



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Article original

Cofacteurs de l'anaphylaxie : analyse des données du Réseau d'Allergo-Vigilance (2016–2020)



Co-factors of anaphylaxis: Analysis of the data from the Allergy-Vigilance® network (2016–2020)

E. Bradatan^{a,b,*}, D. Sabouraud^{a,c}, G. Pouessel^{a,d}, E. Beaudouin^{a,e}^a Réseau d'allergovigilance, 15, rue du Bois-de-la-Champelle, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France^b Service de pédiatrie, unité pneumologie-allergologie, CHR Sambre et Meuse, 5000 Namur, Belgique^c Service de pédiatrie, hôpital américain, 51100 Reims, France^d Service de pédiatrie, 59056 Roubaix, France^e Institut d'allergologie, hôpital de Mercy, CHR de Metz-Thionville, 57000 Metz, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 26 décembre 2021

Accepté le 27 décembre 2021

Disponible sur Internet le 17 janvier 2022

Mots clés :

Anaphylaxie

Cofacteurs

Réseau d'Allergo-Vigilance

R É S U M É

L'anaphylaxie peut avoir des manifestations cliniques amplifiées par des facteurs inhérents ou non au patient. Pouvant concerner un tiers des adultes, ils affectent plus rarement les enfants. Les données du Réseau d'Allergo-Vigilance® (RAV) permettent d'identifier des COF de l'anaphylaxie à travers les différentes déclarations. L'objectif de notre article a été d'analyser les COF et secondairement les comorbidités chez les patients ayant un historique de réactions anaphylactiques modérées à sévères (grade ≥ 2 selon Ring et Messmer). Nous avons donc analysé sous cet angle toutes les déclarations d'anaphylaxie pour les aliments, les venins d'hyménoptère, les médicaments (en période per anesthésie et indépendamment de l'acte opératoire) reçues par le RAV sur la période du 1 janvier 2016 au 31 décembre 2020. Résultats : Les patients âgés de 18 à 90 ans représentaient la plupart des cas d'anaphylaxie ayant des cofacteurs dans le registre analysé (70 enfants et 196 adultes/792 de déclarations au total). L'anaphylaxie était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes toute cause confondue. Per total l'atopie était la deuxième comorbidité la plus fréquente dans le groupe analysé. Les cofacteurs et les comorbidités étaient âge dépendants. Sur l'ensemble des 607 patients ayant présenté une anaphylaxie alimentaire on a recensé 207 (34%) patients ayant des cofacteurs associés dont 70 enfants et 137 adultes. Dans le groupe de 2 ans à 18 ans les cofacteurs le plus fréquents étaient l'effort, l'exposition à des extrêmes de température, le stress, la fatigue, les pics polliniques, la prise concomitante de médicaments. Les COF associés fréquemment à l'âge adulte étaient l'effort, la prise concomitante des médicaments, de l'alcool, l'exposition à des températures extrêmes, pics polliniques, le stress, la fatigue. Lorsqu'on analyse la coexistence de 1 ou plusieurs (maximum 4) COF dans le groupe > 18 ans on observe que dans la plupart des déclarations (35%) un seul COF était notifié. Concernant l'anaphylaxie aux hyménoptères, parmi les 56 cas d'anaphylaxie, les COF ont été rapportés chez un tiers des patients adultes avec prédominance des sujets masculins. On dénombre 129 cas d'allergie médicamenteuse et parmi elles 38 (30%) ont des COF associés. La prise en compte des COF est essentielle pour une bonne prise en charge du patient en allergologie du fait du risque de futures réactions anaphylactiques. Suivant cette analyse, nous recommandons un algorithme systématique de recueil des COF ainsi que le dosage (lors de l'incident et à distance) de la tryptase indépendamment de l'allergène. Ces données sont déterminantes pour caractériser les phénotypes à risque d'anaphylaxie sévère et ainsi développer des stratégies de prévention et traitement optimales.

© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant. Centre Hospitalier Régional Sambre et Meuse, site Meuse, Avenue Albert I 185, 5000 Namur, Belgique.

Adresse e-mail : ebadatan@yahoo.fr (E. Bradatan).

A B S T R A C T

Keywords:

Anaphylaxis

Cofactors

French Allergy-Vigilance Network

Anaphylaxis can have clinical manifestations that are amplified by factors within and without the patient. They may affect one third of adults, but are less common in children. Data from the Réseau d'Allergo-Vigilance® (RAV) allow the identification of anaphylaxis COFs through the various reports. The aim of our article was to analyse COFs and secondarily comorbidities in patients with a history of moderate to severe anaphylactic reactions (grade ≥ 2 according to Ring and Messmer). We therefore analysed from this angle all reports of anaphylaxis for food, hymenoptera venom, drugs (in the per-anaesthesia period and independently of the surgical procedure) received by the RAV over the period from 1 January 2016 to 31 December 2020. Results: Patients aged 18–90 years accounted for most of the anaphylaxis cases with cofactors in the analysed register (70 children and 196 adults/792 reports in total). Anaphylaxis was more frequent in males than in females for all causes. In total, atopy was the second most frequent comorbidity in the analysed group. The cofactors and comorbidities were age dependent. Of the 607 patients with food anaphylaxis, 207 (34%) had associated cofactors, of which 70 were children and 137 adults. In the 2 to 18 year old group, the most common cofactors were effort, exposure to temperature extremes, stress, fatigue, pollen peaks, and concomitant medication. The COFs frequently associated in adulthood were effort, concomitant medication, alcohol, exposure to temperature extremes, pollen peaks, stress, fatigue. When analysing the coexistence of 1 or more (maximum 4) COFs in the group > 18 years, it was observed that in most reports (35%) only one COF was notified. Concerning hymenoptera anaphylaxis, among the 56 anaphylaxis cases, COFs were reported in one third of adult patients with a predominance of males. There were 129 cases of drug allergy and of these 38 (30%) had associated COFs. Consideration of COFs is essential for the proper management of patients in allergology because of the risk of future anaphylactic reactions. Following this analysis, we recommend a systematic algorithm for the collection of COFs as well as the measurement (at the time of the incident and at a distance) of tryptase independently of the allergen. These data are crucial to characterise the phenotypes at risk of severe anaphylaxis and thus develop optimal prevention and treatment strategies.

© 2021 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Abréviations

AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
ATS	antithyroïdiens de synthèse
BB	β -bloquants
BPCO	bronchopneumopathie chronique obstructive
CICBAA	Cercle d'investigations cliniques et biologiques en allergie alimentaire
COF	cofacteur(s)
DA	Dermatite atopique
FDEIA	L'anaphylaxie induite par l'exercice et dépendante de l'alimentation
GERAP	Groupe d'étude des réactions anaphylactiques per-anaesthésique
HTA	hypertension artérielle
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
IC	intervalle de confiance
IPP	inhibiteur de la pompe à protons
PAF	Platelet-activating factor
REMA	Red Espanolade Mastocytosis: Spanish Network on Mastocytosis
TRAM	Groupe de Travail Allergie Médicamenteuse de la SFA

2. Introduction

L'anaphylaxie peut avoir des manifestations cliniques amplifiées par des facteurs inhérents ou non au patient. Pouvant concerner un tiers des adultes, ils sont moins connus chez l'enfant [1]. Certaines publications ont identifié ces facteurs qui pour certains abaissent le seuil clinique de réactivité allergénique et d'autres qui aggravent la morbidité ou mortalité de l'anaphylaxie [2]. L'analyse des données du Réseau d'Allergo-Vigilance® (RAV) permet d'identifier des COF de l'anaphylaxie à travers les différentes déclarations et de déterminer des groupes à risque d'anaphylaxie sévère [3]. Cependant certaines situations peuvent être considérées à tort comme une conséquence de l'intervention

des facteurs de risque alors qu'il s'agit simplement d'une association [4].

3. Les cofacteurs de l'anaphylaxie selon les données de la littérature

3.1. L'anaphylaxie fatale

Si l'on analyse les facteurs de risque d'anaphylaxie létale selon le facteur allergique responsable, il peut être dégagé des nuances voire des spécificités [4].

Ainsi, les décès induits par allergie médicamenteuse concerneraient plutôt des patients de plus de 50 ans atteints de maladies cardiovasculaires (MCV). Dans des cas non exceptionnels, le décès survient après administration d'un médicament déjà à l'origine d'anaphylaxie. Selon les pays, les médicaments les plus souvent retrouvés sont les bêta-lactamines, les produits iodés de contraste et les curares. Concernant l'anaphylaxie mortelle induite par myorelaxants, Reitter et al. identifient des facteurs de risque comme le sexe masculin, l'intervention en urgence, l'obésité, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires et le traitement par bêta-bloquants [5].

Concernant les aliments, l'arachide, certains fruits à coques et les laits sont les allergènes retrouvés en cas d'anaphylaxie létale. De plus, l'adolescent, le jeune adulte sont des sujets à risque ainsi qu'un asthme non contrôlé, une injection trop tardive d'adrénaline et même le fait de rester en position verticale [4].

En cas d'anaphylaxie létale induite par les hyménoptères, le sexe masculin, l'âge moyen associé à de maladies cardiovasculaires, une mastocytose et la position verticale sont des facteurs de risques reconnus [4].

3.2. L'anaphylaxie sévère

3.2.1. Données globales

Différentes études tentent de répondre à ces questions et globalement nous en retiendrons deux l'une américaine et l'autre

européenne [6,7]. Clark et al. aux États-Unis ont analysé 11 972 anaphylaxies survenues entre 2002 et 2008 parmi lesquelles 9 350 ont bénéficié d'une simple consultation aux urgences alors que 2622 ont nécessité une hospitalisation dont 1 182 dans un service de réanimation (696 ont même présenté une défaillance et/ou cardiocirculatoire ou respiratoire voire des manœuvres de réanimation). Il apparaît que les anaphylaxies chez les patients hospitalisés comparés à ceux qui ont eu une consultation aux urgences sont significativement plus fréquentes chez les sujets plus âgés et les femmes (53 ans versus 42 ans ; 58 % versus 61 %) et en cas de comorbidité (BPCO sans l'asthme, HTA, MCV, rhinite allergique). De plus on retrouve dans le groupe « hospitalisé » un plus grand nombre de patients traités par IEC, inhibiteur de l'angiotensine II, par β -bloquants Enfin l'absence de prescription d'auto-injecteur d'adrénaline expose au risque d'hospitalisation (30 % des sujets hospitalisés disposaient d'un auto-injecteur d'adrénaline comparés aux 46 % de patients vus en consultation aux urgences). En analyse multivariée, les étiologies médicamenteuses ou indéterminées, l'âge au-delà de 35 ans, le traitement par IEC, une prise en charge hospitalière précédant l'anaphylaxie, l'absence de prescription d'adrénaline constituent autant de facteurs de risque [6].

Worm et al. ont analysé les données de 7316 patients âgés de 0 à 93 ans souffrant d'anaphylaxie sévère, recueillies dans 121 centres hospitaliers dont 47 pédiatriques dans 11 pays européens (Autriche, Bulgarie, France, Allemagne, Grèce, Irlande, Italie, Pologne, Espagne, Slovaquie, Suisse). L'avancée en âge des patients apparaît primordial puisque chaque année il y a une augmentation de 1,6 % (IC : 1,4–1,9 %) du risque d'allergie sévère. Les autres facteurs de risque sont une pathologie mastocytaire (OR 3,1 IC : 2,6–3,7), l'exercice intense (OR 1,5 IC : 1,3–1,7), le sexe masculin (OR 1,2 IC : 1,1–1,3), le stress psychologique (OR 1,4 IC : 1,2–1,6), la prise de β -bloquants (OR : 1,9 IC : 1,5–2,2) et d'IEC (OR : 1,28 IC : 1,05–1,51). [7].

3.2.2. Données selon les étiologies de l'anaphylaxie

Les deux études reprises plus bas concernent les anaphylaxies toutes causes confondues avec identification de COF d'aggravation, sans pour autant pouvoir identifier des facteurs propres à chaque cause des accidents anaphylactiques. D'autres publications consacrées à l'anaphylaxie alimentaire, médicamenteuse ou liée aux hyménoptères font éclairage plus spécifiquement.

3.2.3. Anaphylaxies alimentaires

À partir de 445 observations extraites des données du CICBAA, il est possible d'identifier des COF comme l'exercice (12 %), la prise d'alcool (7,5 %), la prise d'AINS (3,6 %) [2]. En 2006, Moneret-Vautrin et al. soulignaient déjà le rôle des médicaments comme facteur déterminant dans la sévérité de l'anaphylaxie alimentaire. Ainsi des études cas-témoins comparant 76 anaphylaxies alimentaires à 235 observations d'allergie alimentaire de gravité moyenne à modérée ont montré que la prise de médicaments était un facteur de risque dans les formes sévères avec un OR de 3,94 ($p < 0,0005$), et si on associait effort et médicaments, ce facteur de risque passait à un OR de 27,53 ($p < 0,0005$). Les médicaments incriminés par ordre décroissant étaient les IEC, les sartans, l'aspirine, les AINS et les BB [8].

3.2.4. Anaphylaxies médicamenteuses

Les facteurs aggravants et cofacteurs de l'anaphylaxie médicamenteuse sont désormais identifiés. L'allergie médicamenteuse constitue en soi un risque d'anaphylaxie sévère et l'âge du patient est associé à la gravité de l'anaphylaxie [9]. Des données récentes américaines à partir de 19 836 patients ayant présenté une anaphylaxie médicamenteuse ont permis d'identifier des facteurs de risque comme une pathologie mastocytaire (OR à 4,60 IC 2,66–7,94),

un asthme (OR à 1,50 IC 1,45–1,59), une BPCO (OR = 1,48 ; IC : 1,32–1,66), troubles digestifs (gastrite ou maladie inflammatoire chronique de l'intestin) (OR = 1,33 ; IC : 1,16–1,52) et troubles psychiques (OD = 1,12 ; IC : 1,05–1,19) [10].

3.2.5. Anaphylaxie dues aux hyménoptères

Une étude récente ayant colligé 500 observations d'anaphylaxie après piqure d'hyménoptères a permis d'identifier six facteurs de risque d'anaphylaxie sévère : intervalle court < 5 minutes entre la piqure et les manifestations cliniques d'anaphylaxie, l'absence de manifestations cutanées (urticaire ou angioedème) lors de l'anaphylaxie, l'âge avancé, le sexe masculin, le taux de tryptase basal élevé (association significative avec l'âge et l'absence de signe cutané) et le diagnostic de pathologie mastocytaire [11]. Contrairement à d'autres études, il n'y a pas de lien entre l'anaphylaxie sévère, comorbidités, et traitement par IEC et BB [18].

3.3. Rôle physiopathologique des facteurs de risque de l'anaphylaxie

Lors de l'interprétation de nos données, nous avons pris en compte la classification des COF réalisé par Worm [13] :

- non-modulable/stable/indépendant/intrinsèque ;
- modulable/instable/dépendant/extrinsèque.

Les facteurs non-modulables comprennent l'âge, le sexe, les comorbidités, le taux de tryptase de base et une réaction antérieure déclenchée par le même facteur.

Les COF modulables comprennent les traitements médicamenteux sur du long terme, notamment les AINS, les IPP, les traitements à visée cardio-vasculaire (IEC, BB), l'exercice physique, l'alcool et le stress émotionnel, les infections aiguës (en particulier la phase précoce de l'infection), l'immunothérapie spécifique aux pneumallergènes ou aliments. Il a été supposé que les produits bactériens ou viraux peuvent être détectés par des récepteurs des mastocytes et des basophiles et, dans certaines conditions, déclencher ou accentuer la dégranulation des mastocytes [3]. Les COF tels que l'exercice, les infections, l'utilisation d'AINS, la déshydratation et la consommation d'alcool peuvent augmenter la perméabilité intestinale et entraîner une augmentation de l'absorption des antigènes, aggravant ainsi des symptômes allergiques.

3.3.1. Les périodes de la vie à plus haut risque d'anaphylaxie et/ou sévérité accrue de l'allergie

Les principaux COF des enfants et des adolescents diffèrent de ceux des adultes. Chez les adultes, les médicaments et l'alcool sont les COF les plus fréquents, suivis par l'exercice physique. En revanche, l'exercice physique et les infections concomitantes étaient les COF les plus fréquents de l'anaphylaxie chez les enfants et les adolescents. Les COF joueraient un rôle dans environ 30 % des cas d'anaphylaxie de l'adulte et 14–18,3 % de l'enfant [14]. L'adolescence représente une période à risque en raison de facteurs plus ou moins associés : prises de risque, attitude de déni, non observance des évictions, non contrôle de l'asthme, exercice, absence de port de l'adrénaline auto-injectable. À l'autre extrémité de la vie, l'anaphylaxie induite par les médicaments ou par les hyménoptères peut être plus sévère chez le sujet âgé. Ce facteur peut intervenir indépendamment de l'existence de comorbidités (cardiovasculaires, respiratoires...) ou de traitements associés (aspirine, BB, IEC...) [6,7].

3.3.2. L'exercice

Le rôle de l'exercice comme facteur aggravant l'anaphylaxie est parfaitement identifié puisqu'il est retrouvé dans près de 10 % des anaphylaxies [15]. De plus, l'exercice peut constituer une entité

particulière avec l'anaphylaxie alimentaire induite par l'effort dont la physiopathologie demeure assez obscure et hypothétique [16].

3.3.3. L'alcool

En cas d'ingestion d'alcool en cours de repas, le passage intestinal des protéines alimentaires se trouve accru. De plus, l'action vasodilatatrice du métabolite de l'alcool, l'acétaldéhyde, accentue l'hypotension de l'anaphylaxie. La perturbation du métabolisme de l'adénosine est également évoquée comme c'est le cas des AINS. Une alcoolisation aiguë peut conduire à ne pas respecter plus scrupuleusement une éviction de l'allergène et le cas échéant de ne pas avoir une attitude adaptée face à une situation d'urgence [3,15].

3.3.4. L'infection aiguë

L'infection aiguë constitue un facteur de risque en cas d'immunothérapie alors que jusqu'à présent elle était bien supportée et se pose donc la question de son rôle dans certains épisodes d'anaphylaxie [3]. Les agents pathogènes peuvent induire la synthèse d'IgE spécifiques ou des IgG 1 spécifiques qui aboutissent à une dégranulation mastocytaire via les récepteurs FcεR1 pour les premiers et FcγR1 pour les seconds [3]. D'autre part, les substances issues de virus, bactéries ou champignons connues sous le terme de *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) peuvent se lier à des récepteurs PRP (*pathogen recognition receptors*) entraînant une activation cellulaire [17]. Ainsi, les peptidoglycanes peuvent ainsi induire une dégranulation des mastocytes humains et murins [18,19]. Les infections étant beaucoup plus fréquentes chez les enfants, les cliniciens doivent considérer l'infection comme un cofacteur important de l'AA et de l'anaphylaxie, en particulier pour cette tranche d'âge.

3.3.5. Stress et manque de sommeil

Les maladies allergiques telles que l'asthme et la DA peuvent être exacerbées par un stress aigu à l'origine de la libération de neuropeptides et de neurotransmetteurs dans le système nerveux central, qui activent la réponse inflammatoire allergique. L'évolution des AA peut être également impactée par le stress psychosocial. Aucune étude à ce jour n'a examiné le rôle de la privation de sommeil dans les réactions allergiques aux aliments. Bien que le mécanisme soit inconnu, la privation de sommeil pourrait stresser le tractus gastro-intestinal et augmenter ainsi la perméabilité intestinale [20].

3.3.6. Déshydratation

La déshydratation peut être un facteur d'aggravation des réactions allergiques. La déshydratation diminue directement ou indirectement le volume systolique, le débit cardiaque et le flux sanguin cutané, ce qui entraîne une augmentation plus importante de la température centrale et de la fréquence cardiaque. La déshydratation aiguë des voies respiratoires serait un déclencheur de la bronchoconstriction dans l'asthme induit par l'exercice. Bien que l'intervention de la déshydratation dans l'anaphylaxie nécessite des études complémentaires, ce cofacteur peut augmenter l'effet de l'exercice chez les patients atteints de FDEIA [20]. Peu d'études ont analysé les effets de la déshydratation sur l'AA et l'anaphylaxie.

3.3.7. Les médicaments

3.3.7.1. Les AINS et aspirine (AAS). Le rôle délétère des AINS est désormais établi puisque cette association est retrouvée dans 22 % des anaphylaxies sévères et tout particulièrement en cas d'AA. Les mécanismes évoqués sont divers : augmentation de la perméabilité intestinale favorisant le passage des allergènes alimentaires, action directe sur les mastocytes et basophiles avec amplification de leur activation et de la dégranulation, et enfin production accrue

d'adénosine en facilitant l'hydrolyse de l'ATP (effet potentialisateur sur la production d'IL-4 et IL-8) [15,21].

3.3.7.2. IEC et BB. Si l'on considère l'action pharmacologique des BB (administrés par voie orale ou topique par exemple, gouttes ophtalmiques) et des IEC, on peut concevoir qu'ils jouent un rôle aggravant dans l'anaphylaxie. Les BB réduisent le nombre des récepteurs β puis secondairement les α-récepteurs les rendant moins sensibles à l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline endogène ou exogène. Les α-bloquants peuvent diminuer les effets de l'adrénaline endogène ou exogène au niveau des récepteurs alpha-adrénergiques, rendant les patients moins réactifs aux effets alpha-adrénergiques de l'adrénaline. Les IEC peuvent interférer avec les mécanismes compensatoires endogènes, entraînant des symptômes plus graves ou prolongés. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine seraient moins susceptibles d'avoir cet effet, bien que cela n'ait pas été documenté de manière concluante. Le mécanisme concernant l'IEC repose sur la baisse du catabolisme des bradykinines qui, insuffisamment dégradées, majorent la perméabilité vasculaire via l'action du NO. De surcroît, le mécanisme compensateur dû à l'activation du système rénine-angiotensine en réponse à la baisse des résistances périphériques est entravé par les IEC. Enfin, sur un modèle murin, il est démontré l'action facilitante de la dégranulation mastocytaire du ramipril et metoprolol.

Cependant, l'influence néfaste sur l'anaphylaxie des BB et des IEC est diversement appréciée selon les différentes études. Depuis une quarantaine d'années, des cas singuliers d'anaphylaxie pré-létales voire mortelles ont été rapportées chez des patients traités par ces médicaments. Toutefois, si certaines études permettent d'incriminer les IEC et/ou les BB comme facteurs de risque de l'anaphylaxie sévère, d'autres ne le confirment pas incitant à évaluer chez chaque patient à risque potentiel d'anaphylaxie (allergie alimentaire, allergie aux hyménoptères avec ou sans immunothérapie) le bénéfice à poursuivre ce traitement [2,22].

3.3.7.3. Autres médicaments. D'autres médicaments semblent également aggraver l'anaphylaxie : c'est le cas des statines qui en abaissant les lipoprotéines LDL, diminuent l'action de la PAF-AH et par conséquent allongent l'action délétère du PAF au cours de l'anaphylaxie [15]. Le rôle des médicaments abaissant l'acidité gastrique et par conséquent affectant la dégradation des protéines allergisantes est évoqué (inhibiteurs de la pompe à protons, anti-H₂, sucralfates). Le mécanisme est similaire en cas de chirurgie bariatrique. Enfin, expérimentalement chez la souris, il a été démontré que les œstrogènes, par la surexpression de la NO synthétase endothéliale, entraînent une production accrue de NO elle-même à l'origine d'une augmentation de la perméabilité vasculaire. Toutefois cela ne semble pas confirmé dans certains recueils de données relatives à l'anaphylaxie [23].

Les médicaments actifs sur le système nerveux central (SNC), tels que les psychotropes, les anxiolytiques et les remèdes contre l'insomnie, peuvent altérer la fonction cognitive et la capacité des patients à reconnaître les causes et les symptômes de l'anaphylaxie. Les médicaments actifs sur le SNC incluent les antihistaminiques H₁ sédatifs de première génération (par exemple, la diphenhydramine) et sont parfois utilisés pour le traitement de l'insomnie et des maladies allergiques.

3.3.8. Influence hormonale : les œstrogènes

Quelques publications relatives à l'anaphylaxie font état d'une prédominance féminine. De plus, des épisodes d'anaphylaxie ou d'exacerbation d'urticaire ou d'asthme lors des périodes menstruelles permettent d'évoquer une éventuelle influence hormonale [24–26]. Il a été relaté des cas d'anaphylaxie cataméniale avec ou non présence d'autoanticorps IgE anti-progestérone [27]. Une étude sur un modèle de souris démontre formellement le rôle des

estrogènes dans la sévérité de l'anaphylaxie [32]. Ainsi une ovariectomie réduit la sévérité de l'anaphylaxie comparativement aux souris non ovariectomisées alors qu'une supplémentation post-chirurgicale en estradiol permet de gommer la différence. L'impact d'une telle constatation ne portait pas sur la réponse des cellules effectrices mastocytaires puisque les dosages plasmatiques des médiateurs ainsi libérés étaient identiques parmi les deux populations de souris ovariectomisées ou non. En revanche, les estrogènes induisent une surexpression de la NO synthétase endothéliale suivie par une synthèse accrue de NO augmentant ainsi la perméabilité vasculaire et, par conséquent, une aggravation des symptômes de l'anaphylaxie. Le blocage pharmacologique de la NO synthétase ou un déficit génétique abolit alors, la différence de gravité entre les sexes [27]. Toutefois, certains auteurs infirment au regard d'études épidémiologiques cette hypothèse [23].

3.3.9. L'asthme

Les pathologies respiratoires et l'asthme en particulier sont des situations à considérer avec attention : un bronchospasme est présent dans plus de 75 % des cas d'anaphylaxie alimentaire chez les patients souffrant d'asthme. Un asthme mal contrôlé constitue indéniablement un risque d'anaphylaxie grave voire létale [23,28–31]. D'autres publications insistent sur l'existence de BPCO comme facteur de gravité [12].

3.3.10. Les maladies cardiovasculaires (MCV)

Il est aisé de comprendre qu'une atteinte préexistante cardiaque chez un patient présentant une anaphylaxie risque de favoriser une symptomatologie plus sévère voire létale. Il ressort des études histologiques en l'occurrence lors d'autopsies que les patients souffrant de cardiopathies ischémiques ou de cardiopathies dilatées ont une densité de mastocytes au niveau des vaisseaux coronaires bien plus marquée que chez le sujet sain. Par ailleurs, on retrouve également des mastocytes au niveau des plaques athéromateuses. Ainsi, lors de l'anaphylaxie les médiateurs libérés par le mastocyte (histamine, prostaglandine, leucotriènes, PAF, chymase...) vont inonder localement le myocarde en réduisant la perfusion coronaire, diminuant la contractilité du muscle cardiaque, et induisant également thromboses et des troubles du rythme [32]. Des tableaux singuliers ont ainsi été décrits lors de l'anaphylaxie comme le Syndrome de Kounis réalisant un syndrome coronarien aiguë associé à l'anaphylaxie ou encore le Syndrome de tako-tsubo complication le plus souvent iatrogène par mésusages de l'utilisation d'adrénaline [33–35].

3.3.11. Pathologies mastocytaires (mastocytoses, syndromes d'activation mastocytaires)

Un taux basal plasmatique de tryptase élevé est associé à la sévérité de l'anaphylaxie et principalement en cas d'allergie aux hyménoptères [36]. Des études assez anciennes avaient démontré qu'un taux de tryptase $\geq 5 \mu\text{g/L}$ constituait une valeur seuil au-delà de laquelle l'anaphylaxie risque d'être plus sévère (allergie alimentaire chez l'enfant, allergie aux hyménoptères) [12]. Une allergie aux hyménoptères peut être révélatrice d'une mastocytose ou d'un syndrome d'activation mastocytaire dans 1 à 8 % des cas. Inversement, une mastocytose peut s'accompagner d'une anaphylaxie dans près de 50 % des cas et principalement par une allergie aux hyménoptères (19–55 %) plus rarement par une allergie alimentaire (3–16 %) ou médicamenteuses (5–9 %) ; l'anaphylaxie idiopathique apparaît fréquente (39 %) [37]. Le dosage de la tryptase de base en dehors de la période critique s'impose au décours de toute anaphylaxie ce d'autant que ses caractéristiques cliniques sont atypiques avec absence de signes cutanéomuqueux et à la suite d'une piqûre d'hyménoptère [11]. Le calcul du score REMA permet alors de renforcer une présomption de l'existence d'un désordre mastocytaire à explorer [38]. En cas de mastocytose les symptômes d'anaphylaxie

peuvent résulter aussi d'une activation mastocytaire non immunologique. Et si de surcroît il existe une sensibilisation à un allergène, l'anaphylaxie peut être alors sévère. Ainsi, il a été décrit récemment le récepteur MRGPRX2 pouvant se lier à certains curares, certains antibiotiques comme les fluoroquinolones, la vancomycine ou l'icatibant ainsi que le mastoparan constituant des venins des vespides [39].

Récemment, il a été individualisé une entité nouvelle qu'est l'HAT (Alpha tryptasémie héréditaire) qui peut toucher 7,5 à 8 % de la population et qui est due à des copies d'allèles surnuméraires codant la tryptase alpha aboutissant à un taux de tryptase basale supérieure à $8 \mu\text{g/L}$ voire même supérieure à 6. La transmission est autosomique dominante à pénétrance incomplète [36]. Le risque d'anaphylaxie toute cause confondue est ainsi accru. De plus, l'HAT peut être associé dans 15 à 20 % des cas à une mastocytose systémique augmentant alors de surcroît le risque d'anaphylaxie sévère [40]. Les symptômes cliniques sont variés et certains d'entre eux ne font pas l'objet actuellement d'un consensus. Parmi les signes cliniques reconnus on compte le syndrome du côlon irritable, flush et prurit, persistance de la dentition de lait, l'anaphylaxie au venin d'hyménoptères alors que les signes cliniques restant à évaluer sont le reflux gastro-œsophagien, arthralgies, troubles du sommeil, algies diffuses et céphalées, hyperlaxité articulaire, anomalies du squelette [36]. Le diagnostic génétique n'est pas actuellement disponible.

L'objectif principal de l'étude était d'analyser les cofacteurs et secondairement les comorbidités chez les patients ayant un historique de réactions anaphylactiques modérées à sévères.

4. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective. Nous avons analysé les déclarations d'anaphylaxie (aliments, venins d'hyménoptère, médicaments) reçues par la Réseau d'Allergovigilance entre 1 janvier 2016 et 31 décembre 2020 en recherchant la présence de COF et de comorbidités.

Il s'agit d'un recueil des données en vie réelle à partir d'une base constituée par des déclarations des anaphylaxies, remplies par des médecins spécialisés en allergologie, membres adhérents au RAV. Le formulaire de déclaration pour l'accident allergique de type immédiat (recueil des réactions de grade 2–4 selon la classification de Ring-Messmer) a été complété et concernait des patients français, belges, luxembourgeois. Cette analyse de données est descriptive sans étude statistique des résultats. Des informations concernant les données démographiques, d'âge au moment de l'épisode anaphylactique, une brève anamnèse et les antécédents contributifs, la présence de maladies affectant le système cardiovasculaire, respiratoire, ainsi que sur les caractéristiques de l'atopie (allergies, sensibilisations concomitantes aux pneumo et trophallergènes), le degré de gravité de la réaction allergique, la présence de COF, les traitements administrés, la conduite tenue post incident allergique, ont été recueillis. Des items comme le manque de sommeil, le stress, l'anxiété, la chirurgie digestive bariatrique, le RGO, les règles, les extrêmes de température, position lors de l'anaphylaxie ont été moins renseignés. Une recherche bibliographique a été entreprise à l'aide des mots clés anaphylaxie et cofacteurs.

5. Résultats

5.1. Données démographiques

5.1.1. Répartition générale des cas d'anaphylaxie avec et sans COF

Sur 792 déclarations reprises sur une période de 5 ans (2016–2020), nous avons répertorié le pourcentage des patients

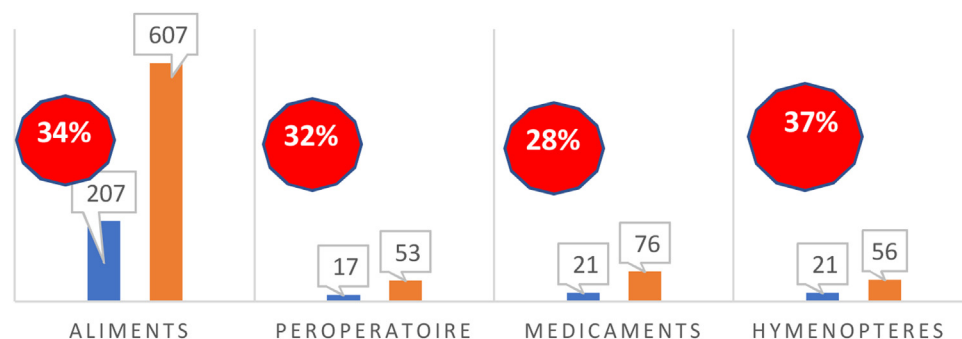


Fig. 1. Pourcentage des cas d'anaphylaxie ayant des COF selon allergène.

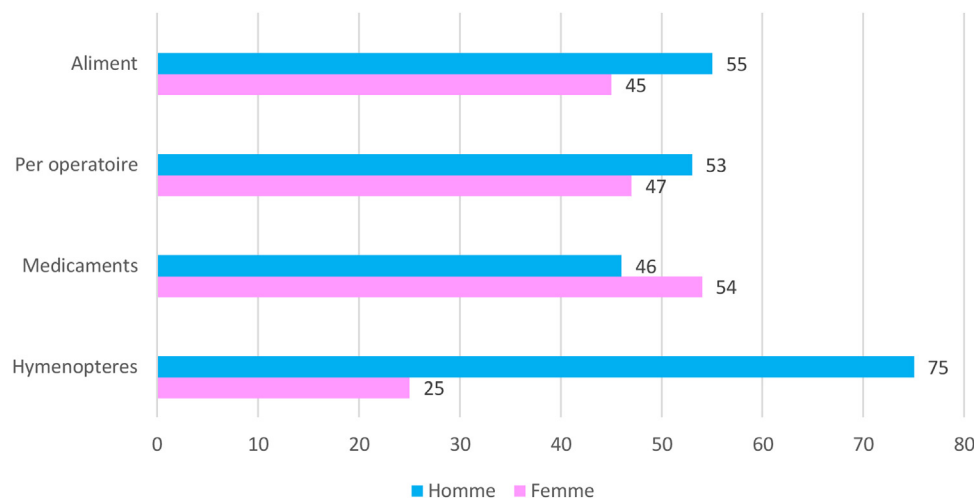


Fig. 2. Anaphylaxie-répartition selon genre (%).

ayant des COF par rapport à l'ensemble des sujets ayant présenté une anaphylaxie et selon l'étiologie : 34 % (207/607) pour l'allergie alimentaire ; 32 % (17/53) pour l'allergie peropératoire ; 28 % (21/76) pour l'allergie aux médicaments, 37 % (21/56) pour l'allergie au venin d'hyménoptères (Fig. 1). Les items comme sexe, âge, comorbidités associées étaient comparables dans les groupes avec et sans cofacteur.

Les patients âgés de 18 à 90 ans représentaient la plupart des cas d'anaphylaxie ayant des cofacteurs dans le registre analysé (70 enfants vs 192 adultes ayant des COF/792 de déclarations au total). Per total l'atopie était la deuxième comorbidité la plus fréquente dans le groupe analysé.

Globalement l'anaphylaxie était un peu plus fréquente toute cause confondue chez les hommes que chez les femmes soit 441 (55,6%) versus 351 (44,4%). Selon la répartition par genre (homme : femme), on a répertorié pour l'anaphylaxie alimentaire 55 % vs 45 % (335 :272), peropératoire 53 % vs 47 % (28 :25), aux médicaments 46 % vs 54 % (35 :41), au venin d'hyménoptères 75 % vs 25 % (42:14) (Fig. 2 et 3).

5.1.2. Aliments

Un ensemble des 607 déclarations (377 enfants et 230 adultes) ont notifié une anaphylaxie alimentaire modérée à sévère (grades II-IV selon la classification de Ring et Messmer). On a recensé 207 patients ayant des cofacteurs associés dont 70 enfants (18 % des cas enfant) et 137 adultes (60 % des cas adultes). Ce groupe comprenait 35 enfants de 2 ans à 12 ans (17 %), 35 enfants de plus de 12 ans à 18 ans (17 %), pas d'enfant de moins de 2 ans, et 137 patients plus de 18 ans (66 %). Il y a 95 femmes (46 %) et 112 hommes (54 %). Il n'y a pas de différence significative dans la proportion de patients

de sexe masculin et féminin à l'intérieur des groupes d'âge ou entre les groupes d'âge (Fig. 3 et 4).

Lorsqu'on analyse la coexistence de 1 ou plusieurs (maximum 4) cofacteurs dans le groupe > 18 ans on observe que dans la plupart des déclarations (35 %) un seul cofacteur était notifié. Dans 40 % (93/230) de cas l'anaphylaxie n'associait pas des COF, dans 35 % (80/230) de cas il s'agissait de un seul COF alors que des proportions bien moins importantes soit 15 %, 8 %, 2 % correspondaient à l'association de 2, 3 respectivement 4 COF. Le cofacteur le plus fréquemment rapporté indépendamment d'âge était l'effort (Fig. 5).

Les COF le plus fréquemment identifiés selon âge chez les patients souffrant d'anaphylaxie alimentaire sont présentés dans les Fig. 5 et 6.

Dans le groupe des enfants et adolescents (de 2 ans à 18 ans – un total de 70 déclarations ayant notifié des COF), l'analyse de la fréquence montre que des cofacteurs ont été rapportés dans 18 % des cas. Ainsi les COF à l'âge pédiatrique étaient l'effort, l'exposition à des extrêmes de température, le stress/fatigue, les pics polliniques, la prise concomitante de médicaments (AINS, IPP, BB) (Fig. 6). Les états infectieux (exacerbations asthme, rhinite) – ont été très probablement sous-rapportés. Chez les enfants et les adolescents pour lesquels les aliments étaient des déclencheurs des réactions allergiques graves, les maladies sous-jacentes concomitantes les plus fréquemment signalées étaient les maladies atopiques (dermatite atopique, asthme allergique, rhinite allergique). L'aliment le plus fréquemment rapporté chez les enfants et les adolescents était l'arachide.

Les COF associés fréquemment à l'anaphylaxie d'origine alimentaire à l'âge adulte (+ 18 ans) étaient l'effort, la prise concomitante des médicaments, de l'alcool, l'exposition à des températures

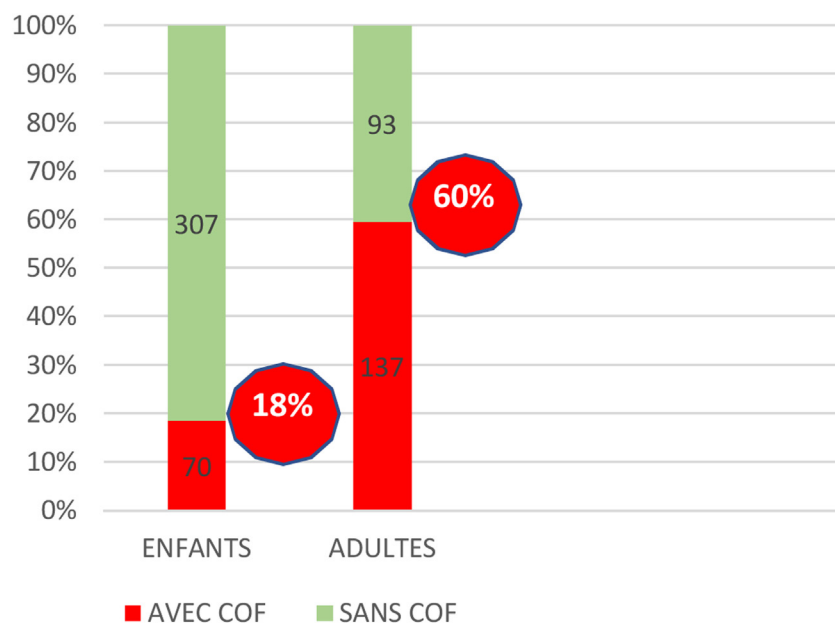


Fig. 3. Anaphylaxie alimentaire répartition selon âge : ± COF.

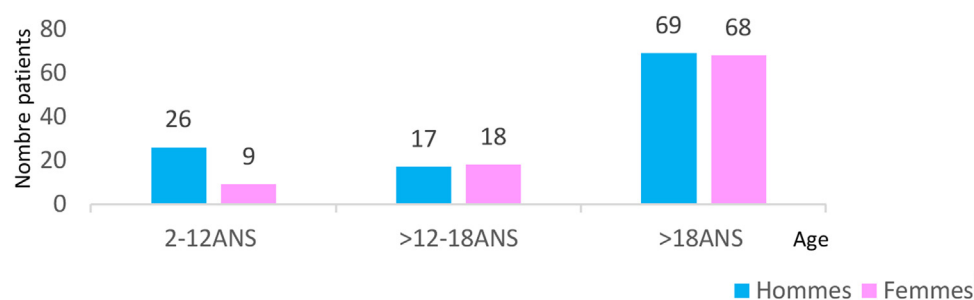


Fig. 4. Anaphylaxie alimentaire + COF – répartition selon âge et sexe.

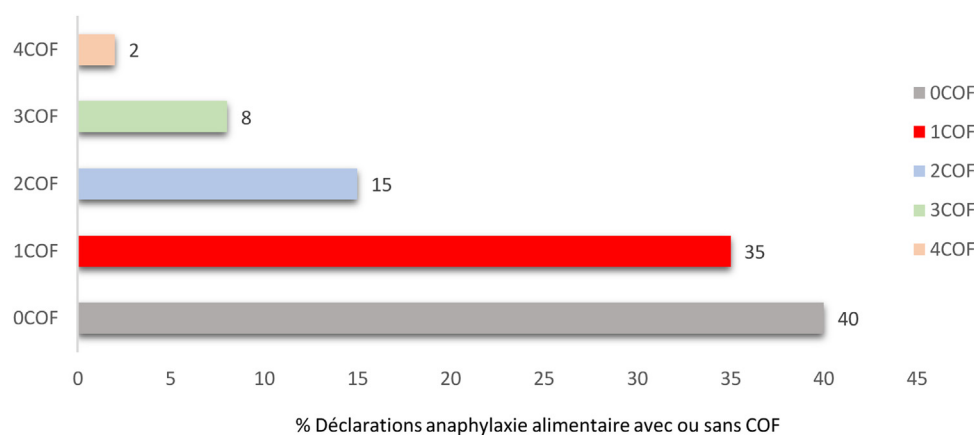


Fig. 5. Nombre de déclarations > 18 ans ; anaphylaxie associée à 0,1,2,3,4 COF.

extrêmes, pics polliniques, le stress, la fatigue (Fig. 7). Très fréquemment on retrouve des associations avec des exacerbations de l'asthme et ou rhinite–sans pouvoir faire distinction entre l'étiologie infectieuse ou allergique d'où biais de rapport de l'infection comme cofacteur.

Sur l'ensemble des 91 cas d'anaphylaxie alimentaire associés à l'effort, on constate 27 (30 %) cas d'allergie au blé, 14 (15 %) cas d'allergie par réaction croisée aux PR10 ou profilines et 5 (3 %) cas

d'allergie aux LTP (Fig. 8). Nous avons trouvé une faible proportion de cas de double sensibilisation (profilines-LTP, profilines-PR10).

5.1.3. Médicaments

On dénombre 129 cas d'anaphylaxie médicamenteuse et parmi elles 38 (30 %) ont des COF. Les déclarations ont été ensuite analysées selon l'étiologie : allergie immédiate per-anesthésique ou une autre allergie médicamenteuse.

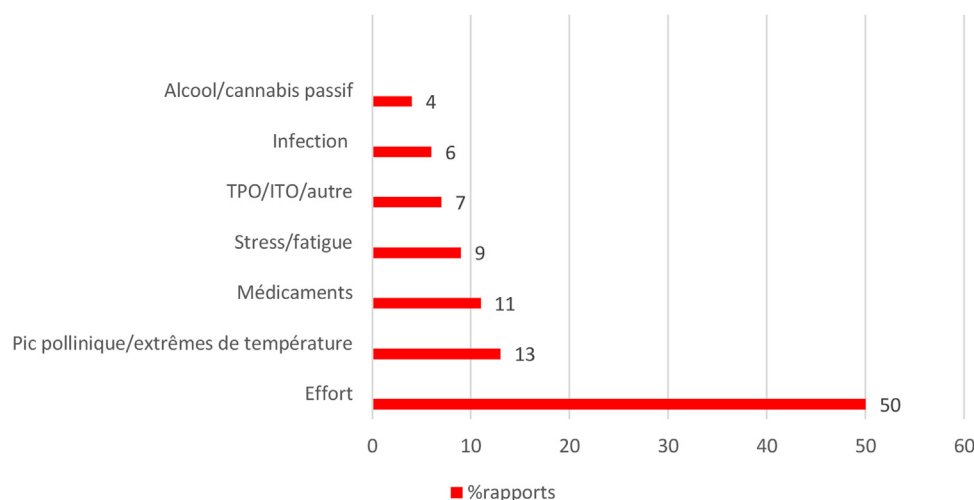


Fig. 6. COF courants de l'anaphylaxie d'origine alimentaire à l'âge pédiatrique (70 cas).

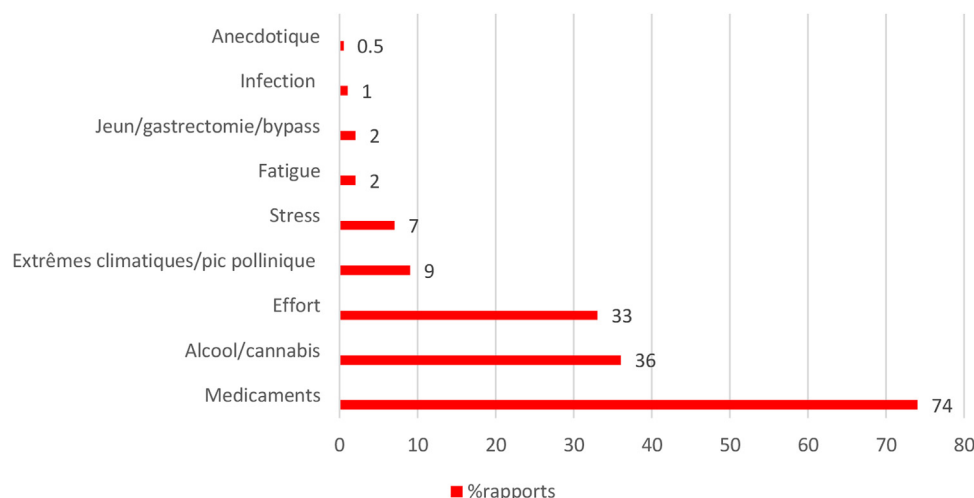


Fig. 7. COF courants de l'anaphylaxie d'origine alimentaire à l'âge adulte (137 cas).

Ainsi dans chaque sous-groupe, les COF ont été notifiés pour 17 (6 hommes : 11 femmes)/53 soit 32 % de patients ayant des réactions allergiques per-anesthésie et 21 (11 femmes : 10 hommes)/76 soit 28 % des patients ayant une allergie aux médicaments hors anesthésie (Fig. 9). 4 (3 %) enfants (moins de 18 ans) ont développé une anaphylaxie médicamenteuse mais n'avaient pas de COF.

On constate la présence de COF dans un tiers (32 %) des anaphylaxies per-anesthésie et un peu plus d'un quart (28 %) des anaphylaxies médicamenteuses autres.

Les COF de l'anaphylaxie per-anesthésie et médicament – les plus fréquemment notifiés étaient l'état infectieux et la coexistence des traitements comme AINS, β -bloquants, IEC, ATS, IPP, anti-dépresseurs, diurétiques, statines (Fig. 10).

Les allergènes les plus fréquemment rapportés sont les antibiotiques (amoxicilline, acide clavulanique + amoxicilline, cefazoline, cefuroxime), les AINS, les IPP, latex, chimiothérapie (sels de platine).

Lors des réactions per-anesthésie, en plus des antibiotiques, on a répertorié les curares (suxaméthonium, atracurium), propofol, la chlorhexidine.

Une valeur élevée de la tryptase sanguine basale (plus de 5 $\mu\text{g/L}$) a été observée pour chez 14 des 38 patients (37 %) du groupe COF associés.

Chez tous les patients ayant des COF associés, on a retrouvé des marqueurs de sévérité tels que : l'âge avancé (+60 ans), des antécédents de réaction anaphylactique ; d'asthme non traité ou mal contrôlé (1 décès), une pathologie cardiaque ou d'autres poly-morbidités associées à l'anaphylaxie aux hyménoptères sont colligés dans la Fig. 11. L'anaphylaxie sévère est associée à l'âge avancé, à l'asthme, une BPCO, à la pharmacothérapie cardiaque associée ainsi qu'au sexe masculin, un grand nombre de piqûres, un court intervalle de temps entre 2 anaphylaxies, la localisation de la piqûre, l'absence de symptômes cutanés, des taux sériques de tryptase élevés au départ, ainsi qu'une comorbidité cardiovasculaire associée.

5.1.4. Venins d'hyménoptères

Dans la même période ont été recensés 56 cas anaphylaxie aux venins d'hyménoptères, dont 4 (7 %) patient âgés de 2 à 12 ans et 52 (93 %) patients ayant plus de 18 ans. Les COF ont été rapportés uniquement chez 21 (37 %) patients adultes avec prédominance de sujets masculins (14 hommes et 7 femmes). Les COF et les comorbidités associées à l'anaphylaxie aux hyménoptères sont colligés dans la Fig. 11. L'anaphylaxie sévère est associée à l'âge avancé, à l'asthme, une BPCO, à la pharmacothérapie cardiaque associée ainsi qu'au sexe masculin, un grand nombre de piqûres, un court intervalle de temps entre 2 anaphylaxies, la localisation de la piqûre, l'absence de symptômes cutanés, des taux sériques de tryptase élevés au départ, ainsi qu'une comorbidité cardiovasculaire associée.

Parmi les 11 patients ayant une comorbidité cardiaque, 9 avaient développé une anaphylaxie en présence des COF. C'est le même constat pour les anaphylaxies sévères d'une association cofacteur-mastocytose ou tryptasémie basale élevée au vu des 7 patients

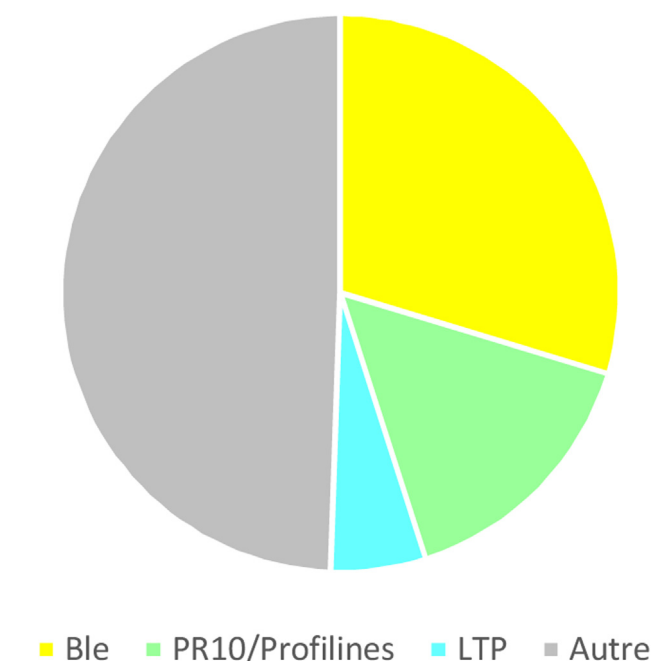


Fig. 8. Anaphylaxie alimentaire : l'impact de l'effort selon allergène (blé, réaction croisée PR10 ou profilines, LTP).

ayant une mastocytose et des 27 patients (dont 12 patients avec des COF associés) ayant des valeurs basales de la tryptase égales ou supérieures à 6 ng/mL.

Dans les déclarations des patients ayant présenté des anaphylaxies aux hyménoptères, on n'a pas d'informations sur l'existence ou pas d'une infection concomitante, la consommation des drogues ou exposition à des extrêmes de température, menstruations, état de fatigue, consommation IPP, exposition à la saison pollinique.

L'association des COF n'a pas eu d'impact sur la sévérité d'anaphylaxie aux hyménoptères (Fig. 12). On n'observe pas non plus une sévérité plus importante de l'anaphylaxie lors de la présence des COF comme effort, stress, alcool, maladie atopique (asthme, rhinite, DA, sensibilisation à l'aliment).

5.1.5. Cofacteurs

Il s'agit d'un recueil fait dans la vie réelle. Certains COF ont été peu ou non rapportés—en exemple la déshydratation, les menstruations, les traitements par œstrogènes, une obésité, une infection en lien ou non avec une exacerbation d'une rhinite-conjonctivite allergique/asthme. Le recueil des données était hétérogène et moins détaillé dans les déclarations « médicaments » ou « venins d'hyménoptères » ce qui induit des biais d'appréciation de l'impact des COF.

5.1.6. Comorbidités associées

38 % (227/607) des adultes ayant des anaphylaxies alimentaires associaient une ou plusieurs comorbidités et/ou des COF. Les comorbidités les plus courantes enregistrées étaient les maladies cardiovasculaires, les maladies des voies respiratoires supérieures

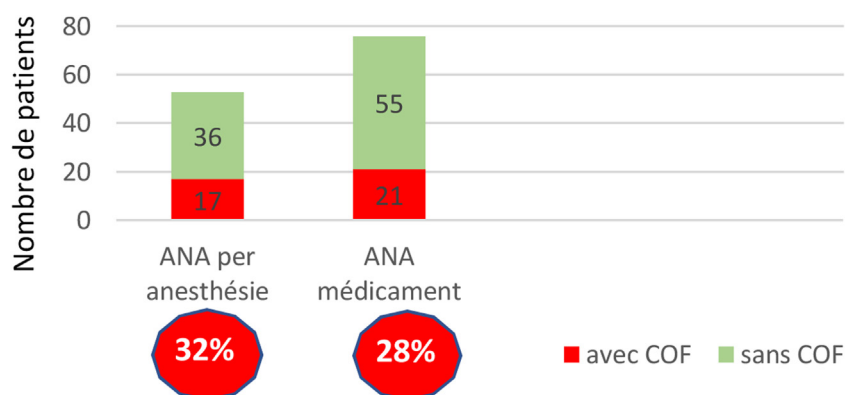


Fig. 9. Anaphylaxie per-anesthésie et aux médicaments hors anesthésie ± COF.

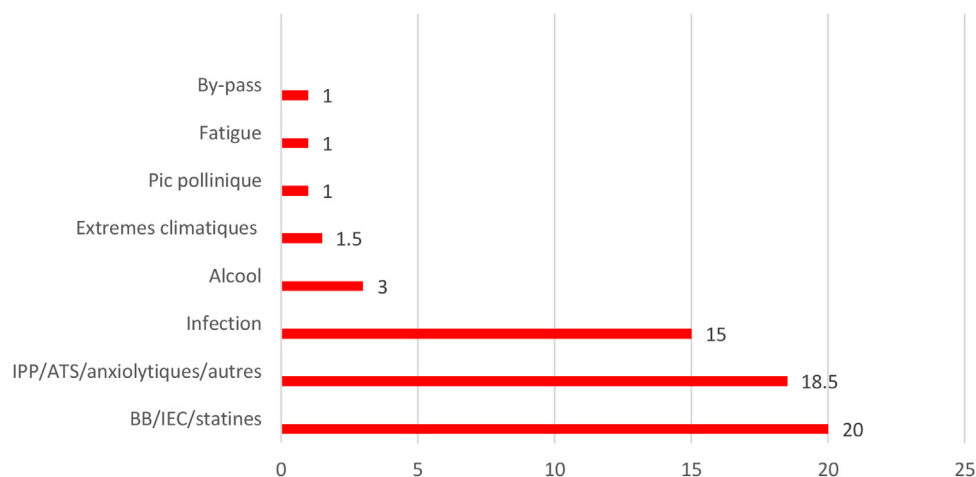


Fig. 10. COF courants de l'anaphylaxie aux médicaments à l'âge adulte (% du total des déclarations au médicament).

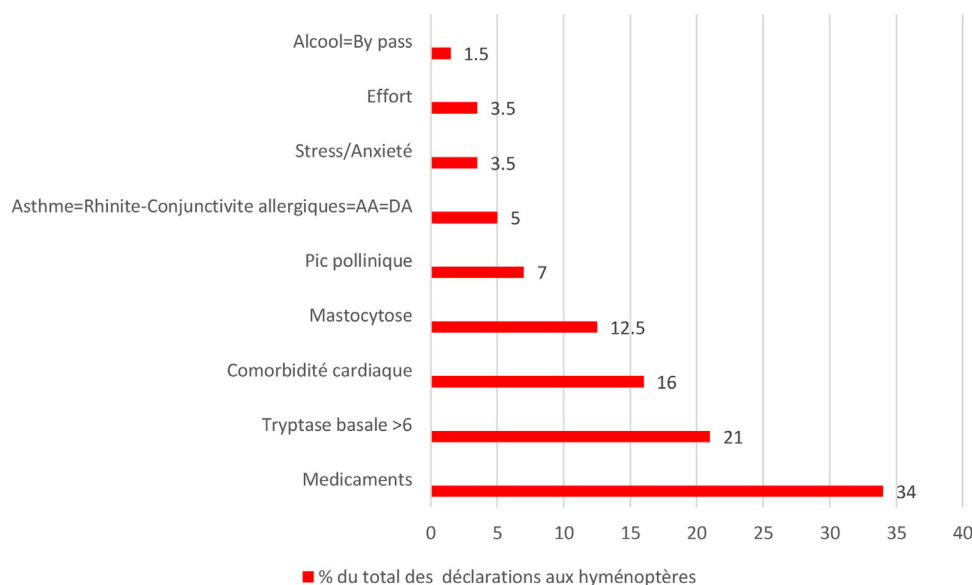


Fig. 11. COF courants et comorbidités de l'anaphylaxie aux hyménoptères à l'âge adulte.

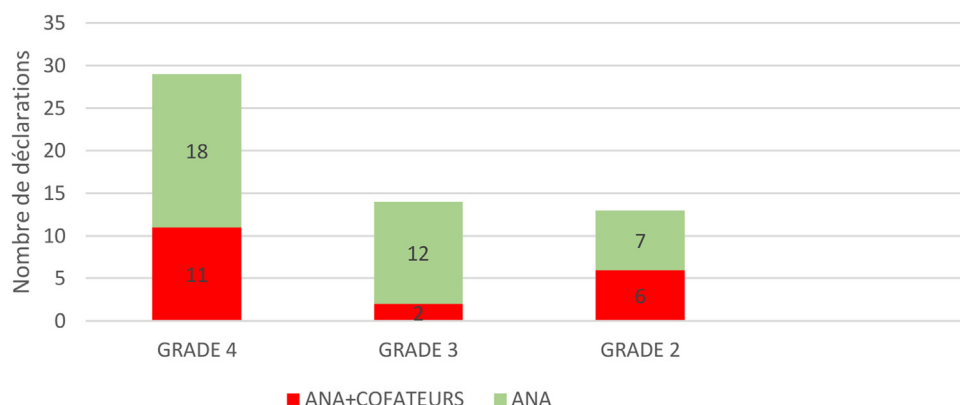


Fig. 12. Grade anaphylaxie(ANA) hyménoptères(classification Müller) – selon ± COF.

(principalement la rhinite, rhinite allergique), les maladies des voies respiratoires inférieures (principalement l'asthme), les maladies thyroïdiennes, le diabète (plutôt de type 2). L'incidence de l'anaphylaxie était plus élevée chez les patients souffrant des comorbidités (cardiorespiratoire, gastro-intestinale, diabète, maladies immunologiques) par rapport à ceux sans comorbidités. Les données sur les comorbidités dans le groupe allergie alimentaire sont présentées dans les Fig. 13 et 14. À noter qu'un patient peut avoir plus d'un cofacteur ou d'une comorbidité. Dans notre série, on n'observe pas d'impact significatif des COF sur les anaphylaxies alimentaires chez les patients qui associaient des pathologies atopiques (Fig. 13).

5.1.7. Tryptase

Des niveaux basaux élevés de tryptase ont été retrouvés surtout chez les patients ayant développé une anaphylaxie aux hyménoptères. Ce dosage a été effectué pour 50/56 des anaphylaxies aux hyménoptères et valeurs plus de 6 µg/L retrouvées dans 54 % des déclarations. La mastocytose a été diagnostiquée chez 7 (12,5 %) des patients présentant une anaphylaxie aux hyménoptères.

Cependant pour les cas concernant l'allergie alimentaire, la tryptasémie, bien que peu investiguée, a été rapporté lors de l'épisode aigu et à l'état basal. Ainsi pour les 607 patients, on compte 78 résultats de tryptase basale (13 %) dont 5 valeurs (0,8 %) au-delà de 6 µg/L

ainsi qu'un diagnostic de mastocytose. Globalement, on compte ainsi 6 cas de pathologie mastocytaire potentielle 6/78 soit 7,7 % des cas explorés ou encore 6/607 cas d'anaphylaxie alimentaire soit près de 1 %. Concernant les HS aux médicaments sur 76 déclarations, on retrouve 2 cas de mastocytoses et 29 résultats (40 %) d'une tryptase basale avec 11 (14 %) valeurs au-delà de 6 µg/L. De même pour 53 cas d'anaphylaxie peropératoire 45 (84 %) de dosages de tryptase basale dont 11 (21 %) plus importants que 6 µg/L.

5.1.8. Anaphylaxie létale

Au total, 9 cas d'anaphylaxie létale ont été déclarés dans cette période, dont 7 avait comme facteurs de risques, l'association à des COF ou des comorbidités ou un âge avancé. On compte 3 décès par AA (lait, arachide), 4 liés aux médicaments et 2 suite à une piqûre de guêpe. L'intervention des COF comme effort, alcool ainsi que la coexistence des poly sensibilisations aux pneumallergènes, aliments et amoxicilline ont été notifié pour 2 anaphylaxies aux aliments. Pour deux cas de décès par anaphylaxie au médicament (latex et rasburicase) l'association de comorbidités cardiaques, une défaillance multi-organes et une prise concomitante d'IEC, BB, statines, diurétiques, anxiolytiques, en l'absence de COF – ont été des éléments communs de risque d'anaphylaxie sévère en contexte d'âge avancé. Enfin pour les deux cas d'anaphylaxie létale suivant piqûre guêpe chez des jeunes hommes, le facteur de risque

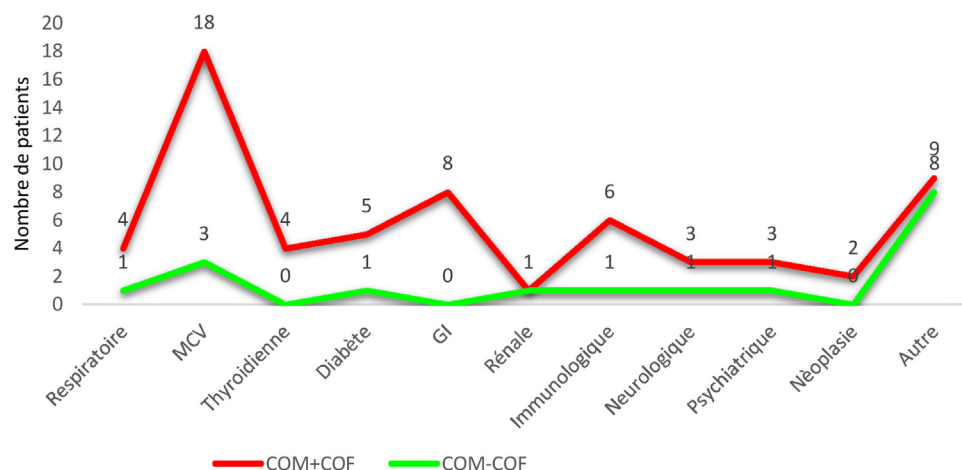


Fig. 13. Comorbidités en absence/présence des COF dans l'anaphylaxie alimentaire chez les patients +18 ans.

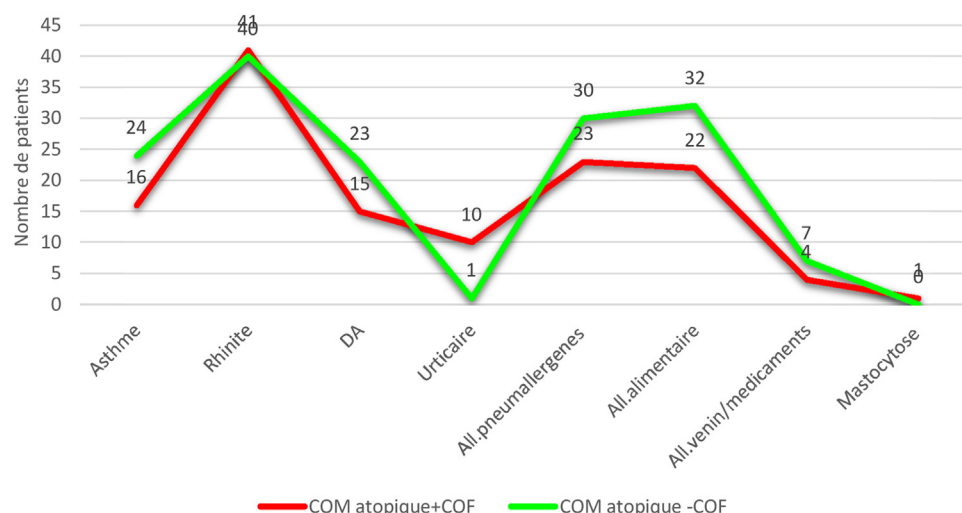


Fig. 14. Comorbidités atopiques en absence/présence des COF dans l'anaphylaxie alimentaire chez les patients +18 ans.

était l'existence d'une mastocytose indolente non connue ou non investiguée. Chez un des patients l'anaphylaxie létale était précédée par des malaises récurrents catalogués comme étant d'origine vagale. À l'âge pédiatrique la sévérité de l'anaphylaxie était due au bronchospasme alors qu'à l'âge adulte il s'agissait plutôt d'arrêts cardiorespiratoires. Certains auteurs [46] recommandent le dosage systématique de la tryptasémie lors de l'anaphylaxie, néanmoins cette démarche n'est pas encore validée par des études à grande échelle.

Des comportements à risque notifiés à tout âge, de nature iatrogène ou propre au patient. Concernant cet item, dans notre étude, on ne constate pas des différences significatives concernant l'âge (pré et ou adolescence – par exemple) ou l'association de COF. Le listing des notifications est répertorié dans le [Tableau 1](#).

Afin d'améliorer la prise en charge et la traçabilité de l'incident anaphylactique on suggère un listing de cofacteurs et comorbidités à considérer lors de l'anamnèse d'un patient allergique et également afin de présenter les cofacteurs en séance d'éducation thérapeutique ([Tableau 2](#)).

6. Discussion

Remarques préliminaires : il s'agit d'un recueil des réactions moyennes à sévères (exclusion des réactions de grade 1), sans

groupe contrôle. Le recueil des COF a été réalisé de manière hétérogène et partielle. La consultation initiale par des médecins urgentistes ou généralistes ainsi que la déclaration à distance de l'incident allergique expliquent une perte certaine d'informations contributives.

L'extrapolation des résultats, l'analyse des données est délicate aussi en raison du caractère rétrospectif de cette étude, avec des explorations allergologiques variables selon les déclarants (en particulier, absence de tests de réintroduction et absence de dosage de la tryptase à la phase aiguë et basale) et surtout des données cliniques bien souvent incomplètes.

Ces déclarations sont exclusivement basées sur le volontariat et représentent le seul recueil de données concernant l'anaphylaxie alimentaire, ou induite par médicament ou par les hyménoptères contrairement aux effets iatrogènes des médicaments (TRAM, pharmacovigilance, GERAP en particulier). Il est évident qu'il en résulte une sous-déclaration des anaphylaxies particulièrement en cas d'allergies médicamenteuses, peropératoires et aux hyménoptères induisant indiscutablement des biais. La population des plus jeunes enfants est également sous-représentée dans le registre analysé. Par conséquent, nous ne pouvons pas comparer les 3 catégories d'anaphylaxie (alimentaires, médicamenteuses et dues aux hyménoptères) ni conclure de manière objective sur les facteurs qui augmentent le risque de développer des réponses anaphylactiques chez les patients allergiques.

Tableau 1

Comportements à risque dans l'anaphylaxie.

Sujet	Comportements à risque
Médecin généraliste ou urgentiste ou paramédical 112	Non-reconnaissance de la réaction, COF peu considérés Pas de déplacement du SAMU/pompiers malgré la gravité de la réaction Pas de prescription d'auto injecteur d'adrénaline à la sortie des urgences ou de l'hospitalisation Non-utilisation de l'adrénaline, pas de deuxième dose si non-réponse à l'adrénaline ETP non réalisée
Patient	Se rend aux urgences en voiture propre ; refus d'hospitalisation Ignore les COF déjà connus et expliqués Contrôle non optimal des comorbidités (asthme surtout, rhinite) Mastocytose systémique, Maladies cardiopulmonaires associées (BPOC ou autre) sans suivi Pas de consultation allergologique après premier accident/Bilan tardif après incident sévère Inédit : traitement arthrose par piqûre abeille après avoir consulté internet où n'est pas indiqué le risque de réaction allergique possible et sans consultation médicale préalable

Tableau 2

Listing cofacteurs anaphylaxie.

Facteur Non modulable/stable/indépendant/intrinsèque	Facteur Modulable/instable/dépendant/extrinsèque
Âge, sexe (cofacteurs âge dépendants) Comorbidités atopiques	Alcool/drogues/Médicaments : AINS, AAS, Paracétamol forte dose (+1 g), BB, IPP, ATS, IEC, statines, diurétiques, anxiolytiques, estrogènes, IT aliment ou pneumallergènes
Rhinite, Asthme, DA, Urticaire, Allergie alimentaire, Poly sensibilisations atopiques Comorbidités non atopiques	Les infections aiguës (en particulier la phase précoce de l'infection), déshydratation
Maladie cardiovasculaire, BPOC, gastro-intestinale, diabète, troubles psychiques, obésité, maladies immunologiques, angioedème, urticaire Mastocytose, un taux élevé de tryptase de base Une réaction antérieure déclenchée par le même facteur	Conditions physiologiques: lactation, menstruation, phase ovulatoire du cycle menstruel, grossesse, stress, fatigue, patient ayant une TA basale très basse Exercice physique/position debout lors de l'anaphylaxie Saison pollinique/extrêmes de température

Si les études sur l'anaphylaxie sont très contributives d'un point de vue épidémiologique notamment, les déclarations reçues par le RAV permettent, par la richesse des renseignements recueillis, une meilleure compréhension des anaphylaxies en général (circonstances de survenue, âge, genre, allergènes, clinique, COF, comorbidités, prise en charge...) et doivent inciter les allergologues à s'inscrire au RAV et à déclarer leurs cas.

Suivant la lecture et l'interprétation des déclarations RAV nous pouvons tirer quelques enseignements forts instructifs. Remarque EB : manque les articles.

Les données démontrent que les cofacteurs étaient plus fréquemment rapportés pour les réactions allergiques sévères chez l'adulte que chez les enfants et que leur profil était dépendant de l'âge. Les patients âgés de 18 à 90 ans représentaient la plu-

part des cas d'anaphylaxie ayant des cofacteurs dans le registre analysé (70 enfants vs 193 adultes/792 de déclarations au total). L'anaphylaxie était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes toute cause confondue. Au total l'atopie était la deuxième comorbidité la plus fréquente dans le groupe analysé.

Nos résultats rejoignent ceux publiés dans la littérature et montrent que l'aliment est le déclencheur le plus fréquent des réactions allergiques sévères chez les enfants et les adolescents et aussi le fait que les cofacteurs et les comorbidités sont âge dépendants [36]. Sur l'ensemble des 607 patients ayant présenté une anaphylaxie alimentaire modérée à sévère nous avons recensé un tiers des patients ayant des COF ce qui est conforme à d'autres séries. On notifie 207 patients ayant des cofacteurs associés dont 70 enfants (18 % dans notre série vs 14 % dans le registre NORA) et 137 adultes (60 % dans notre série vs 39 % registre NORA) [7]. Concernant l'anaphylaxie d'origine alimentaire la comparaison axée sur la présence d'un, deux, trois, quatre COF a révélé une différence significative en faveur du groupe présentant un seul cofacteur qui est, à toute classe d'âge confondue, l'effort. Il n'a pas été possible de faire la distinction entre effort facteur aggravant de l'anaphylaxie alimentaire et anaphylaxie alimentaire induite par l'effort. Comme cela est observé de manière concordante dans le registre NORA chez les enfants et les adolescents, les cofacteurs les plus fréquemment rapportés étaient l'activité physique et pic pollinique/extrêmes de température les infections, tandis que chez les adultes, médicaments, la consommation d'alcool, drogues et l'activité physique étaient les plus fréquemment indiquées. Dans notre série l'infection l'élément divergent a d'autres registres était sous rapporté à toute âge confondue.

Les déclarations aux médicaments ont été classifiées selon réaction allergique immédiate per-anesthésie ou à un médicament en dehors de toute démarche anesthésique. On retrouve au moins un cofacteur chez un tiers de l'ensemble des patients ayant une anaphylaxie d'origine médicamenteuse et dans les mêmes proportions chez un tiers des patients lors d'une anaphylaxie peropératoire et seulement un quart en dehors d'une procédure anesthésique. Les COF de l'anaphylaxie per-anesthésie et médicament les plus fréquemment notifiés étaient l'état infectieux et la coexistence des traitements comme AINS, BB, IEC, ATS, antidépresseurs, diurétiques, statines. Un niveau élevé de la tryptase sanguine (plus de 5 µg/L) a été observé pour chez 14 des 38 patients (37 %) du groupe COF associées. Notre série en concordance avec les données de littérature sur l'anesthésiologie (hormis la prédominance des hommes dans notre registre) constate des facteurs de risque d'anaphylaxie peropératoire comme l'âge avancé, le sexe féminin (pour certains médicaments), les troubles mastocytaires, les multiples chirurgies, les antécédents d'anaphylaxie, de réactions allergiques aux médicaments ou d'autres affections allergiques (telles que l'asthme, rhinite allergique ou l'eczéma). D'autres items comme l'infection active (fièvre), la rachianesthésie, la lactation, l'état prémenstruel et l'état émotionnel n'ont pas été souvent notifiés dans notre série. Une revue publiée en 2018 a fait référence à de nombreux autres COF, dont les menstruations, les infections, les températures extrêmes, la consommation de cannabis et les médicaments autres que les AINS, notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les bêta-bloquants et les antiacides [7]. Lors des réactions per anesthésiques—en plus des antibiotiques, on a répertorié les curares (suxaméthonium, atracurium), propofol, chlorhexidine. Toutefois on ne doit pas en tirer des conclusions épidémiologiques en raison du trop faible nombre d'observations. Une analyse des agents médicamenteux en cause doit se référer aux données du GERAP avec par ordre décroissant les curares (60 %), les antibiotiques (18 %), les colorants (4,7 %) et le latex (4,5 %) [41].

Les antibiotiques, administrés avant, pendant ou immédiatement après l'anesthésie, étaient responsables de 12 à 15 % des déclencheurs identifiables d'une réaction allergique dans les études

françaises [41,42]. Dans une série américaine, les antibiotiques étaient responsables de 50 % des réactions médiées par les IgE et du même ordre dans des séries allemandes et anglaises [43–45]. Les bêta-lactamines (en particulier les pénicillines et les céphalosporines), qui provoquent une anaphylaxie à médiation IgE, et la vancomycine, qui provoque généralement des réactions dues à la libération directe d'histamine par les mastocytes, sont les antibiotiques les plus fréquemment retrouvés. Les quinolones sont peu fréquentes mais de plus en plus incriminées.

Les patients atteints de troubles mastocytaires, présentent un risque accru de libération cliniquement significative de médiateurs mastocytaires sous l'effet de divers stimuli, notamment l'administration de médicaments provoquant une activation mastocytaire non spécifique et ou les démarches au cours d'une intervention chirurgicale (comme par exemple, manipulation de l'intestin, exposition à des extrêmes de températures) [46]. En outre, un registre de 2018 a identifié l'obésité, l'augmentation du score de santé physique de l'American Society of Anesthesiologists et le traitement par bêta-bloquant et/ou inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine comme facteurs de risque de décès ou d'arrêt cardiaque parmi 286 cas d'anaphylaxie peropératoire plus sévère [43]. Cependant, même chez les patients à risque accru, l'anaphylaxie peropératoire est un événement peu fréquent. Les patients asthmatiques présentent un risque plus élevé d'anaphylaxie fatale et pourraient être plus exposés à l'anaphylaxie peropératoire, bien que les données soient mitigées. Dans une série de 106 patients, des antécédents d'asthme n'étaient pas associés à un risque accru d'anaphylaxie peropératoire ou de développement d'un bronchospasme pendant l'anaphylaxie peropératoire [49]. Il est connu le fait que l'administration des agents bloqueurs neuromusculaires (NMBA) augmente le risque de bronchospasme [47].

Concernant l'anaphylaxie aux hyménoptères parmi les 56 cas d'anaphylaxie, 4 (7 %) concernaient des patients âgés de 2 à 12 ans et 52 (93 %) des patients ayant plus de 18 ans. Les COF ont été rapportés uniquement chez un tiers de patients adultes avec prédominance des sujets masculins. On n'observe pas une sévérité plus importante de l'anaphylaxie selon présence ou pas de COF ou selon allergène ni une intervention significative des COF comme l'effort, le stress ou la prise d'alcool. Similaire à d'autres ressources [48] dans notre série l'âge avancé, associée à des comorbidités telles que l'asthme, en particulier l'asthme allergique, les maladies cardiaques, BPOC et à la pharmacothérapie cardiaque sont des facteurs de risque prédictifs d'anaphylaxie grave avec hospitalisation, séjour prolongé à l'hôpital et décès. L'association d'une mastocytose ou des valeurs basales de la tryptase égal ou plus de 6 ng/ml chez 27 (54 % des dosages) patients était pourvoyeurs d'anaphylaxie sévère. Des informations sur une infection concomitante, la consommation des drogues ou exposition à des extrêmes de température, les règles, l'état de fatigue, la consommation d'IPP, exposition à la saison pollinique – n'ont pas été retrouvé dans les déclarations des patients ayant présenté des anaphylaxies aux hyménoptères. Oropeza et al. [48] ont également signalé d'autres facteurs de risques, tels que, la rhinite, la dermatite atopique, l'urticaire et/ou l'angioedème lien peu observé dans notre analyse. La présence de COF est associée à une réaction anaphylactique plus sévère et réduit la quantité d'allergène nécessaire pour déclencher l'anaphylaxie.

Contrairement à l'anaphylaxie induite par les hyménoptères où l'on prit conscience de l'importance des pathologies mastocytaires sous-jacentes, en cas d'anaphylaxies alimentaires ou médicamenteuses les dosages de la tryptase basale ont été très peu nombreux : dosages effectués dans seulement 13 % des cas d'anaphylaxie alimentaire, mais dans 40 % des cas d'anaphylaxie médicamenteuse atteignant même 84 % en cas d'anaphylaxie peropératoire. Il est remarquable de noter que lorsqu'un tel dosage est effectué il n'est pas rare d'obtenir une valeur pathologique. Selon d'autres registres

d'anaphylaxie [7], le pourcentage le plus important de patients (>6 %) ayant des niveaux élevés de tryptase a été observé dans la tranche d'âge 41–60 ans et dans le groupe des patients âgés de plus de 60 ans. Il existe également des études concernant un groupe de patients présentant des épisodes récurrents inexplicables d'anaphylaxie sévère avec MCV associées et des taux basaux de tryptase très élevés (>11,4 mcg/L) [29]. D'après Kucharewicz, dans le groupe de patients présentant une anaphylaxie aux piqûres d'hyménoptères, 11 % des patients présentaient un taux élevé de tryptase basale [49]. Des pourcentages comparables, soit 7–11 %, bien que moindres que les nôtres ont été rapportés par d'autres auteurs [50].

Comorbidités chez les patients présentant des réactions allergiques sévères : dans le groupe analysé nous n'avons pas trouvé d'incidence accrue d'anaphylaxie chez les adolescents et les patients âgés de plus de 60 ans, contrairement à Muñoz-Cano et al. [20], qui ont souligné l'association entre l'âge avancé et l'anaphylaxie en raison des comorbidités et de l'utilisation accrue de médicaments. De même, les données des registres européens et coréens suggèrent que les facteurs de risque d'anaphylaxie sévère sont les suivants : l'âge avancé et le sexe masculin, ce que nous n'avons pas retrouvé [7]. Dans notre étude, les pathologies cardiaques ou pulmonaires, ont été rapporté chez une proportion significative de patients d'âge moyen et plus âgés. De même les pathologies de la thyroïde, rénales et néoplasies ont été répertoriées dans la même tranche d'âge et avec impact sur le pronostic de l'anaphylaxie.

Dans une étude, 88 % des patients présentaient une ou plusieurs pathologies concomitantes, dont 11 sur 25 avec une cardiopathie ischémique symptomatique, ainsi que d'autres avec une insuffisance cardiaque, une cardiopathie hypertensive et une bronchopneumopathie chronique obstructive [51]. D'autres séries ont trouvé des taux plus faibles de maladies concomitantes, bien que les affections cardiaques et pulmonaires prédominent systématiquement [51]. Ces maladies concomitantes interviennent dans la sévérité ou l'issue fatale de l'anaphylaxie car le cœur et les poumons sont les principaux organes cibles en cas d'anaphylaxie. De surcroît, les patients souffrant d'une maladie cardiaque présentent aussi un risque accru de réactions iatrogènes ou indésirables (ex : les bolus intraveineux d'adrénaline et risque de tako-tsubo) et au vu des traitements concomitants (BB, IEC, diurétiques, statines, IPP) risquent d'être moins bons répondeurs aux thérapies de l'anaphylaxie.

L'éducation thérapeutique et la diffusion large de l'information concernant la prise en charge de l'anaphylaxie, la connaissance des COF auprès du personnel médical, paramédical et de l'entourage du patient allergique restent les démarches principales à renforcer. Des recommandations provenant des États-Unis (Wood et al.) soulignent le rôle de l'éducation sur l'anaphylaxie, car la majorité des patients vont développer des épisodes ultérieurs d'anaphylaxie [52,53].

7. Conclusions

L'intervention des COF dans l'anaphylaxie est partiellement connue, souvent peu rapportée et pas assez communiquée aux patients et confrères urgentistes, internistes, cardiologues, etc. Suivant cette analyse nous recommandons un algorithme systématique de recueil des COF selon un listing préétabli ainsi que le dosage (lors de l'incident et à distance) de la tryptase indépendamment de l'allergène. Chez les patients présentant un antécédent suggestif d'anaphylaxie mais un résultat négatif au test de provocation, l'intervention des COF doit être considérée. Dans notre étude, les COF sont ainsi retrouvés dans approximativement un tiers des cas chez les patients souffrant d'anaphylaxie modérée à sévère. Cette connaissance est déterminante pour le chemin théra-

peutique au vu possibilité de futures réactions anaphylactiques. Il est ainsi impératif de référer le patient ayant vécu une anaphylaxie en consultation d'allergologie. L'allergologue se devra de pratiquer une éducation thérapeutique dans le but d'éviter une récurrence de l'anaphylaxie. Il nous semble judicieux de renforcer les projets de santé publique pour améliorer la reconnaissance, le traitement et la prophylaxie de l'anaphylaxie. Un meilleur recueil des COF à l'avenir tout en considérant le profil de sensibilisation va nous permettre de mieux caractériser les phénotypes de sévérité et ainsi de fournir des meilleures mesures de prévention et thérapeutiques.

Par cette mise en avant des COF de l'anaphylaxie, nous espérons aussi motiver les confrères déclarants à mieux répertorier cet item et à déclarer leurs anaphylaxies au RAV dans un but de partage et d'amélioration des connaissances sur l'anaphylaxie. Des études prospectives, plus larges, concernant l'anaphylaxie sont aussi des mesures indispensables à mettre en place. Elles permettront ainsi d'approfondir notre information et d'offrir à nos patients une prise en charge optimale.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Remerciements

Remerciements au membres RAV ayant déclaré les cas cliniques aux confrères validateurs RAV et particulièrement à Séline Tscheiller assistante administrative du RAV.

Références

- [1] Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy* 2014;69:1582–7.
- [2] Beaudouin E, Lavaud F. Rôle des cofacteurs dans l'anaphylaxie alimentaire. *Rev Fr Allergol* 2017;57:551–7.
- [3] Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaeler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013;68:1085–92.
- [4] 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.
- [5] Reitter M, Petitpain N, Latache C, Cottin J, Massy N, Demoly P, et al. Fatal anaphylaxis with neuromuscular blocking agents: a risk factor and management analysis. *Allergy* 2014;69:954–9.
- [6] Clark S, Wei W, Rudders SA, Camargo CA. Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in IS emergency department and hospitals. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1125–30.
- [7] Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilo MB, Cardona V, Scherrer Hofmeier K, et al. Factors increasing the risk for severe reaction in anaphylaxis: an analysis of data from European Anaphylaxis Registry. *Allergy* 2018;73:1322–30.
- [8] Moneret-Vautrin DA, Latache C. Drugs as risk factors of food. Anaphylaxis in adults: a case-control study. *Bull Acad Natl Med* 2009;193:351–62.
- [9] Regateiro FS, Marques ML, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: an update on epidemiology and risk factors. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:481–7.
- [10] Dhopeswarkar N, Sheikh A, Doan R, Topaz M, Bates DW, Blumenthal KG. Drug-induced anaphylaxis documented in electronic health records. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:103–11.
- [11] Pouessel G, Clavier C, Labreuche J, Dorkenoo A, Renaudin JM, Eb M. Mortalité par anaphylaxie en France Métropolitaine : analyse des données des données nationales de 1979 à 2011. *Rev Fr Allergol* 2017;57:525–32.
- [12] Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions with hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047–54.
- [13] Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, El-Gamal Y, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J* 2019;12:100066.
- [14] Worm M, Scherer K, Kohli-Wiesner A, Rueff F, Mahler V, Lange L, et al. Food-induced anaphylaxis and cofactors – data from the anaphylaxis registry. *Allergol Select* 2017;1:21–7.
- [15] Munoz-Cano P, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. Mechanism, cofactors and augmenting factors involved anaphylaxis. *Front Immunol* 2017;8:1193.
- [16] Christensen MJ, Eller E, Kjaer HF, Broesby-Olsen S, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. Exercise-induced anaphylaxis: causes, consequences and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:265–73.
- [17] Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol* 2009;21:242–53.
- [18] Supajatura V, Ushio H, Nakao A, Akira S, Okumura K, Ra C, et al. Differential responses of mast cell Toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. *J Clin Invest* 2002;109:1351–9.
- [19] Wu L, Feng BS, He SH, Zheng PY, Croitoru K, Yang PC. Bacterial peptidoglycan breaks down intestinal tolerance via mast cell activation: the role of TLR2 and NOD2. *Immunol Cell Biol* 2007;85:538–45.
- [20] Shin M. Food allergies and food-induced anaphylaxis: role of cofactors. *Clin Exp Pediatr* 2021;64(8):393–9.
- [21] Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, Tsubaki K, Ikebe T, Kambara T, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol* 2002;146:466–72.
- [22] Coop CA, Schapira RS, Freeman TM. Are ACE inhibitors and beta-blockers dangerous in patients at risk for anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:2107–11.
- [23] Francuzik W, Nassiri M, Babina M, Worm M. Impact of sex on anaphylaxis severity – data from the Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1425–6.
- [24] Webb LMLP. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2006;97:39–43.
- [25] Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434–42.
- [26] Liberman P. Catamenial anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:358–9.
- [27] Hox V, Desai A, Bandara G, Gilfillan AM, Metcalfe DD, Olivera A. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135 [729e5–36e5].
- [28] Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026–45.
- [29] Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thon BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of evidence base: World Allergy Organisation anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015;8:32.
- [30] Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016–8.
- [31] XU, Kastner YS, Harada M, Xu L, Salter A, Wasserman JS. Anaphylaxis-related death in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:38.
- [32] Triggiani M, Montagni M, Parente R, Ridolo E. Anaphylaxis and cardiovascular diseases: a dangerous liaison. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:309–15.
- [33] Kounis NG, Koniari I, Soufras GD, Patsouras N, Hahalis G. Kounis syndrome: a review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome: mastocytosis and post-mortem diagnosis. *Intern J Cardiol* 2017;242:38.
- [34] Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1545–59.
- [35] Nazir S, Lohani S, Tachamo N, Ghimire S, Poudel DR, Donato A. Takotsubo cardiomyopathy associated with epinephrine use: a systemic review and meta-analysis. *Int J Cardio* 2017;229:67–70.
- [36] O'Connell MP, Lyons JJ. Hymenoptera venom-induced anaphylaxis and hereditary alpha-tryptasemia. *Curr Opin Allergy Immunol* 2020;20:431–7.
- [37] Alvarez-Twose L, Matito A. Mastocytosis presenting as insect anaphylaxis: gender differences and natural history. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:468–74.
- [38] Alvares-Twose L, Gonzales-de-Olano D, Sanchez-Munoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. Validation of REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Arch Allergy Immunol* 2012;157:275–80.
- [39] Porebski G, Kwiczen K, Pawica M, Kwitniewski M, Mas-Related G. Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in drug hypersensitivity reactions. *Frontiers Immunol* 2018;9:3027.
- [40] Ebo DG, De Puyseleir LP, Van Gasse AL, Elst J, Poorten MV, Faber MA, et al., Sabato V. Mast cell activation during suspected perioperative hypersensitivity: a need for paired samples analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(8):3051–9.
- [41] Tacquard C, Collange O, Gomis P, Malinovsky JM, Petitpain N, Demoly P, et al. Anaesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:290–9.
- [42] Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jougle E, Groupe d'études des réactions anaphylactiques per-anesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(2):366.
- [43] Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho Bellamy S, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *N Br J Anaesth* 2018;121(1):159 [Epub 2018 May 21].

- [44] Gurrieri C, Weingarten TN, Martin DP, Babovic N, Narr BJ, Sprung J, et al. Allergic reactions during anesthesia at a large United States referral center. *Anesth Analg* 2011;113(5):1202–12 [Epub 2011 Aug 24].
- [45] Trautmann A, Seidl C, Stoevesandt J, Seitz CS. Général anaesthesia-induced anaphylaxis: impact of allergy testing on subsequent anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2016;46(1):125–32.
- [46] Bridgman DE, Clarke R, Sadleir PH, Stedmon JJ, Platt P. Systemic mastocytosis presenting as intraoperative anaphylaxis with atypical features: a report of two cases. *Anaesth Intensive Care* 2013;41(1):116.
- [47] Mertes PM, Demoly P, Stenger P, for the WAO Allergic Disease Resource Center, Perioperative Allergic Reactions, World Allergy Organization article 2019 updated.
- [48] Oropeza AR, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S, Kristensen TK, Møller MB, Vestergaard H, et al. Patterns of anaphylaxis after diagnostic workup: a follow-up study of 226 patients with suspected anaphylaxis. *Allergy* 2017;72:1944–52.
- [49] Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A, Szymanski W, Mroczko B, Szmitkowski M. Basal serum tryptase level correlates with severity of hymenoptera sting and age. *J. Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:65–9.
- [50] Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1216–20.
- [51] Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz BA. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Allergy Asthma Immunol* 2007;98(3):252.
- [52] Wood RA, Camargo Jr CA, Liberman P, Sampson HA, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in United States. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:461–7.
- [53] Asaumi T, Ebisawa M. How to manage food dependent exercise induced anaphylaxis (FDEIA). *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18:243–7.