



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2019) xxx-xxx

Éditorial

De l'allergie au poisson à l'allergie aux hyménoptères : un travelling horizontal

From fish to hymenoptera allergies: A horizontal travelling

Dans nos éditoriaux (et dans la Revue) nous avons souvent abordé la question des « nouveaux allergènes », encore appelés « allergènes émergents ». C'est un sujet quasiment inépuisable ! Mais les allergologues spécialisés en « Allergologie alimentaire » savent aussi que des allergènes alimentaires bien connus sont l'objet de nouvelles méthodes de diagnostic ou que leurs symptômes peuvent évoluer. C'est en particulier le cas du poisson au sujet duquel Kourani et al. [1] viennent d'effectuer une remarquable revue d'actualisation. Rappelant que le poisson fait partie des 8 principaux allergènes alimentaires, les auteurs avancent, pour l'allergie au poisson, une prévalence de 0,6 à 0,8 % dans la population générale, mais on sait qu'elle peut être plus importante dans les pays forts consommateurs comme l'Australie, plusieurs pays d'Asie, l'Espagne, le Portugal, et les Pays Scandinaves. Ces différences régionales ont bien été analysées dans une revue portant sur 7333 articles, montrant que la prévalence de l'allergie au poisson peut aller de 0 à 7 % [2]. Les modalités du diagnostic (prick-tests, dosages des IgE sériques spécifiques [IgEs], questionnaires) influencent évidemment ces résultats. À l'allergie alimentaire s'ajoute l'allergie professionnelle au poisson, parmi laquelle l'asthme professionnel représente 2 à 8 % des cas. Parmi les 3000 espèces connues de poisson seul un petit nombre est consommé, en particulier les Salmonidés (saumon, truite), les Gadiformes (morue, merlu), les Perciformes (maquereaux, thons), les Clupéiformes (harengs, sardines), les Cypriniformes (carpes), les Siluriformes (poissons-chats) et les Pleuronectiformes (soles, turbots). Si les symptômes sont souvent IgE-dépendants, l'accent est mis de plus en plus souvent sur le SEIPA (syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires). Ainsi, dans une étude espagnole le poisson est en cause dans plus d'un cas de SEIPA sur deux (très précisément 54,3 %). [3]. Une meilleure identification des allergènes a permis des progrès pour le diagnostic. L'allergène majeur est la parvalbumine dont il existe plusieurs formes, résistante à la chaleur et aux enzymes digestives, identifiée dans la plupart des espèces (plus de 70 % d'homologie). Toutefois en raison de différences entre les épitopes et de la localisation de la parvalbumine, en particulier, on peut observer

des tableaux cliniques variés et une allergie à un seul poisson de la même espèce (par exemple le saumon) est possible. D'autres allergènes (énolases, adolases, collagène, tropomyosine, vitellogénine) peuvent être responsables de symptômes IgE-dépendants. Si les sensibilisations croisées sont fréquentes, les auteurs indiquent que, à ce jour, une mono-sensibilisation a été décrite pour la sole, l'espadon, les pangasius/tilapia¹, le thon/marlin, la morue et le saumon [1]. En pratique, les prick-tests à plusieurs poissons doivent être réalisés les uns après les autres et non en même temps, étant donné le risque de réaction anaphylactique sévère ; il en est de même pour les techniques du « prick-plus-prick », eu égard, peut-être, à la quantité d'allergènes injectés. [4,5]. Si pour l'instant l'éviction reste la seule mesure envisageable, une induction de tolérance orale a été possible avec du thon cuit dans 20 % des cas [6]. L'évolution naturelle de l'allergie alimentaire au poisson est mal connue ; ce serait l'allergène alimentaire pour lequel le délai d'acquisition d'une tolérance naturelle est le plus long. La lecture de cet article très documenté (66 références) est fortement conseillée [1].

Nous avons également consacré plusieurs articles et un éditorial à l'anaphylaxie, en particulier chez l'enfant. La fréquence des publications sur ce sujet se maintient à un niveau très élevé. C'est ainsi qu'Anagnostou et Turner [7] viennent de publier un texte important intitulé « *Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis* ». L'abord du sujet est original avec la discussion de 10 mythes qui sont énoncés puis discutés. Voici ces mythes :

- « l'anaphylaxie évolue souvent vers la mort » ;
- « s'il n'existe pas d'urticaire ce ne peut être une anaphylaxie » ;
- « si aucun facteur déclenchant ne peut être identifié, ce ne peut pas être une anaphylaxie » ;

¹ Ce sont des poissons blancs peu chers, consommés surtout aux États-Unis, qui seraient contaminés à 80 % par des bactéries du genre *Vibrio* (Vibrionacées non cholériques) responsables d'intoxications alimentaires. À éviter !

- « l'adrénaline est dangereuse » ;
- « les antihistaminiques peuvent être utilisés en première intention et l'adrénaline n'est nécessaire que si les symptômes s'aggravent » ;
- « les corticostéroïdes préviennent l'anaphylaxie retardée ou l'anaphylaxie biphasique » ;
- « la prescription de stylos auto-injecteurs d'adrénaline chez les enfants n'est nécessaire que pour ceux qui ont déjà eu une anaphylaxie » ;
- « les stylos auto-injecteurs d'adrénaline sont prescrits et utilisés avec excès au cours de l'anaphylaxie » ;
- « la prescription isolée d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline permet de sauver des vies » ;
- « la vaccination associée 'rougeole-rubéole-oreillons' et le vaccin antigrippal sont contre-indiqués chez les patients ayant présenté une allergie à l'œuf ».

À l'évidence, se poser de telles questions, c'est déjà y répondre !

Néanmoins, quelques commentaires à ce sujet ne sont pas inutiles :

- si l'anaphylaxie peut mettre la vie en jeu, le taux de mortalité par anaphylaxie n'est que de 0,001 % [8], mais l'évolution spontanée de l'anaphylaxie est imprévisible et une anaphylaxie sévère peut débiter par des symptômes minimes qui vont ensuite s'aggraver. Par ailleurs, il est amplement démontré que la fréquence de l'anaphylaxie a augmenté au cours des dernières années. Si une fréquence de décès de 1 p. 1 000 000 est « acceptable en termes de statistique de santé publique » elle ne l'est évidemment pas du point de vue individuel [9]. Un tableau simple des critères du diagnostic d'anaphylaxie est associé à la discussion de ce premier mythe ;
- l'urticaire est absente dans au moins 10 % des anaphylaxies et peut apparaître secondairement : un aphorisme à retenir « la gestion sûre de l'anaphylaxie dépend de son diagnostic précoce et du traitement immédiat par l'adrénaline » ;
- les principaux facteurs de déclenchement de l'anaphylaxie sont les aliments surtout chez le jeune enfant (temps de latence de 15 à 30 minutes après l'exposition à l'allergène). Les autres causes sont plus rares (piqûres d'hyménoptères, médicaments) et souvent d'apparition différée. La reconnaissance de l'allergène n'est pas toujours facile (allergènes alimentaires cachés, allergies alimentaires par procuration). De plus, l'anaphylaxie dépendante de l'effort et de l'ingestion d'aliments est mal connue chez l'enfant et même l'adolescent. De plus, chez les adolescentes et les jeunes femmes, des anaphylaxies classées comme « idiopathiques » sont souvent provoquées par des facteurs hormonaux. L'identification de l'allergène en cause nécessite le plus souvent le recours à un spécialiste dans le cadre de consultations urgentes d'allergologie ;
- l'adrénaline peut être dangereuse chez l'enfant : c'est faux. L'absence de son injection rapide l'est encore plus ;
- adopter un traitement « progressif » de l'anaphylaxie de type « anti-H1, puis corticoïdes, puis adrénaline en dernier

recours » est dangereux. C'est risquer une aggravation soudaine et grave de la situation ;

- même si les corticostéroïdes ont été empiriquement utilisés pour prévenir une réaction biphasique (récurrence des symptômes dans les 72 heures qui suivent sans nouvelle exposition à l'allergène) aucune étude n'a démontré son efficacité. Une méta-analyse portant sur 4114 cas d'anaphylaxie est même en faveur du contraire [10] ;
- les facteurs de risque de l'anaphylaxie sont tellement nombreux que l'on ne peut pas prévoir « qui est à risque d'anaphylaxie ». La taille de l'induration lors des tests cutanés, et/ou le taux des IgEs n'ont pas de valeur prédictive individuelle, même si, statistiquement, les IgEs dirigées contre certains allergènes de recombinaison permettent de prévoir le risque de réaction bénigne ou sévère au cours des allergies à l'arachide ou à la noisette par exemple ;
- les stylos auto-injecteurs d'adrénaline ne sont pas trop prescrits ! Au contraire, ils ne le sont pas assez comme le démontrent plusieurs études. Dans l'étude de Noimark et al. [11] seulement 16,7 % des enfants et des adolescents atteints d'anaphylaxie ont utilisé un stylo auto-injecteur d'adrénaline ! La raison principale était que l'on n'avait pas su reconnaître l'anaphylaxie ;
- il est faux de croire que « à elle seule, la prescription d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline permet de sauver des vies ». Cette prescription doit s'intégrer dans un plan d'action écrit détaillant les symptômes de l'anaphylaxie, quand et comment l'utiliser. Le nombre de stylos à prescrire est débattu, mais il est admis qu'il est nécessaire d'en avoir un à la maison, et un dans la trousse à emporter avec soi. Certains préconisent même deux stylos à emporter au cas où une injection serait mal effectuée ou bien si les symptômes persistaient malgré une première injection ;
- bien évidemment les vaccins préparés à base d'œuf ne sont pas contre-indiqués chez l'allergique à l'œuf : le ROR préparé sur fibroblastes de poulet ne contient pas de traces détectables de protéine d'œuf et le vaccin antigrippal, préparé sur des embryons d'œuf de poule, ne contient que des traces d'ovalbumine [1].

Aux États-Unis, les recommandations indiquent que ces vaccins (injectables ou par voie nasale) peuvent (doivent) être effectués dans le cadre des soins primaires. La seule exception, rare, est l'anaphylaxie à l'œuf où, par prudence et sécurité pour les patients ou leur famille, il est prescrit de les effectuer à l'hôpital [1].

Nous avons naguère évoqué l'existence du syndrome de Yentl au cours des infections respiratoires et surtout de l'asthme où il pourrait expliquer, au moins en partie, le sex-ratio généralement admis (au moins 2/1) en faveur des garçons. Ce syndrome désigne le plus souvent l'inégalité femme/homme dans le diagnostic et le traitement des coronaropathies, aboutissant à une perte de chances pour les femmes. Une publication récente montre que ce syndrome peut aussi exister au cours du syndrome métabolique [12]. Sans aller jusqu'à parler de « médecine sexiste », on peut évoquer le biais de la sous-représentation des femmes dans les études cliniques. Néanmoins, cette différence

existe et des « efforts doivent être faits pour lutter contre le syndrome de Yentl et pour promouvoir des essais de médicaments spécifiques au genre ou, au minimum, des études dans lesquelles une analyse de sous-groupe par genre est prévue ». Cette étude doit être reliée aux articles et éditoriaux précédemment publiés sur la « rhinite et le consensus ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) » et surtout sur les « Liaisons dangereuses entre asthme, rhinite et obésité ».

Dans le numéro de la revue de septembre 2018, nous faisons état du parcours de soins en allergologie selon les recommandations de l'HAS et des propositions émises par la FFA avec pour objectif la prise en charge optimale des patients qui devaient rester au centre de nos offres de soins. Depuis, des efforts d'information via les médias et les caisses de sécurité sociale se sont attachés à promouvoir l'usage du dossier médical partagé (DMP). Sa création n'est cependant pas récente (Loi du 13 août 2004 et ordonnance du 17 janvier 2016) [13] avec des versions consolidées jusqu'en janvier 2018. Pour l'allergologue, ce DMP peut être un outil essentiel permettant de préciser en clair et à destination du patient et des praticiens qui auront à le suivre les accidents allergiques et les résultats des investigations. Ceci est particulièrement vrai pour les accidents anaphylactiques et les allergies médicamenteuses. On peut espérer que, correctement rempli, présenté et consulté, ce DMP remplacera les petites cartes « attention allergique ! », non standardisées qui traînent encore dans les portefeuilles. Ces documents n'avaient qu'une valeur relative, leur mérite étant de préciser que le patient était connu comme allergique avec des renseignements que l'on pouvait obtenir auprès de l'allergologue référent. Donc perte de temps... De même, des efforts avaient été réalisés auprès de différents SAMU notamment dans l'est de la France [14] pour signaler les patients victimes d'anaphylaxie sévère, alimentaire, médicamenteuse ou liée aux venins et au latex d'hévéa. L'objectif de ce signalement était de ne pas passer à côté d'un accident anaphylactique lors d'un déplacement ou d'une prise en charge non accompagnée par un tiers. Là aussi le DMP peut répondre à cette problématique puisque les SAMU y ont accès et il devrait constituer un outil essentiel pour notre pratique. L'article L. 111-15 du Code de la santé publique, modifié par loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 — art 96, précise du reste que « chaque professionnel de santé, quels que soient son mode et son lieu d'exercice, reporte dans le dossier médical partagé, à l'occasion de chaque acte ou consultation, les éléments diagnostiques et thérapeutiques nécessaires à la coordination des soins de la personne prise en charge » [13]. Plusieurs versions sont à venir, la prochaine au 31 juillet 2019, avec des éléments de plus en plus précis et complets. Parcours des soins et DMP sont donc intimement liés et contribueront certainement à harmoniser et crédibiliser (s'il en était encore besoin) nos pratiques. Une question demeure : le DMP aura-t-il bonne audience auprès des patients ? Eh bien il semble que oui puisque 4 millions de DMP avaient été créés en février 2019, 5 millions en avril avec un objectif de 10 millions de DMP ouverts fin 2019 (Nicolas Revel, le parisien 01 février 2019) [15].

Concernant la situation pour l'approvisionnement en venins à visée diagnostique et thérapeutique pour les patients allergiques aux piqûres d'hyménoptères et les médecins les prenant

en charge, les laboratoires pharmaceutiques partenaires ALK-Abello et Stallergènes sont actuellement en mesure de fournir des extraits aux centres hospitaliers sans problème de quantité. Soulignons que les prix des venins en France sont bas par rapport aux autres médicaments et aux autres pays étrangers ce qui participe à la difficulté d'avoir plusieurs distributeurs en France.

À ce jour sont disponibles mais non retrocédables aux patients :

- ALK-Abello :
 - formes : unités importées des spécialités de venins d'hyménoptères,
 - AQUAGEN SQ® 100 000 SQ-U/mL : poudre et solvant (diluants HSA [ALK]) pour solution injectable,
 - ALUTARD SQ® 100 000 SQ-U/mL : suspension injectable ;
 - extraits disponibles :
 - extraits allergéniques naturels purifiés de venin d'abeille (*Apis mellifera*),
 - extraits allergéniques naturels purifiés de venin de guêpe (*Vespula* spp.) ;
- Stallergènes :
 - formes : unités importées des spécialités de venins d'hyménoptères (Jubilant HollisterStier Laboratories LLC, États-Unis) et de diluants HSA (Greer Laboratories),
 - Honey Bee Venom *Apis mellifera* : lyophilisat de venin d'abeille *Apis mellifera* (550 µg de venin par flacon),
 - Yellow Jacket Venom Protein *Vespula*, sp. : lyophilisat de venin de guêpe *Vespula* spp. (550 µg de venin par flacon),
 - Wasp Venom Protein *Polistes*, sp. : lyophilisat de venin de guêpe *Polistes* spp. (550 µg de venin par flacon).

Néanmoins, la non-disponibilité des produits en pharmacie de ville, à proximité du lieu de vie du patient pose encore problème pour l'entretien mensuel des désensibilisations. Le risque d'abandon de traitement par les patients et les conséquences potentiellement dramatiques induites en cas de nouvelle piqûre sont réels avec un risque vital. Outre la pénibilité de cette situation sur le plan organisationnel pour les médecins et les équipes hospitalières contraints à assurer l'ensemble des rappels habituellement délégués aux allergologues de ville ou aux médecins traitants, la SFA et le Groupe Insectes piqueurs considèrent que les risques induits sont majeurs. En effet, les trajets imposés aux patients (parfois plusieurs centaines de kilomètres en voiture pour le trajet aller-retour de leur domicile au centre hospitalier de référence) ont pour conséquence non seulement le risque d'abandon du traitement par le patient mais également un sur-risque d'accident de la voie publique. Ces points ont été soulignés par courrier auprès de l'ANSM en janvier 2019 avec pour ambition de trouver très rapidement une solution afin que les traitements d'entretien puissent à nouveau être réalisés en ville.

Est donc actuellement en cours de discussion avec l'ANSM, la mise à disposition de flacons unitaires retrocédables aux patients (modalités et quantités à définir). Aucune date n'est fixée pour la concrétisation.

À également été soulignée l'importance de tout mettre en place pour pérenniser l'accès aux produits dans les centres hospitaliers et en ville par plusieurs laboratoires en l'occurrence ALK et Stallergènes dans le cadre d'une saine concurrence afin de ne pas avoir à faire face dans les années à venir à une nouvelle situation de pénurie dangereuse pour nos patients.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Kourani E, Corazza F, Michel O, Doyen V. What we know about fish allergy by the end of the decade. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2019, <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0381>.
- [2] Moonesinghe H, Mackenzie H, Venter C, Kilbrun S, Turner P, Weir K. Prevalence of fish and shellfish allergy: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117(3):264–72.
- [3] Vazquez-Ortiz M, Machinena A, Dominguez O, Alvaro M, Calvo-Campoverde K, Giner M, et al. Food protein induced enterocolitis syndrome to fish and egg usually resolves by age 5 years in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol* 2017;5(2):512–5.
- [4] Pitsios C, Dimitriou A, Kontou-Fili K. Allergic reactions during allergic skin testing with food allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41(4):126–8.
- [5] Haktanir Abul M, Orhan F. Anaphylaxis after prick-to-prick test with fish. *Pediatr Int* 2016;58(6):503–5.
- [6] Kalic T, Morel-Codreanu F, Radauer C, Ruethers T, Taki AC, Swoboda I, et al. Patients allergic to fish tolerate ray based on the low allergenicity of its parvalbumin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2018.11.011> [pii: S2213-2198(18)30738-4].
- [7] Anagnosto K, Turnerv KA. Myths, facts and controversies in thre diagnosis and management of anaphylaxis. *Arch Dis Child* 2019;104:83–90.
- [8] Muraro A, Roberts G, Worm MM, et al. Anaphylaxis guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026–45.
- [9] Hu W, Grbich C, Kemp A. When doctors disagree: a qualitative study of doctors' and parents' views on the risks of childhood food allergy. *Health Expect* 2008;11(3):208–19.
- [10] Lee L, Bellolio MF, Hess EP, et al. Time of onset and predictors of biphasic anaphylactic reactions: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(3):408–16.
- [11] Noimark L, Wales J, Du Toit G, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy* 2012;42(2):284–92.
- [12] Santili F, D'Ardes D, Guagnano MT, Davi G. Metabolic syndrome: sex-related cardiovascular risk and therapeutic approach. *Curr Med Chem* 2017;24:2602–27.
- [13] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte.categorieLien>.
- [14] Bernard E, Petit N, Flabbée J, Kanny G. Évaluation du système lorrain de signalement de patients allergiques à haut risque allergique. *Rev Fr Allergol* 2014;54:8–15.
- [15] <http://www.leparisien.fr/-/dossier-medical-partage-deja-quatre-millions-de-comptes-crees-0>.

G. Dutau^{a,*}

F. Lavaud^b

E. Girodet^c

J.-L. Bourrain^d

^a 9, rue Maurice-Alet, 31400 Toulouse, France

^b CHU de Reims, 51090 Reims cedex, France

^c 16, rue du Jardin, 69210 Fleurieux-sur-l'Arbresle, France

^d CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 5, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : guy.dutau@wanadoo.fr (G. Dutau)