



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Anaphylaxie alimentaire létale et prélétales : les données du Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002–2020)



Létal and prelethal food-induced anaphylaxis: The Allergy-Vigilance® network data (2002–2020)

G. Pouessel^{a,b,c,*}, A. Divaret-Chauveau^{c,d}, P. Dumond^{c,d}, E. Bradatan^{c,e}, V. Liabeuf^{c,f}, P. Beaumont^{c,g}, S. Tscheiller^c, R. Diesnis^h, J.-M. Renaudin^{c,i}, D. Sabouraud-Leclerc^{c,j}, Réseau d'Allergo-Vigilance®¹

^a Service de pédiatrie, CH Roubaix, boulevard Lacordaire, 59056 Roubaix, France

^b Unité de pneumologie et allergologie pédiatrique, CHRU Lille 59037 Lille, France

^c Réseau d'Allergo-Vigilance®, 54500 Vandœuvre Les Nancy, France

^d Allergologie pédiatrique, médecine infantile, CHRU Vandœuvre-les-Nancy 54511 Vandœuvre-les-Nancy, France

^e Service de pédiatrie, CHRU Namur 5000, Namur Belgique

^f Service de dermatologie, CHRU La Timone, Marseille 13005, France

^g Cabinet médical, Saint Maur des Fossés 94100 France

^h Urgences adultes-SMUR et Unité de Recherche Clinique, hôpital Victor-Provo, CH Roubaix 59056 Roubaix, France

ⁱ Service d'allergologie, CH Durkheim Epinal 88000, France

^j Service de pédiatrie générale et spécialisée, hôpital Américain, CHU de Reims 51100 Reims, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 13 octobre 2021

Accepté le 2 décembre 2021

Disponible sur Internet le 29 décembre 2021

Mots clés :

Anaphylaxie

Allergie alimentaire

Décès

Mortay

Mortality

RÉSUMÉ

Les admissions hospitalières pour anaphylaxie alimentaire augmentent dans tous les pays mais la mortalité reste stable.

Objectifs. – Analyser rétrospectivement les cas d'anaphylaxie alimentaire, létale/prélétales (grade 4 selon Ring et Messmer, inefficacité cardio-circulatoire ou arrêt respiratoire), du Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002–2020) et rechercher les facteurs associés à la survie.

Résultats. – Parmi 2475 anaphylaxies alimentaires (1,7 %), 42 patients [âge moyen : 22,2 ans (ET : 19,3) ; âge < 18 ans : 60 %] ont présenté une anaphylaxie de grade 4 ; 19 (45 %) sont décédés. Parmi les antécédents, 21 (50 %) avaient un asthme, 33 (79 %) une allergie alimentaire connue dont 21 (50 %) pour le même allergène responsable de l'anaphylaxie grade 4. Les principaux allergènes étaient : arachide (33 %), laits (19 %), crevette (7 %), noix et blé (5 %, respectivement). Il existait un bronchospasme dans 26 (62 %) cas et un angio-œdème laryngé dans 6 (14 %) cas. Un cofacteur était identifié dans 16 (38 %) cas, effort (21 %) et alcool (14 %). La réaction allergique survenait au domicile ($n = 11$, 26 %), à l'école ou au restaurant ($n = 4$, 10 %, chacun). Nous n'avons pas identifié de facteur associé à la survie. Les enfants avaient plus souvent un antécédent d'asthme (64 % versus 29 %, $p = 0,01$) et moins de cofacteurs (20 % versus 65 %, $p = 0,02$) que les adultes.

RAV, Réseau d'Allergo-Vigilance

NORA, Network for online registration of anaphylaxis

ET, Ecart-type

TPO, Test de provocation orale.

* Auteur correspondant.

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

¹ Collaborateurs du Réseau d'Allergo-Vigilance® : Dr Dron-Gonzalez (Martignes), Dr Fardeau (Aix-en-Provence), Dr Laurent (Bobigny)

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2021.12.002>

1877-0320/© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Conclusions. – Ces données alertent sur la fréquence des anaphylaxies sévères souvent sous-estimées. Elles confirment l'importance de facteurs de risque (asthme, allergie arachide-laits) et des cofacteurs chez l'adulte. Il faut mieux préciser le phénotype des patients à haut risque de réaction allergique grave et sélectionner ceux qui pourront bénéficier d'une prise en charge personnalisée (immunothérapie, biothérapie).

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Keywords:
Anaphylaxis
Death
Food allergy
Mortality

Hospital admissions for food-induced anaphylaxis are increasing in most countries but mortality remains stable.

Objective. – Analyze retrospectively cases of letal/preletal food-induced anaphylaxis (grade 4 among Ring and Messmer classification) recorded by the Allergy-Vigilance® network (2002–2020) and assess factors associated with survival.

Results. – Forty-two patients (male sex : 57%) of 2475 food anaphylaxis (1.7%) were recorded as grade 4 [mean age: 22.2 y (CI: 19.3) ; age < 18y: 60%] and 19 (45%) died. Twenty-one (50%) had a history of asthma, 33 (79%) of food allergy [21% (50%) with the same index food allergen] and 13 (31%) of previous anaphylaxis. The most frequent allergens were: peanut (33%), milks (19%), shrimp (7%), hazelnut and wheat (5%, respectively). Food allergen was uncertain in 10%. Clinical symptoms were bronchospasm in 26 (62%) of cases and laryngeal oedema in 6 (14%). A cofactor was identified in 16 (38%) cases, mostly physical exercise (21%) and alcohol (14%). Allergic reaction occurred at home (26%), at school or in a restaurant (10%, each).

No factor associated with survival was identified. Children were more likely to have a history of asthma (64% versus 29%, $P=0.01$) and less cofactors (20% versus 65%, $P=0.02$) than adults.

Conclusions. – These data highlight on the high frequency of preletal anaphylaxis cases that are underestimated in epidemiological studies and also on the importance of risk factors (asthma, milks-peanut allergy) and cofactors in adults. It is necessary to better phenotype patients with a high risk of severe anaphylaxis and select those who will benefit a personalized approach (immunotherapy, biologicals).

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Si le nombre d'admissions hospitalières pour anaphylaxie, aux urgences ou en réanimation, augmente dans de nombreux pays, les décès restent rares. Le taux de mortalité par anaphylaxie est habituellement proche de 0,5 à 1 cas/million d'habitants/an, dix fois plus bas chez l'enfant [1–3]. En Australie, l'incidence des décès par anaphylaxie a doublé entre 1997–2001 et 2002–2004 [4]. À l'inverse, aux États-Unis et au Royaume-Uni, le taux de mortalité par anaphylaxie est resté stable et il a même diminué en France dans la même période [5–8]. Dans les anaphylaxies létales, les allergènes identifiés sont en premier lieu les médicaments, puis les venins d'insectes et les aliments [2,3]. L'analyse épidémiologique des données sur ce thème se heurte cependant aux difficultés de recueil, de codage et d'analyse des cas de décès par anaphylaxie. Les insuffisances du codage de cette cause de décès et de la classification internationale des maladies en cours de modification (CIM-10), notamment pour les anaphylaxies de cause alimentaire, entraînent une exhaustivité insuffisante et biaisent l'estimation des taux de mortalité [9].

Récemment, un groupe d'experts allergologues de la World Allergy Organization a proposé une actualisation de la définition de l'anaphylaxie sévère: l'anaphylaxie sévère est définie par une atteinte mettant en jeu le pronostic vital en raison de l'état respiratoire et/ou circulatoire, sans nécessairement de signes cutanés ou de choc circulatoire associés [10,11]. Au-delà des décès, la problématique de l'anaphylaxie sévère doit aussi tenir compte des cas d'anaphylaxie prélétales ou nécessitant une admission en réanimation ou en soins intensifs de patients qui vont néanmoins survivre à l'anaphylaxie [12–15].

Les anaphylaxies alimentaires ont la particularité d'être le plus souvent évitables car l'allergie est généralement connue à la différence des anaphylaxies médicamenteuses qui surviennent sans hypersensibilité connue au préalable [16]. L'analyse des données de cohorte de patients avec une anaphylaxie prélétales ou létale de cause alimentaire doit avoir pour but de définir les profils de patients à risque de réactions sévères et/ou récurrentes et ainsi de

proposer des stratégies de prise en charge personnalisée (immunothérapie, biothérapie, éducation thérapeutique).

Nous avons rapporté précédemment les données concernant 18 patients décédés d'une anaphylaxie alimentaire, recensés au sein du Réseau d'Allergo-Vigilance® (RAV), entre 2002 et 2018 [17]. L'objectif de cette étude était d'analyser de façon complémentaire l'ensemble des cas d'anaphylaxie alimentaire les plus sévères, létales et prélétales avec arrêt cardio-circulatoire (grade 4 selon Ring et Messmer), identifiés par le RAV depuis 2002 et de rechercher des facteurs associés à la survie chez ces patients [18].

1. Matériel et méthodes

Le RAV, réseau francophone d'environ 300 allergologues, collige depuis 2002 les cas d'anaphylaxie (grade ≥ 2 selon Ring et Messmer), sur la base de déclarations volontaires, et collabore avec le Network for Online Registration for Anaphylaxis (NORA), registre européen des cas d'anaphylaxie. Une équipe d'allergologues experts valide, analyse, commente les données recueillies. La classification de Ring et Messmer est utilisée depuis le début de recueil des données du RAV en 2002, comme c'est le cas pour le NORA [18,19] (Tableau 1). Les cas d'anaphylaxie alimentaire sévère avec arrêt cardio-circulatoire (anaphylaxie de grade 4 dans cette classification), survenus entre 2002 et 2020, ont été analysés dans cet article.

Sur le plan statistique, une analyse descriptive a été réalisée sur l'ensemble des données. Les variables qualitatives sont décrites par leurs moyennes et déviations standards après vérification de leur normalité (par un test de Shapiro) et les variables qualitatives par leurs effectifs et proportions. Les variables qualitatives ont été comparées avec un test de student et les variables quantitatives par un test du Chi² ou un test de Fisher quand les conditions de réalisation du test n'étaient pas réunies. Ces statistiques ont été réalisées à

Tableau 1
Classification de Ring et Messmer [18].

Grade 1	Signes cutanéomuqueux : urticaire, érythème, + - angio-oedème
Grade 2	Atteinte multiviscérale modérée : – signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle, malaise ± tachycardie ± toux, dyspnée ± signes digestifs
Grade 3	Atteinte mono- ou multiviscérale sévère : – collapsus cardiovasculaire – tachycardie ou bradycardie, ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs Les signes cutanéomuqueux peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la restauration hémodynamique.
Grade 4	Arrêt cardiaque

l'aide du logiciel R 4.04. Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme significative.

2. Résultats

Parmi les 2475 cas d'anaphylaxie alimentaire colligés par le RAV entre 2002 et 2020, 1408 (57 %) étaient de grade 2, 645 (26 %) de grade 3 et 42 (1,7 %) cas de grade 4 dont 19 décès.

2.1. Description des cas d'anaphylaxie de grade 4

Les données descriptives des 42 patients avec une anaphylaxie de grade 4 sont résumées dans les Tableaux 2 et 3. L'âge moyen était de 22,2 ans (ET : 19,3) avec une médiane de 15 ans (extrêmes : 0,9–69 ans); 25 (60 %) d'entre eux étaient des enfants (âge < 18 ans). Vingt-quatre (57 %) patients étaient de sexe masculin. La Fig. 1 décrit la répartition des cas (décès ou survie) par période, entre 2002 et 2020. Il n'existait pas d'augmentation dans le temps de ce nombre de cas.

Parmi les antécédents, 21 (50 %) avaient un asthme, 33 (79 %) une allergie alimentaire connue dont 21 (50 %) pour l'allergène responsable de l'anaphylaxie de grade 4 et 13 (31 %) avaient fait une anaphylaxie au préalable. Les principaux allergènes impliqués dans l'anaphylaxie sévère étaient l'arachide ($n = 14$, 33 %), les laits ($n = 8$, 19 % dont lait de vache et lait de chèvre/brebis, $n = 4$, respectivement), la crevette ($n = 3$, 7 %), la noisette et le blé ($n = 2$, 5 %, respectivement). L'allergène alimentaire n'était pas identifié avec certitude dans quatre (10 %) cas mais le contexte était très évocateur d'une anaphylaxie de cause alimentaire.

Sur le plan clinique, il existait un bronchospasme associé à l'atteinte cardio-circulatoire dans 26 (62 %) cas et un angio-oedème laryngé dans 6 (14 %) cas. Un cofacteur était identifié dans 16 (38 %) cas dont : effort ($n = 9$, 21 %), alcool ($n = 6$, 14 %), anti-inflammatoires non stéroïdiens ($n = 2$, 5 %), statines ($n = 1$, 2 %). La réaction allergique survenait principalement au domicile ($n = 11$, 26 %), à l'école ($n = 4$, 10 %) ou au restaurant ($n = 4$, 10 %).

De façon notable, trois réactions toutes liées à l'arachide, dont un décès, survenaient en milieu hospitalier lors d'un test de provocation orale (TPO).

2.2. Facteurs associés à la survie lors d'une anaphylaxie de grade 4

Parmi les 42 patients avec une anaphylaxie de grade 4, 19 (45 %) sont décédés (Tableau 2). La comparaison des données cliniques des patients selon leur survie ou non est synthétisée dans le Tableau 2. Il n'existait pas de différence significative entre les patients décédés

ou non pour les différentes caractéristiques des patients (âge, sexe, antécédents, allergènes, manifestations cliniques, cofacteurs).

2.3. Comparaison des cas d'anaphylaxie de grade 4 selon l'âge

Le Tableau 3 résume les données en comparant les caractéristiques chez l'enfant et l'adulte (Tableau 3). Les enfants avec une anaphylaxie alimentaire de grade 4 avaient plus souvent un antécédent d'asthme (64 % versus 29 %, $p = 0,01$) et moins de cofacteurs (20 % versus 65 %, $p = 0,02$) que les adultes.

3. Discussion

Les données du RAV nous permettent d'évaluer la fréquence des anaphylaxies alimentaires très sévères (létales et prélétales) à près de 2 % des cas d'anaphylaxie alimentaire et apportent des informations complémentaires sur les facteurs de risque connus ou suspectés d'anaphylaxie sévère.

La gravité de l'anaphylaxie ne doit pas être limitée aux seuls cas de décès car cela sous-estime le poids de l'anaphylaxie très sévère en matière d'épidémiologie. Les données du RAV soulignent justement l'importance du nombre de cas d'anaphylaxie prélétales avec arrêt cardio-circulatoire. Ainsi, si 19 décès ont été identifiés et rapportés précédemment, 23 cas d'anaphylaxie prélétales avec arrêt cardio-circulatoire (sans décès) sont ici analysés [17].

D'autres études ont déjà souligné le poids épidémiologique des cas d'anaphylaxie sévères nécessitant une hospitalisation en réanimation ou en soins intensifs.

Ainsi, dans le registre européen des cas d'anaphylaxie pédiatrique dont ceux enregistrés par le RAV, 26 (1,3 %) des 1970 cas avaient une anaphylaxie sévère (grade ≥ 3) et parmi ces 26 cas, dix (0,5 %) étaient de grade 4 et cinq décès étaient colligés [20]. Aux États-Unis et au Canada, Ramsey et al. ont décrit la plus grande cohorte ($n = 1989$) d'enfants (âge < 18 ans) admis dans 131 services de réanimation et soins intensifs, entre 2010 et 2015, pour une anaphylaxie [14]. Parmi ceux-là, 12 % nécessitaient une intubation et 5 % avaient une hypotension. Aux États-Unis encore, entre 2005 et 2014, Motosue et al. ont montré que parmi 38695 patients vus aux urgences pour anaphylaxie alimentaire, 5,3 % ont nécessité une admission en soins intensifs, 1,5 % ont eu une intubation endotrachéale et 0,43 % ont eu une anaphylaxie prélétales caractérisée par arrêt cardio-circulatoire ou un arrêt respiratoire ou une trachéostomie [21]. En France, entre 2003 et 2013, 166 cas d'anaphylaxie pédiatrique (âge < 18 ans) nécessitant une admission dans l'un des 32 centres de réanimation pédiatrique ont été identifiés [12]. Parmi ceux-là, quatre cas d'anaphylaxie de grade 4 dont 3 décès (liés à l'arachide) étaient identifiés, décrits au sein du RAV. Chez l'adulte, en France, 339 cas d'anaphylaxie sévère motivant une hospitalisation en réanimation ont été identifiés parmi lesquels 51 (15 %) cas de grade 4 et 17 (5 %) décès [15]. Au Danemark, entre 2005 et 2012, parmi 3734 patients avec un choc anaphylactique toute cause confondue, 14,5 % ont été admis en soins intensifs ou réanimation, 2,1 % ont nécessité une ventilation mécanique et 2,7 % ont reçu un traitement continu par inotropes ou vasopresseurs [22]. Nos données soulignent que les cas d'anaphylaxie alimentaire prélétales sont aussi fréquents voire plus nombreux que les cas d'anaphylaxie létale. Nous n'avons pas identifié d'augmentation des cas d'anaphylaxie alimentaire sévère au fil du temps.

Les causes de l'anaphylaxie sévère, létale ou prélétales, varient selon l'âge. Chez l'enfant, les aliments, notamment l'arachide et les laits, sont une cause fréquente d'anaphylaxie alors que chez l'adulte, les médicaments et les hyménoptères sont beaucoup plus fréquemment en cause dans les anaphylaxies les plus sévères [2,12,14,16].

Tableau 2

. Caractéristiques des 42 patients avec une anaphylaxie alimentaire de grade 4 (Ring et Messmer) dans le Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002–2020) et comparaison selon la survie ou non.

	Total Anaphylaxie de grade 4	Décès par anaphylaxie	Arrêt cardio-circulatoire sans décès	p
<i>n</i>	42	19	23	
Sexe masculin, <i>n</i> (%)	24 (57)	11 (58)	10 (43)	0,99
Age moyen (ET)	22,2 (19,3)	17,9 (12,7)	25,8 (23,1)	0,22
Médiane (extrêmes)	15 (0,9–69)	15 (6–62)	15 (0,9–69)	NR
Antécédents				
Dermatite atopique	5 (12)	2 (11)	3 (13)	0,99
Rhinite allergique	4 (10)	0	4 (17)	0,54
Asthme	21 (50)	10 (53)	11 (48)	0,08
Allergie pour le même allergène	21 (50)	11 (58)	10 (43)	
Principaux allergènes				NR
Arachide, <i>n</i> (%)	14 (33)	8 (42)	6 (26)	0,23
Laits, <i>n</i> (%)	8 (19)	3 (16)	5 (22)	NR
Crevette, <i>n</i> (%)	3 (7)	0	3 (13)	
Noisette, <i>n</i> (%)	2 (5)	1 (5)	1 (4)	
Blé, <i>n</i> (%)	2 (5)	0	2 (9)	
Autre		Soja, noix Grenoble, escargot, noix de cajou (<i>n</i> = 1, chacun)	Oeuf, avocat, noix de Macadamia, Saccharomyces cerevisiae, Carmin cochenille (<i>n</i> = 1, chacun)	
Incertain, <i>n</i> (%)	4 (10)	3 (16)	1 (4)	NR
Description de l'anaphylaxie				
Bronchospasme	26 (62)	13 (68)	13 (57)	0,53
Angio-œdème laryngé	6 (14)	3 (16)	3 (13)	0,73
Cofacteurs, <i>n</i> (%)	16 (38)	8 (42)	8 (35)	0,7
Effort	9 (21)	4 (21)	5 (22)	0,99
Alcool	6 (14)	3 (16)	3 (13)	0,66
Anti-inflammatoires	2 (5)	0	2 (9)	NR
Statines	1 (2)	0	1 (4)	
Lieu de la réaction				NR
Domicile, <i>n</i> (%)	11 (26)	2 (11)	9 (39)	
École, <i>n</i> (%)	4 (10)	4 (21)	0	
Restaurant, <i>n</i> (%)	4 (10)	2 (11)	2 (9)	
Loisirs, <i>n</i> (%)	7 (17)	4 (21)	3 (13)	
Hôpital (TPO)	3 (7)	1 (5)	2 (9)	

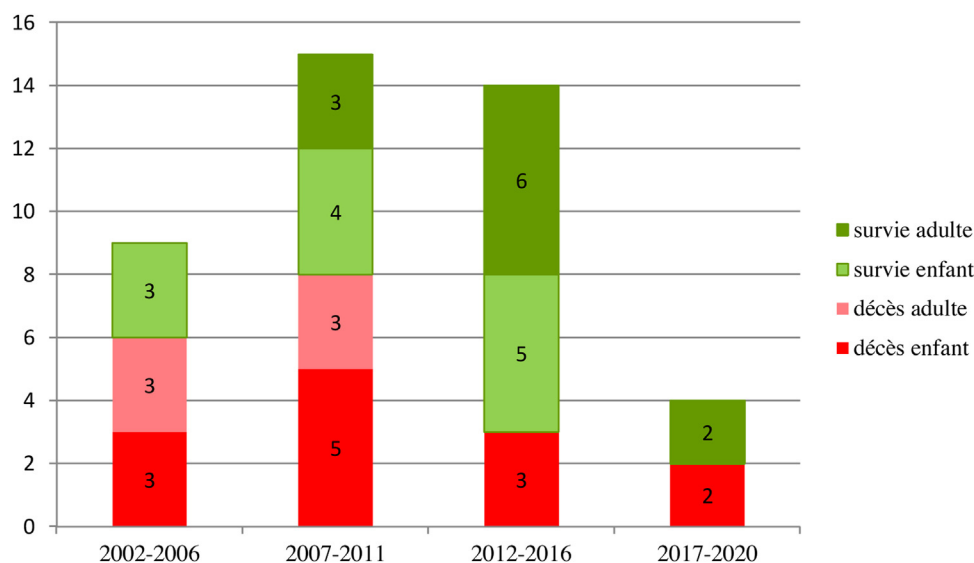


Fig. 1. Répartition des 42 cas d'anaphylaxie alimentaire prélétales et létales (grade 4 selon Ring et Messmer) identifiés dans le Réseau d'Allergo-Vigilance® entre 2002 et 2020.

Ainsi, dans la cohorte de 1989 enfants admis en réanimation pour anaphylaxie sur le continent Nord-Américain, parmi les 42 % des enfants dont l'allergène était identifié, les principaux allergènes étaient l'arachide (39 %), les fruits à coque et graines (16 %), devant les médicaments (10 %) et les laits (8 %) [14]. En France, parmi les 166 cas d'anaphylaxie pédiatrique vus en réanimation

pédiatrique, les aliments étaient impliqués dans 62 (37 %) cas après les médicaments (*n* = 83, 50 %) [12]. Parmi les aliments, le lait de vache (*n* = 19, 30 %), l'arachide (*n* = 17, 27 %) et les fruits à coque (*n* = 10, 16 %) étaient les principaux allergènes. Chez l'adulte, les aliments sont moins fréquemment en cause dans les anaphylaxies les plus sévères. En France, parmi les 339 cas d'anaphylaxie sévère

Tableau 3

. Comparaison des caractéristiques des 42 patients avec une anaphylaxie alimentaire de grade 4 (Ring et Messmer) dans le Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002–2020) et comparaison selon l'âge enfant/adulte.

	Total Anaphylaxie de grade 4	Enfant (<18 ans)	Adultes (≥ 18 ans)	p
n	42	25	17	
Sexe masculin, n (%)	24 (57)	16 (64)	8 (47)	0,53
Age moyen (ET)	22,2 (19,3)	9,60 (4,84)	40,8 (17,5)	NR
Médiane (extrêmes)	15 (0,9–69)	9 (0,9–17)	41,9 (18–69)	
Antécédents				
Dermatite atopique	5 (12)	5 (20)	0	0,37
Rhinite allergique	4 (10)	1 (4)	3 (20)	0,55
Asthme	21 (50)	16 (64)	5 (29)	0,01
Allergie pour le même allergène	21 (50)	14 (56)	7 (41)	0,15
Principaux allergènes				
Arachide, n (%)	14 (33)	10 (40)	4 (24)	0,54
Laits, n (%)	8 (19)	7 (28)	1 (6)	NR
Crevette, n (%)	3 (7)	1 (4)	2 (12)	
Noisette, n (%)	2 (5)	1 (4)	1 (6)	
Blé, n (%)	2 (5)	0	2 (12)	
Noix de cajou, n (%)	1 (2)	1 (4)	0	
Autres		Escargot, soja, oeuf (n = 1, chacun)	Avocat, noix de Grenoble, noix Macadamia, carmin cochenille, Saccharomyces cerevisiae (n = 1, chacun)	
Signes cliniques				
Bronchospasme	26 (62)	18 (72)	8 (47)	0,26
Angio-œdème laryngé	6 (14)	4 (16)	4 (24)	0,48
Cofacteurs, n (%)	16 (38)	5 (20)	11 (65)	0,02
Effort	9 (21)	4 (16)	5 (29)	0,07
Alcool	6 (14)	1 (4)	5 (29)	0,02
Anti-inflammatoires	2 (5)	0	2 (12)	NR
Statines	1 (2)	0	1 (6)	
Lieu de la réaction				NR
Domicile, n (%)	11 (26)	9 (36)	2 (12)	
École, n (%)	4 (10)	4 (16)	0	
Restaurant, n (%)	4 (10)	1 (4)	3 (18)	
Loisirs, n (%)	7 (17)	2 (8)	5 (29)	
Hôpital (TPO)	3 (7)	3 (12)	0	
Non précisé, n (%)	13 (31)	6 (24)	7 (41)	

NR : non réalisé.

motivant une hospitalisation en réanimation, seulement 23 (6,8 %) étaient liés à des aliments [15]. Au Danemark, les aliments étaient responsables de 14,8 % des 3734 chocs anaphylactiques identifiés entre 1995 et 2012 [22]. Nos données confirment que l'arachide et les laits (principalement chez l'enfant) sont les principaux allergènes alimentaires impliqués dans les cas d'anaphylaxie les plus sévères, responsables à eux deux de plus de la moitié des cas. Chez l'adulte, il existe une plus grande diversité des allergènes et l'arachide n'a été incriminée que dans 4 (24 %) cas en comparaison de 10 (40 %) cas pédiatriques.

Les décès par anaphylaxie alimentaire sont relativement rares, moins fréquents que pour les autres causes, médicamenteuse ou liées aux venins d'hyménoptère [1]. L'incidence des décès par anaphylaxie alimentaire est estimée entre 0,002 et 0,29 cas par million d'habitant et par an [1,2]. Cependant, il existe peu de données précises sur ces cas de décès et les cohortes sont de faible effectif.

Différents facteurs de risque et cofacteurs en lien avec les décès par anaphylaxie alimentaire sont évoqués : asthme, adolescence et âge jeune adulte, exercice, allergènes spécifiques comme l'arachide et les laits [2,16]. Nos données confirment la forte prévalence de ces facteurs et cofacteurs dans l'anaphylaxie sévère. Ainsi, dans notre cohorte, l'âge moyen est bas (22 ans) et 25 des 42 cas concernent des enfants (dont 13 décès). Il n'existe pas d'explication consensuelle à cette particularité et des mécanismes intriqués concernant à la fois des explications physiopathologiques et des comportements à risque sont rapportés [8,16].

Dans notre étude, un antécédent d'asthme est identifié dans la moitié des cas. Dans la littérature, il est même identifié dans près de deux tiers à trois quarts des cas mais il faut certainement être plus précis dans les caractéristiques de l'asthme afin de mieux cerner ce

facteur de risque (pression thérapeutique, contrôle ou non, notion d'exacerbation en cours. . .) [16]. Dans notre étude, un cofacteur est identifié dans 38 % des cas, surtout chez les adultes (65 % d'entre eux) et principalement l'exercice.

Chez l'enfant, les principaux aliments impliqués dans les anaphylaxies létales sont les laits (vache, chèvre/brebis), l'arachide et les fruits à coque comme décrit dans notre étude [16]. Chez l'adulte, l'arachide, les fruits à coque et les produits de la mer sont plus souvent incriminés. Aux États-Unis, plus de 90 % des décès par anaphylaxie alimentaire concernaient l'arachide et les fruits à coque [23]. Au Royaume-Uni, 73 % des 95 décès par allergie alimentaire étaient liés à l'arachide et aux fruits à coque mais le lait de vache était le premier allergène alimentaire chez l'enfant [8].

De façon tout à fait alarmante, ces cas d'anaphylaxie très sévère sont le plus souvent évitables. En effet, l'allergie alimentaire est le plus souvent connue des patients, dans deux tiers à trois quarts des cas dans la littérature, et dans la moitié des cas dans notre étude [2,16]. Ainsi, les décès résultent le plus souvent d'un défaut de vigilance du patient ou de la consommation de l'allergène sous forme cachée (défaut de lecture ou d'étiquetage des produits consommés). Le rôle de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge dès le diagnostic d'allergie alimentaire est donc fondamental, en insistant sur les impératifs de sécurité : éviction alimentaire, reconnaissance des premiers signes d'anaphylaxie, traitement adapté et sans retard des signes de l'allergie.

Nous avons également montré que certaines caractéristiques étaient particulières à l'enfant par rapport à l'adulte, à savoir une fréquence d'antécédent d'asthme plus importante chez l'enfant mais une fréquence moins importante de cofacteurs à cet âge par rapport aux adultes.

Enfin, nous n'avons pas identifié de caractéristiques qui auraient pu être associées à la survie parmi ces patients tous d'emblée excessivement sévères. Une comparaison avec des cas d'anaphylaxie moins sévère (grade 3) pourrait permettre d'identifier des caractéristiques particulières en ce sens.

4. Limites

Notre étude admet certaines limites. Les données du RAV sont rétrospectives et, même si le recueil est réalisé au moyen d'une fiche standardisée, la description précise des circonstances ou des antécédents du patient n'a pas toujours été obtenue. Certains facteurs qui pourraient être associés à la survie n'ont pas pu être analysés de façon suffisamment précises en raison de données manquantes : délai de l'injection par rapport aux premiers symptômes, à l'arrêt cardio-circulatoire, nombre de doses d'adrénaline, contrôle de l'asthme... De plus, du fait de la structure même du RAV et des modalités de recueil des données qui ne sont pas exhaustives au plan national, à la différence d'un registre, il n'est pas possible d'estimer l'incidence des cas d'anaphylaxie très sévère.

Le taux de lactates sanguins a été identifié comme un marqueur pronostique important dans l'anaphylaxie sévère en réanimation chez l'adulte [15]. Aucun dosage biologique (tryptasémie) n'était disponible dans notre recueil.

5. Conclusions

L'impact réel des cofacteurs et comorbidités dans l'anaphylaxie létale (exercice, alcool, médicaments, infections intercurrentes, désordres mastocytaires, atopie et asthme) doit être mieux précisé. La promotion de larges études épidémiologiques au travers de collaborations internationales et l'amélioration de la qualité du codage (nouvelle CIM-11) devraient permettre d'obtenir des réponses. Il reste important de mieux phénotyper les patients à haut risque de réaction grave, d'engager ces patients dans des suivis de cohorte au sein de centres de référence en sélectionnant ceux qui pourront bénéficier d'une prise en charge spécifique (immunothérapie, biothérapie), de promouvoir l'éducation thérapeutique du patient.

Les stratégies de réduction du risque d'anaphylaxie grave concernent différents échelons : individuel (éducation thérapeutique du patient, traitement personnalisé), local (implication des communes dans la problématique en milieu scolaire, modalités de mise à disposition des auto-injecteurs d'adrénaline), national (campagnes d'information et de sensibilisation grand public, projet d'accueil individualisé unique) et international (diffusion et application des recommandations). La création d'un registre français des cas de décès par anaphylaxie serait une opportunité pour améliorer les connaissances dans ce domaine et prévenir les réactions évitables.

Déclaration de liens d'intérêts

GP déclare les liens d'intérêt suivants au cours des 5 dernières années : interventions scientifiques sollicitées pour Meda-Mylan-Viatris, ALK-Abello, Bausch + Lomb, Stallergènes, Novartis, Almmune therapeutics, honoraires de consultant pour Bausch + Lomb et Almmune therapeutics, sans lien avec le sujet de cet article.

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

Remerciements

Nous remercions l'ensemble des déclarants du Réseau d'Allergo-Vigilance® pour leur soutien à notre réseau et leur investissement,

en particulier pour cet article les Docteurs Dron-Gonzalez (Martignes), Fardeau (Aix-en-Provence), et Laurent (Bobigny) pour leur aide précieuse et la déclaration de certains des cas d'anaphylaxie rapportés.

Références

- [1] Perez-Codesido S, Rosado-Ingelmo A, Privitera-Torres M, Pérez Fernández E, Nieto-Nieto A, Gonzalez-Moreno A, et al. Incidence of fatal anaphylaxis: a systematic review of observational studies. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2021;0. <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0693>.
- [2] Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal anaphylaxis, mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1169–78.
- [3] Pouessel G, Tanno LK, Claverie C, Lejeune S, Labreuche J, Dorkenoo A, et al. Fatal anaphylaxis in children in France: analysis of national data. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:101–4.
- [4] Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434–42.
- [5] Pouessel G, Claverie C, Labreuche J, et al. Fatal anaphylaxis in France: analysis of national anaphylaxis data, 1979–2011. *J Allergy Clin Immunol* 2017;7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.014> [pii: S0091-6749(17)30342-1].
- [6] 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.
- [7] Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, et al. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1318–28.
- [8] 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.
- [9] Tanno LK, Touati N, Allichon S, Martin B, Ebisawa M, Ansotegui I, et al. A Proposal from the Montpellier world health organization collaborating centre for better management and prevention of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:676–83, e1.
- [10] Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020;13:100472. <http://dx.doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>, eCollection 2020 Oct.
- [11] Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J* 2019;12:100066. <http://dx.doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100066>, eCollection 2019 Oct.
- [12] Pouessel G, Chagnon F, Trochu C, Labreuche J, Lejeune S, Recher M, et al. French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies (GFRUP), Anaphylaxis admissions to pediatric intensive care units in France. *Allergy* 2018;73:1902–5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07159.x>.
- [13] Gibbison B, Sheikh A, McShane P, Haddow C, Soar A. Anaphylaxis admissions to UK critical care units between 2005 and 2009. *Anaesthesia* 2012;67:833–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07159.x>.
- [14] Ramsey NB, Guffey D, Anagnostou K, Coleman NE, Davis CM. Epidemiology of anaphylaxis in critically ill children in the United States and Canada. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2241–9.
- [15] Guerci P, Tacquard C, Chenard L, Millard D, Soufir L, Malinovsky JM, et al. Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR) Research Network. Epidemiology and outcome of patients admitted to intensive care after anaphylaxis in France: a retrospective multicentre study. *Br J Anaesth* 2020;125:1025–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2020.08.024>. Epub 2020 Sep 12.
- [16] Pouessel G, Turner PJ, Worm M, et al. Food-induced fatal anaphylaxis: From epidemiological data to general prevention strategies. *Clin Exp Allergy* 2018;48:1584–93. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.13287>.
- [17] Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK, et al. Food-related anaphylaxis fatalities: analysis of the Allergy Vigilance Network® database. *Allergy* 2019. <http://dx.doi.org/10.1111/all.13717>.
- [18] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466–9.
- [19] Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014;69:1397–404.
- [20] Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: the European anaphylaxis registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1128–37, e1.
- [21] Motosue MS, Belloio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. Risk factors for severe anaphylaxis in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119(4):356–61.
- [22] Jeppesen AN, Christiansen CF, Frøsløv T, Sørensen HT. Hospitalization rates and prognosis of patients with anaphylactic shock in Denmark from 1995 through 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1143–7.
- [23] 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.