

Anaphylaxie sévère : prise en charge concertée entre médecins de l'urgence et allergologues

*D.A. MONERET-VAUTRIN, J.M. RENAUDIN, N. PETIT,
P.M. MERTES, A. BELLOU*

1. Résumé

L'anaphylaxie sévère touche 1 personne sur 10 000 et son augmentation croissante de prévalence est observée depuis l'année 2000 dans tous les pays. Le risque de léthalité est de 1,5 %. La fréquence relative des allergènes causaux est variable selon les publications. Les anaphylaxies alimentaire, médicamenteuse, ou par piqûres d'hyménoptères sont les trois premiers pourvoyeurs dans les situations courantes, hors milieu anesthésique. La difficulté du diagnostic étiologique au moment de l'urgence, la constatation du nombre élevé de récurrences, indiquent la nécessité d'une amélioration de la prise en charge, pour laquelle n'existe actuellement aucune concertation entre les services d'urgence et les allergologues. Le recours à l'allergologue au sortir des services d'urgence est indispensable et devrait être conseillé systématiquement. Les missions de l'allergologue sont multiples : identifier l'allergène causal, rechercher les risques d'allergie croisée, préciser les facteurs de risque de sévérité liés aux pathologies co-existantes, détecter par la biologie d'autres facteurs de risque, proposer des conduites alternatives en cas d'allergies croisées, prévenir le risque d'un récurrence par la mise en œuvre de régimes d'éviction et par l'éducation du patient, prescrire une trousse d'urgence et en expliquer l'utilisation avec éducation à l'injection, munir le patient d'un compte-rendu ou/et d'une carte d'allergie. La création du réseau d'Allergovigilance assure un registre des cas d'anaphylaxie sévère et devrait au delà offrir une base de connaissances épidémiologiques et de concertation avec les services d'urgence par la déclaration conjointe des

Correspondance : Service de médecine Interne, Immunologie Clinique et Allergologie, Département d'Anesthésie-réanimation, CHU Nancy Université de Nancy.

anaphylaxies traitées dans ces services. La nécessité d'une coordination des activités des services d'urgence et des allergologues conduit à un projet conjoint de prise en charge de l'anaphylaxie sous l'égide de la SFA, de la SFAR et de la SFMU.

2. Introduction

L'anaphylaxie est la forme la plus grave de l'allergie IgE-dépendante (1). Elle se manifeste par quatre tableaux cliniques : le choc anaphylactique dominé par le collapsus cardio-vasculaire, les manifestations systémiques sérieuses sans collapsus, l'angioedème pharyngo-laryngé et l'asthme aigu grave. Elle touche 1 personne sur 10 000 (2). La constante augmentation de fréquence générale dans tous les pays fait prononcer le terme d'épidémie (3-5). En France, les données de la CIM10 confirment une augmentation de 28 % et 24 % des anaphylaxies alimentaires (T 78.0), et médicamenteuses (T 88.6) entre 2001 et 2006. Le risque de mortalité n'est pas négligeable : 1,5 %, pouvant donc concerner 1 à 3 par million d'habitants (2, 6). Le risque de récurrence est élevé. De nombreux facteurs de risque peuvent la déclencher ou l'aggraver : âge avancé, cardiopathie, mastocytose, médicaments interférant avec le processus anaphylactique de libération des médiateurs chimiques, ou avec le mécanisme homéostatique s'opposant au collapsus (7-9). Le coût économique n'est pas négligeable, se situant entre 1 895 et 5 610 euros (10). Les principaux allergènes en cause sont les aliments, les médicaments, les piqûres d'hyménoptères (guêpe et abeille). Leur proportion relative est extrêmement variable selon les publications. En effet, la plupart du temps l'étiologie ne peut être appréhendée dans les services d'urgence sauf le cas évident des piqûres hyménoptères et parfois d'une prise médicamenteuse. De fait, l'analyse du code de la CIM 10 : T 78.2 correspondant aux chocs anaphylactiques d'origine indéterminée montre un chiffre de plus du double de l'ensemble des chocs d'origine alimentaire et médicamenteuse (tableau 1). Il est patent que le conseil de bilan allergique qui devrait être systématique dans les services d'urgence avant la sortie du patient est très insuffisamment prodigué (11). Le but de cette présentation est d'explicitier les raisons de la nécessité absolue d'un tel bilan dans les trois mois suivant le temps de l'urgence, et la proposition d'une stratégie coordonnée entre les services d'urgence et les allergologues, afin d'établir une prise en charge complète de l'urgence allergique sévère.

3. Les missions de l'allergologue

L'activité allergologique affrontée à l'anaphylaxie sévère s'effectue selon différents axes, car il s'agit successivement d'identifier l'allergène responsable, rechercher les réactions croisées éventuelles, identifier les facteurs de risque clinique, rechercher des marqueurs biologiques prédictifs de sévérité, prévenir autant que faire se peut les récurrences, en remettant en particulier les régimes d'éviction

Tableau 1 – Données de la CIM 10 de 2001 à 2006, issues des services d’urgence

Années	Choc anaphylactique alimentaire	Choc anaphylactique médicamenteux	Choc anaphylactique d’étiologie indéterminée	Total des CA
2001	191	499	1 436	2 126
2002	162	447	1 563	2 172
2003	153	446	1 426	2 025
2004	212	553	1 708	2 473
2005	236	535	1 703	2 474
2006	246	652	1 782	2 680
Taux d’augmentation de 2001 à 2006	28 %	24 %	18 %	26 %

en cas d’anaphylaxie alimentaire, et une carte d’allergie médicamenteuse assurant la sécurité des délivrances d’ordonnance, prescrire le traitement de première urgence par le patient ou par son entourage non médical, mettre en place la structure dite projet d’accueil individualisé en milieu scolaire s’il s’agit d’un enfant. Si certaines démarches diagnostiques peuvent être conduites en cabinet de ville, d’autres nécessitent l’expertise d’un service d’allergologie hospitalier.

3.1. Faire le diagnostic causal

L’interrogatoire a une importance fondamentale. La séméiologie de l’accident anaphylactique ayant bénéficié de l’observation directe de l’urgentiste hospitalier aidé de tous les moyens de monitoring cardiovasculaire et respiratoire, l’interrogatoire prend en compte les données environnementales de la vie courante, relève une anamnèse de réactions allergiques antérieures, précise les circonstances précises de l’accident sévère, note les particularités de l’organisme reflétées par des co-morbidités. Il s’assortit d’un bilan comportant tous les moyens nécessaires à la détection des allergènes suspectés. Les tests cutanés, qui sont des prick tests pour les aliments, des intradermo-réactions consécutives à des prick tests négatifs pour les médicaments, des intradermoréactions pour les venins d’hyménoptères, la mise en évidence d’IgE spécifiques (aliments et venins en particulier) se complètent dans certains cas par des tests d’introduction réaliste standardisés en milieu hospitalier.

3.2. Étudier les réactions croisées

Les IgE spécifiques d’un allergène sont susceptibles de reconnaître des allergènes voisins structuralement : ce sont des réactions croisées. Une récurrence

d'anaphylaxie est possible par l'intermédiaire de contacts avec les allergènes croissants. En cas d'anaphylaxie alimentaire (allergie aux fruits à coque en particulier) ou aux bêta-lactamines, un bilan complémentaire par tests cutanés et tests d'introduction réaliste permettra d'assurer l'innocuité d'aliments ou de médicaments de la même famille. S'il s'agit de médicaments, les trois techniques de tests cutanés (prick tests, intradermo-réactions, épicutané-réactions) sont souvent complétées par un test d'introduction réaliste aux médicaments dont on envisage l'autorisation de réintroduction (12). Le test par voie orale est courant mais des tests par injection sont praticables dans certains cas. Alors que la pharmacovigilance, par l'évaluation de l'imputabilité d'un médicament ne peut que conduire à la proposition d'éviction, l'allergologue est en mesure de proposer des alternatives thérapeutiques, expertise qui prend de plus en plus d'importance.

3.3. Identifier les facteurs de risque cliniques

La mise en évidence de facteurs de risque d'anaphylaxie sévère ressort d'un interrogatoire précis relevant un exercice précédant ou suivant une prise alimentaire, la prise d'alcool avec l'allergène, la prise simultanée d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou un traitement chronique par aspirine même à faible dose, par bêta-bloqueur ou par IEC (13-16). L'étude récente cas-contrôle comparant chez l'adulte 76 cas de chocs anaphylactiques alimentaires et 235 allergies alimentaires de forme clinique modérée à moyenne objective des odds ratio considérables pour quatre classes pharmacologiques : aspirine : 10,8, AINS : 8,2, bêta-bloqueurs : 6,8, IEC/sartans : 13 (17).

3.4. Détecter par la biologie des facteurs de risque

Un dosage de tryptase sérique systématique dans l'anaphylaxie aux Hyménoptères, très conseillé désormais dans les autres cas, a pour but d'identifier une mastocytose latente, facteur de risque reconnu dans le cas des venins (7-9). Un dosage élevé engagerait un bilan de médecine interne complémentaire afin de caractériser la forme clinique de la mastocytose, nécessitant un myélogramme : soit mastocytose monoclonale, par mutation du c-kit soit dysfonctionnement mastocytaire polyclonal de nosologie plus imprécise.

Si l'urgence allergique s'est manifestée par un angioedème laryngé isolé ou prédominant, le dosage pondéral et l'activité fonctionnelle de l'inhibiteur de C1 estérase sont effectués. S'il s'agit d'une femme ou bien si le sujet masculin subit une œstrogénothérapie, seul un immunoblot permettra de déceler une anomalie, se traduisant par la présence dans le plasma d'un fragment clivé de l'inhibiteur, ce qui traduit une anormale activation basale entraînant une altération de l'activité fonctionnelle. Un dosage de l'enzyme de conversion est également conseillable, car il a été montré qu'un taux génétiquement bas prédispose à l'angioedème laryngé (18). Responsable d'un taux abaissé d'angiotensine, ce déficit relatif pourrait altérer aussi la réponse homéostatique au collapsus (19).

D'autres marqueurs biologiques sont discutés mais non effectuables actuellement : le dosage de la PAF acether hydrolase a un intérêt prospectif évident puisqu'un taux génétiquement bas paraît caractériser les anaphylaxies mortelles (20). Le dosage d'enzymes concourant à la dégradation de la bradykinine, l'aminopeptidase P et la carboxypeptidase N pourraient ultérieurement s'ajouter (16). La mise en œuvre de dosages de l'activité kininogénase ne peut être effectuée que dans le cadre d'un PHRC en cours dirigé par un laboratoire du CHU de Grenoble.

3.5. Prévention des récurrences

Elle est assurée par les explications, la mise en œuvre d'un régime d'éviction en cas d'allergie alimentaire, des propositions d'alternatives pour d'autres médicaments de la même famille en cas d'anaphylaxie aux bêtalactamines ou aux produits iodés de contraste ou aux curares. Le traitement d'une hypertension par bêta-bloqueur ou par IEC mérite une concertation avec le cardiologue de façon à substituer chaque fois que possible inhibiteur calcique, et/ou thiazidiques et/ou anti-hypertenseur d'action centrale. En cas de cardiopathie traitée par bêta-bloqueur et d'anaphylaxie alimentaire, l'analyse du rapport bénéfice-risque milite en faveur de son maintien (21). Dans ce cas précis, les propositions d'alternatives à l'adrénaline (glucagon, vasopressine, bleu de méthylène...) devraient figurer sur une carte d'allergie consultable par les services d'urgence en cas de récurrence.

3.6. Prévention dans la vie courante

Chez l'enfant et chez l'adulte, l'allergologue prescrit une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline auto-injectable (une seringue de 0,15 mg chez l'enfant de moins de 25 Kg, et une à deux seringues de 0,30 mg selon le poids chez le grand enfant et l'adulte). Chez les enfants d'âge scolaire, la demande à l'Éducation nationale d'un Projet d'accueil individualisé est faite, en remettant un protocole de soins d'urgence détaillant clairement les gestes et médicaments à prodiguer pour la compréhension des personnels non médicaux (22).

En association sont prescrits un corticoïde d'action rapide (Solupred oro-dispersible® 20 mg), un anti-histaminique d'action rapide comme Kestin lyoc®, ou cétirizine gouttes, ou chlorpheniramine sirop, et un bêta2-agoniste en spray (salbutamol ou terbutaline) en cas d'asthme associé ou d'asthme induit par l'aliment.

L'éducation à l'injection ainsi qu'à l'emploi des autres médicaments est associée à l'ordonnance.

En cas d'allergie médicamenteuse, une carte d'allergie informative des médicaments à éviter et des alternatives possibles est confiée aux patients pour l'information des médecins traitants et des pharmaciens.

3.7. Liaison avec les services d'urgence

Bien que non formalisée actuellement, elle est réalisée indirectement par la remise au patient d'un compte-rendu des activités médicales précitées rapportant en particulier le diagnostic de l'allergène et les mesures préventives mises en œuvre.

Dans les cas à haut risque d'anaphylaxie alimentaire chez l'enfant allergique à l'arachide ou aux fruits à coque, un signalement au SAMU de la localité d'origine peut être adressé avec l'accord éclairé de la famille. Cette stratégie a pour but d'éviter les retards à l'intervention du SAMU. Un protocole d'association des SAMU de Lorraine avec le Réseau Allergolor a été mis en place et mériterait d'être généralisé.

4. L'apport de réseaux spécialisés de vigilance allergologique

L'épidémiologie de l'anaphylaxie est très insuffisamment abordée par les données issues des PMSI et les codes CIM 10, pour de multiples raisons, dont la première est la vocation des codes inscrits sur les PMSI (tarification à l'acte), nullement congruente avec les exigences épidémiologiques... L'augmentation de la prévalence de l'anaphylaxie sévère est un fait certain qui exige l'établissement d'un registre apportant des données épidémiologiques et assurant également des missions de Santé Publique qui sont, en cas d'anaphylaxie alimentaire, la surveillance des étiquetages, le dépistage de nouveaux allergènes, permettant d'alerter les allergologues et d'augmenter postérieurement le taux de diagnostic, et un contrôle de la qualité de la prise en charge actuelle. L'ensemble de ces données est un moyen d'information pour les autorités sanitaires (AFSSA, HAS, EFSSA etc.) et une alerte peut en être issue dans certains cas. De même l'anaphylaxie médicamenteuse lorsqu'elle fait l'objet d'une identification étiologique à distance de l'accident ne fait pas constamment l'objet d'une déclaration en principe obligatoire à la Pharmacovigilance. Les cas déclarés sont confondus dans la catégorie très hétérogène des réactions médicamenteuses indésirables, toxiques et autres...

Un Réseau Allergo-vigilance a été mis en place en 2001. Il groupe 456 membres dont plus de 400 allergologues francophones. Son activité 2002-2008 est reflétée par 979 déclarations, identifiant 738 anaphylaxies alimentaires et 241 anaphylaxies médicamenteuses dont les caractéristiques sont rapportées dans les **tableaux 2 et 3**.

Les données générales du réseau Allergovigilance ont souligné l'absence constante de biologie spécifique au temps de l'urgence (dosage de tryptase et conservation d'un sérum à toutes fins utiles) et l'absence quasi-constante de communication entre les services d'urgence et les allergologues, qui ignorent ainsi les symptômes précis de l'urgence allergique comme le traitement dispensé. Les publications issues de services d'urgences, adultes et pédiatriques, soulignent

Tableau 2 – Caractéristiques cliniques de l’anaphylaxie sévère d’origine alimentaire et médicamenteuse. Données du Réseau Allergo-vigilance 2002-2008

Caractéristiques cliniques	Anaphylaxie alimentaire 738 cas	Anaphylaxie médicamenteuse : 241 cas
Enfant < 15 ans	39,5 %	9,5 %
Adulte > 15 ans	60,5 %	90,5 %
Ratio H/F	Âge-dépendant	37/63
Choc anaphylactique	37,1 %	72 %
Réaction systémique sérieuse	45,7 %	24 %
Angioedème laryngé	12,4 %	2,4 %
Asthme aigu sévère	4,8 %	1,2 %
Hospitalisation	–	84 %
Adrénaline	25 %	43 %
Mortalité	1,3 %	0,8 %

Tableau 3 – Principaux allergènes en cause dans l’anaphylaxie sévère alimentaire et médicamenteuse. Données du Réseau Allergo-vigilance 2002-2008

Anaphylaxie alimentaire : 738 cas 108 allergènes		Anaphylaxie médicamenteuse : 241 cas 81 médicaments	
Fruits à coque	14 %	Amoxicilline	30,5 %
Arachide	12,8 %	Céphalosporines	15,4 %
Fruits du groupe latex	9,6 %	Autres antibiotiques	8,1 %
Légumineuses	7,8 %	AINS	8,5 %
Laits animaux	7,6 %	Curares	7,7 %
Blé : farine et isolats	7,2 %	Antalgiques	5,2 %
Autres	41 %	Autres	24,6 %

dans leur ensemble la possibilité que l’anaphylaxie soit insuffisamment reconnue, l’absence d’utilisation d’adrénaline dans plus de la moitié des cas, et un temps de surveillance extrêmement variable (23-25).

Ces constatations sont à la base du projet de Prise en charge des urgences allergiques sévères, coordonné par A. Bellou, P.M. Mertes et D.A. Moneret-Vautrin,

au nom des trois sociétés savantes SFMU, SFAR et SFA. Un modèle de déclaration a été proposé aux services d'urgence, qui s'associera ultérieurement à la déclaration formalisée dont disposent les allergologues du Réseau. L'ensemble des partenaires est affilié au Réseau Allergo-vigilance, fonctionnant par mail, et est informé des déclarations parvenant aux coordonnateurs. Les buts, exposés lors du premier workshop « Prise en charge de l'anaphylaxie sévère » (tenu à Nancy en décembre 2007) sont de mieux évaluer la prévalence et les risques d'anaphylaxie, diagnostiquer l'allergène causal, reconnaître le cas particulier de l'anaphylaxie idiopathique, et améliorer la qualité de la prise en charge au temps de l'urgence, tous paramètres essentiels pour l'évaluation et le contrôle du risque de récurrence et de la sévérité potentielle des récidives (26)).

Un projet de regroupement de différents réseaux de pays européens en un seul réseau européen est à l'étude en 2009...

Références bibliographiques

1. Sampson H. Symposium On The Definition And Management Of Anaphylaxis: Summary Report. *J All Clin Immunol* 2005 ; 115 : 584-91.
2. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology Of Life-Threatening And Lethal Anaphylaxis: A Review. *Allergy* 2005 ; 60 : 443-51.
3. Gupta R, Sheikh A, Strachan D, Anderson Hr. Time Trends In Allergic Disorders In The UK. *Thorax* 2006 ; 62 : 91-6.
4. Poulos LM, Waters AM, Corell P, Loblay RH, Marks GB. Trends In Hospitalizations For Anaphylaxis, Angioedema, And Urticaria In Australia, 1993-1994 To 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 120 : 878-84.
5. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions-guidelines for healthcare providers. *Resuscitation* 2008 ; 77 : 157-69.
6. Pumphrey R. Lessons For Management Of Anaphylaxis From A Study Of Fatal Reactions. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 1144-50.
7. Gonzales De Olano D, De La Hoz Caballer B, Nunez Lopez R, Sanchez Munoz L, Cuevas AM, Dieguez MC. Prevalence Of Allergy And Anaphylactic Symptoms In 210 Adult And Pediatric Patients With Mastocytosis In Spain: A Study Of The Spanish Network On Mastocytosis (Rema). *Clin Exp Allergy* 2007 ; 37 : 1547-55.
8. Mueller U.R. Cardiovascular Disease And Anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007 ; 7 : 337-41.
9. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal Anaphylaxis: Postmortem Findings And Associated Comorbid Diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007 ; 98 : 252-7.
10. Flabbee J, Petit N, Jay N, Guenard L, Codreanu F, Mazeyrat R et al. The Economic Costs Of Severe Anaphylaxis In France: An Inquiry Carried Out By The Allergy Vigilance Network. *Allergy* 2008 ; 63 : 360-5.
11. Bellou A, Manel J, Samman-Kaakaji H, De Korwin JD, Moneret-Vautrin DA, Bollaert PE et al. Spectrum Of Acute Allergic Diseases In An Emergency Department: An Evaluation Of One's Year Experience. *Emerg Med* 2003 ; 15 : 341-7.
12. Hassani A, Ponvert C et al. Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol* 2008 ; 18 : 561-5.

13. Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, Tsubaki K, Ikebe T, Aihara Y et al. Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis: Influence Of Concurrent Aspirin Administration On Skin Testing And Provocation. *Br J Dermatol* 2002 ; 146 : 466-72.
14. Hannaway PJ, Hopper GD. Severe Anaphylaxis And Drug-Induced Beta-Blockade. *N Engl J Med* 1983 ; 308 : 1536.
15. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Elevated Risk Of Anaphylactoid Reaction From Radiographic Contrast Media Is Associated With Both Beta-Blocker Exposure And Cardiovascular Disorders. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 2033-40.
16. Adam A, Desormeaux A, Moreau ME. Physiopathology Of The Acute Adverse Effects Of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors *Bull Acad Natl Med* 2007 ; 191 : 1433-43 ; Discussion 1443-4.
17. Moneret-Vautrin DA, Latache C. Médicaments, facteurs de risque de sévérité de l'anaphylaxie alimentaire de l'adulte. Étude Cas. *Contrôle Bull Acad Med* 2009 (À paraître).
18. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors Predicting Anaphylaxis To Peanuts And Tree Nuts In Patients Referred To A Specialist Center. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 121 : 632-8.
19. Hermann K, Ring J. The Renin-Angiotensin System In Patients With Repeated Anaphylactic Reactions During Hymenoptera Venom Hyposensitization And Sting Challenge. *Int Arch Allergy Immunol* 1997 ; 112 : 251-6.
20. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss G.M, Lack G, Blyth T et al. Platelet-Activating Factor, Paf Acetylhydrolase, And Severe Anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 28-35.
21. Tenbrook JA, Wolf MP, Hoffman SN, Rosenwasser LJ, Konstam MA, Salem DN. Should Beta-Blockers Be Given To Patients With Heart Disease And Peanut-Induced Anaphylaxis? A Decision Analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 977-82.
22. Moneret-Vautrin DA, Romano MC, Kanny G, Morisset M, Beaudouin E, Parisot L et al. The Individual Reception Project (Irp) For Anaphylactic Emergencies. The Situation In France And French Overseas Territories In 2002 *Presse Med* 2003 ; 32 : 61-6.
23. Ross MP, Ferguson M, Street D, Klontz K, Schroeder T, Luccioli S et al. Analysis Of Food-Allergic And Anaphylactic Events In The National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 121 : 166-71.
24. Kemp SF. The Post-Anaphylaxis Dilemma: How Long Is Long Enough To Observe A Patient After Resolution Of Symptoms? *Curr Allergy Asthma Rep* 2008 ; 8 : 45-8.
25. De Swert LF, Bullens D, Raes M, Dermaux AM et al. Anaphylaxis In Referred Pediatric Patients: Demographic And Clinical Features, Triggers, And Therapeutic Approach. *Eur J Pediatr* 2008 ; 167 : 1251-61.
26. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD et al. Risk Assessment In Anaphylaxis: Current And Future Approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 120 (1 Suppl) : S2-24.

