



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

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

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2022 à 16 heures
au Pôle Formation
par **Sabrina ALONZO**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Monsieur le Docteur Ayoub MITHA

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guillaume POUESSEL

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont
propres à leurs auteurs

LISTE DES ABREVIATIONS

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineuse

PO : Prise orale

HTA : Hypertension Artérielle

AVC : Accident vasculaire cérébral

OAP : Œdème aigu du poumon

SCA : Syndrome coronarien aigu

WAO : World Allergy Organization

CépiDC : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

INSERM : Institut National de Santé et de la Recherche Médicale

RAV ® : Réseau d'allergo-Vigilance ®

NORA : Network for Online Registration for Anaphylaxis

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

ARA II : Anti-récepteurs de l'angiotensine II

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

TPO : Test de provocation orale

SFMU : Société française de médecine d'urgence

SFA : Société française d'allergologie

GFRUP : Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques

ORL : Oto-rhino- laryngologie

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ET : Ecart-type

TABLE DES MATIERES

AVERTISSEMENT	2
LISTE DES ABREVIATIONS	3
TABLE DES MATIERES	4
RESUME	5
INTRODUCTION	7
MATERIEL ET METHODE	9
RESULTATS	10
<i>1 / Description de la population</i>	10
<i>Figure 2 : Diagramme de flux:</i>	11
<i>Anaphylaxies du Réseau Allergo-Vigilance® de 2002 à 2020</i>	11
<i>2/ Comparaison des cas d'anaphylaxie de grade IV selon l'âge : comparaison adulte et enfant (Tableau 2)</i>	12
<i>3/ Facteurs associés à la survie lors d'une anaphylaxie de grade IV (Tableau 3)</i>	12
<i>4/ Description des cas d'anaphylaxie de grade IV en comparant le facteur déclenchant (alimentaire et non alimentaire) (Tableau 4)</i>	13
<i>5/ Comparaison des cas d'anaphylaxie grade IV selon les allergènes, l'âge et la survie ou non (Tableaux 2-3-4)</i>	14
<i>6/ Erreurs et difficultés dans la prise en charge</i>	15
DISCUSSION	16
LIMITES	21
CONCLUSION	22
ANNEXES	23
<i>Tableau 1 : Classification de Ring et Messmer</i>	23
<i>Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques des 70 patients avec une anaphylaxie de grade 4 (Ring et Messmer) dans le Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002-2020) et comparaison selon l'âge enfant/adulte</i>	24
<i>Tableau 3 : Caractéristiques des 70 patients avec une anaphylaxie de grade 4 (Ring et Messmer) dans le Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002-2020) et comparaison selon la survie ou non</i>	26
<i>Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques des 70 patients avec une anaphylaxie de grade 4 (Ring et Messmer) dans le Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002-2020) et comparaison selon la cause alimentaire et autres étiologies</i>	28
BIBLIOGRAPHIE	30

RESUME

Objectif : Analyser les cas d'anaphylaxie très sévères pour identifier les caractéristiques des patients et mettre en évidence des particularités selon l'âge, l'allergène en cause, pour rechercher d'éventuels facteurs associés à la survie des patients.

Méthodes : Tous les cas d'anaphylaxie de grade IV déclarés par le réseau d'Allergo-Vigilance® de 2002 à 2020 ont été analysés de manière rétrospective et descriptive, puis les données concernant l'âge, les allergènes en cause et la survie ont été comparées.

Résultats : Parmi les 3510 cas d'anaphylaxies du réseau, 2475 (71%) étaient d'origine alimentaire et 1035 (29%) d'origine non alimentaire. 70 (2%) patients [âge moyen: 35,4 ans (ET : 25,3) ; âge < 18 ans : n=26 (37%)] ont présenté une anaphylaxie de grade IV soit 2% et 25 sont décédés. Concernant les antécédents, 23 patients (33%) étaient asthmatiques, 30 patients (43%) avaient un allergène connu, 14 (20%) avaient des antécédents cardiovasculaires, et 6 (9%) une dermatite atopique. Les principaux allergènes alimentaires étaient l'arachide pour 10 patients (20%), les laits pour 8 (11%), la crevette pour 3 (4%) et la noisette pour 2 patients (3%). Concernant les allergènes non alimentaires, les principaux identifiés étaient les hyménoptères pour 11 patients (16%), les curares pour 7 patients (11%) (suxaméthonium, 9%, rocuronium, 2%) et les antibiotiques pour 4 patients (6%) (amoxicilline 4% ; céfuroxime 2%). Trois anaphylaxies alimentaires, survenues chez l'enfant, ont eu lieu lors de tests de provocation orale hospitaliers et ont entraîné un décès. Il existait un bronchospasme chez 27 patients (39%) et un angioœdème laryngé chez 13 patients (19%). Un cofacteur était identifié pour 35 (50%) patients. Parmi les 25 décès, 19 (76%) étaient liés à un aliment, 3 (12%) à une prise médicamenteuse et 3 (12%) à une piqûre d'hyménoptère. La réaction allergique survenait à l'hôpital pour 17 patients (24%), au domicile pour 35 personnes (50%), au restaurant et à l'école pour 4 personnes (6%). Les enfants avaient plus souvent un antécédent d'asthme (61% versus 16%, $p < 0,001$), moins d'antécédents cardio-vasculaires (30 % versus 4%) et de cofacteurs (27 % versus 64%, $p < 0,001$) que l'adulte. Les patients décédés étaient plus jeunes (25,6 versus 40,8 ans, $p = 0,01$) mais la réaction par bronchospasme ou angioedème laryngé n'était pas un facteur aggravant.

Conclusion : La survie des patients présentant une anaphylaxie grade IV reste supérieure au décès. Les anaphylaxies d'étiologie alimentaire et non alimentaire possèdent chacune leurs spécificité. L'anaphylaxie alimentaire touche une population plus jeune, avec des antécédents d'asthme et majoritairement un allergène qui était déjà connu. Alors que les anaphylaxies sévères non alimentaires touchent une population plus âgée, avec des antécédents type cardiovasculaire

beaucoup plus présents, la prise de traitement par bêtabloquant et IEC est aussi un cofacteur aggravant. Il est donc nécessaire dans chaque type d'anaphylaxie de caractériser les cofacteurs et facteurs de risque pour appréhender au mieux leurs impacts sur la gravité de la réaction allergique.

Mots clés : anaphylaxie, décès, aliments, adrénaline, mortalité

INTRODUCTION

L'anaphylaxie selon la nouvelle définition de la World Allergy Organization (WAO) de 2018 est une réaction d'hypersensibilité systémique grave qui apparaît le plus souvent rapidement et peut entraîner la mort. L'anaphylaxie sévère est caractérisée par une altération potentiellement mortelle de la respiration et/ou de la circulation, et peut survenir sans manifestations cutanées typiques ou même de choc circulatoire. Cette nouvelle définition vise à inclure des réactions plus légères et atypiques (1).

L'anaphylaxie est un problème de santé publique international, avec une prévalence plus faible en Europe (0,3%) (2) qu'aux Etats Unis (entre 1,6% et 5,3%) (3). En effet, aux Etats-Unis, il a été montré que 5% de la population a déjà souffert d'une anaphylaxie (4).

Cette anaphylaxie est responsable d'une augmentation des hospitalisations ces dernières années avec un taux multiplié par 7 au Royaume-Uni (5). En Australie, l'incidence des hospitalisations est plus élevée chez l'adulte que chez l'enfant : 2,3 pour 1000 admissions en service d'urgences adultes contre 1 pour 1000 admissions aux urgences pédiatriques (6).

Dans la population pédiatrique (âge < 18 ans), sur la période de 2006 à 2015, il a été montré aux Etats-Unis une augmentation du taux de passages aux urgences pour anaphylaxie, tandis que le taux d'hospitalisations dans cette population tend à diminuer (7).

Certains pays comme les Etats-Unis ou le Royaume-Uni ont un taux de décès relativement stable, ce qui n'est pas le cas de l'Australie où une augmentation de 6,2% est observée sur la période de 1997 à 2013 (8,9).

Les décès par anaphylaxie restent rares (0,5 à 1 cas/ million d'habitants/an) ces dernières 20 années en Angleterre (8,10), avec un taux estimé à moins de 0,1 cas par million de personnes par an pour l'étiologie alimentaire, contre 0,2 à 0,5 pour les cas médicamenteuses ou les piqûres d'hyménoptères selon des données américaines (11,12,13). En France, au plan national, après analyse des données obtenues à partir des certificats de décès (CépiDC) (Inserm) évocateurs d'anaphylaxie de 1979 à 2011 et du Réseau d'Allergo-Vigilance ® de 2002 à 2017, la cause iatrogénique représentait 63% des décès par anaphylaxie contre 14% pour les venins d'insectes et seulement 0,6% pour les aliments. Sur les 16 décès d'étiologie alimentaire, 6 étaient dus à l'arachide et 3 aux fruits à coque (14). Chez l'adulte, l'arachide et les fruits à coque sont responsables de 90% des anaphylaxies alimentaires létales aux Etats-Unis (15). Chez l'enfant, en

plus de l'arachide et des fruits à coque s'ajoutent les laits qu'ils soient de vache, de brebis ou de chèvre (16).

Une récente étude observationnelle espagnole analysait 46 études de différents pays du monde (notamment la France, les Etats-Unis, le Danemark...) confirmait cette tendance, avec des étiologies d'anaphylaxies fatales d'origine médicamenteuse ou secondaire aux piqûres d'hyménoptères plus fréquentes que les causes alimentaires (17).

Bien que le nombre de décès par anaphylaxie alimentaire soit faible, la majorité d'entre-eux sont évitables (18). Les décès sont le plus souvent secondaires dus à une détresse respiratoire (86%) en cas d'anaphylaxie alimentaire et à une atteinte cardiovasculaire en cas d'anaphylaxie médicamenteuse ou liée aux hyménoptères (19).

Ces décès, dont les chiffres sont probablement sous-estimés, concernent majoritairement l'enfant et le jeune adulte de sexe masculin pour les causes alimentaires (14). Même si certaines réactions allergiques auront une issue fatale malgré la prise en charge, les études montrent qu'une reconnaissance précoce des signes d'anaphylaxie, l'éviction de l'allergène et l'administration précoce d'adrénaline intra-musculaire (IM) à une posologie adaptée sont nécessaires pour une régression des symptômes et donc le succès du traitement (19). Les corticoïdes ne permettent pas de réduire la fréquence des réactions biphasiques ou la mortalité (20). Les données descriptives des patients décédés d'une anaphylaxie sont peu nombreuses et donc insuffisantes pour mettre en évidence des facteurs de risques de réactions allergiques sévères. Ce manque d'informations est souvent dû à une sous-déclaration des cas d'anaphylaxie très sévères.

Il nous semblait donc nécessaire d'identifier des facteurs de risques de gravité pour élaborer des prises en charge personnalisées et réduire ainsi la morbi-mortalité des patients.

Cette étude analyse des données déjà étudiées et les complète. Les données émanaient du Réseau d'Allergo-Vigilance® (RAV), elles décrivaient les caractéristiques de 18 patients décédés d'une anaphylaxie alimentaire et confirmaient l'importance de l'existence de facteurs de risque (asthme, allergie arachide-lait et les cofacteurs chez l'adulte) (16).

Notre objectif était d'analyser les cas d'anaphylaxie les plus sévères (létales et pré-létales) du RAV et d'identifier les particularités selon l'âge, l'allergène et les facteurs éventuels associés à la survie.

MATERIEL ET METHODE

Le Réseau d'Allergo-Vigilance® (RAV), est un réseau francophone regroupant 300 professionnels de santé principalement allergologues, pédiatres, internistes, mais aussi urgentistes, biologistes et chercheurs, qui colligent depuis 2002 les cas d'anaphylaxie (de grade \geq II selon Ring et Messmer), sur la base de déclarations volontaires, à l'aide d'un questionnaire standardisé rempli par voie électronique ou sur papier, et collabore avec le Network for Online Registration for Anaphylaxis (NORA), registre européen des cas d'anaphylaxie (21). Une équipe d'allergologues experts valide, analyse et commente les données recueillies. La classification de Ring et Messmer est utilisée depuis le début du recueil des données du RAV® en 2002, comme c'est le cas pour le NORA (Tableau 1).

Les cas d'anaphylaxie alimentaires sévères avec arrêt cardiocirculatoire (anaphylaxie de grade IV dans cette classification), survenus entre 2002 et 2020, ont été analysés dans cet article.

Sur le plan statistique, une analyse descriptive a été réalisée sur l'ensemble des données. Les comparaisons selon l'âge (enfants versus adultes), le pronostic (décès ou survie) et l'allergène (alimentaire ou non) ont été réalisées par les tests de Chi², Fisher et Student selon les effectifs et le type de variables. Ces statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R++ (qui s'appuie sur R 3.6.3) par l'unité de biostatistiques (Dr Diesnis, Unité de Recherche Clinique, Centre Hospitalier de Roubaix). Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme significative.

Le comité d'éthique et l'Unité de Recherche Clinique du Centre Hospitalier de Roubaix ont rendu un avis favorable à la réalisation de cette étude en dates du 7 et 22 avril 2022.

RESULTATS

1 / Description de la population

Parmi les 3510 cas d'anaphylaxie répertoriés par le RAV® entre 2002 et 2020, 2475 (71%) étaient d'origine alimentaire et 1035 (29%) étaient non alimentaires (Figure 2) répartis selon le modèle suivant : 789 cas (22,5%) concernant les médicaments et 246 cas (7%) les hyménoptères.

Les réactions de grade II touchaient 1652 cas (47%), celles de grade III 1049 (30 %) et enfin celles de grade IV 70 cas soit 2%. Les données non exploitables par un manque d'informations représentent 739 cas.

Parmi ces 70 patients, le sexe masculin représentait 40 cas (47%), et les adultes 44 cas (63%). L'âge moyen de la réaction était 35,4 ans (écart type : 25,3ans). La présence d'antécédents à type d'asthme (n=23 ; 33%), antécédents cardiovasculaire (n=14 ; 20%) étaient retrouvés chez certains patients avec un allergène connu chez 30 cas (43%). Il existait un bronchospasme chez 27 patients (39%) et un angioœdème laryngé chez 13 patients (19%). La présence de cofacteurs était retrouvée dans la moitié des cas (n=35 ; 50%), notamment : l'effort (n=11, 16%), la prise de bêtabloquants (n=10 ; 14 %), la prise d'IEC ou ARA II (n=7 ; 10%) ou la consommation d'alcool (n=6 ; 9%). Les principaux allergènes au niveau alimentaire étaient l'arachide (n=14 ; 20%), les produits laitiers (n=8 ; 11%), les crevettes (n=3 ; 4%), le blé et la noisette (n=2 chacun ; 3% chacun) alors qu'au niveau non alimentaire, il se détachait les piqûres d'insectes (n=11 ; 16 %), les curares (n=7 ; 10%) et les antibiotiques (n=4 ; 6%) type amoxicilline (n=3 ; 4%) et céfuroxime (n=1 ; 2%).

Les principaux lieux de réactions anaphylactiques de grade IV étaient le domicile (n=35 ; 50%), l'hôpital (n=17 ; 24%), le restaurant et l'école avec 4 cas chacun (6%), il n'était pas précisé le lieu de réaction pour 13 personnes (19%).

Parmi ces 70 patients, 25 (36%) sont décédés avec 19 cas (42%) pour les allergies d'origine alimentaire avec comme principaux allergènes : l'arachide (n=8 ; 32%) et les produits laitiers (n=3 ; 12%), 3 cas (27%) par piqûre d'hyménoptères et enfin 3 cas (18%) d'étiologie iatrogénique avec comme principal médicament un curare (suxaméthonium : n=1 ; 4%) et un antibiotique (amoxicilline : n=1 ; 4%).

La répartition selon le temps des 70 anaphylaxies de grade IV se manifestait selon la figure 1 (ci-après).

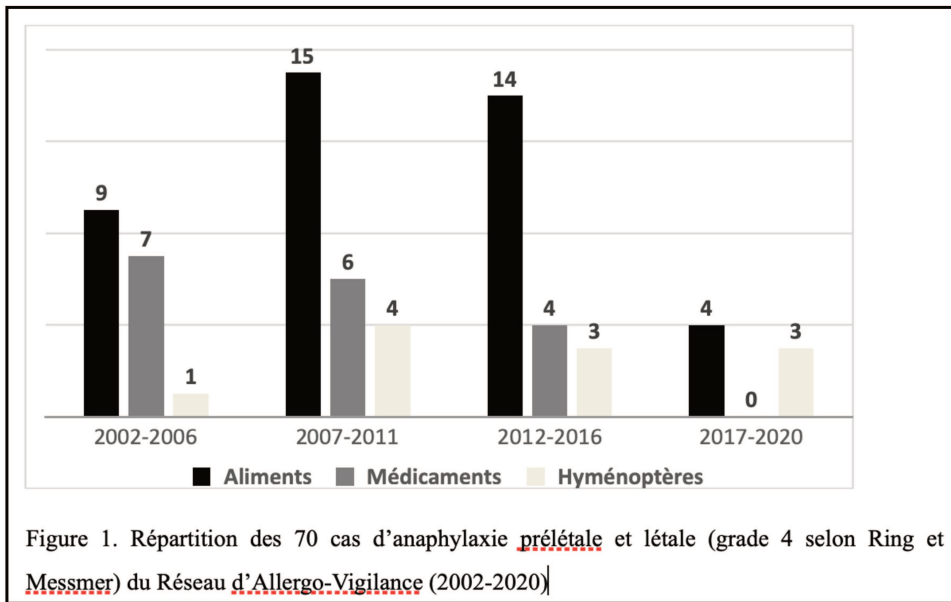
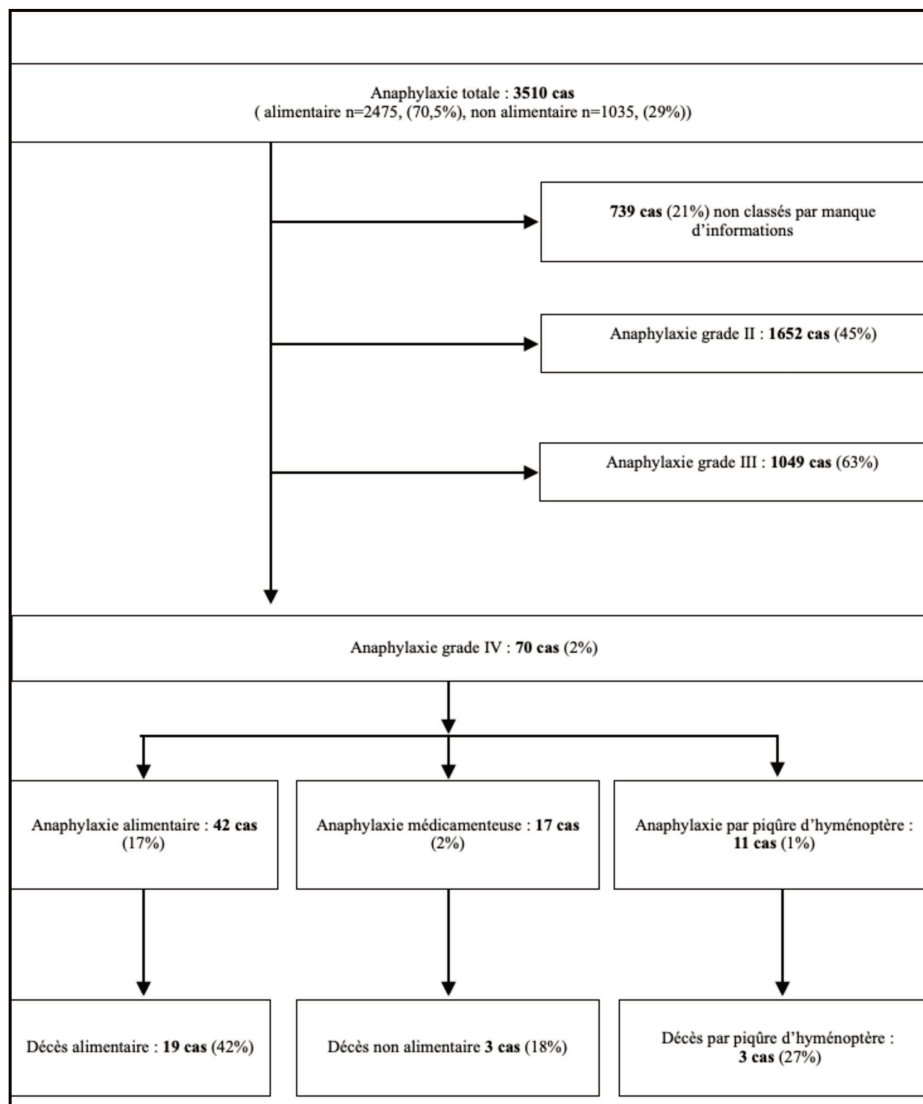


Figure 2 : Diagramme de flux:

Anaphylaxies du Réseau Allergo-Vigilance® de 2002 à 2020



2/ Comparaison des cas d'anaphylaxie de grade IV selon l'âge : comparaison adulte et enfant

(Tableau 2)

L'anaphylaxie de grade IV touche préférentiellement les adultes plutôt que les enfants (n=44 ; 63 % versus 37% chez les enfants n=26) ($p<0,001$). L'anaphylaxie alimentaire est plus fréquente chez l'enfant (n=25 ; 96%) que chez l'adulte (n=17 ; 39%) ($p<0,001$) avec comme principaux allergènes l'arachide (enfant : n=10 ; 39%, ; adulte : n=4 ; 9%), les produits laitiers (enfant : n=7 ; 27%, adulte : n=1 ; 2%,). L'anaphylaxie non alimentaire touche plus l'adulte (n=27 ; 61%) que l'enfant (n=1 ; 4%) ($p<0,001$) avec comme principaux allergènes les hyménoptères (n=11 ; 16%), les curares (n=7 ; 11% dont suxaméthonium 9%, rocuronium 2%) et les antibiotiques (n=4 ; 6% dont amoxiciline (4%), et céfuroxime (2%).

La présence de cofacteurs est plus fréquente chez l'adulte (n=28 ; 64% versus n=7 ; 27% chez l'enfant, $p=0,01$) avec une prédominance de la prise de bêtabloquants (n=10 ; 23%, $p=0,01$), de la prise des IEC ou ARA II (n=7 ; 16%, $p=0,04$).

Parmi nos 70 patients, 35 présentent des antécédents médicaux (50%). Ces antécédents étant significativement moins importants dans la population pédiatrique (n=8 (31%)) que dans celle de l'adulte (n=27 (61%) $p=0,01$). L'asthme est plus fréquemment retrouvé chez l'enfant (n=16 ; 61% versus adulte n=7 ; 16%, $p<0,001$) alors que les antécédents cardiovasculaires sont plus fréquents chez l'adulte (n=13 ; 30 % versus n=1 ; 4% cas chez l'enfant, $p=0,02$).

Une évolution fatale est retrouvée chez 25 personnes (36%) et touche autant l'adulte (n=12 ; 27%) que l'enfant (n=13 ; 50%) ($p=0,1$).

3/ Facteurs associés à la survie lors d'une anaphylaxie de grade IV (Tableau 3)

Parmi les 70 anaphylaxies de grade IV retrouvées dans la base de données du réseau, 25 (36%) ont abouti à un décès. Parmi les décès, 15 (60%) étaient des hommes et l'âge moyen des patients décédés était de 25,6 ans (écart type : 18,6 ans). Parmi les 70 cas, l'adulte est touché dans 44 cas (63%) et représente 48% des décès (12cas). Les principaux allergènes alimentaires tels que l'arachide (n=14 ; 20%) et les laits (n=8 ; 11%) ont provoqué respectivement 8 décès (32%) et 3 décès (12%). Les principaux allergènes non alimentaires sont responsables de 3 décès pour les hyménoptères (12%), 1 pour le suxaméthonium (4%), et 1 pour l'amoxicilline (4%).

Un bronchospasme est retrouvé chez 27 patients (39%) et n'était significativement pas plus important dans la population décédée (n=14 ; 56%) que la population ayant survécue (n=13 ; 29% ;

p=0,05) tout comme la manifestation par angioœdème laryngé (n=13 ; 19%) qui n'était pas significativement plus présente dans la population décédée (n=7 ; 16%) que la population ayant survécue (n=13 ; 29%) p=0,52.

Des cofacteurs étaient présents chez 35 patients (50%) mais n'était pas significativement plus important dans la population décédée (n=11 ; 44%) que dans la population ayant survécue (n=24 ; 53%) p=0,62. Bien que les données n'aient pas été significatives, les principaux cofacteurs étaient la présence d'un effort (n=11 ; 16%) et la consommation d'alcool (n= 6 ; 9%), le décès est survenu avec ces sous-groupes respectivement chez 4 (16%) et 3 (12%) personnes.

Les réactions ont essentiellement lieu au domicile (n=25 ; 36%), et à hôpital (n=17 ; 24%).

Lors de l'anaphylaxie, les patients décédés étaient plus jeunes que les patients ayant survécu (25.6 ans versus 40,8 ans en moyenne, p=0,01). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les patients décédés et ceux qui ont survécu en fonction des différents critères tels que les antécédents, le type d'allergène, les manifestations cliniques ou la présence de cofacteurs.

4/ Description des cas d'anaphylaxie de grade IV en comparant le facteur déclenchant (alimentaire et non alimentaire) (Tableau 4)

Sur 70 patients présentant une anaphylaxie de grade IV, 42 (60%) étaient d'origine alimentaire contre 28 (40%) d'origine non alimentaire. Le sexe masculin était retrouvé chez 57% des patients (n=24) et de façon similaire entre les allergènes alimentaires et non alimentaires.

L'anaphylaxie alimentaire touchait significativement plus les enfants (<18 ans) avec 25 cas (60%) (adulte n=1 ; 40%) et avait un âge moyen de 22,2 ans (ET : 19,4) p<0,001. Au niveau des antécédents, l'allergène responsable de l'anaphylaxie était connu chez 30 patients (43%). Un asthme était retrouvé chez 21 personnes (50%), et était significativement plus présent chez les patients avec une allergie alimentaire (n=21 ; 50%) que ceux avec une allergie non alimentaire (n=2 ; 7%) p<0,001, contrairement aux antécédents cardiovasculaires qui eux étaient plus présents de manière significative dans la population non alimentaire (n=10 ; 36%) p =0,02. Il n'était pas montré de différence d'antécédent type dermatite atopique (alimentaire : n=6 ; 14% versus non alimentaire 0 ; p=0,07) et rhinite allergique (alimentaire : n=3 ; 7% versus non alimentaire : n=0 ; p=0,27) dans les deux populations. L'allergène était connu majoritairement dans la population avec étiologie alimentaire (n=25 ; 60%) que celle avec d'étiologie non alimentaire (n=5 ; 18% ; p<0,001). Le bronchospasme concernait 27 patients (39%) mais n'était pas plus présent chez les patients avec des

allergènes d'étiologie alimentaire (n=19 ; 45%) que ceux avec un allergène non alimentaire (n=8 ; 29%, p=0,25) tout comme la manifestation par angioedème laryngé qui était présent chez 13 personnes (19%) (alimentaire 26% versus non alimentaire 7%, p=0,09). Des cofacteurs étaient présents chez 18 patients (43%), seul l'effort jouait un rôle dans les anaphylaxies alimentaires (24% versus 4%, p=0,04) alors que dans les anaphylaxies non alimentaire ils se détachaient la prise de bêtabloquants (32% versus 2%, p<0,001) et la prise d'IEC ou ARA II (21% versus 2%, p=0,01). Les lieux de réactions étaient le domicile pour 11 personnes (26%), et l'hôpital chez 3 personnes (7%). L'anaphylaxie a tué 36% de notre population, un allergène alimentaire était en cause chez 19 personnes (45%), dont 8 après exposition à l'arachide et 3 après exposition aux laits, alors que l'allergène non alimentaire était en cause chez 6 personnes (21%, p=0,07). Trois réactions dont un décès lié à l'arachide ont été observées chez l'enfant à l'hôpital pendant la réalisation d'un test de provocation orale (TPO).

5/ Comparaison des cas d'anaphylaxie grade IV selon les allergènes, l'âge et la survie ou non (Tableaux 2-3-4)

En comparant les données par âge, les enfants avaient plus souvent des antécédents d'asthme (61% versus 16%, p<0,001), de dermatite atopique (19% versus 2%, p=0,02), un allergène alimentaire par rapport aux autres allergènes non alimentaires (96% versus 39%, p<0,001). La manifestation clinique via un bronchospasme était plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte (58% versus 27% p=0,02). Les cofacteurs étaient moins fréquents chez l'enfant que chez l'adulte (27% versus 64%, p=0,01). Les seuls cofacteurs s'étant démarqués dans cette étude étaient la prise de bêtabloquants (23% chez l'adulte versus 0% chez l'enfant p=0,01) et la prise d' IEC/ARAI (16% chez adulte et 0% chez l'enfant p=0,04).

En comparant les données selon le pronostic, le décès par anaphylaxie touchait une population particulièrement jeune (âge moyen 25,6 ; ET : 18,6) alors que la survie concernait une population plus âgée avec un âge moyen de 40,8 ans (ET : 27) p=0,01.

Il n'existait pas de facteur pronostique associé à la survie chez nos patients concernant le sexe (p=0,08), la présence de cofacteurs quels qu'ils soient (p=0,62), les antécédents d'asthme (p=0,49) ou de maladie cardiovasculaire (p=0,35), ni la manifestation clinique via bronchospasme ou angioedème laryngé (Bronchospasme : p=0,05 ; Angioedème : p=0,52).

En comparant les patients selon le type d'allergène, les allergies alimentaires touchaient une population plus jeune (22,2 ans versus 55ans en moyenne chez les non alimentaires , $p<0,001$) avec plus souvent des antécédents d'asthme (50% versus 7%, $p<0,001$), une allergie connue pour l'allergène responsable de l'anaphylaxie (60 % versus 18%, $p<0,001$), un effort identifié comme cofacteur (24% versus 4% ; $p=0,04$), et moins souvent d'antécédents cardiovasculaires (10% versus 36%, $p=0,02$), de prise de bêtabloquant (2% versus 32% ; $p<0,001$) ou d'IEC/ARAII (2% versus 21% ; $p=0,01$).

6/ Erreurs et difficultés dans la prise en charge

Il a été observé un défaut de prise en charge chez 21% des patients. Sur les 42 patients avec une étiologie alimentaire, l'allergène était tout de même connu chez 26 personnes et les erreurs concernaient 9 patients. L'erreur étant la non mise en pratique des recommandations de la SFMU de 2016 notamment la non injection d'auto-injecteur d'adrénaline en pré-hospitalier, le non-envoi d'une équipe médicalisée lors de la suspicion d'anaphylaxie ($n=3$), le défaut de prescription de la trousse d'urgence avec de l'adrénaline chez un patient ayant fait un premier épisode d'anaphylaxie, l'interruption du suivi médical après un premier épisode, le déni de la gravité de l'anaphylaxie.

Parmi les 17 patients avec une réaction médicamenteuse, deux patients avaient déjà eu une réaction antérieure de type hypersensibilisation pour le même allergène sans exploration allergologique réalisée après l'épisode et un patient avait utilisé la molécule responsable de sa première réaction d'anaphylaxie en automédication au domicile.

Parmi les 11 patients avec une réaction allergique dû aux piqûres d'hyménoptères, deux patients avaient déjà eu une réaction antérieure mais n'avaient pas pris le soin de consulter.

Chez les 42 cas d'anaphylaxie alimentaire, seulement 15 personnes ont eu recours à une administration pré-hospitalière d'adrénaline intra musculaire via un auto-injecteur (patient lui-même : $n=9$, famille : $n=5$, école : $n=1$), alors que pour les cas d'anaphylaxie non alimentaire, l'administration d'adrénaline est observée chez aucun des patients avant l'arrivée des secours médicaux.

DISCUSSION

À travers les données du RAV, nous pouvons voir que le nombre d'anaphylaxies de grade IV reste peu important parmi l'ensemble des cas d'anaphylaxie mais ces données nous permettent de mieux décrire les patients les plus à risque, de préciser les caractéristiques liées à l'âge, à l'allergène responsable. Une précédente étude analysant les données du RAV, retrouvait que sur 1960 patients victimes d'anaphylaxie, le décès touchait 18 personnes (13 enfants et 4 adultes) et un antécédent d'asthme était retrouvé chez 61% des personnes (22).

Notre étude allant en ce sens, l'anaphylaxie alimentaire touche principalement le sujet jeune (adolescent et jeune adulte) avec des antécédents d'asthme et un allergène déjà connu, un cofacteur à type effort. De plus, nos données alertent sur la fréquence des cas d'anaphylaxie très sévère de patients qui vont néanmoins survivre, deux fois plus nombreux que les décès eux-mêmes. Il n'existe pas de données précises à ce sujet dans la littérature. La description de cas comme dans notre étude permet d'approcher l'évaluation de profils de gravité et de terrain à risque de réactions sévères.

Il n'existe pas beaucoup d'études s'intéressant aux cas d'anaphylaxie les plus sévères. Quelques études rapportent les décès par anaphylaxie, à l'âge adulte ou pédiatrique. Certaines données alertent pourtant sur la fréquence des anaphylaxies sévères (le plus souvent de grade III ou IV) qui motivent une admission en réanimation ou en soins intensifs, notamment en pédiatrie. Une étude aux Etats-Unis et au Canada décrivant la plus grande cohorte d'enfants (<18 ans) (n=1989) admis en réanimation et soins intensifs pour une anaphylaxie (131 hôpitaux), montrait que 12% ont nécessité une intubation et 5% avaient une hypotension artérielle (23). Une autre étude américaine datant de 2005 à 2014 avait montré sur une population de 38 695 patients, enfants et adultes, admis à l'hôpital pour anaphylaxie alimentaire, que l'admission en soins intensifs avait été nécessaire pour 5,3% des patients avec une intubation endotrachéale pour 1,5% d'entre eux; une anaphylaxie de grade IV avait concerné 0,43% des patients (24). En France, au niveau national, entre 2012 et 2017, 339 adultes ont nécessité une hospitalisation en réanimation (25). Les étiologies étaient : 300 (89%) cas dûs à un médicament ou un produit de contraste iodé, 23 cas soit 6,8% de cause alimentaire. Aucun décès dû à un aliment n'avait été retrouvé dans cette étude (26). Une étude observant la population pédiatrique sortie d'unité de soins intensif montrait que les principaux allergènes ayant conduit à l'hospitalisation dans un service de soins critique étaient les médicaments (45%) et les aliments (37%) (27). Le risque de récurrence d'admission en unité de soins intensif sur une

population pédiatrique de 2003 à 2013 est plus élevé devant un allergène alimentaire que devant un allergène non alimentaire (28).

Même si le nombre de décès par anaphylaxie alimentaire est faible, il est indispensable de s'intéresser à cette problématique car les décès sont le plus souvent évitables, l'allergène étant le plus souvent connu. En effet, une étude française analysait une population pédiatrique de 2003 à 2013 après sa sortie de soins intensifs pédiatrique, l'allergène alimentaire était la cause de 79% des réactions récurrentes bien qu'il soit connu dans 83% des cas (29). Une étude Danoise montrait que 14,8% des 3734 chocs anaphylactiques survenus entre 1995 et 2012 concernaient les aliments (30). Une étude prospective australienne par questionnaire, montrait que la survenue de nouvelles réactions anaphylactiques auprès d'une population de 432 patients avec un antécédent d'anaphylaxie concernait 1 patient sur 12 et que l'allergène alimentaire était retrouvé chez 61% des cas de récurrence d'anaphylaxie, une réaction aux hyménoptères dans 20% des cas, une réaction liée à un médicament dans 8% des cas (26). Sur le plan national, en France, une étude rétrospective reprenant le suivi de 88 enfants (<16 ans) hospitalisés dans les unités de soins continus du Nord-Pas-De-Calais, démontrait que l'incidence annuelle de récurrence était de 10% avec en moyenne un intervalle entre la première réaction et sa récurrence estimée à une année (31).

Les principaux allergènes alimentaires responsables d'une récurrence étaient : les cacahouètes (24%), les produits laitiers à base de lait de chèvre/vache/brebis (18%), les noisettes (12%) et les produits à base d'oeuf (9%) (32).

Notre étude confirme des données connues ou suspectées de la littérature, notamment lors d'une méta-analyse de 32 publications qui démontrait que le jeune adulte avec un antécédent d'asthme avait un risque plus important de réaction létale lors d'une anaphylaxie alimentaire (10). En effet, l'anaphylaxie alimentaire sévère, notamment les décès, touche principalement le sujet jeune (adolescent et adulte jeune) avec un âge moyen dans notre étude de 22 ans alors que les autres causes d'anaphylaxie sévère touchent une population plus âgée (âge moyen de 55 ans), notamment pour les hyménoptères et les médicaments. Cette population plus âgée a davantage de comorbidités à type d'antécédents cardiovasculaires et de traitements chroniques, comme les bêtabloquants ou les IEC. Les explications de cette particularité ne sont pas claires. Des mécanismes physiopathologiques propres à l'adolescence ou l'adulte jeune sont suspectés ainsi que de possibles comportements à risque chez l'adolescent qui l'exposerait à des réactions allergiques. En fait, les seuls comportements à risques identifiés dans notre étude sont, la non éviction de l'allergène lorsqu'il est déjà connu, le plus souvent par accident ou méconnaissance et non de façon volontaire

(oublie de lire des étiquettes de consommation surtout) et le non-respect du port de la trousse d'urgence en toute circonstance. Malheureusement, notre étude montre aussi qu'un bilan allergologique n'a pas été réalisé après certaines anaphylaxies sévères et que la réaction a été négligée ou le suivi allergologique interrompu.

Une harmonisation de la prise en charge a été réalisée par la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) en partenariat avec la Société Française d'Allergologie (SFA) et le Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP) via des recommandations de prise en charge et de préventions (33). Selon ces recommandations de 2016 et toutes les recommandations nationales et internationales émanant des allergologues, il est rappelé la nécessité d'un bilan allergologique après une première anaphylaxie, il est aussi rappelé la nécessité d'une injection d'adrénaline intra-musculaire (IM) en cas de réaction anaphylactique dès la reconnaissance des premiers signes, notamment en pré-hospitalier, et de l'envoi d'une équipe de SMUR. Malgré ces recommandations, seulement 15 patients de notre étude ont eu recours à l'injection d'adrénaline avant l'arrivée des secours médicaux. Bien que l'adrénaline soit le traitement de première intention des réactions anaphylactiques dans tous les consensus nationaux et internationaux, il persiste une sous-utilisation de l'adrénaline dans le traitement d'urgence de l'anaphylaxie. Une étude européenne rappelle cette sous utilisation et répertorie toutes situations d'anaphylaxie confondues, ainsi son utilisation varie de 20 à 67%, avec un taux de 47% en France (34). La bonne prise en charge de l'anaphylaxie passe aussi par la prévention, comme le recommande les bonnes pratiques, avec la prescription d'une trousse d'urgence est obligatoire après tout premier épisode. Une étude suédoise de 2013 montrait que sur 80 enfants réadmis aux urgences pédiatriques pour récurrence d'anaphylaxie alimentaire, seulement 71% avaient eu une prescription initiale de trousse de secours comportant l'auto-injecteur d'adrénaline (35). La prescription initiale d'auto-injecteur d'adrénaline est nécessaire, tout comme l'éducation des parents et de l'enfant. Une étude de Cianferoni et al. montrait que la moitié des familles d'un enfant avec un antécédent d'anaphylaxie et avec une prescription initiale d'auto-injecteur d'adrénaline, n'avaient plus à disposition d'auto-injecteur d'adrénaline quelques années après et estimaient en fait que ce n'était plus utile (36).

Trois cas d'anaphylaxie grade IV dont un décès sont survenus au cours d'un test de provocation orale en milieu hospitalier, tous chez l'enfant et pour l'arachide (16,37).

Un décès est donc décrit lors d'un TPO à l'arachide dans la littérature française et un autre décès dans une publication américaine de 2017 lors d'un TPO au lait de vache chez un enfant de 3 ans aux

Etats-Unis (38). Ces événements rappellent la nécessité de la réalisation de ces tests dans des conditions optimales, avec du personnel formé, une équipe de réanimation accessible, la standardisation de la réalisation des tests et de leur interprétation. Il est nécessaire d'expliquer une conduite à tenir claire au patient et aux parents, avec notamment la trousse d'urgence contenant un auto-injecteur d'adrénaline en fonction du poids pour prévenir une nouvelle survenue en cas de prise accidentelle de l'allergène. Une bonne éducation avec un matériel adéquat est primordial afin de prévenir la survenue d'une anaphylaxie sévère.

Plus d'un tiers des patients de notre étude avaient un antécédent d'asthme, cet asthme touchait principalement l'enfant (61%) avec l'allergène de type alimentaire (50%). Cependant, l'asthme reste une comorbidité fréquente chez les patients avec une allergie alimentaire, et finalement le lien entre la sévérité de la réaction allergique et un antécédent d'asthme n'est pas démontré selon une méta-analyse (39). Il est nécessaire d'être plus précis dans la caractérisation de l'asthme : notion de contrôle, d'exacerbation concomitante de l'anaphylaxie, notion de pression thérapeutique pour contrôler l'asthme, d'antécédent d'asthme aigu grave...

L'impact d'autres comorbidités atopiques (rhinite allergique, dermatite atopique) ou même des saisons doivent aussi être évaluées comme facteurs de gravité possibles dans l'anaphylaxie. Au phénotype clinique du patient et de son allergie, il faut aussi ajouter l'intérêt possible d'évaluer son endotype caractérisé par son profil biologique et des biomarqueurs.

La présence de cofacteurs a été identifiée dans 50 % des cas de notre étude, principalement chez l'adulte (64% versus 27% chez l'enfant), avec comme principal cofacteur la prise de traitement comme les IEC ou les bêtabloquants. Des études récentes tendent à trouver un lien entre la prise de médicaments et l'impact sur la sévérité de la réaction anaphylactique (39). La réalisation d'études complémentaires à plus larges échelles sur les cofacteurs et leur impact sur la sévérité des réactions d'anaphylaxie est nécessaire.

Notre étude concerne seulement les grades IV, donc les plus sévères, il serait donc judicieux de comparer les grade III et les grades IV pour avoir des informations plus pertinentes. Lors de notre étude nous n'avons pas étudié tous les aspects possibles (retard injection d'adrénaline, précision sur l'asthme, intensité des cofacteurs, type d'allergène, quantité consommé...), il serait donc nécessaire de quantifier ces aspects afin d'avoir des données plus précises.

Devant autant de facteurs inconnus, il est difficile de prédire le risque d'anaphylaxie sévère. La bonne pratique passera donc par la prévention. La prévention passe donc en premier lieu par

l'éviction de l'allergène, le port de la trousse avec auto-injecteur, le respect des consignes, l'organisation d'une filière de soins depuis les urgences, le suivi allergologique à court et long terme, la première consultation détectant l'allergène en cause étant primordial afin de pouvoir l'éviter et le prévenir.

LIMITES

Les principales limites de notre étude sont dues au recueil de données de manière rétrospective, avec parfois des données manquantes au niveau des déclarations, malgré une fiche standardisée, qui peuvent conduire à une analyse erronée devant un manque d'information ou un défaut d'interprétation. Les valeurs du dosage de la tryptase sérique n'ont pas été analysées car ces données étaient trop souvent manquantes malgré des recommandations qui insistent sur cette nécessité. De plus, il n'est pas précisé la durée du no-flow et du low-flow des arrêts cardiaques, le retard et le nombre d'injections d'adrénaline, la quantité d'allergène consommé, l'intensité des cofacteurs, les délais de prise en charge thérapeutique et de nombreux autres facteurs protecteurs ou facteurs de risques .

Le signalement des cas de manière volontaire par des spécialistes adhérents au RAV nous expose à un biais de sélection, tout comme la méconnaissance du corps médical du réseau francophone d'Allergo-Vigilance®. Tous les cas d'anaphylaxie n'ont pas été déclarés au RAV mais il s'agit néanmoins du seul recueil de données disponible en France à ce jour en l'absence de registre national. De plus, les missions du RAV tendent à privilégier les déclarations pour les allergènes alimentaires avec une probable sous-estimation des anaphylaxies liées aux autres allergènes.

La nouvelle définition de l'anaphylaxie au niveau international dans le cadre de la Classification Internationale des Maladies (CIM)-11 permettra assurément une analyse de données épidémiologique de façon plus précise, avec aussi des données géographiques comparées permettant possiblement d'identifier de nouveaux cofacteurs et les facteurs à la fois protecteurs ou péjoratifs.

CONCLUSION

La survie des patients présentant une anaphylaxie grade IV reste supérieure au décès. La manifestation par bronchospasme ou angioedème laryngé n'avait pas de valeur pronostique dans l'étude. Les anaphylaxies d'étiologie alimentaire et non alimentaire possèdent chacune leurs spécificités, l'alimentaire touche une population plus jeune avec des antécédents d'asthme et un allergène majoritairement déjà connus, alors que les anaphylaxies sévères non alimentaires touchent une population plus âgée avec des antécédents de type cardiovasculaires beaucoup plus présents, la prise de traitement par bêtabloquant et IEC est aussi un cofacteur aggravant. Il est donc nécessaire dans chaque type d'anaphylaxie de caractériser les cofacteurs et les facteurs de risque pour appréhender au mieux leurs impacts sur la gravité de la réaction allergique.

Pour réduire le risque d'anaphylaxie, un investissement à différents niveaux est donc nécessaire : individuel pour le patient (éducation thérapeutique, trousse avec adrénaline) et le médecin (réalisation du bilan allergologique avec un suivi dès le premier épisode, éducation thérapeutique avec prescription d'auto-injecteur d'adrénaline), un investissement de l'entourage, des collectivités locales (éducation à l'administration d'adrénaline), ainsi que sur le plan national (projet d'accueil individualisé personnalisé) et international (diffusion et application des recommandations) qui pourraient avoir des répercussions sur le plan individuel.

La bonne connaissance de l'algorithme de prise en charge des réactions anaphylactiques de 2016, devrait permettre une diminution d'erreur et de retard de prise en charge pour pouvoir diminuer la mortalité.

Rendre la déclaration des réactions anaphylactiques obligatoire via un formulaire standardisé permettrait d'approfondir les études en améliorant nos connaissances sur les comorbidités et cofacteurs impactant la gravité des réactions, ceci permettrait de diminuer l'incidence des récurrences en connaissant mieux la pathologie.

Remerciements : Je remercie l'ensemble des déclarants du Réseau d'Allergo-Vigilance® qui ont permis ce travail et l'anaphylaxie des données collectées depuis 2002.

ANNEXES

Tableau 1 : Classification de Ring et Messmer

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

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques des 70 patients avec une anaphylaxie de grade 4 (Ring et Messmer) dans le Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002-2020) et comparaison selon l'âge enfant/adulte.

	Total Anaphylaxie de grade 4 N (%)	Enfant (< 18 ans) N (%)	Adultes (≥ 18 ans) N (%)	p	
n (%)	70	26 (37)	44 (63)		
Sexe masculin, n (%)	40 (57)	17 (65)	23 (52)	0,41	
Age moyen (ET)	35,4 (25,3)	9,2 (5)	50,8 (18,7)	<0,001	
<u>Etiologie de l'allergie</u>					
Alimentaire n, (%)	42 (60)	25 (96)	17 (39)	< 0,001	
Arachide, n (%)	14 (20)	10 (39)	4 (9)		
Laits, n (%)	8 (11)	7 (27)	1 (2)		
Crevette, n (%)	3 (4)	1 (4)	2 (4)		
Noix de cajou, n (%)	1 (1)	1 (4)	0		
Blé, n (%)	2 (3)	0	2 (5)		
Noisette, n (%)	2 (3)	1 (4)	1 (2)		
Autres alimentaire, n (%)	8 (11)	3 (12) Escargot, soja, oeuf (n=1, chacun)	5 (11) Avocat, carmin cochenille, noix de macadamia, noix de Grenoble, Saccharo myces cerevisiae (n=1, chacun)		
Non identifié alimentaire, n (%)	4 (6)	2 (8)	2 (5)		NR
Non alimentaire, n (%)	28 (40)	1 (4)	27 (61)		< 0,001
Hyménoptère (abeille, guêpe), n (%)	11 (16)	0	11 (25)	< 0,001	
Suxaméthonium, n (%)	6 (9)	0	6 (14)	NR	
Amoxicilline, n (%)	3 (4)	0	3 (7)	NR	
Rocuronium, Céfuroxime, Cétuximab, Hydroxycobalamine, Périndopril, Sulfate de barium, n (%)	1 (2) Chacun	0	1 (2) Chacun	NR	

Latex, n (%)	1 (1)	0	1 (2)	NR
Povidone, n (%)	1 (1)	1	0	NR
Allergie connue, n (%)	30 (43)	13(50)	17 (39)	0,5
Signes cliniques				
Bronchospasme, n (%)	27 (39)	15 (58)	12 (27)	0,02
Angioœdème laryngé, n (%)	13 (19)	5 (19)	8 (18)	1
Cofacteurs, n (%)	35 (50)	7 (27)	28 (64)	0,01
Effort, n (%)	11 (16)	3 (12)	8 (18)	0,52
Alcool, n (%)	6 (9)	1 (4)	5 (11)	0,4
Statines, n (%)	2 (3)	0	2 (4)	0,53
Bétabloquants, n (%)	10 (14)	0	10 (23)	0,01
Antiinflammatoires non stéroïdiens, n (%)	4 (6)	0	4 (9)	0,29
IPP, n (%)	1 (1)	0	1 (2)	1
IEC ou ARA II, n (%)	7 (10)	0	7 (16)	0,04
ATCD médicaux	35 (50)	8 (31)	27 (61)	0,01
Cardiovasculaires, n (%)	14 (20)	1 (4)	13 (30)	0,02
Asthme, n (%)	23 (33)	16 (61)	7 (16)	< 0,001
Rhinite allergique, n (%)	3 (4)	1 (4)	2 (5)	1
Dermatite atopique, n (%)	6 (9)	5 (19)	1 (2)	0,02
Lieu de la réaction				
Hôpital , n (%)	17 (24)	4 (15)	13 (30)	0,39
Domicile, n (%)	35 (50)	9 (35)	16 (36)	
Loisir, n (%)	7 (10)	2 (8)	5 (11)	
Restaurant, n (%)	4 (6)	3 (11)	1 (2)	
Ecole, n (%)	4 (6)	4 (15)	0	
Non précisé, n (%)	13 (19)	6 (23)	7 (16)	
Décès, n (%)	25 (36)	13 (50)	12 (27)	0,1

n : nombre de cas; IPP : inhibiteurs de la pompe à proton ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA II : Anti récepteur angiotensine II ; NR : Non renseigné

Tableau 3 : Caractéristiques des 70 patients avec une anaphylaxie de grade 4 (Ring et Messmer) dans le Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002-2020) et comparaison selon la survie ou non.

	Total Anaphylaxie de grade 4	Décès par anaphy laxie	Arrêt cardio- circulatoire sans décès	p
n (%)	70	25 (36)	45 (64)	
Sexe masculin, n (%)	40 (47)	15 (60)	25 (56)	0,8
Age moyen (ET)	35,4 (25,3)	25,6 (18,6)	40,82 (27)	0,01
Adulte (%)	44 (63)	12 (48)	32 (71)	0,1
Antécédents				
Dermatite atopique, n (%)	6 (9)	2 (8)	4 (9)	1
Rhinite allergique, n (%)	3 (4)	0	3 (7)	0,55
Asthme, n (%)	23 (33)	10 (40)	13 (29)	0,49
Antécédents cardiovasculaire, n (%)	14 (20)	3 (12)	11 (24)	0,35
Allergène connu, n (%)	30 (43)	12 (48)	18 (40)	0,69
Principaux allergènes				
Alimentaire, n (%)	42 (60)	19 (76)	23 (51)	NR
Arachide, n (%)	14 (20)	8 (32)	6 (13)	NR
Laits, n (%)	8 (11)	3 (12)	5 (11)	NR
Crevette, n (%)	3 (4)	0	3 (7)	NR
Noisette, n (%)	2 (3)	1 (4)	1 (2)	NR
Blé, n (%)	2 (3)	0	2 (4)	NR
Autres, n (%)	9 (13)	4 (16) Soja, Noix Grenoble, escargot, noix de cajou (n=1, chacun)	5 (11) Oeuf, avocat, noixde Macadamia, Saccharomyce s cerevisiae, Carmin cochenille (n=1, chacun)	NR
Non identifié, n (%)	4 (6)	3 (12)	1 (2)	NR
Non alimentaire, n (%)	28 (40)	6 (24)	22 (49)	NR
Hyménoptère, n (%)	11 (16)	3 (12)	8 (18)	NR
Suxaméthonium, n (%)	6 (9)	1 (4)	5 (11)	
Amoxicilline, n (%)	3 (4)	1 (4)	2 (4)	

Cefuroxime, Rocuronium , Cetuximab, Latex, Périndopril, Sulfate de baryum, carboxymethylcellulose, n, (%)	1 (1)	0	1 (2)	
Hydroxycobalamine, n (%)	1 (1)	1 (4)	0	
Description de l'anaphylaxie				
Bronchospasme, n (%)	27 (39)	14 (56)	13 (29)	0,05
Angioœdème laryngé, n (%)	13 (19)	7 (16)	6 (24)	0,52
Cofacteurs, n (%)	35 (50)	11 (44)	24 (53)	0,62
Effort, n (%)	11 (16)	4 (16)	7 (16)	0,73
Alcool, n (%)	6 (9)	3 (12)	3 (7)	0,66
Bêtabloquants, n (%)	10 (14)	1 (4)	9 (20)	0,08
Antiinflammatoires non stéroïdiens, n (%)	4 (6)	0	4 (9)	0,29
Statines, n (%)	2 (3)	0	2 (4)	0,53
IPP, n (%)	1 (1)	0	1 (2)	1
IEC - ARA II, n (%)	7 (10)	1 (4)	6 (13)	0,41
Lieu de la réaction				
Domicile, n (%)	25 (36)	6 (24)	19 (42)	NR
Hôpital, n (%)	17 (24)	3 (12)	14 (31)	
Ecole, n (%)	4 (6)	4 (16)	0	
Restaurant, n (%)	4 (6)	2 (8)	2 (4)	
Loisirs, n (%)	7 (10)	4 (16)	3 (7)	

n : nombre de cas ; IPP : inhibiteurs de la pompe à proton ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA II : Anti récepteur angiotensine II ; NR : Non renseigné ;

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques des 70 patients avec une anaphylaxie de grade 4 (Ring et Messmer) dans le Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002-2020) et comparaison selon la cause alimentaire et autres étiologies.

	Total Anaphylaxie de grade 4	Alimentaire	Non alimentaire	p
n (%)	70	42 (60)	28 (40)	
Sexe masculin, n (%)	40 (57)	24 (57)	16 (57)	1
Age moyen (ET)	35,4 (25,3)	22,2 (19,4)	55 (19,5)	<0,001
Enfant (âge<18ans)	26 (37)	25 (60)	1 (4)	
Antécédents				
Dermatite atopique, n (%)	6 (9)	6 (14)	0	0,07
Rhinite allergique, n (%)	3 (4)	3 (7)	0	0,27
Asthme, n (%)	23 (33)	21 (50)	2 (7)	< 0,001
Cardiovasculaires, n (%)	14 (20)	4 (10)	10 (36)	0,02
Allergène connu (%)	30 (43)	25 (60)	5 (18)	< 0,001
Signes cliniques				
Bronchospasme, n (%)	27 (39)	19 (45)	8 (29)	0,25
Angioœdème laryngé, n (%)	13 (19)	11 (26)	2 (7)	0,09
Cofacteurs n, (%)	35 (50)	18 (43)	17 (61)	0,22
Effort, n (%)	11 (16)	10 (24)	1 (4)	0,04
Bêtabloquants, n (%)	10 (14)	1 (2)	9 (32)	< 0,001
IEC ou ARA II, n (%)	7 (10)	1 (2)	6 (21)	0,01
Alcool, n (%)	6 (9)	6 (14)	0	0,07
Statines, n (%)	2 (3)	1 (3)	1 (4)	1
AINS, n (%)	4 (6)	3 (7)	1 (4)	0,65
IPP n, (%)	1 (1)	0	1 (4)	0,4
Allergène				
Arachide, n (%)	14 (20)	14 (33)	0	NR
Lait, n (%)	8 (11)	8 (19)	0	
Crevette, n (%)	3 (4)	3 (7)	0	
Noisette, n (%)	2 (3)	2 (5)	0	

Noix de cajou, n (%)	1 (1)	1 (2)	0	NR
Blé, n (%)	2 (3)	2 (5)	0	
Autres aliments, n (%)	8 (11)	8 (19)	0	
Allergène alimentaire non identifié, n (%)	4 (6)	4 (9)	0	
Hyménoptère, n (%)	11 (16)	0	11 (39)	
Curares, n (%)	7 (10)	0	7 (25)	
Antibiotiques, n (%)	4 (6)	0	4 (14)	
Hydroxocobalamine, Carboxymethylcellulose, Cetuximab, Latex, Périndopril, Sulfate de baryum, n, (%)	1 (1) (n=1, chacun)	0	1 (4) (n=1, chacun)	
Lieu de la réaction				
Domicile, n (%)	25 (36)	11 (26)	14 (50)	NR
Hôpital, n (%)	17 (24)	3 (7)	14 (50)	
Autres, n (%)	15 (21)	15 (36)	0	
Non renseigné, n (%)	13 (19)	13 (30)	0	
Décès, n (%)	25 (36)	19 (45)	6 (21)	0,07

n : nombre de cas ; IPP : inhibiteurs de la pompe à proton ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA II : Anti récepteur angiotensine II ; NR : Non renseigné ;

BIBLIOGRAPHIE

1. Tanno LK, Pouessel G, Beaudoin E, Demoly P. Definition of anaphylaxis; *Revue Française d'Allergologie*, 2021;8S6-8S11
2. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaey B I, Hickstein L, Muraro A, Roberts G, Worms M, Bilo M B, Cardona V, Dubois A E J, Dunn Galvin A, Eigenmann P, Fernandez-Rivas M, HalkenS, LackG, Niggemann B, Santos A F, Vlieg-Boerstra, Zolkipli Z. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review, *Allergy*, 2013;1353-61
3. Neugut A, Ghatak A, Miller M. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology, *Arch Intern Med*, 2001;15-21
4. Wood R A, Camargo C A, Lieberman P, Sampson H A, Schwartz L B, Zitt M, Collins C, Tringale M, Wilkinson M, Boyle J, Simons F E R. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;461-467.
5. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis- related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:956–963
6. Braganza SC, Acworth JP, McKinnon DRL, Peake JE, Brown AFT. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006;91:159–163.
7. Robinson LB, Arroyo AC, Faridi M, Rudders S, Camargo C, *J Allergy Clin Immunol*, 2021 Trends in US Emergency Department Visits for Anaphylaxis Among Infants and Toddlers : 2006-2015, *J Allergy Clin Immunol*. 2021;1931-1938
8. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;956-963
9. Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, Liew WK, Campbell DE, Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013, *Clin Exp Allergy*, 2016;1099-1110
10. Pouessel G, Turner PJ, Worm M, Cardona V, Deschildre A, Beauduoin E, Renaudin JM, Demolu P, Tanno LK, Food-induced fatal anaphylaxis: From epidemiological data to general prevention strategies, *Clin Exp Allergy*. 2018;1584-1593
11. Turner PJ, Campbell D, Motosue M, Campbell RL, Trends in Anaphylaxis Epidemiology and Clinical Implications, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;1169-1176.

12. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Mugica Garcia MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2015;1027-1039.
13. Jerschow E, Lin R Y, Scaperotti M M, McGinn A P, Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations, *J Allergy Clin Immunol*, 2014;1318-1328
14. Pouessel G, Renaudin J-M, Deschildre A. Fatal food-induced anaphylaxis: Analysis of French data, *Revue Française d'allergologie*, 2017;10.1016
- 15 Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;1016–1018
16. Pouessel G, Divaret-Chauveau A, Dumond P, Bradatan E, Liabeuf V, Beaumont P, Tscheiller S, Diesnis R, Renaudin J-M, Sabouraud-Lecler D. Letal and preletal food-induced anaphylaxis: the Allergy-Vigilance® network data (2002-2020), *Revue française d'allergologie*, 2021;115-120
17. Perez-Codesido S, Rosado-Ingelmo A, Privitera-Torres M, Perez Fernandez E, Nieto-Nieto A, Gonzalez-Moreno A, Grifol-Clar E, Alberti-Masgrau N, Tejedor-Alonso MA, Incidence of Fatal Anaphylaxis: A Systematic Review of Observational Studies, *J investig Allergo*, 2022;245-260
18. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Hodes M, Turner P J, Gore C, Habibi P, Warner J O, Boyle R J, Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*, 2013;1333-1341
19. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;1144–1150.
20. Grunau BE, Wiens MO, Rowe BH, McKay R, Li J, Won YI T, Sterstrom R, Schellenberg R, Gradstein E, Scheurmeyer F. Emergency Department Corticosteroid Use for Allergy or Anaphylaxis Is Not Associated With Decreased Relapses, *Ann Emerg Med*, 2015;381-9
21. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014;69:1397-404.
22. Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK, Drouet M, Deschildre A, Labreuche J, Renaudin JM. Food-related anaphylaxis fatalities: Analysis of the Allergy Vigilance Network® database. *Allergy*. 2019;1193-1196

23. Ramsey NB, Guffey D, Anagnostou K, Coleman NE, Davis CM, J Allergy Clin Immunol Pract 2019Epidemiology of Anaphylaxis in Critically Ill Children in the United States and Canada, J Allergy Clin Immunol Pract, 2019;2241-2249
24. Motosue MS, Bellolio FM, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL Risk factors for severe anaphylaxis in the United States . Ann Allergy Asthma Immunol, 2017;356-361.e2
25. Guerci P, Tacquard C, Chenard L, Millard D, Soufir L, Malinovsky J-M, Garot M, Llalot J-M, Besch G, Louis G, Thion L-A, Charpentier C, Kimmoun A, Danguy Des Desserts M, Carreira S, Plantefeve G, Novy E, Abraham P, Mertes P-M. Epidemiology and outcome of patients admitted to intensive care after anaphylaxis in France: a retrospective multicentre study. Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR) Research Network. 2020;1025-1033.
26. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. Clin Exp Allergy. 2003;1033-40.
27. Pouessel G, Chagnon F, Trochu C, Labreuche J, Lejeune S, Recher M, Deschildre A, Leteurtre S; French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies (GFRUP). Anaphylaxis admissions to pediatric intensive care units in France. Allergy, 2018;1902-1905.
28. Pouessel G, Cerbelle V, Lejeune S, Leteurtre S, Ramdane N, Deschildre A, the French Group for Pediatric Intensive Care Emmergencie. Anaphylaxis admissions in pediatric intensive care units: Follow-up and risk of recurrence, Pediatric Allergy ans Immunology, 2018.
29. Pouessel G, Chagnon F, Trochu C, Labreuche J, Lejeune S, Recher M, Deschildre A, Leteurtre S; French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies (GFRUP).Anaphylaxis admissions to pediatric intensive care units in France. Allergy. 2018;1902-1905.
30. Jeppesen AN, Christiansen CF, Froslev T, Sorensen HT. Hospitalization rates and prognosis of patients with anaphylactic shock in Denmark from 1995 through 2012. 2012. J Allergy Clin Immunol. 2016;1143-1147
31. Pouessel G, Balerdi M, Lejeune S, Deken V, Dubos F, Antoine M, Deschildre A; Pediatric Emergency Medicine Group. Recurrent food anaphylaxis and risk factors in children. Pediatr Allergy Immunol. 2021;779-782.
32. Pouessel G, Balerdi M, Lejeune S, Deken V, Dubos F, Antoine M, Deschildre A; Pediatric Emergency Medicine Group. Recurrent food anaphylaxis and risk factors in children. Pediatr Allergy Immunol. 2021;779-782.

33. Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, Renolleau S, Pouessel G, Beaudouin E, Lejort H, Meininger C. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A), *Ann. Fr. Med. Urgence*, 2016;342-364
34. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, Ruëff F, Nemat K, Maris I, Roumpedaki E, Scherer K, Ott H, Reese T, Mustakov T, Lang R, Fernandez-Rivas M, Kowalski ML, Bilò MB, Hourihane JO, Papadopoulos NG, Beyer K, Muraro A, Worm M. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*, in press, 2016.
35. Vetander M, Ly DH, Hakansson N, Lilja G, Nilsson C, Ostblom E, Wickman M, Bergtröm A. Recurrent reactions to food among children at pediatric emergency departments: epidemiology of allergic disease. *Clin Exp Allergy*, 2014;113-20.
36. Cianferoni A, Novembre E, Pucci N, Lombardi E, Bernardini R, Vierucci A. Anaphylaxis: a 7-year follow-up survey of 46 children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:464-8.
37. Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK, Drouet M, Deschildre A, Labreuche J, Renaudin JM; Allergy Vigilance Network®. Food-related anaphylaxis fatalities: Analysis of the Allergy Vigilance Network® database. *Allergy*. 2019;1193-1196
38. Cox AL, Nowak-Wegrzyn A. Innovation in Food Challenge Tests for Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2018;18(12):74
39. Turner PJ, Arasi S, Ballmer-Weber B, Conrado AB, Deschilde A, Gerdtts J, Halken S, Muraro A, Patel N, Van Ree R, denial D, Worm M, Zuberbier T, Roberts G. Risk factors for severe reactions in food allergy: Rapid evidence review with meta-analysis. *Allergy*, 2022;2634-2652

AUTEUR(E) : Nom : ALONZO

Prénom : Sabrina

Date de soutenance : 16 septembre 2022

Titre de la thèse : Anaphylaxie létale et prélétales : les données du Réseau d'Allergo-Vigilance (2002-2020)

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Allergologie

DES + FST/option : Médecine d'urgence + FST urgences pédiatrique

Mots-clés : Anaphylaxie IV

Résumé : Objectif : Analyser les cas d'anaphylaxie grade IV pour identifier les caractéristiques des patients et mettre en évidence des particularités selon l'âge, l'allergène en cause pour rechercher d'éventuels facteurs associés à la survie des patients. **Méthodes** : Les cas d'anaphylaxie de grade IV déclarés par le réseau d'Allergo-Vigilance® de 2002 à 2020 ont été analysés de manière rétrospective et descriptive, puis les données concernant l'âge, les allergènes en cause et la survie ont été comparées. **Résultats** : Parmi les 3510 cas d'anaphylaxies du réseau, 2475 (71%) étaient d'origine alimentaire et 1035 (29%) d'origine non alimentaire. 70 patients [âge moyen: 35,4 ans (ET : 25,3) ; âge < 18 ans : n=26 (37%)] ont présenté une anaphylaxie de grade IV soit 2% et 25 sont décédés. Concernant les antécédents, 23 patients étaient asthmatiques, 30 patients avaient un allergène connu, 14 avaient des antécédents cardiovasculaires, et 6 une dermatite atopique. Les principaux allergènes alimentaires étaient l'arachide pour 10 patients, les laits pour 8, la crevette pour 3, et la noisette pour 2 patients. Concernant les allergènes non alimentaires, les principaux identifiés étaient les hyménoptères pour 11 patients, les curares pour 7 patients, et les antibiotiques pour 4 patients. Un cofacteur était identifié pour 35 patients. Parmi les 25 décès, 19 étaient liés à un aliment, 3 à une prise médicamenteuse et 3 à une piqûre d'hyménoptère. Les enfants avaient plus souvent un antécédent d'asthme (61% versus 16%, $p < 0,001$), moins d'antécédents cardiovasculaires (30 % versus 4%) et de cofacteurs (27 % versus 64%, $p < 0,001$) que l'adulte. Les patients décédés étaient plus jeunes (25,6 versus 40,8 ans, $p = 0,01$), la manifestation par bronchospasme ou angioedème laryngé n'étaient pas un facteur aggravant. **Conclusion** : La survie des patients présentant une anaphylaxie grade IV reste supérieure au décès. Les anaphylaxies d'étiologie alimentaire et non alimentaire possèdent chacune leurs spécificité. L'alimentaire touche une population plus jeune avec des antécédents d'asthme, l'allergène étant majoritairement déjà connu alors que les anaphylaxies sévères non alimentaire touchent une population plus âgé. Il est donc nécessaire dans chaque type d'anaphylaxie de caractériser les cofacteurs et facteurs de risque pour appréhender au mieux leurs impact sur la gravité de la réaction allergique.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Eric WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Monsieur le Docteur Ayoub MITHA

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guillaume POUESSEL

