

Mise au point

Rôle des cofacteurs dans l'anaphylaxie alimentaire

Cofactors in food allergy

E. Beaudouin^a, F. Lavaud^{b,*}

^a Service d'allergologie, centre hospitalier Émile-Durkheim, BP 590, 88021 Épinal, France

^b Service des maladies respiratoires et allergiques, CHU de Reims, 45, rue Cognacq-Jay, 51092, Reims France

Reçu le 21 août 2017 ; accepté le 21 septembre 2017

Disponible sur Internet le 31 octobre 2017

Résumé

Les cofacteurs de l'anaphylaxie, présents jusqu'à 30 % des cas, renvoient à la recherche de circonstances aggravantes qui conduisent à des réactions cliniques plus sévères. Les médicaments jouent un rôle fondamental comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les β -bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans ; plus récemment ont été incriminés les inhibiteurs de pompe à protons et les statines. Certaines situations comme les infections aiguës, l'exercice, la consommation d'alcool ainsi que les comorbidités des patients (asthme, maladies cardiovasculaires, pathologies mastocytaires) constituent d'autres cofacteurs identifiés. Enfin, l'influence de certaines hormones comme les estrogènes a été récemment soulignée comme facteur de sévérité de l'anaphylaxie.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anaphylaxie ; Facteurs aggravants ; IEC, Béta-bloquants ; AINS ; Estrogènes ; Infection ; Exercice ; Mastocytose

Abstract

The cofactors of anaphylaxis, seen in up to 30% of cases, require screening for any of the aggravating circumstances that can cause the most severe clinical reactions. Drugs play a key role in this respect, with the following having all been incriminated: NSAIDs, beta-blockers, ACE inhibitors, sartans; and more recently, proton-pump inhibitors and statins. Certain situations such as acute infections, exercise, alcohol consumption and patients comorbidities (e.g. asthma, cardiovascular disease, mastocytosis) constitute further identified cofactors. Finally, the effect of certain hormones such as estrogens has recently been highlighted as an instrumental factor in the severity of anaphylaxis.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Anaphylaxis; Risk factors; ACE inhibitors; Betablockers; NSAID; Estrogens; Infection; Exercise; Mastocytosis

1. Introduction

Les cofacteurs de l'anaphylaxie impliquent des paramètres ou des circonstances aggravantes qui conduisent à des réactions cliniques plus sévères. Niggemann et Beyer distinguent plus précisément trois entités en fonction de leurs points d'impact [1] :

- la première constitue les facteurs aggravants qui abaissent le seuil de réactivité ou induisent une majoration des symptômes cliniques en interférant directement sur le mécanisme immunologique IgE dépendant. Il s'agit des médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de la pompe à protons), de l'alcool, des menstruations ;
- la deuxième constitue les maladies concomitantes dont souffre le patient ou comorbidités comme l'asthme, les maladies cardiovasculaires, les pathologies mastocytaires qui aggravent ainsi la morbidité ou la mortalité de l'anaphylaxie ;
- la troisième est définie comme étant des facteurs de risque qui n'ont pas d'influence directe sur les mécanismes

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lavaud.pro@laposte.net (F. Lavaud).

immunologiques. Il s'agit de certains allergènes déclenchants et considérés comme plus dangereux (arachide, fruits à coques), circonstance de la vie (adolescence), facteurs psychologiques ou enfin des médicaments comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Cette classification impose de connaître les mécanismes exacts des cofacteurs, ce qui n'est pas toujours le cas. Ainsi, il sera envisagé successivement le rôle respectif des médicaments, de l'alcool, de l'exercice, des estrogènes et des comorbidités.

On estime que les cofacteurs seraient globalement présents dans 20 % à 30 % des cas d'anaphylaxie [2,3]. Chez l'enfant la prévalence de ceux-ci (18 %) semble plus faible que chez l'adulte (30 %) [1]. En cas d'allergie aux viandes de mammifères non primates dues au résidu sucre alpha-galactose, des cofacteurs souvent multiples sont retrouvés dans les 2/3 voire les 3/4 des cas [4,5].

2. Les médicaments

Les données épidémiologiques françaises du CICBAA portant sur des études cas-témoins de 76 anaphylaxies alimentaires comparées à 235 observations d'allergie alimentaire d'intensité moyenne à modérée ont montré que la prise de médicaments était un facteur de risque dans les formes sévères [6]. Ainsi, l'odds ratio était de 3,94 (IC 95 % : 2,11–7,34, $p < 0,0005$). Et si on associait effort et médicament ce facteur de risque passait à 27,53. Par ordre décroissant le risque était important pour le groupe inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)/sartans, puis l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les β -bloqueurs.

Les données du registre allemand portant sur 197 enfants et adolescents victimes d'un choc anaphylactique retrouvaient une étiologie alimentaire dans 58 % des cas [7]. Le rôle de cofacteurs était retenu dans 18 % des cas avec une prise d'AINS impliquée dans 3 % des cas et d'autres médicaments dans 6 % des observations.

2.1. Aspirine et AINS

Le premier rapport évoquant le rôle délétère des AINS dans l'anaphylaxie remonte à 1984 [8]. On estime que globalement les AINS sont impliqués dans 1,2 à 4,7 % des accidents anaphylactiques [9]. Leur implication peut être plus importante dans certains groupes de population ou pour certains allergènes. Ainsi un travail espagnol récent retient leur rôle comme cofacteur d'anaphylaxie alimentaire dans 58 % des cas [10] et pour les anaphylaxies induites par les LTP leur prise concomitante est de plus de 33 % [11].

La synergie des AINS dans l'allergie alimentaire est démontrée par des tests de provocation orale qui à dose ingérée équivalente sont négatifs pour l'aliment seul et positifs en cas de co-administration d'aspirine. Chez ces mêmes patients, la prise isolée d'aspirine est asymptomatique [12,13]. Les faibles doses d'aspirine notamment administrées en prévention cardiovasculaire peuvent être réactogènes [14].

Les mécanismes d'action sont multiples et du reste pas toujours très bien connus, au moins pour ce qui concerne les susceptibilités individuelles. L'aspirine augmente la perméabilité intestinale et favoriserait ainsi le passage plus facile et plus abondant des allergènes alimentaires [15]. Ceci a notamment été montré en test de provocation orale (TPO) pour la gliadine chez des patients victimes d'anaphylaxie d'effort au blé [16] avec des taux sériques de gliadine majorés sous aspirine. Chez des sujets sains le même phénomène d'augmentation des taux sériques de gliadine a été observé mais avec des taux d'aspirine doubles à ceux des patients pour obtenir les mêmes résultats. Ceci suggère bien sur une augmentation de la perméabilité intestinale sous aspirine mais aussi des mécanismes spécifiques liés au type et à l'intensité de la sensibilisation allergénique [17].

Sur un plan pharmacologique on sait depuis plus de 40 ans que le principal mode d'action anti-inflammatoire des AINS repose sur l'inhibition de la cyclooxygénase (COX). Les anti-COX provoquent l'inhibition de la production des prostaglandines mais ces prostaglandines jouent aussi un rôle important dans des processus physiologiques de réparation tissulaire et des mécanismes de défense des muqueuses gastrointestinales [18]. De plus les lésions cellulaires sont aggravées par l'induction de lésions mitochondriales [18,19].

Une autre hypothèse évoque le rôle direct des AINS sur les mastocytes et les basophiles avec amplification de leur activation et de la dégranulation [20,21] en parallèle avec une déviation de la voie de dégradation de l'acide arachidonique vers les leucotriènes dont les modes d'action amplificateurs sur les mécanismes de la réaction allergique sont bien connus. In vitro l'activation des basophiles de patients victimes d'anaphylaxie alimentaire est plus importante lorsqu'ils sont incubés avec l'allergène et des AINS par rapport à l'allergène seul [22]. La stimulation de la réponse allergique IgE médiée sous AINS paraît être un phénomène de classe lié au pouvoir d'inhibition de la COX et plus spécifiquement aux anti-COX-1 [23], mais aussi à la dose administrée [24]. Le rôle des prostaglandines est paradoxal. La PGE1 confère une protection in vitro [25] alors que la PGE2 majore la dégranulation allergène-dépendante des cultures de mastocytes via deux récepteurs EP1 et EP3 [26] mais inhibe la production d'histamine, de PGD2, LTC4 et TNF- α via le récepteur EP2 [27]. Ainsi la relative balance dans l'expression de ces différents récepteurs peut déterminer l'activation ou l'inhibition de la dégranulation IgE dépendante [28].

Un dernier mécanisme évoqué dans l'effet délétère des AINS repose sur le métabolisme de l'adénosine [29,30]. Les AINS facilitent l'hydrolyse de l'ATP avec production d'adénosine. L'action de l'adénosine est là aussi paradoxale avec description d'effets potentialisateurs sur la production d'IL-4 et d'IL-8 avec majoration de la dégranulation des mastocytes pulmonaires chez la souris et chez l'homme. Dans d'autres études un effet contraire et protecteur a été décrit sur les mastocytes pulmonaires humains [29]. Ce paradoxe repose sur la stimulation de multiples récepteurs purinergiques présents à la surface des mastocytes. Ainsi un variant du gène codant pour le récepteur A3R (ADORA3) a été décrit dans l'urticaire induite par l'aspirine [31] et des polymorphismes génétiques des récepteurs à l'adénosine

A1R (ADORA1) et A2R (ADORA2) sont associés à l'asthme induit par l'aspirine [32]. Dernièrement, une étude portant sur le transcriptome de patients atteints d'anaphylaxie alimentaire aggravée par les AINS a révélé la surexpression des gènes impliqués dans le métabolisme de l'adénosine et plus particulièrement ADORA 3 [33]. Le récepteur A3R est impliqué dans l'activation de la dégranulation mastocytaire induite par les récepteurs FcεR1 [34]. Enfin des liens ont été évoqués entre la libération d'adénosine et le métabolisme COX. Par exemple l'inhibition COX-2 potentialise l'activation du récepteur A3R et l'activation du récepteur A2R augmente l'expression COX-2 et la libération de PGE2. Pour Munoz-Cano et al. [28], chez les patients victimes d'anaphylaxie alimentaire, l'adénosine libérée par les AINS activerait 2 récepteurs à effets opposés, A2AR et A3R, le premier étant lié à la production de PGE2 et à l'inhibition de la dégranulation mastocytaire, le second la potentialisant. Dans l'anaphylaxie alimentaire aggravée par les AINS, cette balance pourrait être déséquilibrée pour des raisons génétiques ou environnementales.

2.2. β-bloqueurs et IEC

Le rôle de ces substances en tant que cofacteurs de l'anaphylaxie alimentaire est diversement apprécié. Dans certaines études elles sont reconnues comme agents potentialisateurs [6,35] alors que pour d'autres auteurs ce rôle ne leur est pas reconnu [36,37] si elles sont administrées séparément. En revanche la combinaison des deux classes médicamenteuses est un facteur de risque chez des patients ayant présenté des formes sévères d'anaphylaxie (grades III/IV) [38].

Dans des modèles murins les β-bloqueurs et les IEC ont été identifiés comme agents potentialisateurs de la dégranulation mastocytaire déclenchée par la stimulation des récepteurs à IgE alors que l'effet est nul lorsque le médicament est utilisé sans activation IgE médiée [38].

Expérimentalement la libération d'histamine est facilitée par les β-bloqueurs et les traitements par β-bloqueurs réduisent le nombre de récepteurs bêta puis secondairement alpha à la surface cellulaire, ce qui rend les fibres musculaires lisses (en particulier vasculaires) moins sensibles à l'action vasoconstrictrice de l'adrénaline. Le collapsus installé devient aussi plus réfractaire à l'administration d'adrénaline [39,40]. Par ailleurs la β-stimulation au niveau de l'endothélium prévient l'hyperperméabilité associée à l'anaphylaxie expérimentale [41], phénomène inhibé par les β-bloqueurs.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine intervient dans le catabolisme de la bradykinine où intervient aussi l'aminopeptidase P. Les IEC sont impliqués dans des angioedèmes parfois létaux chez des patients présentant de façon latente une déficience en aminopeptidase P [42]. Dans les allergies alimentaires sévères aux fruits à coque s'exprimant par des angioedèmes laryngés, le taux d'aminopeptidase P reste normal [43] mais, on ne possède pas d'argument évoquant un rôle aggravant d'une administration potentielle d'IEC.

Le mécanisme évoqué dans la responsabilité des IEC repose en fait sur la bradykinine qui, insuffisamment dégradée, pourrait s'ajouter aux effets de l'histamine et des leucotriènes [6].

Les IEC diminuent aussi le taux d'angiotensine 2 qui est un puissant vasoconstricteur et stimule la décharge noradrénergique des fibres sympathiques [44]. C'est sans doute par ce mécanisme indirect, à l'instar des β-bloqueurs, qu'ils aggravent le collapsus vasculaire observé dans le choc anaphylactique.

En fait nous manquons d'arguments épidémiologiques et d'études prospectives pour ne dépasser les simples mesures de prudence actuellement préconisées : chez des patients à risque anaphylactique quelle qu'en soit son origine, les β-bloqueurs et les IEC doivent être évités s'ils n'ont pas d'indication cardiovasculaire. En revanche ils améliorent l'espérance de vie et doivent être poursuivis en cas de pathologies cardiovasculaires [45].

2.3. Autres médicaments

2.3.1. Statines

On a pu montrer que la diminution des lipoprotéines LDL obtenue sous statines chez des patients à risque d'anaphylaxie diminuait le taux de PAF-AH (*platelet-activating factor acetylhydrolase* ou phospholipase A2 associée aux lipoprotéines) et parallèlement augmentait le risque de réactions anaphylactiques sévères [28].

La phase active circulante de la PAF-AH s'oppose à l'action du PAF. Elle est directement associée aux concentrations sériques de lipoprotéines de faible densité (LDL) [46]. Une diminution des LDL induit une diminution des taux de PAF-AH. L'activité catalytique du PAF-AH est régulée par son association aux LDL et des taux bas de LDL augmentent la demie vie du PAF [47]. Les statines en diminuant le taux de LDL peuvent donc prolonger l'action du PAF. Chez des patients de 2 à 19 ans allergiques à l'arachide, Perelman et al. [48] ont retrouvé une corrélation directe entre taux sériques de LDL et activité PAF-AH mais des études prospectives demeurent nécessaires pour confirmer si la prise de statines constituait un facteur de risque d'anaphylaxie [28].

2.3.2. Médicaments divers

Tous les médicaments susceptibles de créer une histaminolibération sont des agents potentialisateurs des réactions anaphylactiques. Ceci concerne les produits de contraste iodés, les curares, les opioïdes et certains antibiotiques. D'autres médicaments prolongent la durée de vie du pouvoir allergisant de l'aliment. Ce sont les anti-H2 et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Des études chez la souris ont montré que la mise sous IPP majorait le risque de sensibilisation à des allergènes alimentaires et le risque de développer une anaphylaxie [49]. Chez l'homme, 25 % des sujets testés et traités par IPP ont synthétisé des IgE spécifiques pour des allergènes alimentaires [50]. Ceci est à prendre en compte pour des patients présentant un syndrome oral et qui peuvent devenir sujets à risques de développer des réactions plus sévères sous IPP [9].

Moneret-Vautrin et Latache [6] insistent également sur une surveillance qu'il conviendrait d'exercer sur les médicaments qui inhibent la diaminoxydase (certains antibiotiques, acide clavulanique, mucolytiques) et d'autres médicaments tels l'hydralazine, la propafénone, le vérapamil, la dobutamine, l'aminophylline et la salazosulfapyridine. Enfin la prise

concomitante de médicaments jugés à risque peut être un facteur décisionnel pour la prescription d'un dispositif auto-injectable d'adrénaline [51].

3. Alcool

Selon les registres européens de l'anaphylaxie, le rôle de l'alcool comme cofacteur serait retrouvé jusqu'à 15,2 % des patients [9]. Ainsi, le passage intestinal des protéines alimentaires se trouve accru par augmentation de la perméabilité due à un relâchement des « tight junction » de l'épithélium. Le métabolite de l'alcool, l'acétaldéhyde, qui est un vasodilatateur, pourrait accentuer la vasodilatation constatée lors de l'anaphylaxie et par conséquent aggraver l'hypotension [6]. Comme cela est décrit pour expliquer le rôle des AINS dans l'aggravation de l'anaphylaxie, la perturbation du métabolisme de l'adénosine est également évoquée, puisqu'il est constaté une élévation de l'adénosine extracellulaire, l'alcool inhibant son utilisation [52]. Enfin, une alcoolisation aiguë peut conduire le patient à ne pas respecter plus scrupuleusement une éviction de l'allergène [1,9].

4. Exercice

L'effort constitue un facteur aggravant parfaitement identifié de l'anaphylaxie et peut constituer une entité singulière qu'est l'anaphylaxie induite par l'effort décrite pour la première fois par Mautlitz et al. [53]. Les symptômes apparaissent durant l'exercice et nécessitent le plus souvent un autre facteur pour s'exprimer cliniquement : prise d'un aliment ou d'un médicament, consommation d'alcool, exposition à des pollens ou à la chaleur ou au froid, notion d'une infection intercurrente ou période menstruelle.

Exceptionnellement observée chez l'enfant, l'anaphylaxie alimentaire induite par l'effort (AAIE) obéit à une chronologie particulière, où l'ingestion de l'aliment suivi d'un effort est marquée par l'apparition des symptômes quelques minutes plus tard après le début de l'exercice. En revanche, la consommation de l'aliment responsable non suivie d'un effort est bien supportée et l'effort non précédé de l'ingestion de l'aliment responsable dans les 4 à 5 heures auparavant n'entraîne aucun symptôme [54].

L'effort est particulier puisque l'AAIE s'observe plutôt lors de la marche, de la course, de séances d'aérobic et plus rarement lors de la pratique du vélo, du ski ou de la natation. Les aliments concernés sont les plus souvent le blé et les crustacés. Des observations éparses ont mis en cause le céleri, la pêche, les graines de pavot, la tomate, le raisin, le kiwi, le maïs, les lentilles, les escargots... [54]. Lorsque le blé est en cause, l'allergène concerné est le plus souvent une fraction du gluten (oméga 5 gliadine dans 80 % des cas), plus rarement une protéine hydrosoluble (LTP dans 20 %) et exceptionnellement une gluténine de haut poids moléculaire [55,56]. La physiopathologie reste actuellement méconnue mais ont été évoqués comme mécanismes lors d'un effort une augmentation de la perméabilité intestinale, une surexpression de la transglutaminase, une synthèse accrue de l'Il-6 qui est 50 à 100 fois plus importante chez les marathoniens, une hyperosmolalité sanguine et une baisse du pH induisant une activation mastocytaire [9,55].

Moneret-Vautrin et Latache ont souligné dans une étude cas-contrôle, certes, l'implication des médicaments comme facteur de risque dans l'anaphylaxie alimentaire sévère, mais également le rôle de l'exercice associé à une prise médicamenteuse qui augmente de façon drastique le risque propre du médicament (AINS, bêta-bloquants, IEC) : odds ratio pour les médicaments à 5,1 (IC à 95 % 1,60–16,92), odds ratio pour l'association médicaments et exercice à 27,5 (IC à 95 % à 3,41–591,09) [6].

5. Infections aiguës

Une infection aiguë peut être retrouvée en cas d'anaphylaxie lors d'une immunothérapie alimentaire par voie orale ou, en cas d'immunothérapie spécifique aux hyménoptères ou, aux pollens par voie sous-cutanée alors que jusque-là la tolérance clinique était de règle [57–59]. Ainsi, d'après les registres européens le rôle de l'infection dans l'anaphylaxie est présent comme cofacteur dans 2,5 à 3 % chez l'enfant et de 1,3 à 11 % chez l'adulte [52]. L'impact porte à la fois sur l'immunité adaptative et sur l'immunité innée [2,3,70,71]. Les agents pathogènes peuvent induire la synthèse d'IgE spécifiques ou des IgG 1 spécifiques qui aboutissent à une dégranulation mastocytaire via les récepteurs FcεR1 pour les premiers et FcγR1 pour les seconds [9]. D'autre part, les substances issues de virus, bactéries ou champignons connus sous le terme de *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) peuvent se lier à des récepteurs PRP (*pathogen recognition receptors*) entraînant une activation cellulaire [60,61]. Ainsi, les peptidoglycane peuvent ainsi induire une dégranulation des mastocytes humains et murins [62,63].

6. Estrogènes

Quelques publications relatives à l'anaphylaxie font état d'une prédominance féminine. De plus, des épisodes d'anaphylaxie ou d'exacerbation d'urticaire ou d'asthme lors des périodes menstruelles permettent d'évoquer une éventuelle influence hormonale [64,65]. Il a été relaté des cas d'anaphylaxie cataméniale avec ou non présence d'autoanticorps IgE anti-progestérone [66]. Une étude récente sur un modèle de souris démontre formellement le rôle des estrogènes dans la sévérité de l'anaphylaxie [67]. Ainsi une ovariectomie réduit la sévérité de l'anaphylaxie comparativement aux souris non ovariectomisées alors qu'une supplémentation post-chirurgicale en estradiol permet de gommer la différence. L'impact d'une telle constatation ne portait pas sur la réponse des cellules effectrices mastocytaires puisque les dosages plasmatiques des médiateurs ainsi libérés étaient identiques parmi les deux populations de souris ovariectomisées ou non. En revanche, les estrogènes induisent une surexpression de la NO synthétase endothéliale qui aboutit à une synthèse accrue de NO augmentant ainsi la perméabilité vasculaire et, par conséquent, une aggravation de l'anaphylaxie. Le blocage pharmacologique de la NO synthétase ou un déficit génétique abolit alors, la différence de gravité entre les sexes [67]. Toutefois, certains auteurs contestent cette hypothèse [68].

7. Comorbidités du patient

7.1. Périodes de la vie

Certains âges sont des périodes de la vie à risque d'anaphylaxie comme l'adolescence et la vieillesse. En effet, l'adolescent essentiellement lorsqu'il souffre d'allergie alimentaire a des conduites dangereuses et des attitudes de déni avec prise de risques comme la non-observance des évictions, le mauvais contrôle de l'asthme, l'exercice et la non disponibilité à portée de main de l'adrénaline auto-injectable [3,69]. Enfin, en avançant en âge, le patient allergique aux hyménoptères ou à des médicaments s'expose à une anaphylaxie d'autant plus sévère que les comorbidités comme les maladies cardiovasculaires ou respiratoires sont patentées et que les prises médicamenteuses sont fréquentes et nombreuses [3,65,69].

7.2. Asthme

Non seulement l'asthme, mais également, les pathologies respiratoires chroniques constituent un facteur de risque bien établi [2,3,71]. Ainsi, les manifestations respiratoires sont présentes dans plus de trois quarts des cas d'anaphylaxie alimentaire lorsque le patient est au préalable asthmatique [72]. Enfin l'asthme est fréquemment retrouvé en cas d'anaphylaxie mortelle c'est-à-dire entre 28 et 87 % [73,74].

7.3. Mastocytoses et activations mastocytaires

Des valeurs seuil du taux basal de tryptase restant toutefois dans les normes ont été évaluées comme un marqueur de sévérité d'anaphylaxie en cas d'allergie alimentaire ou d'allergie aux hyménoptères [75]. En cas d'allergie aux hyménoptères, Ruëff et al. considèrent que le risque relatif de sévérité clinique est de 1 pour une valeur basale de 5,5 µg/L alors qu'il passe à 2 pour une tryptasémie de 12 µg/L [76]. En cas d'allergie alimentaire chez l'enfant (arachide, fruits à coque, lait, œuf), une tryptasémie basale supérieure à 5,7 µg/L constitue un seuil de risque d'anaphylaxie avec une probabilité de 50 % [77].

En cas de mastocytose ou de syndrome d'activation mastocytaire le patient peut présenter des symptômes d'anaphylaxie résultant d'une activation mastocytaire non immunologique. De surcroît, lorsqu'il existe une sensibilisation IgE dépendante, l'anaphylaxie peut être particulièrement sévère. Ainsi la prévalence cumulative de l'anaphylaxie en cas de mastocytose est de 22 à 49 % ; les facteurs étiologiques sont par ordre décroissants les hyménoptères (19–55 %), les aliments (3–16 %) et les médicaments (5–9 %) ; dans 39 % des cas l'anaphylaxie est qualifiée d'idiopathique [78].

Inversement, l'anaphylaxie peut être l'occasion de la découverte d'une mastocytose ou d'un syndrome d'activation mastocytaire ; ainsi une allergie au venin d'hyménoptères peut être révélatrice d'une pathologie mastocytaire dans 1 à 7,9 % [78].

8. Conclusion

Si la recherche d'une étiologie apparaît fondamentale en cas d'anaphylaxie, l'attention doit se porter sur la recherche systématique de cofacteurs susceptibles de majorer la morbidité voire la mortalité. Plus précisément, une pathologie mastocytaire sous-jacente révélatrice n'est pas exceptionnelle. Inversement en cas d'anaphylaxie avérée, la prescription ultérieure de médicaments à risque devra être évaluée selon la règle bénéfice-risque pour le patient. Enfin, les mécanismes physiopathologiques de la plupart des cofacteurs se réduisent à de simples hypothèses soulignant la nécessité de développer la recherche fondamentale.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy* 2014;69:1582–7.
- [2] Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis : guidelines from European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026–45.
- [3] Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, ThonBY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of evidence base: World Allergy Organisation anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015;8:32.
- [4] Morisset M, Richard C, Astier C, Jacquet S, Croizier A, Beaudouin E, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy* 2012;67:699–704.
- [5] Beaudouin E, Thomas H, Nguyen-Grosjean VM, Picado J, Moumanne L, Richard C, et al. Allergie à galactose α1,3 galactose (α-Gal) : une observation singulière et revue bibliographique. *Rev Fr Allergol* 2015;55:492–7.
- [6] Moneret-Vautrin DA, Latache C. Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults: a case-control study. *Bull Acad Natl Med* 2009;193:351–62.
- [7] Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents-data from the anaphylaxis register of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:568–74.
- [8] Cant AJ, Gibson P, Dancy M. Food hypersensitivity made life threatening by ingestion of aspirin. *Br Med J* 1984;288:755–6.
- [9] Wölbling F, Fisher J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013;68:1085–92.
- [10] Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012;67:1316–8.
- [11] Pascal M, Munoz-Cano R, Reina Z, Palacin A, Vilella R, Picado C, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1529–39.
- [12] Dohi M, Suko M, Sugiyama H, Yamashita N, Tadokoro K, Okudaira H, et al. 3 cases of food-dependent exercise-induced anaphylaxis in which aspirin intake exacerbated anaphylactic symptoms. *Aerugi* 1990;39:1598–604.
- [13] Harada S, Horikawa T, Ashida M, Kamo T, Nishioka E, Ichihashi M. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol* 2001;145:336–9.
- [14] Fuji H, Kambe N, Fujisawa A, Kohno K, Morita E, Miaychi Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by low dose aspirin therapy. *Allergol Int* 2008;57:97–8.
- [15] Rabassa AA, Goodgame R, Sutton FM, Ou CN, Rognerud C, Graham DY. Effects of aspirin and helicobacter pylori on the gastroduodenal permeability to sucrose. *Gut* 1996;39:159–63.

- [16] Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:481–6.
- [17] Sakamoto Y, Ohtsuka T, Yoshida H, Otto K, Onobori M, Matsumoto T, et al. Time course of changes in the intestinal permeability of food-sensitized rats after oral allergen challenge. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:20–4.
- [18] Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol* 2013;35:233–7.
- [19] Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009;44:23–9.
- [20] Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, Tsubaki K, Ikebe T, Kambara T, Ikezawa Z. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol* 2002;146:466–72.
- [21] Matsukura S, Aihara M, Sugawara M, Kunimi Y, Matsuki M, Inoue H, et al. Two cases of wheat-dependent anaphylaxis induced by aspirin administration but not by exercise. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:233–7.
- [22] Bartra J, Pascal M, Vilella R, Mila J, Munoz-Cano R, Sanchez-lopez J, et al. In vitro evidence of the synergistic effect of non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) into IgE mediated food allergy response in basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:AB185.
- [23] Knights KM, Mangoni AA, Miners JO. Defining the COX inhibitor selectivity of NSAIDs: implications for understanding toxicity. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010;3:769–76.
- [24] Nakamura K, Inomata N, Ikezawa Z. Dramatic augmentation of wheat allergy by aspirin in a dose-dependent manner. *Ann Allergy* 2006;97:712–3.
- [25] Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56:387–437.
- [26] Wang XS, Lau HY. Prostaglandin E2 potentiates the immunologically stimulated histamine release from human peripheral blood-derived mast cells through EP1/EP3 receptors. *Allergy* 2006;61:503–6.
- [27] Feng C, Beller EM, Bagga S, Boyce JA. Human mast cells express multiple EP receptors for prostaglandin E2 that differentially modulate activation responses. *Blood* 2006;107:3243–50.
- [28] Munoz-Cano R, Picado C, Valero A, Bartra J. Mechanisms of anaphylaxis beyond IgE. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2016;26:73–82.
- [29] Hughes PJ, Holgate ST, Church MK. Adenosine inhibits and potentiates IgE-dependent histamine release from human lung mast cells by an A2-purinoceptor mediated mechanism. *Biochem Pharmacol* 1984;33:3847–52.
- [30] Kuehn HS, Gilfillan AM. G protein-coupled receptors and the modification of FcεR1-mediated mast cell activation. *Immunol Lett* 2007;113:59–69.
- [31] Kim SH, Nam EJ, Kim YK, Ye YM, Park HS. Functional variability of the adenosine A3 receptor (ADORA3) gene polymorphism in aspirin-induced urticaria. *Br J Dermatol* 2010;163:977–85.
- [32] Kim SH, Kim YK, Park HW, Kim SH, Kim SH, Ye YM, et al. Adenosine deaminase and adenosine receptor polymorphisms in aspirin-intolerant asthma. *Respir Med* 2009;103:356–63.
- [33] Munoz-Cano R, Pascal M, Bartra J, Picado C, Valero A, Kim DK, et al. Distinct transcriptome profiles differentiate nonsteroidal anti-inflammatory drug-dependent from nonsteroidal anti-inflammatory drug-independent food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:137–46.
- [34] Leung CT, Li A, Banerjee J, Gao ZG, Kambayashi T, Jacobson KA, Civan MM. The role of activated adenosine receptors in degranulation of human LAD2 mast cells. *Purinergic Signal* 2014;10:465–75.
- [35] Jacobs RL, Rake GW, Fournier DC, Chilton RJ, Culver WG, Beckmann CH. Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:125–7.
- [36] Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371–6.
- [37] Brown SGA, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1141–9.
- [38] Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, Ruëff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:491–9.
- [39] Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1–5.
- [40] Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Faller J, Levan D, Kohler C. Severe anaphylactic shock with heart arrest caused by coffee and gum Arabic, potentiated by beta-blocking eyedrops. *Rev Med Interne* 1993;14:107–11.
- [41] Inagaki N, Miura T, Nagai H, Koda A. Antiallergic mechanisms of beta-adrenergic stimulants in rats. *Life Sci* 1992;51:201–5.
- [42] Adam A, Desormeaux A, Moreau ME. Physiopathology of the acute adverse effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Bull Acad Natl Med* 2007;191:1433–44.
- [43] Summers CW, Pumphrey RS, Woods CK, 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.
- [44] Drouet C, Desormeaux A, Robillard J, Ponard D, Bouillet L, Martin L, et al. Metallopeptidase activities in hereditary angioedema: effect of androgen prophylaxis on plasma aminopeptidase P. *J Allergy Clin Immunol* 2007;121:429–33.
- [45] Coop CA, Schapira RS, Freeman TM. Are ACE inhibitors and beta-blockers dangerous in patients at risk for anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.04.033> [pii: S2213-2219(17)30349-5].
- [46] Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase a). *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23:73–83.
- [47] Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, Holmes SD, Chamberlain P, Macphie CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;150:413–9.
- [48] Perelman B, Adil A, Vadas P. Relationship between platelet activating factor acetylhydrolase activity and apolipoprotein B levels in patients with peanut allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:20.
- [49] Diesner SC, Knittelfelder R, Krishnamurthy D, Pali-Schöll I, Gajdzik L, Jensen-Jarolim E, et al. Dose-dependent food allergy induction against ovalbumin under acid-suppression: a murine food allergy model. *Immunol Lett* 2008;121:45–51.
- [50] Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antiacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1301–8.
- [51] Pouessel G, Deschildre A, Beaudouin E, Birnbaum J, Neukirch C, Meiningner C, et al. À qui prescrire un dispositif auto-injectable d'adrénaline ? Position des groupes de travail « anaphylaxie », « allergie alimentaire » et « insectes piqueurs » sous l'égide de la Société française d'allergologie. *Rev Fr Allergol* 2016;56:477–86.
- [52] Nagy LE, Diamond I, Casso DJ, Franklin C, Gordon AS. Ethanol increases extracellular adenosine by inhibiting adenosine uptake via the nucleoside transporter. *J Biol Chem* 1990;265:1946–51.
- [53] Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:433–4.
- [54] Beaudouin E, Renaudin JM, Morisset M, Codreanu F, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: update and current data. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:45–51.
- [55] Ansley L, Bonini M, Delgado L, Del Giacco S, Du Toit G, Khaitov M, et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement. *Allergy* 2015;70:1212–21.
- [56] Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:977–84.
- [57] Bousquet J, Menardo JL, Velasquez G, Michel FB. Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honey bee venom. *Ann Allergy* 1988;61:63–8.
- [58] Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261–9.

- [59] Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, El Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587–93.
- [60] Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol* 2009;21:242–53.
- [61] Metz M, Maurer M. Mast cells—key effector cells in immune responses. *Trends Immunol* 2007;28:234–41.
- [62] Supajatura V, Ushio H, Nakao A, Akira S, Okumura K, Ra C, Ogawa H. Differential responses of mast cell Toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. *J Clin Invest* 2002;109:1351–9.
- [63] Wu L, Feng BS, He SH, Zheng PY, Croitoru K, Yang PC. Bacterial peptidoglycan breaks down intestinal tolerance via mast cell activation: the role of TLR2 and NOD2. *Immunol Cell Biol* 2007;85:538–45.
- [64] Webb LMLP. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2006;97:39–43.
- [65] Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:434–42.
- [66] Liberman P. Catamenial anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:358–9.
- [67] Hox V, Desai A, Bandara G, Gilfillan AM, Metcalfe DD, Olivera A. Estrogen increases the severity of anaphylaxis in female mice through enhanced endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:729e5–36e5.
- [68] Francuzik W, Nassiri M, Babina M, Worm M. Impact of sex on anaphylaxis severity—data from the Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1425–6.
- [69] Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V, et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012;67:691–8.
- [70] Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, Giner MT, Dominguez O, Lozano J, et al. Life-threatening anaphylaxis to egg and milk oral immunotherapy in asthmatic teenagers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:482–4.
- [71] Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *WAO J* 2014;7:9.
- [72] Vetander M, Helander D, Flodström C, Ostblom E, Alfvén T, Ly DH, et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children - a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy* 2012;42:568–77.
- [73] Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016–8.
- [74] X.U., Kastner YS, Harada M, Xu L, Salter A, Wasserman JS. Anaphylaxis-related death in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy, Asthma, Clinical Immunology* 2014;10:38.
- [75] Vitte J. Human mast cell tryptase in biology and medicine. *Mol Immunol* 2015;63:18–24.
- [76] Ruëff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase - a study of European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect venom hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047–54.
- [77] Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Cavkaytar EA, Yilmaz EA, Tuncer A, Sackesen C. Serum basal tryptase may be a good marker for predicting the risk anaphylaxis in children with food allergy. *Allergy* 2014;69:265–8.
- [78] Bonadonna P, Lombardo C, Zanotti R. Mastocytosis and allergic diseases. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2014;24:288–97.