mortalité ; Venins d'insectes ; Allergie alimentaire ; Iatrogénique

Abstract

Data about anaphylaxis mortality are limited and conflicting.

Objective. – To determine the anaphylaxis mortality rate (AMR), time trends and specificities according to trigger factor, age group, sex and geographical region in France from 1979 to 2011.

Patients and methods. – Data were obtained from databases of: (1) the French Mortality Center (CepiDC) to collect cases of lethal anaphylaxis and; (2) the French Statistics Institute (INSEE) to define the reference populations. AMRs were expressed per million persons/year.

Results. – Overall, 1603 cases of deaths from anaphylaxis were collected: 1564 in adults and 39 in children (age < 19 years). Overall and pediatric AMRs were respectively 0.83 (95%CI, 0.80–0.88) and 0.08 (95%CI: 0.05–0.10). AMR was higher in men (1.08 [95%CI, 1.00–1.16]) than women (0.86 [95%CI, 0.80–0.92]) ($P < 10^{-4}$). Annual percentage change for the case fatality rate was -2.1% (95%CI, -2.6 ; -1.7) indicating a decrease during the study period ($P < 10^{-4}$). Causes of anaphylactic shock were iatrogenic (63%), mostly drugs, venom (14%) and food (0.6%). AMR was the highest in persons aged ≥ 70 years (3.50 [95%IC: 3.25–3.76]). The venom-induced mortality rate was higher in the south of France (0.16) compared to the north (0.11) ($P = 0.003$). Only eight food-induced fatalities were recorded (age < 32 years in seven). Multivariate analysis showed that greater age, changes over time, and male gender were associated with a significant risk for death from anaphylaxis, irrespective of cause ($P < 10^{-4}$).

Conclusion. – Overall, AMR has decreased over the last three decades in France (2%/year). Iatrogenic causes are the most frequently involved trigger. Higher age and male gender are risk factors for fatal anaphylaxis of any cause other than food-related causes.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Anaphylaxis; Mortality rate; Food allergy; Iatrogenic; Insect venom

Le nombre d'admissions hospitalières pour anaphylaxie augmente dans de nombreux pays, en Australie, au Royaume-Uni et aux États-Unis, notamment [1–5]. Cette augmentation est encore plus importante chez le jeune enfant et pour les causes médicamenteuses et alimentaires [1,5]. Les décès restent rares en proportion du nombre de cas d'anaphylaxie, survenant chez 0,65 % à 2 % des patients avec une réaction allergique sévère [6–10]. Le taux de mortalité par anaphylaxie est estimé entre 0,5 à 5,5 cas par million d'habitants et par an au travers de différentes études dans le monde [6–10]. Au Royaume-Uni et aux États-Unis, ce taux est inférieur à 1 cas par million d'habitants et par an, au cours de la dernière décennie [1,2,11].

Les allergènes impliqués dans les décès par anaphylaxie sont en premier lieu les médicaments, puis les venins d'insectes et les aliments [11]. Aux États-Unis, des facteurs de risque de décès par anaphylaxie ont été identifiés comme l'âge et l'ethnie [11]. En effet, les décès par anaphylaxie liés aux médicaments, aux aliments ou les causes non spécifiées étaient plus fréquentes chez les personnes âgées et dans la population des américains d'origine africaine ($p < 0,001$) [11].

En Australie, l'incidence des décès par anaphylaxie a doublé entre 2002 et 2004 par rapport à la période 1997 à 2001 [12]. À l'inverse, aux États-Unis et au Royaume-Uni, le taux de mortalité par anaphylaxie est resté stable pendant la dernière décennie [1,11].

Aux États-Unis, un registre basé sur des déclarations volontaires a colligé les cas de décès par anaphylaxie alimentaire entre

1994 et 1998, puis des cas supplémentaires ont été ajoutés dans la période entre 2001 et 2006 [13,14]. En France, il n'existe pas de registre national permettant de colliger les décès par anaphylaxie. Le réseau d'Allergo-Vigilance collige depuis 2002 les cas de réactions allergiques graves à partir d'un réseau de près de 300 médecins francophones, allergologues principalement (www.allergyvigilance.org). Les données de ce réseau ne permettent cependant pas de réaliser une étude épidémiologique exhaustive. En France et depuis 1968, le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc, Institut national de la santé et de la recherche médicale) est chargé d'élaborer annuellement la statistique nationale des causes médicales de décès en collaboration avec l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) (www.cephdc.inserm.fr/site4/). Cette statistique est établie à partir des informations recueillies à partir de deux documents : certificat médical et bulletin d'État civil de décès.

L'objectif de notre étude était de déterminer le taux de mortalité par anaphylaxie en France métropolitaine au cours des dernières années et d'analyser l'évolution, les spécificités selon les causes (iatrogène, venins d'insectes, alimentaires ou non spécifiées), l'âge, le sexe et l'origine géographique lors du décès (nord et sud).

1. Méthodes

En France, les décès sont l'objet d'un certificat médical qui comporte une cause principale et des causes secondaires de

Tableau 1

Codages utilisés dans les classifications CIM 9 et 10 pour le diagnostic de décès par anaphylaxie.

Description	Code alpha-numérique pour anaphylaxie CIM 9	Code alpha-numérique CIM 9 associé	Code alpha-numérique pour anaphylaxie CIM 10	Code alpha-numérique CIM 10 associé	Cause de l'anaphylaxie
Anaphylaxie non spécifiée	995,0		T78,2		Non spécifiée
Réaction d'hypersensibilité des voies aériennes supérieures	478,8		J39,3		Non spécifiée
Effet toxique en contact avec un venin ou un arthropode	995,0	905,3 905,5 906,4	T78,2	X23/X25	Venins d'insectes
Choc anaphylactique dû à un sérum	999,4		T80,5		Iatrogénique
Choc anaphylactique dû à un médicament correctement administré			T88,6		Iatrogénique
Médicaments, substances médicales ou biologiques responsables d'un effet indésirable lors d'une utilisation thérapeutique	995,0	930–949			Iatrogénique
Effet indésirable lors d'un soin médical ou chirurgical	995,0	870–876			Iatrogénique
Traitement médical ou chirurgical responsable d'une réaction anormale ou d'une complication tardive sans mention au moment du soin lui-même	995,0	878–879			Iatrogénique
Empoisonnement accidentel par un médicament ou une substance biologique	995,0	850–858			Iatrogénique
Complications d'un traitement médical ou chirurgical			T78,2	Y40–Y84	Iatrogénique
Anaphylaxie d'origine alimentaire	995,6		T80,5		Aliment
Empoisonnement accidentel par un produit alimentaire ou une plante toxique	995,0	865			Aliment

décès, des informations complémentaires concernant le sexe, l'âge, la date de naissance et le département lors du décès sont aussi mentionnées. Ces données sont anonymes et ne permettent pas d'obtenir des informations plus précises (histoire allergique, comorbidités, lieu de survenue du décès, allergène précis en cause. . .).

De 1968 à 1979, dans la classification internationale des maladies (CIM) 8 en vigueur pendant cette période, il n'existait pas de code explicite permettant de retrouver les décès par anaphylaxie. L'analyse a donc porté sur les données recueillies entre 1979 (première année de l'utilisation de la CIM 9) et 2011 (dernières données disponibles du CépiDC au début de l'étude). Pendant cette période, la CIM a changé de CIM 9 à CIM 10 en 1999. La méthodologie utilisée pour déterminer les codages permettant la capture des décès par anaphylaxie a été décrite dans différentes études antérieures [1,2,11]. Les causes de décès par anaphylaxie ont été réparties en quatre catégories :

- alimentaire, iatrogénique (médicaments, sérum, vaccins, . . .) ;
- venins d'insectes ;
- causes non spécifiées [1,2,11].

Les codes retenus pour chacune de ces causes sont résumés dans le [Tableau 1](#).

2. Population

Les caractéristiques de la population française (répartition par âge, sexe, région géographique) au cours de la période d'étude ont été obtenues de l'INSEE (www.insee.fr). La répartition nord-sud a été définie selon la carte officielle des régions françaises disponibles en 2011 ([Tableau 2](#)).

Le comité d'éthique pour la recherche de la Société française de pédiatrie a émis un avis favorable à cette étude (CER_SFP 2015-004).

3. Analyse statistique

Les taux de mortalités par sexe, région et années étaient standardisés sur l'âge (standardisation directe basée sur les taux spécifiques par tranches d'âge de cinq ans) en utilisant la population française recensée en 2011. Les intervalles de confiance à 95 % des taux standardisés étaient calculés en utilisant la

Tableau 2
Répartition des régions françaises en région nord ou sud dans notre étude.

Région nord	Région sud
Nord-Pas-de-Calais	Poitou-Charentes
Picardie	Limousin
Haute-Normandie	Auvergne
Basse-Normandie	Rhône-Alpes
Bretagne	Provence-Alpes-Côte-d'Azur
Pays-de-la-Loire	Corse
Centre	Languedoc-Roussillon
Île-de-France	Midi-Pyrénées
Champagne-Ardenne	Aquitaine
Lorraine	
Alsace	
Bourgogne	
Franche-Comté	

méthode basée sur la loi gamma [15]. Les taux de mortalité par cause d'anaphylaxie étaient calculés, excepté pour les décès liés à l'alimentation en raison d'un effectif insuffisant. Les taux de mortalité étaient exprimés en nombre de décès par 10^6 personnes et par an. Un modèle log-linéaire de Poisson était utilisé pour étudier l'impact de la période, de l'âge, du sexe et de la région géographique. L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, N.C. 25513 ; version 9,3). Le niveau de signification des tests statistiques était fixé à 5 %. Les analyses statistiques étaient effectuées par le service de biostatistiques du CHRU de Lille.

4. Résultats

4.1. Caractéristiques générales

Sur toute la période de l'étude, 1603 décès par anaphylaxie ont été identifiés dont 1564 adultes et 39 enfants (< 19 ans). Le taux de mortalité était de 0,84 décès pour 10^6 personnes par an dans la population générale (IC 95 % : 0,79–0,88) et de 0,08 dans la population pédiatrique (IC 95 % : 0,05–0,1) ($p < 0,001$). Sur les 1603 décès, 784 (49 %) personnes étaient de sexe masculin. Le taux de mortalité était plus élevé chez les hommes (1,08 [IC 95 % : 1–1,16]) que chez les femmes (0,86 [IC 95 % : 0,78–0,89])

($p < 0,001$). Le taux de mortalité le plus élevé était celui des sujets âgés de plus de 70 ans (3,5 [IC 95 % : 3,25–3,76]) (Fig. 1).

Dans la population pédiatrique, sur les 39 décès identifiés, 21 (54 %) étaient des garçons. Le taux de mortalité était plus élevé chez les garçons (0,08 [IC 95 % : 0,05–0,11]) que chez les filles (0,07 [IC 95 % : 0,04–0,1]), mais cette différence n'était pas significative ($p = 0,74$).

4.2. Évolution dans le temps

De 1979 à 2011, le taux de mortalité par anaphylaxie dans la population générale était le plus élevé en 1991 (1,5 [IC 95 % : 1,17–1,91]) (70 décès) et le plus bas en 2010 (0,34 [IC 95 % : 0,21–0,52]) (21 décès) (Fig. 2). Il existait une diminution du taux de mortalité par anaphylaxie dans la population générale de 2,1 % par an (IC 95 % : –2,6 à –1,7) et aussi dans la population pédiatrique avec une réduction de 2,5 % par an (IC 95 % : –5,6 à –0,9).

4.3. Analyse par causes

Les caractéristiques de la population par cause sont résumées dans le Tableau 3. Dans la population générale, les causes de décès par anaphylaxie étaient les suivantes : cause iatrogène ($n = 1011$; 63 %), venin d'insectes ($n = 220$; 14 %) et aliments ($n = 8$; 0,6 %). Une cause non spécifiée était rapportée dans 364 cas (23 %).

Dans la population pédiatrique, les causes de décès par anaphylaxie étaient les suivantes : cause iatrogène ($n = 18$; 46 %), venin d'insectes ($n = 3$; 8 %), et aliments ($n = 2$; 5 %).

Une cause non spécifiée était rapportée dans 16 cas (41 %).

4.3.1. Iatrogènes

Le taux de mortalité par anaphylaxie secondaire à une cause iatrogène était de 0,53 décès pour 10^6 personnes par an dans la population générale (IC 95 % : 0,50–0,56) et de 0,04 dans la population pédiatrique (IC 95 % : 0,02–0,05). Il n'existait pas de différence significative selon le sexe ($p = 0,17$).

Les décès par anaphylaxie secondaire à une cause iatrogène étaient plus fréquents chez les sujets âgés de plus de 70 ans (510 décès soit 50 % de l'ensemble des patients décédés par

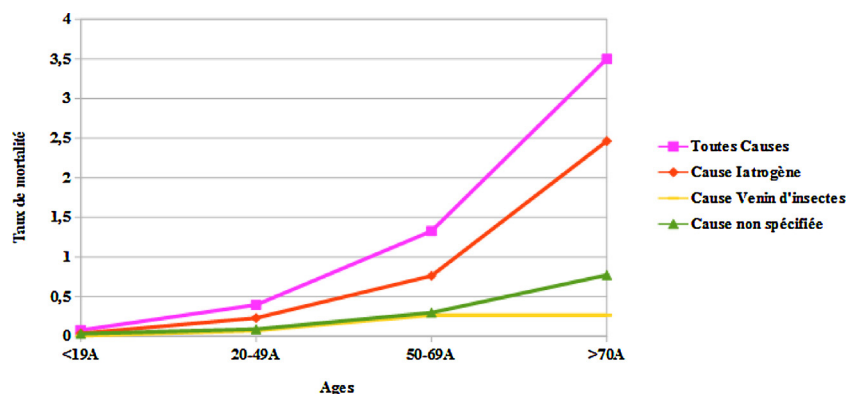


Fig. 1. Taux de mortalité par anaphylaxie tout cause confondue et selon la cause par tranches d'âge en France (1979–2011). La mortalité est exprimée en nombre de décès par million de personnes et par an.

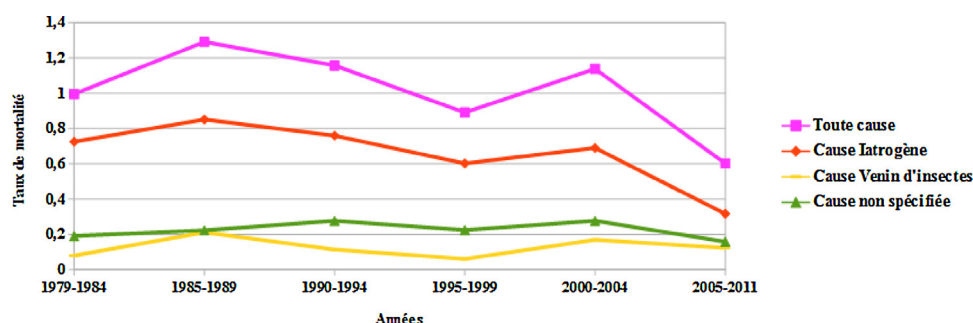


Fig. 2. Taux de mortalité par anaphylaxie toute cause confondue et par cause, entre 1979 et 2011, en France. La mortalité est exprimée en nombre de décès par million de personnes et par an.

Tableau 3

Caractéristiques des décès par anaphylaxie selon la cause (1979–2011) en France.

	Anaphylaxie				
	Iatrogène n = 1011 (63 %)	Venin d'insectes n = 220 (13,7 %)	Aliment n = 8 (0,5 %)	Non spécifiée n = 364 (22,7 %)	Total n = 1603 (100 %)
Sexe					
Homme	439 (56,0 %)	159 (20,3 %)	6 (0,8 %)	180 (23,0 %)	784 (100 %)
Femme	572 (69,8 %)	61 (7,4 %)	2 (0,2 %)	184 (22,5 %)	819 (100 %)
Population					
Adultes	993 (63,5 %)	217 (13,9 %)	6 (0,4 %)	348 (22,3 %)	1564 (100 %)
Enfants	18 (46,2 %)	3 (7,8 %)	2 (5,1 %)	16 (41 %)	39 (100 %)
Régions					
Nord	599 (64,6 %)	111 (12 %)	4 (0,4 %)	213 (23 %)	927 (100 %)
Sud	412 (60,9 %)	109 (16,1 %)	4 (0,6 %)	151 (22,3 %)	676 (100 %)
Âge médian (année)					
Homme	63	58	28	64	62
Femme	77	60	17,5	67,5	73

anaphylaxie secondaire à une cause iatrogène) avec un taux de mortalité de 2,46 (IC 95 % : 2,25–2,68) (Fig. 1). Il existait une diminution du taux de mortalité de cause iatrogène au cours de la période ($p < 10^{-4}$) (Fig. 2).

Dans la population générale, le médicament incriminé était spécifié dans 285 (31 %) cas, dont 75 cas liés aux antibiotiques. Dans la population pédiatrique, les 18 décès de cause iatrogène étaient tous secondaires à une prise médicamenteuse spécifiée dans cinq cas seulement (28 %), dont trois fois des antibiotiques.

4.3.2. Aliments

Le nombre de décès par anaphylaxie de cause alimentaire ($n = 8$) était trop faible pour calculer un taux de mortalité. Sur ces huit personnes, sept avaient moins de 32 ans et deux étaient des enfants.

4.3.3. Venins d'insectes

Le taux de mortalité par anaphylaxie secondaire à un venin d'insectes était de 0,11 décès pour 10^6 personnes par an dans la population générale (IC 95 % : 0,1–0,13) et de 0,01 dans la population pédiatrique (IC 95 % : 0–0,01) ($p < 0,01$).

Ces décès étaient plus fréquents chez les sujets âgés de 50 à 69 ans (105 décès soit 48 % des patients décédés par anaphylaxie secondaire à un venin d'insectes) (Fig. 1).

Dans la population générale, le taux de mortalité par anaphylaxie secondaire à un venin d'insectes était plus élevé chez les

hommes (0,2 [IC 95 % : 0,17–0,24]) que chez les femmes (0,06 [IC 95 % : 0,05–0,08]) ($p < 0,001$).

4.3.4. Cause non spécifiée

Le taux de mortalité par anaphylaxie de cause non spécifiée était de 0,19 décès pour 10^6 de personnes par an dans la population générale (IC 95 % : 0,17–0,21) et de 0,03 dans la population pédiatrique (IC 95 % : 0,02–0,05).

Les décès par anaphylaxie secondaire à une cause non spécifiée étaient les plus fréquents chez les sujets âgés de plus de 70 ans (160 décès soit 44 % de l'ensemble des décès par anaphylaxie de cause non spécifiée) (0,77 [IC 95 % : 0,65–0,89]) (Fig. 1). Le taux de mortalité par anaphylaxie de cause non spécifiée n'était pas différent selon le sexe ($p = 0,02$).

4.4. Analyse par régions lors du décès

Dans la population générale, le taux de mortalité par anaphylaxie était le plus élevé en Corse (1,7) puis dans le Limousin (1,3) puis en Aquitaine (1,2) et le plus bas dans la région Île-de-France (0,58) (Fig. 3). Il n'existait pas de différence significative pour les taux de mortalité par anaphylaxie selon la région, toute cause confondue ($p = 0,15$). Le taux de mortalité par anaphylaxie secondaire à un venin d'insectes était plus élevé dans le sud (0,16 [IC 95 % : 0,13–0,19]) que dans le nord (0,11 [IC 95 % : 0,09–0,13]) ($p = 0,003$).

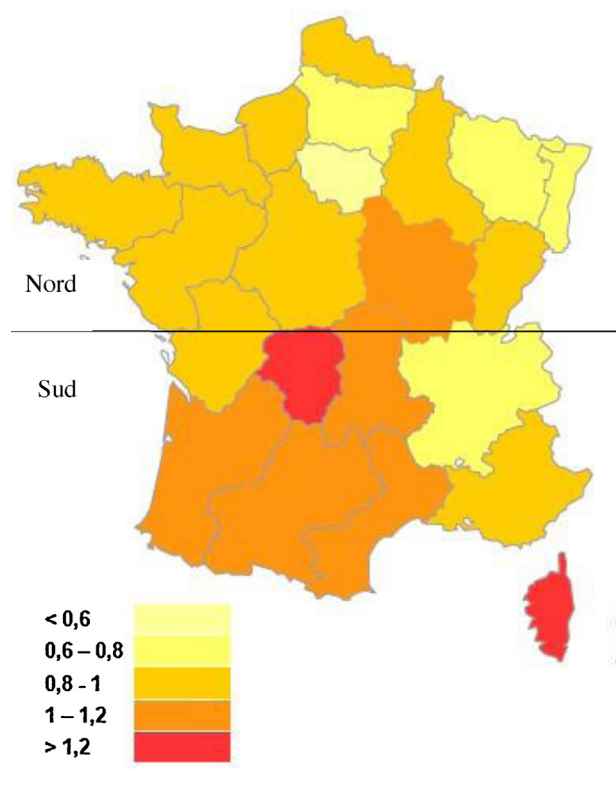


Fig. 3. Taux de mortalité dans la population générale par région géographique en France (1979–2011). Les données sont exprimées en nombre de décès par million et par an.

4.5. Analyse multivariée

Dans l'analyse multivariée, l'âge, le sexe et la période étaient des facteurs associés aux décès par anaphylaxie, toute cause confondue (Tableau 4). Dans ce modèle, l'âge et le sexe masculin étaient associés à un risque accru de décès par anaphylaxie de 32 % pour chaque période de cinq ans depuis la naissance et de 29 % pour le sexe masculin. Une diminution du risque de décès par anaphylaxie toute cause confondue de 2,1 % (IC 95 % : –2,6 à –1,7) par an depuis 1979 était calculée (Tableau 4).

5. Discussion

Notre étude a colligé les données de mortalité par anaphylaxie en France métropolitaine sur une période de 32 ans, de 1979 à 2011. Il s'agit de la première étude française sur cette problématique et de l'étude qui a évalué la mortalité par anaphylaxie sur la durée la plus longue. Nos données extraites à partir des certificats de décès ont montré une diminution du taux de mortalité

par anaphylaxie toute cause confondue alors que d'autres études ont rapporté une stabilité voire une augmentation de ce taux dans la même période [1,2,11,12]. Cette diminution est particulièrement constatée pour les causes iatrogènes et les décès de causes non spécifiées. Les décès liés aux venins d'insectes et aux aliments étaient beaucoup moins fréquents et les causes non spécifiées de décès représentaient une part importante des décès par anaphylaxie. Le taux de décès par anaphylaxie chez l'enfant était environ dix fois moins élevé que celui chez l'adulte. L'âge, l'évolution du temps, le sexe masculin étaient des facteurs de risque indépendants de décès par anaphylaxie toute cause confondue dans notre étude. Les décès par anaphylaxie liés aux venins d'insectes étaient plus fréquents dans le sud de la France.

Plusieurs études ont analysé le taux de mortalité par anaphylaxie dans différents pays. Dans notre étude, le taux de mortalité par anaphylaxie était de 0,83 (95 % : 0,80–0,88) par million d'habitants et par an, entre 1979 et 2011, et de 0,60 (IC 95 % : 0,52–0,68) entre 2005 et 2011. Ces taux sont proches de ceux rapportés aux États-Unis (0,69 par million et par an, entre 1999 et 2009) et en Australie (0,99 par million en 2013) [2,11,12]. Turner et al. ont analysé les données nationales du registre constitué au Royaume-Uni concernant le nombre d'hospitalisations et de décès liés à l'anaphylaxie entre 1992 et 2012 [1]. La prévalence des décès était de 0,47 (IC 95 % : 0,42–0,52) par million et par an [1]. Une prévalence proche de 0,59 par million et par an était rapportée en Finlande, sur la période 1996 à 2013, à partir des certificats de décès [16].

Aux États-Unis, le taux de mortalité a augmenté de façon non significative entre 1999 et 2009, de 0,63 à 0,76 de décès par million et par an [2]. Ce taux est resté stable au Royaume-Uni de 1992 à 2012 (ratio du taux estimé : 1,00 (IC 95 % : 0,98–1,01) [1]. À l'inverse, en Australie, Mullins et al. ont rapporté une augmentation du nombre de décès par anaphylaxie de 6,2 % (IC 95 % : 3,8–8,6 ; $p < 0,0001$) par an, entre 1997 et 2013 [12]. Dans cette étude, le taux de mortalité augmentait de 0,54 à 0,99 par million d'habitants et par an. Nos données montrent en revanche une diminution de 2 % par an du taux de mortalité, entre 1979 et 2011, notamment pour les décès de cause iatrogène. La stabilité, voire la diminution du nombre de décès par anaphylaxie, pourrait s'expliquer par une meilleure reconnaissance de l'anaphylaxie et une plus grande disponibilité des stylos auto-injecteurs d'adrénaline [1,2].

Dans notre étude, le sexe masculin était un facteur de risque de décès par anaphylaxie toute cause confondue, de cause non spécifiée et liée aux venins d'insectes, mais n'était pas significativement associé pour les causes iatrogènes. Cet aspect a déjà été rapporté dans d'autres études [2,11]. Aux États-Unis, Ma et al. ont observé que le taux de mortalité par anaphylaxie toute cause

Tableau 4

Analyse multivariée évaluant l'impact de la période (périodes de 1 an, entre 1979 et 2011), de l'âge (par périodes de 5 ans), le sexe et la région lors du décès (nord ou sud) sur le nombre de décès par anaphylaxie, toute cause confondue.

	Rate ratio	Intervalles de confiance à 95 %	<i>p</i>
Période (par périodes de 1 an, entre 1979 et 2011)	0,98	0,97–0,98	$< 10^{-4}$
Âge (par périodes de 5 ans depuis la naissance)	1,32	1,30–1,33	$< 10^{-4}$
Sexe (homme versus femme)	1,29	1,17–1,42	$< 10^{-4}$
Région (nord versus sud)	0,93	0,84–1,03	0,17

confondue était plus important chez les hommes que les femmes [2]. Dans le même pays, Jerschow et al. ont aussi rapporté que les décès par anaphylaxie liés aux médicaments, aux aliments et les décès de cause non spécifiée étaient plus fréquents chez les hommes ($p < 0,001$) [11]. Aucune hypothèse solide n'a permis d'expliquer ces constatations.

L'âge est aussi un facteur de risque de décès par anaphylaxie. Aux États-Unis, le taux de mortalité des personnes âgées de plus de 75 ans était de 2,04 par million d'habitants et par an alors qu'il était de 0,10 chez l'enfant ($p < 0,01$) [2]. Les décès liés aux causes iatrogènes et aux venins d'insectes étaient aussi plus fréquents chez les personnes âgées de plus de 60 ans, comme dans notre étude [11]. À l'inverse, au Royaume-Uni, le taux de mortalité par anaphylaxie de cause alimentaire est plus important dans les 2^e et 3^e décennies [1]. Nous n'avons pas pu analyser cet aspect en raison du faible nombre de décès par anaphylaxie alimentaire identifiés dans notre étude. Pourtant, sept des huit patients décédés d'anaphylaxie alimentaire étaient âgés de moins de 32 ans. Le risque accru de décès avec l'âge peut probablement s'expliquer par l'importance des comorbidités physiologiques et/ou pathologiques, notamment cardiovasculaires et cérébrales, et la polymédication plus fréquente chez les sujets âgés [1].

Nos données montrent que les décès par anaphylaxie sont principalement liés aux causes iatrogènes, dans 63 % des cas, comme au Royaume-Uni (55 %) et aux États-Unis (59 %) [1,11]. Les antibiotiques sont les principaux médicaments impliqués dans notre étude, comme aux États-Unis et en Australie, alors que ce sont les anesthésiques par voie générale qui sont majoritairement impliqués au Royaume-Uni [11,17,18]. Cependant, la nature du médicament impliqué dans le décès par anaphylaxie n'était précisée que dans un tiers des cas dans notre étude. Aux États-Unis, il existait une augmentation importante des décès par anaphylaxie de cause iatrogène de 0,27 (IC 95 % : 0,23–0,30) par million et par an entre 1999 et 2001 à 0,51 (IC 95 % : 0,47–0,56) entre 2008 et 2010 ($p < 0,001$) [11]. Au contraire, en Australie et au Royaume-Uni, le taux de mortalité par anaphylaxie de cause iatrogène est resté stable au cours des 20 dernières années [1,12]. Nos données ont montré une diminution du nombre de décès de cause iatrogène, principalement liés aux antibiotiques et, de façon parallèle, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a aussi montré une diminution de la consommation des antibiotiques en France, de 10,7 % entre 2000 et 2013 (rapport ANSM 2013, www.ansm.sante.fr).

Nos données confirment également que les décès par anaphylaxie liée au venin d'insectes sont rares avant l'âge de 50 ans, sans augmentation dans le temps et que le sexe masculin est un facteur de risque de décès [1,11,12]. Les venins d'insectes étaient impliqués dans 14 % des décès dans notre population. Les autres études, à l'exception de l'étude finlandaise, rapportent des données similaires, les venins d'insectes étant impliqués dans 18 à 23 % des décès par anaphylaxie tout âge confondu [1,2,11,16,17]. Dans l'étude finlandaise, la première cause de décès par anaphylaxie était les venins d'insectes (41 %) ; les auteurs ne proposaient cependant pas d'explication à cette constatation [16]. Nous avons aussi constaté que le taux de mortalité liée au venin d'insectes était plus important

dans le sud de la France ce qui pourrait être expliqué par la répartition géographique des ruches et une exposition plus importante aux hyménoptères dans le Sud (données du Réseau national des associations de développement de l'apiculture ; <http://adafrance.org/apiculture/apiculture-chiffres.php>). Ce facteur géographique a aussi été mis en évidence aux États-Unis où le taux de mortalité liée au venin d'insectes était plus élevé dans les États du Sud du pays [11]. Ce facteur doit aussi faire l'objet d'une surveillance particulière en lien avec les évolutions climatiques et l'émergence du frelon asiatique depuis plusieurs années.

Les aliments étaient la cause de décès par anaphylaxie la moins fréquente dans notre étude comme aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Australie [1,11,12]. Ces données sont surprenantes au regard de la prévalence élevée de l'allergie alimentaire proche de 10 % à l'âge pédiatrique et de 2–3 % à l'âge adulte [19]. La fréquence des décès par anaphylaxie liée aux aliments pourrait cependant être sous-estimée pour des raisons diverses liées par exemple au diagnostic difficile chez le jeune nourrisson ou aux difficultés de codage [20]. Les décès par allergie alimentaire concernent surtout les enfants et les adultes jeunes comme au Royaume-Uni où la moyenne d'âge des personnes décédées d'anaphylaxie alimentaire était de 25 ans alors que les autres causes d'anaphylaxie concernent les adultes plus âgés [1]. Nos données montrent que le nombre de décès par anaphylaxie de cause alimentaire est stable dans le temps comme au Royaume-Uni alors qu'il a augmenté de 9,7 % par an en Australie, au cours des deux dernières décennies [12].

Finalement, les décès par anaphylaxie de cause non spécifiée représentaient une part importante de notre population (19 %), comme aux États-Unis [11]. Les données sur l'évolution dans le temps des décès liés aux causes non spécifiées sont variables, en diminution aux États-Unis mais en augmentation de 7,8 % par an en Australie, au cours des deux dernières décennies [11,12]. L'élaboration de recommandations sur le diagnostic et l'amélioration du codage pourraient permettre une meilleure reconnaissance de la cause.

Un des points forts de notre étude concerne la durée de l'évaluation (32 ans), la plus longue décrite dans la littérature, au travers des classifications CIM9 et CIM10. Cependant, l'interprétation de ces données épidémiologiques doit prendre en compte certains écueils : risque de sous-estimation des décès par anaphylaxie lié au recueil par les certificats de décès sans notification sur un registre national, risque de sous-estimation par défaut de reconnaissance de l'anaphylaxie dans des manifestations atypiques, notamment chez le jeune nourrisson ou chez le sujet âgé de raison de polyopathologies, difficultés liées au codage de l'anaphylaxie comme cause de décès et au codage de la cause elle-même de l'anaphylaxie. La validation prochaine de la nouvelle classification CIM11 sera certainement une opportunité pour améliorer le codage des cas d'anaphylaxie afin d'obtenir une analyse épidémiologique plus précise, à la fois du nombre de décès par anaphylaxie et de ses causes. D'autre part, les informations renseignées dans la base de données du CépiDC sont parcellaires et nous n'avons pas de données concernant le lieu de la réaction, le lieu du décès, les antécédents du patient. . .

De ce fait, certains facteurs de risque éventuels n'ont pu être analysés (prises médicamenteuse, effort, mastocytose...).

En conclusion, le taux de mortalité par anaphylaxie toute cause confondue diminue au cours des 30 dernières années en France métropolitaine. Notre étude conforte certains aspects identifiés dans des études précédentes : importance des décès de cause iatrogène, impact de l'âge, et des facteurs géographiques.

Il faut poursuivre la diffusion large des recommandations pour la prise en charge de l'anaphylaxie, aux allergologues bien sûr mais surtout aux autres spécialistes (généralistes, pédiatres, urgentistes, médecins de l'Éducation nationale...). Des études épidémiologiques de grande échelle doivent être envisagées pour préciser l'impact des allergies alimentaires et de facteurs de risque connus, comme les antécédents d'asthme et de comorbidités atopiques. Cette démarche s'inscrit dans le besoin d'une prise en charge personnalisée des patients à haut risque d'anaphylaxie grave. Enfin, pour répondre à ces questions, la constitution d'un registre national des cas d'anaphylaxie est un projet à envisager, en partenariat avec les autorités de santé et la Société française d'allergologie.

Déclaration de liens d'intérêts

GP : interventions ponctuelles sollicitées par les laboratoires (Novartis, ALK-Abello, Bausch et Lomb, Stallergènes), financements pour des travaux de recherche clinique (ALK-Abello, Stallergènes).

AD : honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, conseil et participation à des groupes d'experts (ALK, Meda, Stallergènes, Novartis, GSK, MSD, Chiesi).

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

Références

- [1] Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:956–63.
- [2] Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1075–83.
- [3] Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nurruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990–2006. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:387–93.
- [4] Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:861–6.
- [5] Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema and urticaria in Australia, 1993–1994 to 2004–2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:878–84.
- [6] Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy* 2011;66:1–14.
- [7] Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005;60:443–51.
- [8] Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD, et al. Practical allergy (PRACTALL) report: risk assessment in anaphylaxis. *Allergy* 2008;63:35–7.
- [9] Matasar MJ, Neugut AI. Epidemiology of anaphylaxis in the United States. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:30–5.
- [10] Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001;161:15–21.
- [11] Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1318–28.
- [12] Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, Liew WK, Campbell DE. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy* 2016;46:1099–110.
- [13] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191–3.
- [14] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016–8.
- [15] Fay MP, Feuer EJ. Confidence intervals for directly standardized rates: a method based on the gamma distribution. *Stat Med* 1997;16:791–801.
- [16] Kivistö JE, Dunder T, Protudjer JL, Karjalainen J, Huhtala H, Mäkelä MJ. Adult but no pediatric anaphylaxis-related deaths in the Finnish population from 1996 to 2013. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:630–2.
- [17] Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434–42.
- [18] Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144–50.
- [19] Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638–46.
- [20] Tanno LK, Ganem F, Demoly P, Toscano CM, Bierrenbach AL. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy* 2012;67:783–9.