

■ Revues générales

Les points forts du congrès du CICBAA

RÉSUMÉ : L'anaphylaxie est au centre des préoccupations des allergologues. La gestion de l'anaphylaxie ne s'améliore pas malgré la publication d'un très grand nombre de recommandations, partout dans le monde, en particulier sur son diagnostic, l'utilisation de l'adrénaline IM (seul traitement de l'anaphylaxie) dont l'utilisation est pourtant facilitée par l'existence de stylo auto-injecteurs. Malgré ces recommandations les médecins, en particulier les urgentistes, continuent à utiliser à plus de 80 % les antihistaminiques H1 et les corticoïdes par voie générale qui ne sont pas des traitements de l'anaphylaxie.

Une acquisition importante des dernières années et que l'allergie au lait de vache est beaucoup plus polymorphie qu'on ne l'imaginait et qu'elle ne se résume pas aux formes IgE-dépendantes et non IgE-dépendantes : l'individualisation du SEIPA et sa reconnaissance de plus en plus fréquente est un acquis important de ces dernières années. L'ITO est également un thème majeur et, bien qu'il persiste encore des inconnues, c'est un traitement d'avenir pour les patients atteints d'AA mais probablement pas pour tous, en particulier les individus qui en ont le plus besoin : ceux atteints de formes sévères d'AA.



G. DUTAU
Allergologue – Pneumologue – Pédiatre.

Le CICBAA (Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire) est une association créée le 7 juillet 1993 pour animer la recherche clinique et fondamentale dans ce domaine des AA devenu de plus en plus important depuis plus de 30 ans. Il regroupe actuellement 630 membres, des cliniciens (allergologues, pédiatres, pneumologues, dermatologues, etc.) mais aussi des immunologistes et des chimistes. Peuvent également adhérer au CICBAA des spécialistes de diététique, des personnels de santé, des associations, des industriels agro-alimentaires, des firmes pharmaceutiques. Le site du CICBAA est www.cicbaa.com. Il recense les nouveaux cas d'AA et, de ce fait, contribue

à l'allergovigilance. Toutefois, si ces signalements ont valeur d'alerte, ils ne peuvent représenter *stricto sensu* des informations d'ordre épidémiologique comme cela est parfois avancé¹. Il publie une revue, *Alim'Inter*, et organise des symposiums annuels, comme en 2017 à Lille, les 1^{er} et 2 décembre. Les principaux points forts de cette réunion font l'objet de cet article².

■ Anaphylaxie et médecine d'urgence en Lorraine

Corriger *et al.* [1] ont effectué une étude dans 4 hôpitaux publics lorrains : Nancy, Mercy (Metz), Emile-Durkheim (Épinal) et Verdun. Ils ont colligé le

¹ L'épidémiologie est l'étude des facteurs influant sur la santé et les maladies de populations. Cette discipline médicale se rapporte à la répartition, à la fréquence et à la gravité des états pathologiques dans la population. Plus précisément, l'épidémiologie descriptive se fonde sur l'utilisation d'indicateurs simples : par exemple, on calcule des taux de mortalité lorsque l'on s'intéresse aux décès, des taux de prévalence et d'incidence lorsque l'on s'intéresse aux maladies. Ces taux correspondent aux nombres de décès (ou de malades) ramenés à la population qu'on étudie. Voir : http://www.sante-pub.u-nancy.fr/presentation/ILLUSTRATIONS/UE1_Chap2/co/Epidemiologie.html (consulté le 15 mars 2018).

² Le CICBAA, créée par le Pr. Denise-Anne Moneret-Vautrin en juillet 1993 (avec l'appoint de quelques autres spécialistes d'allergologie alimentaire) a dû être réorganisée après sa disparition en 2016. L'actuel président est le Pr Frédéric de Blay (Strasbourg).

Revue générale

Glossaire

AA (allergie alimentaire)
AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)
APLV (allergie aux protéines du lait de vache)
CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès)
CICBAA (Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire)
IgEs (IgE sériques spécifiques)
IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)
IM (intramusculaire)
ITO (immunothérapie orale)
PT (prick test)
RGO (reflux gastro-œsophagien)
SEIPA (syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires)
TPO (test de provocation par voie orale)

nombre des passages aux urgences dans ces structures entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2015 et ont retenu 95 codes de la classification internationale des maladies pouvant être associés à une anaphylaxie [1]. Chaque patient détecté était ensuite soumis à un entretien pour préciser ou non s'il était éligible au diagnostic d'anaphylaxie selon les critères en vigueur [2,3]. Sept structures d'urgence ont été concernées (trois adultes, trois pédiatriques et une mixte) correspondant à 202 079 admissions parmi lesquelles 323 passages ont été considérés comme des anaphylaxies : 106 individus de moins de 18 ans et 217 de plus de 18 ans. Finalement, 0,16 % des passages aux urgences correspondaient à des anaphylaxies. Les auteurs, extrapolant ce chiffre à l'ensemble de la population (953 552 habitants) arrivent au résultat de 0,34 pour 1 000 habitants [1]. En d'autres termes, en Lorraine, 1 personne sur 40 est concernée par l'anaphylaxie au cours de son existence [1].

Cette étude aborde également les principaux aspects et la répartition des anaphylaxies :

- fréquence des réactions biphasiques (7,5 % chez les enfants et 3,7 % chez les adultes) ;
- fréquence des réactions récidivantes (26,4 % chez les enfants et 17,1 % chez les adultes) ;
- connaissance antérieure ou suspicion de l'agent causal en moyenne dans 27,2 % des cas) ;

- répartition plus fréquente des causes alimentaires (77 %) chez les enfants que chez les adultes (25 %) ;
- les cofacteurs sont classiques en particulier l'asthme.

L'un des résultats particuliers de cette étude est que le nombre des cofacteurs (IEC, AINS, aspirine, bêtabloquants, efforts physique, stress, maladies cardiovasculaires, mastocytose, grossesse) varie selon la gravité de l'anaphylaxie ($p = 0,008$) [1].

Comme les autres, cette étude pointe la sous-utilisation de l'adrénaline qui ne fut injectée que dans 17,3 % des cas (56/323), la préférence étant donnée aux corticoïdes par voie générale (85,1 %) et aux anti-H1 (87,9 %) qui ne sont pas des traitements de l'anaphylaxie. Un avis allergologique ne fut demandé (ou prévu) que dans 57,9 % des cas (187/323) alors qu'il devrait être de 100 % dans le mois qui suit (au maximum), sinon plus précocement. Ces deux derniers constats sont alarmants car, en dépit des recommandations (et elles sont nombreuses !), ces chiffres ne s'améliorent pas depuis de nombreuses années ! Désespérant...

Il est classique de terminer ce type d'études par des vœux (souvent pieux) du type "le développement de programmes éducatifs, la formation des patients, des parents et des familles, la diffusion des recommandations (etc.) doivent permettre d'améliorer la gestion de l'anaphylaxie". Rendez-vous

dans 5 ans pour vérifier si la situation s'est améliorée avec la publication d'un numéro spécial sur l'anaphylaxie par la RFA (15 articles)³ et un texte des "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 pédiatrique (GFRUP) et le soutien de la société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A).

Anaphylaxies alimentaires mortelles

La presse et les journaux médicaux spécialisés rapportent régulièrement des cas d'anaphylaxies mortelles, mais on ne connaît pas exactement la fréquence des décès par anaphylaxie. En se basant sur les données CépiDC (Inserm), Pouessel *et al.* [4] ont répertorié 1 603 décès par anaphylaxie concernant 1 564 adultes et 39 enfants de moins de 19 ans. Les causes alimentaires étaient les moins fréquentes (8 cas soit 0,6 %). Les causes les plus fréquentes étaient iatrogènes (63 %) et les piqûres d'insectes (14 %), 23 % des cas étant d'origine inconnue. Les allergènes alimentaires en cause étaient l'arachide (6 fois), les fruits à coque (3 cas), les laits de chèvre et de brebis (2 cas).

Les auteurs produisent un tableau de 16 cas d'anaphylaxie enregistrés par le réseau d'allergovigilance du CICBAA : arachide (6 fois), lait de brebis (2 fois), soja (1 fois), noisette (1 fois), noix (1 fois), escargot (1 fois), cajou (1 fois), lait de vache (1 fois), aliment non précisées (2 fois). La plupart des anaphylaxies étaient sévères avec, dans 8 cas, un bronchospasme. Les cofacteurs étaient l'effort (5 fois) et l'alcool (2 fois). Le faible nombre d'AA n'a pas permis de calculer la prévalence des décès par anaphylaxie alimentaire. Il semble que les cas français correspondent à des sujets

³ Revue Française d'Allergologie, 2017;57515-57614.

jeunes, plus souvent de sexe masculin. Au Royaume-Uni, en 1992 et 2012, la fréquence des décès par anaphylaxie alimentaire est. En Australie, entre 1997 et 2013, les décès concernaient des sujets plus âgés (25 ans) [5]. La prépondérance masculine n'est pas établie, mais elle est féminine dans l'expérience de Pumphrey [6].

■ Multiples aspects de l'allergie au lait de vache

Le lait de vache est l'un des aliments les plus important chez les jeunes enfants, et même par la suite, même si une tendance actuelle tend à le frapper d'ostracisme. Jusqu'à ces 10 dernières années, les réactions secondaires au lait de vache étaient mises principalement sur le compte d'une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) IgE-dépendante mais des tableaux différents sont apparus.

Pour Eigenmann [7], les réactions indésirables faisant suite à l'ingestion de lait de vache sont, dans une certaine mesure, dépendantes de la spécialité du praticien qui les observe : conception un peu étonnante mais qui a une part de vérité. Ainsi, l'allergologue recherche une origine allergique IgE-dépendante qu'il étaye par la nature des symptômes cliniques (urticaire, angio-œdème, troubles respiratoires, symptômes gastro-intestinaux, anaphylaxie, voire mort subite), leur survenue rapide (moins de 2 heures après l'ingestion) et la positivité des PT et des dosages d'IgEs [7].

Depuis quelques années, les allergologues ont également appris à connaître de SEIPA (en anglais FPIES pour *Food-protein induced enterocolitis syndrome*) qui est une forme de plus en plus souvent reconnue d'allergie alimentaire non-IgE médiée [8]. Grâce une meilleure connaissance du SEIPA et à l'analyse de ses modalités évolutives, on s'est aperçu que ses phénotypes étaient variables (aigus ou chroniques) avec des sous-phénotypes, non IgE (le plus

souvent) et IgE (avec délai de guérison plus long) mais possibilité d'apparition de sensibilisation IgE-dépendantes dans un quart des cas [8]. Le lait de vache est la cause la plus fréquente du SEIPA (51 % des cas) mais d'autres protéines alimentaires ont été mises en cause (poisson, poulet, œuf, riez, blé, haricots verts, etc.) [8]. La forme aiguë est dominée par des vomissements récidivants en jet ; les formes chroniques se caractérisent par des vomissements, une diarrhée, glaireuse ou sanglante, et des troubles de croissance (hypotrophie). Les critères de diagnostic sont bien établis au point que le TPO n'est pas nécessaire devant un tableau typique et l'efficacité de l'éviction [7, 8].

⁴ Maladie orpheline, le syndrome de Heiner est un syndrome d'hypersensibilité pulmonaire induite par les aliments (principalement le lait de vache, touchant surtout les nourrissons, et caractérisé par une hémosidérose pulmonaire (saignements intra-alvéolaires), des hémorragies digestives et un retard de croissance, s'améliorant avec l'élimination du lait de vache du régime alimentaire. Voir : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=99932 (consulté le 17 mars 2018).

POINTS FORTS

- La fréquence de l'anaphylaxie est mal connue : une étude suggère qu'elle pourrait concerner 1 personne sur 40 au cours de sa vie.
- La fréquence des décès par anaphylaxie est mal connue dans le monde, même si elle reste heureusement faible autour de 0,11 par million d'habitants.
- La gestion de l'anaphylaxie ne s'améliore pas malgré la publication d'un très grand nombre de recommandations, partout dans le monde.
- L'adrénaline IM, seul traitement de l'anaphylaxie, est moins utilisée (17 %) que les antihistaminiques H1 ou les corticoïdes par voie générale (> 80 %) qui ne sont pas des traitements de l'anaphylaxie.
- L'allergie au lait de vache ne se résume pas aux formes IgE-dépendantes et non IgE-dépendantes. De nombreux tableaux cliniques ont été individualisés, le plus important étant le SEIPA (syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires).
- L'évolution de l'APLV se fait le plus souvent vers la guérison spontanée après l'âge de 3 ans, la plupart des enfants pouvant tolérer le lait cru. Toutefois, l'immunothérapie au lait de vache peut faire appel au lait cuit qui donne davantage de sécurité aux familles, mais ne semble pas supérieur au protocole classique au lait cru.

Des symptômes apparemment insolites ont été décrits au cours de l'APLV :

- lien entre constipation chronique et APLV ;
- fissures anales ;
- œsophagite et/ou gastro-entérite à éosinophiles ;
- RGO ;
- syndrome de Heiner (hémosidérose et IgE dirigées contre le lait de vache)⁴ ;
- syndrome crico-pharyngé [9].

Pour toutes ces situations, l'allergologue devra prendre l'avis spécialisé, le plus souvent d'un gastro-entérologue.

Un tableau apparu au cours des 10-15 dernières années est l'allergie

Revue générale

aux laits de chèvre et/ou de brebis sans APLV [10, 11]. Souvent graves, les symptômes peuvent survenir après l'ingestion de traces d'allergènes. Ces allergènes sont souvent masqués dans des produits manufacturés ou cuisinés (fromages contaminés, pizzas, pâtes cuisinées, viandes au fromage, bonbons, etc.). À côté de ce syndrome, les patients atteints d'APLV peuvent développer des réactions croisées avec les laits de tous les autres mammifères (en particulier de chèvre et de brebis, mais aussi d'ânesse, de jument, et même de dromadaire)!

Dans cette revue sur l'APLV, un thème n'a pas été abordé : quel est le devenir des enfants guéris d'une APLV IgE-médiée ? On sait qu'ils développeront plus tard dans leur vie d'autres maladies allergiques, comme les allergiques à l'œuf guéris, mais on ne connaît pas bien l'histoire naturelle de ces patients.

Immunothérapie au lait par voie orale : lait cru

Si l'éviction des protéines du lait de vache (PLV) est la seule parade à opposer à l'APLV – la disparition des symptômes représente un argument diagnostique déterminant – l'immunothérapie alimentaire aux aliments (ITO) est un traitement prometteur dans le but d'obtenir la guérison de l'AA. L'ITO est utilisée pour de nombreux aliments arachide, œuf de poule, lait de vache, même si l'évolution de l'APLV se fait le plus souvent vers la guérison spontanée après l'âge de 3 ans.

La plupart des ITO ont utilisé du lait cru :
– les meilleurs résultats sont obtenus si l'on exclut les APLV les plus sévères (anaphylaxie);
– les facteurs de risque d'échec de l'ITO sont l'élévation de IgEs dirigées contre la caséine, des taux bas d'IgG4, une dose réactogène faible, l'association à un asthme (facteur de risque habituel des AA quelles qu'elles soient).

Amat *et al.* [12] ont également étudié un protocole dit "petit lait" utilisant un lait cuit puis mi-cuit comparé au lait cru : ce protocole n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire, évalué sur la consommation de lait cuit ou cru à l'âge de 18 mois, 3 et 2 enfants ayant eu besoin d'adrénaline au cours de l'ITO. Pour les auteurs, l'utilisation de lait cuit donne davantage de sécurité aux familles, mais ne semble pas supérieure au protocole classique "lait cru". En fait, les auteurs mettent en avant le défaut de compliance envers les protocoles d'ITO au lait cuit : seuls 20 % des patients auraient une bonne compliance aux protocoles d'ITO [12].

Pour les auteurs, s'il est juste d'utiliser des protocoles d'ITO au lait cuit, ces protocoles doivent être supervisés par les services de référence surtout chez les enfants ayant une AA sévère, des antécédents d'anaphylaxie, un asthme associé.

Conclusion

L'anaphylaxie reste au centre des préoccupations des allergologues car la gestion de cette affection ne s'améliore pas malgré la production d'un très grand nombre de recommandations en particulier sur son diagnostic, l'utilisation de l'adrénaline IM (seul traitement de l'anaphylaxie) dont l'utilisation est pourtant facilitée par l'existence de stylo auto-injecteurs. L'ITO est également un thème important et, bien qu'il persiste encore des inconnues, c'est un traitement d'avenir pour les patients atteints d'AA mais probablement pas pour tous, en particulier les individus qui en ont le plus besoin : ceux atteints de formes sévères d'AA.

BIBLIOGRAPHIE

1. CORRIGER J, BEAUDOUIN E, ROTHMANN C *et al.* Anaphylaxie et médecine d'urgence : données en région Lorraine et recommandations. *Rev Fr Allergol*, 2017;57:466-474.

2. SIMONS FE, ARDUSSO LR, BILÒ MB *et al.* International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*, 2014; 7:9. doi: 10.1186/1939-4551-7-9. eCollection 2014.
3. MURARO A, ROBERTS G, WORM M *et al.* EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2014;69:1026-1045.
4. POUESSEL G, RENAUDIN JM, DESCHILDRE A. Anaphylaxie létale: analyse des données françaises. *Rev Fr Allergol*, 2017;57:475-480.
5. MULLINS RJ, WAINSTEIN BK, BARNES EH *et al.* Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy*, 2016;46:1099-1110.
6. PUMPHREY RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp*, 2004;257:116-128.
7. EIGENMANN P. Diversité des tableaux cliniques de l'allergie au lait de vache. *Rev Fr Allergol*, 2017;57:492-493.
8. BIDAT E. Syndrome d'entérococolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA): des phénotypes multiples. *Réalités Pédiatriques*, 2018;218:17-22.
9. FEIGENBERG-INBAR M, SIMANOVSKY N, WEISS F *et al.* Crico-pharyngeal spasm with cow's milk protein in infancy. *Allergy*, 2007;62:87-88.
10. PATY E, CHEDEVERGNE F, SCHEINMANN P *et al.* Allergie au lait de chèvre et de brebis sans allergie au lait de vache. *Rev Fr Allergol*, 2003;43:455-462.
11. BIDAT E, RANCÉ F, BARANÉS T. Goulamhoussen Allergie au lait de chèvre et de brebis sans allergie au lait de vache. *Rev Fr Allergol*, 2003;43: 273-277.
12. AMAT F, BOURGOIN-HECK M, LAMBERT N *et al.* Immunothérapie orale au lait: cru ou cuit ? *Rev Fr Allergol*, 2017;57: 499-502.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.