



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

L'anaphylaxie alimentaire chez le sénior : analyse des données du RAV de 2002 à 2020



Food anaphylaxis in someone elderly: Review of the RAV data, 2002 to 2020

H. El Hanache^{a,b}, T. Perennec^c, P. Beaumont^d, E. Puillandre^e, D. Schwender^f,
F. Louis Donguy^g, X. Van Der Brempt^h, C. Froidefondⁱ, S. Jarlot^j, N. Petit^k, C. Nootens^l,
F. Pirson^m, I. Sullerotⁿ, M. Morisset^{b,*}, les membres du Réseau d'Allergo-Vigilance^{o1}

^a Plate-Forme transversale d'allergologie, CHU Nantes, France

^b Unité d'allergologie, CHU Angers, France

^c Clinique des données, CHU Nantes, France

^d Saint-Maur-des-Fossés, France

^e La Teste de Buch, France

^f Dijon, France

^g Nice, France

^h Clinique St-Luc Bouge, Belgique

ⁱ Aire-sur-l'Adour, France

^j Centre d'allergologie de Gentilly, France

^k Allergologie, CH Verdun, France

^l Ixelles, Belgique

^m Pneumologie, hôpital St Luc, UCL Bruxelles, Belgique

ⁿ Allergologie, CH Sens, France

^o Réseau d'Allergo-vigilance, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 15 décembre 2021

Accepté le 15 décembre 2021

Disponible sur Internet le 7 janvier 2022

Mots clés :

Anaphylaxie alimentaire

Allergie alimentaire

Sénior

Sujet âgé

Épidémiologie Epidemiology

RÉSUMÉ

Entre 2002 et 2020, 172 anaphylaxies alimentaires observées chez le sénior ont été rapportées au RAV. On observe un sex-ratio H/F de 0,85 et une moyenne d'âge de 67,3 ans (60–93). Les allergènes les plus fréquents sont d'origine végétale : en premier, les légumineuses (20 cas), puis les céréales (16 cas) et les fruits à coque (15 cas), principalement la noisette. Les protéines PR-10 sont en cause dans au moins 11,7 % des anaphylaxies. À l'instar du soja, les anaphylaxies attribuées à Cor a 1 sont surtout rapportées par des allergologues exerçant en Belgique et dans le nord-est de la France. Les anaphylaxies liées aux viandes rouges et abats sont les plus fréquentes (24 cas soit 13,9 %), toujours associées à un syndrome alphaGal quand il est recherché, 16 sont attribuées aux crustacés, 8 aux mollusques et aux poissons respectivement et 6 cas à *Anisakis*. Cette série confirme la rareté de l'allergie au lait de vache et à l'œuf chez le sénior. Le RAV a colligé 4 anaphylaxies de grade I, 77 de grade II, 84 de grade III et 5 de grade IV dont un décès. La gravité est significativement liée à des antécédents de cardiopathie ou HTA. Quarante pour cent des sujets avaient déjà présenté une allergie dans le passé avec l'aliment suspecté et seulement 55 % disposaient d'un stylo d'adrénaline et 33 % d'un plan d'action. Cette grande série souligne l'intérêt d'un bilan allergologique détaillé chez le sujet âgé. Leur prise en charge doit non seulement comporter un protocole de soins d'urgence avec auto-injecteur d'adrénaline, mais aussi une éducation thérapeutique et diététique pour le patient et son entourage. Elle devrait être formalisée par un PAI, à l'instar de l'enfant scolarisé, compte tenu du risque de récurrence, des comorbidités et perte d'autonomie pour certains.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : martine.morisset@chu-angers.fr (M. Morisset).

¹ <https://www.allergyvigilance.org/>.

A B S T R A C T

Keywords:

Food anaphylaxis

Food allergy

Senior

Elderly

Epidemiology

Between 2002 and 2020, 172 food anaphylaxis cases in senior citizens were reported to the RAV. Sex ratio M/F was 0.85 and the average age was 67.3 years (60–93). The most frequent allergens are of plant origin: first, legumes (20 cases), then cereals (16 cases) and nuts (15 cases), mainly hazelnut. PR-10 proteins are involved in at least 11.7% of anaphylaxis cases. Like soy, anaphylaxis attributed to Cor a 1 is mainly reported by allergists practicing in Belgium and northeastern France. Anaphylaxis related to red meat and offal is the most frequent (24 cases, 13.9%), always associated with an alphaGal syndrome when anti-alphaGal IgE was tested. Sixteen are attributed to crustaceans, 8 to mollusks and fish respectively and 6 to *Anisakis*. This series confirms the rarity of cow's milk and egg allergy in the elderly. The RAV collected 4 grade I, 77 grade II, 84 grade III and 5 grade IV anaphylaxis cases including one death. Severity was significantly related to a history of heart disease or hypertension. Forty percent of the subjects had already presented an allergy in the past with the suspected food and only 55% had an adrenaline pen and 33% an action plan. This large series underlines the interest of a detailed allergological assessment in the elderly. Their management should not only include an emergency care protocol with an adrenaline auto-injector, but also therapeutic and dietary education for patient, his family and entourage. It should be formalized by a personalized care project (PCP), as for schoolchildren, given the risk of recurrence, comorbidities and loss of autonomy for some.

© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Abréviations

AA	allergie alimentaire
RAV	Réseau d'Allergo-Vigilance®
BB	Betabloquants
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons

L'allergie alimentaire (AA) qui ne cesse d'augmenter depuis les dernières décennies, est surtout observée chez l'enfant et le jeune adulte et concerne 2 à 5 % de la population [1]. L'anaphylaxie alimentaire du fait du risque léthal, suscite un intérêt grandissant, et dispose aujourd'hui d'outils diagnostiques plus fiables. Sa prise en charge repose principalement sur l'identification des aliments en cause et des réactions croisées, l'éducation thérapeutique (ETP) pour l'éviction des allergènes et la mise en œuvre du traitement d'urgence en cas d'ingestion accidentelle.

Les sujets de plus de 60 ans représentaient 25,6 % de la population française en 2018. Selon les estimations de l'INSEE, en 2050, ils constitueront le tiers (32,8 %). Peu d'études s'intéressent à l'AA du sénior alors qu'elle peut persister ou apparaître de novo et que les comorbidités et les traitements associés pourraient aggraver son expression. Actuellement, la prévalence de l'allergie chez le sujet âgé est estimée à 5–10 % et semble croître [2] notamment pour l'AA [3].

Selon Campbell et al. [4], l'anaphylaxie alimentaire serait moins fréquente au-delà de 50 ans et porterait à penser que le fait d'étudier ce phénomène à cet âge est sans intérêt. Une étude menée aux USA entre 2005 et 2006 chez 1392 sujets de plus de 60 ans, à l'aide d'un questionnaire et mesure d'IgE anti-arachide, lait de vache, œuf et crevette a estimé la prévalence de l'AA à 1,3 % [5]. Dans celle de Gupta et al. [6] concernant plus de 40 000 adultes, la prévalence de l'AA (autodéclarée) chez les sujets de 60 à 69 ans a augmenté significativement entre 2001 et 2010. En 2010, la prévalence d'AA diagnostiquée par un médecin était de 7,3 % chez les 60–69 ans et 6,9 % au-delà de 70 ans [7]. Dans une étude plus récente chez plus de 40 000 adultes américains, basée sur un questionnaire et sélectionnant les tableaux évocateurs d'AA IgE-médiée (exclusion des syndromes oraux), la prévalence à partir de 60 ans était de 8,8 % [6]. Une étude en maison de retraite chez 109 sujets hongrois [8], montre la persistance d'une IgE réactivité aux aliments chez 24,8 % d'entre eux, similaire à la population contrôle tandis que les prick-tests étaient positifs chez 41,7 % de ces patients avec une positivité corrélée à l'existence d'un éthyisme chronique. Dans une

enquête menée chez 301 centenaires polonais, 13,6 % ont déclaré avoir une allergie et le tiers des allergènes suspectés étaient des trophallergènes [9].

Jusqu'à ce jour peu de travaux ont évalué l'influence de l'immunosénescence sur la tolérance aux antigènes alimentaires. Elle correspond au remodelage immunitaire lié à l'âge, touchant principalement l'immunité acquise, mais aussi innée. La quantité et la qualité de réponse des lymphocytes T et B décroît avec l'âge, engendrant une réponse inadéquate à de nouveaux antigènes et aux vaccins, et prédispose ainsi aux infections et cancers [10]. La diminution des lymphocytes T, B naïfs et Treg (T régulateurs) est tributaire de l'involution des organes lymphoïdes primaires dont le thymus. La dysfonction des Treg affecte également la réponse immunosuppressive via les *checkpoint* inhibiteurs [10]. L'augmentation relative des lymphocytes T mémoires est liée à la diminution progressive du stock de lymphocytes naïfs [10]. Le défaut de commutation isotypique entraîne une réponse plus faible aux vaccins. Cependant, l'isotype IgE semble moins atteint par le vieillissement [11]. La quantité d'IgE totales et spécifiques chez les patients atopiques ne semble pas diminuer avec l'âge, suggérant la persistance d'une propension allergique [12]. Une inflammation chronique de bas grade appelée « inflammaging » s'installe, se traduisant par l'augmentation de production de cytokines pro-inflammatoires [10]. Elle contribuerait à la diminution de la réponse Th1 au profit d'une réponse Th2 proallergénique comme en témoigne l'augmentation des cytokines IL-4 et IL-5 chez le sujet âgé [13].

D'autres phénomènes semblent également favoriser la rupture de la tolérance aux allergènes. Si le GALT a une importance majeure dans la mise en place de la tolérance orale du nourrisson, il est également important chez le sénior dont la fonction thymique décroît. L'apport de nouvelles protéines alimentaires pourrait induire une sensibilisation de novo chez les personnes âgées, tandis que la tolérance orale établie chez l'enfant est généralement maintenue [13]. La perte de cellules mémoires tolérantes résidentes pour certains allergènes entraînerait un risque de sensibilisation IgE-médiée. Les IgA sécrétoires opsonisantes capables de se fixer aux antigènes alimentaires contribuent à la régulation de la pénétration d'antigènes à travers les muqueuses et facilitent la tolérance aux antigènes alimentaires indispensables à la nutrition. Les réponses IgA spécifiques s'affaiblissent chez le sénior [14] prédisposant ainsi au développement d'AA.

Une partie des protéines du bol alimentaire gagne précocement la circulation sanguine par la muqueuse orale, premier contact des antigènes alimentaires avec les cellules immunitaires de l'oropharynx. La mastication et la qualité de la salive parfois

défaillantes avec l'âge joueraient un rôle non négligeable. La digestion par les sucs gastriques, pancréatiques modifie la structure des aliments qui seront absorbés au travers de la muqueuse de l'intestin grêle [15]. Une atrophie gastrique est fréquemment observée chez le sujet âgé [16] favorisée par une alcoolodépendance, la prise d'antiulcéreux et les carences. L'altération du suc gastrique augmente le pH et réduit ainsi la protéolyse par défaut d'activation de la pepsine [15], entraînant un afflux de protéines intactes au niveau de la barrière intestinale. L'inflammation augmente la perméabilité des jonctions serrées de l'épithélium intestinal et favorise ainsi le passage d'allergènes alimentaires [13].

Certains oligoéléments comme le zinc ou vitamines comme la vitamine D [13,17] jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire. Des enquêtes menées en Europe, aux USA, au Canada et en Inde, montrent que jusqu'à 35 % des personnes de plus de 50 ans seraient carencées [18].

Nous avons analysé les déclarations d'anaphylaxies alimentaires chez le senior, rapportées au réseau d'Allergo-Vigilance® (RAV) entre 2002 et 2020. Ces observations qui respectent l'anonymat des patients, sont essentiellement rapportées par des allergologues cliniciens francophones.

2. Méthodologie

2.1. Population étudiée

Les déclarations au RAV ont permis de réaliser une analyse rétrospective concernant les sujets de 60 ans et plus, ayant présenté une réaction anaphylactique supposée d'origine alimentaire.

Les déclarants sont principalement des allergologues mais pour une minorité, la déclaration provient d'un urgentiste ou réanimateur, quand l'avis de l'allergologue n'est pas connu ou impossible en raison d'un décès.

Les critères d'inclusion étaient un diagnostic d'anaphylaxie de grade supérieur ou égal à 1 selon la classification de Ring et Behrendt. Le diagnostic d'AA était établi sur un faisceau d'arguments comportant l'histoire clinique avec symptomatologie évocatrice d'AA, la réalisation de tests cutanés (prick ou prick-to-prick tests considérés positifs si le diamètre est ≥ 3 mm) et la mesure d'IgE spécifiques (positive si $> 0,1$ KU/L) complétés dans certains cas d'un test de provocation par voie orale.

2.2. Caractéristiques étudiées

Les caractéristiques ont été recueillies à partir de l'analyse des formulaires de déclaration des anaphylaxies. Elles concernent le pays déclarant et pour la France, la zone géographique d'exercice du médecin déclarant. Les déclarations comportaient diverses informations portant principalement sur le genre, l'âge au moment de l'accident rapporté, les aliments en cause, la dose déclenchante estimée, la sévérité des manifestations, les facteurs prédisposants et le traitement instauré. Les antécédents atopiques (asthme, rhino-conjonctivite chronique allergique, dermatite atopique), la notion d'autres AA associées et la sensibilisation à des pneumallergènes ont été colligés ainsi que les comorbidités ayant pu participer à la sévérité de l'anaphylaxie, principalement les cardiopathies, l'insuffisance respiratoire obstructive, l'insuffisance rénale chronique, une mastocytose et certains traitements comme les bêtabloquants (BB), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les sartans et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

Les caractéristiques de l'anaphylaxie motivant la déclaration sont l'aliment en cause, l'allergène suspecté et l'estimation de la quantité ingérée, le grade de sévérité selon la classification de Ring et Messmer et la notion de manifestations d'AA dans

le passé. Concernant la prise en charge thérapeutique, on enregistre la notion d'administration d'adrénaline, d'appel du SAMU, d'admission aux urgences, le délai de traitement et la durée de l'hospitalisation. Le bilan allergologique comprend les résultats des tests cutanés, la mesure des IgE spécifiques, l'analyse du profil biomoléculaire, le délai entre le bilan allergologique et la réaction, les éventuels tests de provocation et la valeur de la tryptase basale et lors de la réaction.

Les facteurs de risque tels qu'un exercice physique, la consommation d'alcool ou AINS dans les heures précédant ou suivant l'ingestion sont aussi colligés.

2.3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.6.1). Les données des variables quantitatives sont présentées en moyenne et écart type si elles sont distribuées normalement, en médiane avec l'intervalle interquartile dans le cas contraire. Les données des variables qualitatives sont présentées avec le pourcentage. Le nombre de données disponibles est présenté devant chaque variable. Les tests réalisés sont pour les variables quantitatives le Chi² et pour les variables qualitatives le test de Student, sauf si spécifié autrement. Le modèle de régression logistique multivarié a été sélectionné en utilisant la méthode pas à pas ascendante, en utilisant comme critère l'Akaike Information Criterion (AIC).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques générales

Au total, 172 déclarations d'anaphylaxies alimentaires concernant des patients âgés de 60 ans et plus, ont été rapportées au RAV. Les observations proviennent de France (147 cas), Belgique (21 cas), Luxembourg (2 cas), Suisse et Uruguay (1 cas respectivement). On note une hétérogénéité de la répartition des déclarations françaises puisque 50 cas proviennent du Nord-Est, 29 de l'Île-de-France, 24 du Nord-Ouest, 25 du Sud-Ouest et 19 du Sud-Est.

Les observations concernent 93 femmes et 79 hommes (sex-ratio 0,85) avec une moyenne d'âge de 67,3 ans et une médiane de 65 ans. Le patient le plus âgé est une femme de 93 ans qui a présenté une anaphylaxie grade III après ingestion d'une bouchée de poisson concomitamment à l'absorption d'aspirine. Elle présentait des malaises inexpliqués et avait développé depuis 3 ans un dégoût pour le poisson.

Les caractéristiques générales des patients sont présentées dans le [Tableau 1](#).

3.2. Allergies alimentaires en cause

Les allergènes les plus fréquents sont des allergènes d'origine végétale (98 déclarations) ([Tableau 2](#)). Un allergène de nature animale est incriminé dans 69 cas, d'origine fongique dans 2 cas, chimique dans 1 cas (sulfite) et de nature indéterminée dans 5 cas (2 allergènes sont parfois impliqués en même temps).

Parmi les allergènes végétaux, les légumineuses sont le plus souvent incriminées du fait d'anaphylaxies fréquentes au jus de soja (8 cas) ou boisson enrichie en protéines de soja chez des sujets sensibilisés aux pollens de bétulacées. De nombreux cas d'allergie au lupin ont été rapportés. Parmi ces 11 cas, aucune allergie à l'arachide n'avait été observée auparavant et un seul sujet présentait préalablement des réactions avec la lentille et le pois chiche. Malheureusement l'étude de réactivité croisée vis-à-vis des allergènes majeurs de l'arachide ou du soja n'a pas été faite ou rapportée. Si l'anaphylaxie à l'arachide domine chez l'enfant et l'adulte jeune, l'allergie à l'arachide semble rare : les 3 cas déclarés ne sont pas liés

Tableau 1

Caractéristiques générales.

n	172
Sexe (F)	93 (54,07 %)
Zone géographique	
Belgique	21 (12,21 %)
Île-de-France	29 (16,86 %)
Luxembourg	2 (1,16 %)
Nord-Est	50 (29,07 %)
Nord-Ouest	23 (13,37 %)
Sud-Est	19 (11,05 %)
Sud-Ouest	25 (14,53 %)
Suisse	1 (0,58 %)
Uruguay	1 (0,58 %)
NC	1 (0,58 %)
Cardiopathie chronique	18 (10,47 %)
BPCO	6 (3,49 %)
Cancer	9 (5,23 %)
HTA	24 (13,95 %)
Diabète	10 (5,81 %)
Atopie	59 (40,69 %)
Dermatite atopique	5 (3,47 %)
Asthme	25 (17,48 %)
Rhino-conjonctivite chronique	48 (33,33 %)
Autre allergie alimentaire	33 (22,6 %)

F : féminin ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; HTA : hypertension artérielle.

à des albumines 2S mais plutôt aux protéines PR-10, à l'instar du soja.

Pour les céréales qui sont en deuxième position, l'anaphylaxie au blé domine (11 déclarations), majoritairement liée à la présence d'IgE anti-Tri a 19 (omega-5 gliadine).

Les anaphylaxies aux fruits à coque sont surtout attribuées à la noisette (6 cas), observées le plus souvent chez des sujets polliniques (ou anciens polliniques) sensibilisés à Cor a 1. Contrairement à ce qui est décrit chez l'enfant, les allergies aux anacardiées sont plus rares (3 cas rapportés).

Les cas attribués à des allergènes d'origine animale sont dominés par les anaphylaxies aux viandes et abats de mammifères, à l'origine de la découverte d'un syndrome alphaGal. Aucune allergie aux viandes n'a été attribuée à un syndrome porc-chat. Aucune anaphylaxie aux volailles n'a été rapportée. Les anaphylaxies aux crustacés sont en deuxième position, le plus souvent après ingestion de crevettes (13 cas). Les anaphylaxies aux mollusques et aux poissons sont deux fois moins nombreuses. L'IgE réactivité a été mesurée vis-à-vis des allergènes majeurs, la tropomyosine pour les crustacés et les mollusques et la bêta2-parvalbumine pour le poisson. Lorsqu'elle a été mesurée, la tropomyosine est rarement en cause (IgE Pen a 1 positive dans 1/6 cas pour les crustacés et 0/3 cas pour les mollusques). Pour l'allergie au poisson, les IgE anti-Gad c 1 n'ont été mesurées que chez 3 patients et s'avèrent positives dans un cas.

3.3. Lieu de survenue

Cette information est connue pour 105 observations. Les réactions surviennent le plus souvent à domicile (59 cas), puis au restaurant (18 cas) et chez des amis/famille pour 13 déclarations. D'autres cas isolés sont rapportés : au travail, en maison de retraite, à l'hôpital (anaphylaxie après consommation d'une boisson hyperprotidique à base de soja chez un allergique aux pollens de bétulacées dénutri) et deux anaphylaxies dans un avion.

3.4. Quantité déclenchante

Dans la grande majorité des cas, le patient a réagi à des quantités faibles à importantes. On ne retrouve qu'un seul cas de réaction anaphylactique lié à une contamination accidentelle par des traces

(urticaire, œdème laryngé et asthme chez un patient de 72 ans après ingestion d'un aliment contaminé par du kiwi).

4. Présentation clinique

4.1. Sévérité de la réaction

Le RAV a colligé 4 anaphylaxies de grade I, 77 de grade II, 84 de grade III et 5 de grade IV dont un décès. Ce dernier est survenu chez une femme de 62 ans aux antécédents de BPCO et prurit inexpliqué. La réaction est survenue quelques minutes après ingestion de thon, alcool et chocolat avec prurit intense, œdème labial et laryngé, cyanose et arrêt cardiorespiratoire puis décès au 5^e jour en réanimation. L'allergène en cause n'a pas été identifié et la tryptasémie n'a pas été mesurée.

Les 4 autres anaphylaxies de grade IV sont survenues chez 2 femmes et 2 hommes d'âge compris entre 63 et 81 ans après ingestion respectivement de pain d'épices artisanal, de noisettes crues, de rognon de porc et d'une bière artisanale pour le dernier. Les allergènes ont été précisément identifiés pour la noisette et le rognon, car les patients étaient respectivement sensibilisés à Cor a 8, 9 et 14 et à alphaGal. L'allergène en cause dans le pain d'épices n'a pas été retrouvé, tandis qu'on suspectait une réaction à la levure de bière dans le cas lié à une bière artisanale sans preuve formelle (IgE anti-LTP non communiquées). La valeur de la tryptasémie per critique n'est pas connue et la tryptasémie basale n'a été précisée que pour le cas pain d'épices (valeur normale). Une prise concomitante d'alcool est notée pour deux patients souffrant de BPCO et on observe aussi la prise de BB (un cas), d'IEC (deux cas) et des troubles du rythme (un cas).

La tryptasémie est rarement communiquée que ce soit en percritique (6 observations) ou à distance de l'accident (18 cas). La valeur moyenne de la tryptase à l'état basal est à 5,21 µg/L (1–9,92).

Les effectifs étant trop faibles parmi les familles d'allergènes, il n'est pas possible de faire une régression logistique. Avec un test de Fisher, nous n'avons pas retrouvé de différence de gravité entre les familles d'allergènes.

4.2. Facteurs influençant la sévérité de la réaction

Il n'y a pas de lien entre la sévérité de la réaction, l'âge et le genre (Tableau 3).

Les anaphylaxies liées à une atopie ou à une sensibilisation aux protéines PR-10 sont associées à des réactions moins sévères (grade I ou II). Si on n'observe aucune corrélation significative entre la gravité de l'anaphylaxie et une autre famille d'aliment ou la présence d'un cofacteur, on observe une relation entre la sévérité de l'anaphylaxie (grade III et IV) et l'existence d'une cardiopathie chronique et/ou une HTA sous-jacente. Le risque d'anaphylaxie sévère (grade > 2) est plus élevé chez les sujets traités par BB : 2,77 (IC 1,298 ; 6,21, p 0,008) et par IEC ou sartans : 2,11 (IC 0,946 ; 4,92, p 0,068).

4.3. Anaphylaxies récidivantes

Au moment de la déclaration, 40 % des individus avaient déjà présenté au moins une réaction après ingestion de l'aliment suspecté (primomanifestation avec cet aliment dans 75 cas et inconnue pour 28 déclarations). Les déclarants ont signalé la présence d'une trousse d'urgence chez 113 patients (66 %) mais seulement 55 % avaient un stylo d'adrénaline et 33 % disposaient d'un plan d'action.

Le syndrome alphaGal est la principale cause de récurrence (25 sujets) (un homme de 69 ans a présenté jusqu'à 14 accidents en 10 ans !). L'anaphylaxie au blé (20 patients) est également à risque d'allergie récidivante suivie par le lupin (6), les crustacés

Tableau 2

Principaux aliments et allergènes alimentaires incriminés.

Allergène principal	Allergène moléculaire reconnu
Viandes et abats : 24	alphaGal : 16 (négatif : 0 ; NC : 8)
Rognons : 15	alphaGal : 7 (négatif : 0 ; NC : 8)
Autres viandes ou abat de mammifères : 9	aphlaGal : 9 (négatif : 0 ; NC : 0)
Lait de vache, chèvre et brebis : 1	Bos d 5 et Bos d 8 : 1
Crustacés : 16 (dont 13 crevettes)	Pen a 1 : 1 (négatif : 6 ; NC : 8) ; Pen m 4 : 1
Mollusques : 8	Pen a 1 : 0 (négatif : 3 ; NC : 5)
Poisson : 8 dont un syndrome scombroïde	Gad c 1 : 2 (négatif : 1 ; NC : 5)
Œuf de poisson/crustacés : 3 (2/1)	
Anisakis : 6	
Œuf de poule (cru ou peu cuit) : 2	Gal d 1 : 2/2 ; Gal d 2 : 1/2
Acaréens (croûtes de fromage) : 1	
Céréales : 16	
Blé : 12 dont 1 isolat	Tri a 19 : 7 (négatif : 1 ; NC : 4)
Seigle : 1	
Quinoa : 1	
Sarrasin : 3	
Graines	
Sésame : 7	
Tournesol 1	
Chanvre : 1	
Fruits à coque (15)	
Noisette 6 ± 1	Cor a 1 : 5 (négatif : 1 ; NC : 2) ; Cor a 9 et 14 : 1
Cajou 3	
Pistache : 1	
Pignon pin 2	
Amande 1	
Noix 1	
Macadamia 1	
Noix coco 1	
Châtaigne 1	
Gland de chêne 1	
Indéterminé : 2	
Légumineuses : 20	
Soja : 8 (lait ou boisson enrichies protéines)	Gly m 4 : 7 (négatif : 0 ; NC : 1)
Lupin : 11	
Arachide : 2 ± 1	Ara h 8 : 2 ; Ara h 9 : 1 (Arah 2 neg : 3/3)
Mungo 1	Gly m 5 et 6 : 1
Fruits : 13	
Kiwi : 6	
Banane 1	
Pomme 1	Pru p 3 : 1 ; Pru p 1 : 0
Mangue 1	
Figue 1	Bet v 1 : 1
Melon 1	
Mûre : 1	
Prune : 1	
Légumes : 12	
Apiacées : 7 dont 5 céleri	Api g 1 : 3 (négatif : 2 ; NC : 3)
	Pru p 3 : 0, Art v 1 : 1
Asperge : 1	
Echalote 1	
Poivron 1	Bet v 1 : 1 ; Bet v 2 : 1
Piment : 1	
Diverses plantes croisant avec l'armoise : camomille 1, mélange diverses feuilles (soupe) 1, pissenlit : 1	
Pollens : 1	
<i>Penicillium</i> sp (peau saucisson) : 1	
<i>S. cerevisiae</i> ? (bière) : 1	
Sulfite : 1	
Indéterminé : 5	

Les protéines PR-10 sont incriminées dans au moins 11,7 % des anaphylaxies rapportées par le RAV. Pour les aliments d'origine végétale, elles représentent plus de 20 % des accidents. Une sensibilisation à une LTP est observée chez 4 patients, mais dans 2 cas le patient est aussi sensibilisé à des protéines de stockage ou PR-10; NC : non connu.

et le sésame (respectivement 5 cas), le soja (4) et le poisson (3). Un patient allergique à *Anisakis simplex* rapporte une dizaine d'anaphylaxies après ingestion de poisson.

La majorité des patients (113 patients) n'ont pas présenté d'autres allergies alimentaires dans le passé. Cette information n'est pas renseignée chez 26 individus. Les autres ont réagi le plus souvent avec des aliments par allergie croisée. Les protéines PR-10 sont souvent en cause : ainsi cinq patients avec anaphylaxie au soja avaient déjà présenté des réactions à l'ingestion de fruits à coque, trois anaphylaxies au céleri étaient précédées de réactions à d'autres apiacées ou rosacées. Cinq individus avaient déjà présenté

dans le passé des réactions à d'autres aliments a priori sans lien avec le nouvel aliment incriminé.

4.4. Traitement de la réaction

L'adrénaline a été administrée dans 35 % des cas et un stylo d'adrénaline auto-injectable a été utilisé chez 4 % seulement. Quatre-vingt-neufs patients (52 %) ont été hospitalisés suite à leur réaction. La durée de séjour est connue pour 75 patients : la durée de séjour était plutôt longue, 25 h en moyenne. Dans 9 % des cas il n'y a pas eu de prise en charge médicale. Un traitement a été

Tableau 3

Facteurs de risque de réaction sévère (grade > II).

	OR ^a	IC	p	OR ^b	IC	p
Âge diagnostic	1,053	[0,997 ; 1,117]	0,065			
Sexe (M)	1,257	[0,648 ; 2,451]	0,499			
Profil PR-10	0,375	[0,126 ; 1,002]	0,05			
Cofacteurs	1	[0,489 ; 2,047]	1			
Cardiopathie chronique	3,763	[1,252 ; 13,948]	0,017	3,63	[1,162 ; 13,811]	0,017
BPCO	0,657	[0,085 ; 4,083]	0,648			
Cancer	0,582	[0,116 ; 2,469]	0,464			
HTA	3,692	[1,434 ; 10,798]	0,006	3,82	[1,439 ; 11,485]	0,008
Diabète	1,547	[0,422 ; 6,29]	0,51			
Atopie	0,514	[0,256 ; 1,018]	0,056	0,485	[0,231 ; 0,996]	0,049
Asthme	1,241	[0,498 ; 3,155]	0,642			

M : masculin ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; HTA : hypertension artérielle.

^a Analyse univariée.^b Analyse multivariée.

administré par le patient ou son entourage dans seulement 16 % des cas.

4.5. Cofacteurs

Un cofacteur prédisposant à la survenue d'une anaphylaxie est noté pour 63 % des déclarations (109/172). Les cofacteurs sont répertoriés en fonction des aliments et ou allergènes incriminés dans le [Tableau 4](#). Ce tableau n'a repris que les familles d'aliments les plus fréquentes (> 10 cas).

Dans cette tranche de population âgée, il n'est pas surprenant d'observer que les médicaments représentent le cofacteur le plus fréquent : la prise de BB est notée chez 23 % des patients, AINS chez 21 %, IEC/ARA2 chez 18 % et IPP chez 12 % des patients. L'absorption d'alcool est notée dans 37 cas (21,5 %) et un effort physique chez 16 patients seulement (9 %). Plusieurs cofacteurs sont souvent associés, en particulier pour les céréales.

Un cofacteur est fréquemment observé dans les syndromes alphaGal (67 % des cas) en accord avec la littérature (50). Les anaphylaxies au blé sont dans 80 % des cas associées à un cofacteur. L'effort physique est un trigger majeur, toutefois la prise d'AINS est tout aussi importante (plus de la moitié des anaphylaxies au blé). On observe aussi un ou plusieurs cofacteurs dans 75 % des anaphylaxies impliquant une IgE réactivité aux protéines PR-10 (syndrome pollen-aliment). Les plus cités sont l'alcool et les BB.

5. Examens paracliniques allergologiques

5.1. Tests cutanés

Un prick-test à l'allergène suspect a été réalisé dans 154 cas sur 172 et 121 patients (79 %) avaient un prick-test positif à l'aliment incriminé. Trente-trois patients ont eu un prick-test négatif à l'aliment suspect. On peut supposer que la performance de certains tests aurait été meilleure si les patients avaient été testés par des aliments natifs, notamment pour le soja et certains fruits ou légumes. Parfois, les tests cutanés n'ont pas été réalisés pour des raisons techniques (extrait d'*Anisakis* non disponible) et en cas d'hypersensibilité immédiate aux sulfites (allergie non IgE-médiée). Certains patients avaient des tests ininterprétables du fait d'un dermatographe ou d'une anergie (traitements anti-H1 ou psychotropes non interrompus le plus souvent).

5.2. IgE spécifiques

Le résultat des IgE spécifiques à l'aliment en cause et/ou ses allergènes majeurs a été rapporté pour 119 patients et la recherche est positive dans 101 cas (85 %). La mesure des IgE spécifiques s'est avérée négative pour les anaphylaxies idiopathiques mais aussi pour

certaines anaphylaxies liées aux mollusques (3 cas), au sésame (3 cas), au blé (2 cas) et pour des anaphylaxies isolées au céleri, pruneau, poivron, figue, amande et soja, le plus souvent liées à une sensibilisation aux protéines Bet v 1-like. On observe aussi une allergie aux crustacés avec IgE crevette négatives. À noter que la recherche d'IgE spécifiques n'existe pas pour certains aliments tels que les œufs de poisson ou de crustacés ou pour les sulfites et pour les observations les plus anciennes (< 2009), le dosage des IgE anti-alphaGal (ou thyroglobuline de bœuf) n'était pas accessible.

5.3. Tests de provocation par voie orale (TPO)

Un TPO a été réalisé avec l'aliment suspecté dans 7 cas et s'avère positif chez 6 patients : pour le lait de vache (dose cumulée réactive [DCR] : 44 mL), le sésame (DCR 965 mg et non communiquée pour le deuxième cas), des œufs de merlan (DCR inconnue), la carotte (syndrome oropharyngé à DC réaliste), les sulfites (DCR 200 mg). Pour l'anaphylaxie grade 4 au pain d'épices, tous les composants du pain d'épices auraient été réintroduits en TPO sans aucune réaction.

6. Discussion

Une étude de la prévalence de l'AA a été menée en 1998 en France sur une population d'âge ≤ 60 ans à l'échelle du 1/1000 (44 000 sujets) à l'aide d'un questionnaire. La prévalence était estimée à 3,24 %. La prévalence était estimée à 4,19 % chez les enfants de 1 à 3 ans, 2,79 % entre 3 à 6 ans, 2,80 % de 7 à 15 ans, 3,22 % de 16 à 30 ans, à 3,97 % de 31 à 60 ans. Contrairement à nos attentes, la prévalence ne semblait pas diminuer avec l'installation de la maturité [19]. Il n'y a pas eu d'autre étude à large échelle concernant l'AA de l'adulte depuis en France et aucune au-delà de 60 ans.

Les 172 déclarations d'anaphylaxies alimentaires chez des sujets de plus de 60 ans, colligées par le RAV, constituent la plus grande série publiée à ce jour. Ces déclarations ne sont pas exhaustives, car la plupart des anaphylaxies observées par les allergologues ne sont pas rapportées par manque de temps ou de moyen et il y a probablement aussi des biais de recueil du fait de l'intérêt des allergologues à rapporter des phénomènes nouveaux tels que le syndrome alpha-Gal ou des anaphylaxies rares, telles que l'allergie aux œufs de crabe [20], au gland de chêne [21] ou à l'échalote–allergie à l'ail ou à l'oignon représenterait toutefois 2,9 % de la population espagnole [22].

Ces déclarations restent cependant importantes car il n'y a pas d'autre source d'information disponible notamment via le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) actuel alors que la prévalence de l'AA augmente depuis ces 3 dernières décennies, et semble toucher de manière plus importante les pays industrialisés [1].

Tableau 4
Familles d'allergènes et cofacteurs.

	Céréales (n = 16)	Crustacés (n = 15)	Fruits à coque (n = 20)	Fruits et légumes (n = 25)	Légumineuses (n = 23)	Viandes et abats de mammifères (n = 24)	Total (n = 172)
Cofacteur							
Non	2 (12,5 %)	4 (26,7 %)	4 (20,0 %)	6 (24,0 %)	10 (43,5 %)	6 (25,0 %)	46 (26,7 %)
Oui	14 (87,5 %)	9 (60,0 %)	14 (70,0 %)	16 (64,0 %)	11 (47,8 %)	16 (66,7 %)	109 (63,4 %)
NC	0 (0 %)	2 (13,3 %)	2 (10,0 %)	3 (12,0 %)	2 (8,7 %)	2 (8,3 %)	17 (9,9 %)
Nombre de cofacteurs							
Moyenne (SD)	1,94 (1,39)	1,54 (1,45)	1,41 (1,33)	1,00 (1,10)	0,857 (1,11)	1,36 (1,36)	1,24 (1,28)
Médiane [min, max]	2 [0, 5]	1 [0, 4]	1 [0, 4]	1 [0, 4]	0 [0, 3]	1 [0, 5]	1 [0, 5]
NC	0 (0 %)	2 (13,3 %)	3 (15,0 %)	4 (16,0 %)	2 (8,7 %)	2 (8,3 %)	20 (11,6 %)
Alcool							
Non	14 (87,5 %)	8 (53,3 %)	7 (35,0 %)	19 (76,0 %)	17 (73,9 %)	17 (70,8 %)	115 (66,9 %)
Oui	2 (12,5 %)	5 (33,3 %)	10 (50,0 %)	2 (8,0 %)	4 (17,4 %)	5 (20,8 %)	37 (21,5 %)
NC	0 (0 %)	2 (13,3 %)	3 (15,0 %)	4 (16,0 %)	2 (8,7 %)	2 (8,3 %)	20 (11,6 %)
Effort							
Non	8 (50,0 %)	12 (80,0 %)	17 (85,0 %)	20 (80,0 %)	20 (87,0 %)	18 (75,0 %)	136 (79,1 %)
Oui	8 (50,0 %)	1 (6,7 %)	0 (0 %)	1 (4,0 %)	1 (4,3 %)	4 (16,7 %)	16 (9,3 %)
NC	0 (0 %)	2 (13,3 %)	3 (15,0 %)	4 (16,0 %)	2 (8,7 %)	2 (8,3 %)	20 (11,6 %)
IEC/ARA2							
Non	13 (81,3 %)	10 (66,7 %)	13 (65,0 %)	14 (56,0 %)	18 (78,3 %)	18 (75,0 %)	121 (70,3 %)
Oui	3 (18,8 %)	3 (20,0 %)	4 (20,0 %)	7 (28,0 %)	3 (13,0 %)	4 (16,7 %)	31 (18,0 %)
NC	0 (0 %)	2 (13,3 %)	3 (15,0 %)	4 (16,0 %)	2 (8,7 %)	2 (8,3 %)	20 (11,6 %)
BB							
Non	13 (81,3 %)	8 (53,3 %)	13 (65,0 %)	16 (64,0 %)	19 (82,6 %)	14 (58,3 %)	114 (66,3 %)
Oui	3 (18,8 %)	5 (33,3 %)	5 (25,0 %)	5 (20,0 %)	2 (8,7 %)	8 (33,3 %)	39 (22,7 %)
NC	0 (0 %)	2 (13,3 %)	2 (10,0 %)	4 (16,0 %)	2 (8,7 %)	2 (8,3 %)	19 (11,0 %)
AINS							
Non	8 (50,0 %)	10 (66,7 %)	14 (70,0 %)	17 (68,0 %)	17 (73,9 %)	16 (66,7 %)	116 (67,4 %)
Oui	8 (50,0 %)	3 (20,0 %)	3 (15,0 %)	4 (16,0 %)	4 (17,4 %)	6 (25,0 %)	36 (20,9 %)
NC	0 (0 %)	2 (13,3 %)	3 (15,0 %)	4 (16,0 %)	2 (8,7 %)	2 (8,3 %)	20 (11,6 %)
IPP							
Non	13 (81,3 %)	10 (66,7 %)	14 (70,0 %)	20 (80,0 %)	17 (73,9 %)	20 (83,3 %)	132 (76,7 %)
Oui	3 (18,8 %)	3 (20,0 %)	3 (15,0 %)	1 (4,0 %)	4 (17,4 %)	2 (8,3 %)	20 (11,6 %)
NC	0 (0 %)	2 (13,3 %)	3 (15,0 %)	4 (16,0 %)	2 (8,7 %)	2 (8,3 %)	20 (11,6 %)

BB : bêtabloquants ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons.

6.1. Caractéristiques générales

Alors que le sexe masculin semble être un facteur de risque d'AA (OR 1,87) en population générale [5], les déclarations du RAV montrent une prédominance féminine, en accord avec le registre de Gupta et al. [6] où la prévalence de l'AA de l'adulte était de 13,8 % chez la femme contre 7,5 % chez l'homme. Dans la thèse d'Hassan El Hanache menée au CHU d'Angers et portant sur 73 cas d'AA du sénior (certains cas ont été probablement rapportés au RAV), le sexe masculin était un facteur de risque significatif d'apparition d'une AA à partir de 60 ans (néo-allergie) (OR 4,05) et était associé aux nombreuses observations de syndrome alphaGal [23]. Toutefois au-delà de cet âge, les chasseurs, cueilleurs de champignons et jardiniers qui sont plus exposés aux morsures de tique, sont plus souvent des hommes. Dans les déclarations actuelles du RAV, le métier ou ancien métier, les loisirs, l'environnement domestique et les addictions éventuelles ne sont pas renseignés.

6.2. Comorbidités

Un antécédent d'atopie représente un facteur de risque d'AA [6]. Selon l'Inserm, 25 à 30 % de la population serait atopique. Le status atopique (antécédent de dermatite atopique, de rhinite allergique et/ou d'asthme) a été renseigné pour 145/172 déclarations : une atopie est rapportée chez 59 sujets (34 %) seulement : cinq rapportent des antécédents de dermatite atopique, 48 une rhino-conjonctivite allergique. Un asthme (évolutif ou non) est signalé dans 25 cas dont 10 asthmes non allergiques.

Un terrain atopique est surtout observé chez les sujets présentant une anaphylaxie aux fruits et légumes, tandis que le terrain

atopique est en général absent chez les patients allergiques aux viandes (association significative au test de Fisher), aux céréales et aux graines.

Parmi les 86 sujets non atopiques, il est surprenant d'observer des allergies à la noix, soja ou céleri liées à des sensibilisations aux protéines PR-10. Il est possible que le patient ne se souvienne plus d'une banale rhinite au printemps, asymptomatique depuis plusieurs années, ou qu'il y ait une sensibilisation latente à ces protéines sans que ceci ne se traduise par une rhino-conjonctivite ou un asthme saisonnier invalidant.

De manière générale, les comorbidités comme les pathologies respiratoires et cardiovasculaires, et la mastocytose sont associées à un risque d'anaphylaxie plus sévère [24]. De surcroît, chez les sujets âgés, la présence de comorbidités cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques et rythmiques) était associée à un risque d'anaphylaxie mortelle [25]. Dans notre série, les cardiopathies et l'HTA sont en effet les principales comorbidités corrélées à la sévérité de l'anaphylaxie. Les traitements par BB et IEC souvent prescrits en cas de cardiopathie, diminuent la réponse au traitement de l'anaphylaxie pour les BB et favorisent la survenue d'angioedème laryngé pour les IEC. Ces traitements et les cardiopathies ne sont probablement pas des facteurs de risque indépendants pour la sévérité de l'anaphylaxie.

De plus, dans l'étude de Wilson et al. [26], la présence d'IgE anti-alphaGal était un facteur de risque significatif de survenue précoce d'athérome chez des patients souffrant de cardiopathies ischémiques en analyse multivariée comprenant les facteurs de risque de cardiopathie ischémique (âge, HTA, diabète et dyslipidémie). Cependant, dans notre série, on ne retrouve pas plus de comorbidités cardiovasculaires dans le groupe syndrome alphaGal.

6.3. Asthme et BPCO

L'asthme est un facteur de risque connu d'aggravation de l'anaphylaxie alimentaire. On observe 15 % de sujets asthmatiques dans la série du RAV. Compte tenu de l'âge des patients, on s'attendrait à trouver plus de bronchite chronique, BPCO ou emphysème. On recense seulement 3,5 % de BPCO alors que selon l'Inserm, la BPCO affecterait 7 % de la population ; on suspecte donc une sous-déclaration de cette comorbidité. Dans une méta-analyse récente, la BPCO tout comme l'asthme, est associée à la sévérité de l'anaphylaxie [27]. Il n'y a pas eu toutefois d'analyse ciblée reliant la BPCO et l'AA qui passe souvent inaperçue dans les études concernant la personne âgée où l'anaphylaxie médicamenteuse est beaucoup plus fréquente [24].

La valeur de la tryptase percritique n'est renseignée que dans un nombre restreint de déclarations et la tryptase basale que dans 12 % des observations ce qui est très surprenant du fait du nombre d'anaphylaxies sévères, amenant à rechercher une mastocytose latente.

7. Caractéristiques de l'allergie alimentaire

7.1. Allergènes incriminés

Les allergènes alimentaires les plus fréquents correspondent aux viandes et abats (13,9 % des déclarations) et sont probablement tous associés à un syndrome alphaGal car ceux pour lesquels on ne dispose pas d'un dosage d'IgE anti-alphaGal correspondent à des anaphylaxies après ingestion de rognon de porc ou de bœuf qui sont une sorte de « marqueur » de ce syndrome [28]. Cette surreprésentation de l'allergie aux viandes chez le sénior a été également observée par El Hanache dans la série angevine (19,2 % des observations) [29]. Une morsure de tique est renseignée pour 100 % des cas d'anaphylaxie liées aux viandes/abats et pour lesquels la recherche d'IgE anti-alphaGal a été réalisée. Les séniors ayant présenté une anaphylaxie aux rognons (15 observations) présentent probablement tous un syndrome alphaGal. On peut s'étonner du nombre d'anaphylaxies au rognon : les sujets âgés mangent peut-être plus d'abats pour des raisons culturelles et économiques. Le risque de survenue et/ou de sévérité de l'allergie est accru avec cet aliment du fait de l'expression plus importante des déterminants alphaGal dans les rognons et intestins [28]. Selon FranceAgriMer [30], la consommation d'abats de mammifères dans les ménages français serait stable : 43 000 tonnes en 2012 versus 46 000 tonnes en 2005, dont 6 % dans les plats cuisinés. En revanche, la consommation des plats cuisinés, source d'allergènes cachés, a augmenté de 11 % par an depuis 1998.

Les anaphylaxies aux crustacés sont au 2^e rang (9,3 %) des déclarations tandis que l'allergie aux mollusques ou poissons est deux fois moins fréquente. La prévalence de l'allergie au poisson et aux fruits de mer semble plus importante à l'âge adulte et durable [31]. Une étude américaine a montré que l'allergie aux produits de la mer était plus importante chez les adultes que chez les enfants (2,8 % contre 0,6 %) [32]. Dans une étude menée chez 1392 participants de plus de 60 ans, à l'aide d'un questionnaire et analyse d'IgE anti-aliments, l'allergie à la crevette était au 1^{er} plan (0,7 %) [5]. L'étude de Gupta et al. menée chez plus de 40 000 adultes américains à l'aide de questionnaires, a ciblé la symptomatologie évocatrice d'allergie IgE-médiée après ingestion d'un aliment (exclusion des syndromes oraux) : 8,8 % des sujets de plus de 60 ans signalaient une AA dont 2,6 % après ingestion de fruits de mer (1,6 % pour la crevette et 1,2 % pour les mollusques) [6]. Il est surprenant d'observer que seulement 17 % des patients allergiques aux crustacés présentaient des IgE reconnaissant la tropomyosine (IgE anti-Pen a 1 mesurée dans 6 cas/16) alors que cette protéine est considérée comme l'allergène majeur des crustacés [33]. Un accès facilité à la prescription d'un kit

analysant l'IgE réactivité à divers composants allergéniques moléculaires de mollusques et crustacés permettrait probablement de mieux cerner le risque de réactivité croisée et peut-être de sévérité.

Le blé est en 3^e position (7 % des déclarations), confirmant la tendance observée dans la série angevine (29) où l'anaphylaxie au blé constitue 20,5 % des allergies observées chez le sénior. Un antécédent atopique n'est rapporté que chez 16,7 % des patients. Chez l'adulte, l'asthme professionnel mis à part, l'allergie au blé sans cofacteur est rare. L'anaphylaxie au blé induite par l'effort touche surtout les adolescents et adultes et implique le plus souvent les protéines du gluten, plus particulièrement l' ω -5 gliadine (Tri a 19) et les gluténines de haut poids moléculaire. Dans les déclarations du RAV, Tri a 19 est impliqué dans 87,5 % des sera analysés. Un effort physique post prandial est noté dans 50 % des cas, parfois associé à la prise de BB et/ou AINS (3 cas respectivement) et/ou d'alcool (1 cas). Chez l'enfant, l'IgE ω -5 gliadine est corrélée à la persistance de l'allergie [34] ; dans notre série, plus de 80 % des séniors avaient déjà présenté des manifestations après ingestion de blé.

Le soja est le quatrième aliment incriminé, le plus souvent sous forme de jus ou autre boisson enrichie en protéines de soja (5/8 cas). L'allergène en cause est Gly m 4 dans l'ensemble des cas où le profil biomoléculaire est étudié, avec une anaphylaxie de grade II et III dans respectivement 5 et 3 cas, motivant une hospitalisation dans la moitié des cas. Un facteur favorisant est observé dans 71 % des déclarations. La sensibilisation aux protéines de stockage Gly m 5, 6 et 8 est habituellement associée à une sévérité clinique [35,36], néanmoins dans les pays fortement exposés aux pollens de bouleau, des anaphylaxies sévères ont été attribuées à Gly m 4 [37]. Les déclarations proviennent majoritairement (75 %) de Belgique, Luxembourg et du nord-est de la France où l'exposition aux pollens de bouleau est plus marquée. La survenue d'anaphylaxie chez des sujets présentant un syndrome pollen-aliment réputé bénin peut sembler surprenante, toutefois, dans une enquête menée auprès de 250 allergologues américains, 20 % ont rapporté la survenue de réactions systémiques chez leur patientèle pollinique (1–20 %) avec des aliments qui ne déclenchaient auparavant que des syndromes oropharyngés mineurs [38].

Le sésame intervient en 5^e position des anaphylaxies sévères (grade III dans 6 cas). Il est incriminé dans 5,48 % des observations angevines chez le sénior [29]. L'allergène en cause n'est pas identifié car l'analyse du profil de sensibilisation est difficilement accessible jusqu'à ce jour. Dans 3 cas la recherche d'IgE anti-sésame se révélait négative probablement du fait d'une sensibilisation aux oléosines [39]. L'identification d'IgE anti-oléosines de sésame est donc indispensable pour confirmer le diagnostic. Le recours au TPO peut s'avérer dangereux compte tenu des comorbidités et de la sévérité du tableau. Il a été mené dans 2 cas où les IgE et prick-tests étaient négatifs pour confirmer le diagnostic.

La noisette, 3,5 % des anaphylaxies, est le principal fruit à coque incriminé. Les patients sont le plus souvent sensibilisés à Cor a 1 et ont réagi après ingestion de noisettes crues en grande quantité, en moyenne 2,6 g (0,65–5) de protéines, le plus souvent combinées avec de l'alcool (5/6 cas). Deux anaphylaxies de grade III sont liées à une sensibilisation isolée à Cor a 1 dont un cas chez un sujet coronarien greffé rénal sous tacrolimus. Selon Masthoff et al. [40], les adultes présentant une allergie à la noisette étaient plus souvent allergiques au bouleau que les enfants (82 % contre 39 %). À l'instar du soja, les anaphylaxies attribuées à Cor a 1 sont rapportées par des allergologues exerçant en Belgique (1 cas), dans le nord-est de la France (2 cas) et en Île-de-France (1 cas). Le cas le plus sévère (grade IV) est toutefois rapporté par un allergologue exerçant dans le sud-ouest de la France qui a objectivé une sensibilisation non seulement à Cor a 1 mais aussi aux protéines de stockage Cor a 9 et 14 ainsi qu'à la LTP Cor a 8.

Le céleri est la principale apiacée incriminée (5 cas, 2,9 %) dans la série du RAV. L'anaphylaxie apparaît dans tous les cas après

ingestion de céleri remoulade et est principalement liée à une sensibilisation à Api g 1 (protéine Bet v 1-like). Tous les déclarants exercent au nord de la Loire. Il est parfois difficile d'objectiver l'imputabilité du céleri car les IgE céleri peuvent être négatives et la protéine en cause reste parfois indéterminée. Le rôle des défenses est suspecté chez certains patients polliniques sensibilisés à Art v 1 et ne présentant pas d'IgE réactivité vis-à-vis de Api g 1, Pru p 3 ou des profilines comme cela est le cas pour un patient de cette série, mais cela reste à prouver.

Parmi les anaphylaxies impliquant un aliment d'origine végétale, seulement 8 % sont liées aux protéines de type LTP (6/75 anaphylaxies aux végétaux et pour lesquelles une sensibilisation aux LTP a été recherchée). Ceci est peut-être lié au fait que seulement un quart des déclarants exercent dans le sud-est ou sud-ouest de la France où cette sensibilisation est probablement plus fréquente [41].

Contrairement à ce qui est rapporté chez l'enfant et le jeune adulte, la survenue d'une anaphylaxie à l'arachide et aux anacardiées (cajou, pistache) est rarement rapportée chez le sénior : seulement 3 anaphylaxies ont été rapportées au RAV et un cas isolé d'allergie à l'arachide est recensé parmi 73 observations d'AA chez le sénior par El Hanache [29]. L'arachide et la noix de cajou sont des allergènes bien connus du grand public en raison de la gravité des allergies chez l'enfant [42,43]. Du fait de la persistance de ces AA dans 80 à 90 % des cas à l'âge adulte [44,45], on pourrait s'attendre à observer plus de déclarations chez le sénior. Certes l'allergie à l'arachide s'installe le plus souvent au cours de l'enfance et persiste au-delà mais néanmoins cette allergie est un phénomène relativement récent. Les premières séries d'anaphylaxies mortelles à l'arachide et aux fruits à coque datent des années 1980 [46] or les séniors concernés par les déclarations du RAV sont nés bien avant. . . En effet, il est exceptionnel de nos jours d'observer une allergie à l'arachide au-delà de 50 ans, si ce n'est par le biais d'une sensibilisation aux protéines PR-10 (Arah 8) comme le montre notre série.

L'allergie au lait de vache (APLV) guérit le plus souvent avant l'âge adulte. Skripak et al. ont montré que 7 % des APLV IgE-médiées persistaient au-delà de 18 ans [47]. Dans l'étude de Gupta et al. [6] menée chez plus de 40 000 adultes américains, 1,9 % des séniors rapporteraient une APLV. Un seul cas a été déclaré au RAV (0,58 % des observations) : il s'agit d'une anaphylaxie de grade II au lait de vache chez une femme de 66 ans, allergique également au lait de chèvre et brebis et sensibilisée à la caséine (Bos d 8), marqueur de persistance et sévérité de l'APLV [48].

Savage et al. [49] ont montré que l'allergie à l'œuf pouvait persister à l'âge adulte dans 20 % des cas. On observe en effet une anaphylaxie à l'œuf de poule chez 2 sujets sensibilisés à l'ovomucoïde (Gal d 1) – marqueur de persistance de l'allergie à l'œuf [50] – et ayant présenté une anaphylaxie de grade II après ingestion d'œuf cru ou peu cuit (île flottante).

Six anaphylaxies attribuées à *Anisakis simplex* ont été rapportées soit 3,5 % des observations. Ceci doit attirer l'attention des pouvoirs publics, afin de mieux cibler les campagnes de prévention. Les séniors sont probablement plus exposés au risque d'anaphylaxie à *Anisakis* car il y a plus de pêcheurs amateurs chez les retraités. Certains consomment ou font consommer les produits de leur pêche (poisson de mer ou céphalopodes) sans suivre les recommandations pour la prévention de l'anisakiase (congélation et/ou cuisson adéquate) [51] ou du syndrome scombroid. Une étude menée dans deux villes japonaises proches des côtes a recensé 232 cas d'anaphylaxies d'origine non médicamenteuse : la consommation de poisson était le plus souvent impliquée chez les séniors. Parmi les cas d'anaphylaxie après ingestion de poisson, 91 % des patients testés avaient des IgE anti-*Anisakis* positives alors que les IgE pour divers poissons s'avéraient négatives [52].

7.2. Allergie récidivante

Parmi les patients ayant présenté une réaction, 40 % avait déjà présenté une réaction allergique à l'aliment en cause dans le passé. El Hanache et al. ont observé que chez les patients ayant déjà réagi à ce même aliment dans le passé, 29 % avaient présenté une réaction plus grave que la réaction index, et 37 % avaient présenté une anaphylaxie de grade III [29]. Ceci incite à proposer un suivi régulier de ces sujets pour lesquels de nouvelles comorbidités et leur traitement pourraient accroître la sévérité du tableau. La prise en charge doit être globale, à l'aide de séances d'ETP et d'une consultation diététique qui corrigera d'éventuelles carences pouvant contribuer à l'aggravation de l'allergie. Celle-ci est d'autant plus importante que de nombreux aliments en cause ne faisaient pas partie de la liste des 14 allergènes d'étiquetage obligatoire en France (notamment les viandes et gélatines). Il est important d'avoir un étiquetage suffisamment grand et compréhensible pour les séniors qui peuvent avoir des difficultés pour lire les listes d'ingrédients et présenter des troubles cognitifs.

7.3. Cofacteurs

Un cofacteur ayant pu contribuer à la sévérité de l'AA était présent dans au moins 63 % des cas. Des cofacteurs seraient plus souvent présents chez l'adulte que chez l'enfant [53] notamment l'effort physique fréquemment en cause dans l'anaphylaxie liée à l' ω -5 gliadine (Tri a 19) [54]. Il n'est toutefois rapporté que dans la moitié des anaphylaxies au blé de notre série où les AINS ont un rôle favorisant tout aussi important. L'ingestion d'alcool est un cofacteur retrouvé dans 22 % des déclarations. L'observatoire des séniors français a montré que la consommation quotidienne d'alcool serait plus fréquente à cet âge : 36 % des hommes de 65 à 75 ans versus 16 % des femmes [55]. Cette consommation souvent banalisée, contribue comme l'effort et les AINS, au relâchement des jonctions serrées de l'épithélium intestinal et augmente ainsi la perméabilité aux protéines alimentaires [24].

La prise d'AINS est retrouvée dans 21 % des déclarations. Dans une étude espagnole, les AINS étaient incriminés dans 58 % des anaphylaxies alimentaires et les LTP étaient les allergènes les plus fréquents [56] ce qui n'est pas le cas des déclarations du RAV.

Du fait de l'installation de diverses pathologies au cours de la vie, les séniors sont en effet souvent polymédiqués. Une dizaine d'années plus tôt, Moneret-Vautrin et al. avaient mené une étude cas-témoins à partir des déclarations d'anaphylaxies alimentaires du RAV pour les sujets âgés de plus de 18 ans [57]. Les AINS, BB ou IEC/sartans étaient associés à un risque de réaction plus sévère avec un odds ratio (OR) de 3,94 (IC95 % : 2,11–7,34). Les IEC/sartans, l'aspirine, les AINS et les BB avaient des OR respectifs de 13 (IC95 % : 1,34–310,38), 10,8 (IC95 % : 3,10–41,3), 8,2 (IC95 % : 1,37–62,51) et 6,8 (IC95 % : 1,78–27,78). L'effort potentialise drastiquement le risque médicamenteux avec un OR à 27,5 (IC95 % : 3,41–591,09). De façon surprenante, cet effet cumulé n'est pas observé dans notre étude.

Les médicaments antiulcéreux, en augmentant le pH gastrique, diminuent de la protéolyse des aliments par la pepsine et certaines protéines arrivent intactes au niveau de la barrière intestinale où elles sont absorbées. Une étude menée chez 152 patients dyspeptiques a montré qu'après 3 mois de traitement par anti-H2 ou IPP, 26 % des patients avaient une majoration ou apparition d'IgE reconnaissant divers allergènes alimentaires. Cette sensibilisation était confirmée par la persistance de prick-tests positifs 5 mois après arrêt du traitement [58]. La prise d'IPP était notée pour 12 % des déclarations dans notre série. Ce facteur est peut-être sous-évalué car il n'était pas pris en compte à la création du RAV. En revanche, ce pourcentage est cohérent avec le rapport de l'ANSM 2015 selon lequel 10 % des sujets ≥ 65 ans étaient sous IPP.

8. Pertinence du bilan allergologique chez le sujet âgé

Le registre du RAV montre que la réactivité cutanée est correcte chez le sujet âgé car les tests cutanés sont positifs avec l'aliment incriminé dans 79 % des cas. Les IgE spécifiques sont un peu plus sensibles (85 % des sujets testés). Ceci plaide en faveur de l'intérêt des tests allergologiques chez le sénior, contrairement aux idées reçues.

Les TPO doivent être pratiquées avec prudence et leurs indications bien pesées, tenant compte des comorbidités car dans notre série les TPO, bien que peu nombreux – probablement pour ces raisons – sont positifs dans 6 cas sur 7 (86 %).

8.1. Progrès à faire dans l'analyse des profils moléculaires

Les analyses du profil d'IgE réactivité vis-à-vis des allergènes moléculaires sont souvent incomplètes pour diverses raisons. À la création du RAV, les allergologues n'avaient pas tout le panel dont nous disposons actuellement pour phénotyper nos patients. Les déclarants ont peut-être revu ultérieurement leurs patients pour cela mais nous ne disposons pas de ces données. Les patients chez qui la sensibilisation aux allergènes dits « majeurs » a pu être étudiée, ont des profils qui contredisent parfois cette allégation. Ainsi chez les sujets allergiques aux crustacés, la présence d'IgE anti-Pen a 1 (tropomyosine) n'est retrouvée que dans 1 cas sur 7 (Penm 4 positif dans un cas). Le *screening* des patients ayant présenté une anaphylaxie au céleri montre que la recherche d'une sensibilisation aux profilines, protéines PR-10 (IgE Api g 1), LTP (IgE anti-Pru p 3) et carbohydrate (IgE anti-broméline) est très souvent non contributive. L'allergie au céleri, présent sous forme cachée dans de nombreux condiments, altère souvent la qualité de vie des séniors. C'est pourquoi l'allergie au céleri tout comme l'allergie au lupin devraient faire l'objet de recherche et développement industriel pour caractériser l'IgE réactivité à certains composants afin de mieux prédire le risque d'anaphylaxie. Les cliniciens appellent aussi de leurs vœux un accès facilité à la détection d'IgE anti-oléosines, notamment pour l'allergie au sésame. En effet, la négativité des IgE à l'extrait commercial brut et des tests cutanés à l'extrait et à l'aliment natif ne permet pas d'objectiver une sensibilisation. Le diagnostic d'allergie au sésame ne peut être porté en pratique courante que par la mesure d'IgE anti-oléosines dans un laboratoire de recherche mais leur détection n'est pas financée. Le test de provocation orale est une option qui ne peut pas toujours être réalisée compte tenu du risque d'anaphylaxie sévère particulièrement élevé chez le sujet âgé.

8.2. Prise en charge thérapeutique et préventive

Ce registre met en lumière l'insuffisance de recours à l'adrénaline chez le sénior. Il faudrait mener une campagne d'information auprès des médecins traitants, gériatres et personnels de maison de retraite pour la prescription de stylo d'adrénaline chez ces sujets à haut risque d'anaphylaxie. L'étude montre qu'en dépit d'une prescription d'une trousse d'urgence, celle-ci n'est que rarement utilisée par le patient ou son entourage. Ceci plaide en faveur de la rédaction d'un protocole de soins pour ces sujets fragiles. Landsman-Blumberg et al. [59] ont mené une étude chez des adultes adressés aux urgences pour anaphylaxie d'origine alimentaire. Dans l'année qui a suivi seulement 54 % sont allés chercher un auto-injecteur d'adrénaline, 22 % ont consulté un allergologue et 5 % ont de nouveau été adressés aux urgences (82 %) ou hospitalisés (18 %) pour ce même motif.

9. Conclusion et perspectives

Notre étude montre que l'AA du sujet âgé présente un intérêt de santé publique. Elle est sous-estimée car mal identifiée à cet âge,

ne suscitant que trop peu l'attention des patients et des cliniciens pour en prévenir la récurrence. Les études épidémiologiques ont pourtant montré qu'elle représente une part non négligeable des AA au sein de la population générale et notre série prouve que le risque anaphylactique existe à cet âge, aggravé par les comorbidités et les cofacteurs médicamenteux.

Les déclarations du RAV ont montré l'importance des allergies croisées aux pollens de bétulacées chez le sénior (11,7 %). Ces anaphylaxies liées aux protéines Bet v1-like témoignent de l'impact des pollens qui persiste chez le sénior atopique avec développement d'une AA parfois à bas bruit, alors que l'intensité des symptômes respiratoires liés à la pollinose marque le pas en vieillissant, le plus souvent. Cette aggravation du syndrome pollen-allergie alimentaire a été déjà décrite par certains auteurs, tant en Europe [60] qu'aux USA [38]. Les allergies alimentaires liées aux pollens sont le plus souvent considérées comme des AA à faible risque d'anaphylaxie, ce qui ne semble pas être le cas chez le sénior, probablement du fait d'une altération des processus de dégradation des allergènes au cours de la digestion, a fortiori si un protecteur gastrique est prescrit [15]. Ce phénomène doit être surveillé, et ce d'autant plus qu'on observe une exposition plus marquée aux pollens de bétulacées, liée au réchauffement climatique [61].

Les déclarations d'anaphylaxies rapportées par le RAV doivent perdurer et être soutenues car c'est probablement un des moyens les moins coûteux de mener des travaux épidémiologiques à grande échelle. Les pouvoirs publics ne sont pas actuellement en capacité d'objectiver l'importance relative de l'anaphylaxie et de la caractériser. Les anaphylaxies d'origine alimentaire les plus sévères pourraient être répertoriées, sous réserve d'intégrer rapidement dans le PMSI officiel des hôpitaux francophones, la nouvelle classification internationale des maladies (CIM-11) qui permettra de mieux identifier les maladies allergiques [62].

Nous suggérons d'ajouter aux déclarations du RAV des marqueurs d'exposition environnementale comme la cohabitation avec des animaux et la profession actuelle ou passée, car ces éléments combinés aux progrès de l'allergologie moléculaire, permettront de mieux phénotyper les patients. Une analyse détaillée de la réactivité des IgE au niveau moléculaire, à grande échelle, permettrait de mieux cerner les allergènes pourvoyeurs d'AA persistantes et sévères.

Un recueil plus systématique des traitements permettrait peut-être d'identifier d'autres traitements contribuant à l'apparition de néo-allergies chez le sénior. La recherche et la maîtrise de certains facteurs comme les carences en vitamines et oligoéléments, les addictions, les anomalies de la barrière intestinale [63] et du microbiote [64] permettraient de prévenir l'apparition des manifestations sévères voire fatales.

L'explication des évictions et la prévention de la malnutrition nécessitent l'intervention d'un(e) diététicien(ne) en tandem avec l'allergologue pour maîtriser les anaphylaxies récidivantes. D'autre part, il n'existe pas de projet d'accueil individualisé (PAI) adapté aux personnes âgées vivant en institution alors qu'elles souffrent de difficultés d'apprentissage et parfois de troubles cognitifs... Cela mérite réflexion du fait de l'augmentation d'AA sévères à caractère persistant et du vieillissement de la population.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Remerciements

Les auteurs sont les principaux déclarants ou ont participé au traitement statistique des données et à la rédaction du manuscrit. Nous remercions tous les déclarants et madame Séline Tscheiller, assistante administrative analyste du Réseau d'Allergo-Vigilance®.

Références

- [1] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):41–58.
- [2] Milgrom H, Huang H. Allergic disorders at a venerable age: a mini-review. *Gerontology* 2014;60(2):99–107.
- [3] Ventura MT, Scichilone N, Gelardi M, Patella V, Ridolo E. Management of allergic disease in the elderly: key considerations, recommendations and emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(11):1219–28.
- [4] Campbell RL, Hagan JB, Li JTC, Vukov SC, Kanthala AR, Smith VD, et al. Anaphylaxis in emergency department patients 50 or 65 years or older. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106(5):401–6.
- [5] Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(4):798–806.
- [6] Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open* 2019;2(1):e185630.
- [7] Verrill L, Bruns R, Luccioli S. Prevalence of self-reported food allergy in US adults: 2001, 2006, and 2010. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(6):458–67.
- [8] Bakos N, Schöll I, Szalai K, Kundi M, Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. Risk assessment in elderly for sensitization to food and respiratory allergens. *Immunol Lett* 2006;107(1):15–21.
- [9] Mossakowska M, Pawlinska-Chmara R, Broczek KM. Asthma, allergy, and respiratory symptoms in centenarians living in Poland. *J Physiol Pharmacol* 2008;59(Suppl. 6):483–9.
- [10] Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front Immunol* 2019;10:2247.
- [11] Rosenberg C, Bovin NV, Bram LV, Flyvbjerg E, Erlandsen M, Vorup-Jensen T, et al. Age is an important determinant in humoral and T cell responses to immunization with hepatitis B surface antigen. *Hum Vaccines Immunother* 2013;9(7):1466–76.
- [12] Mediati A, Neuber K. Total and specific serum IgE decreases with age in patients with allergic rhinitis, asthma and insect allergy but not in patients with atopic dermatitis. *Immun Ageing* 2005;2(1):9.
- [13] De Martinis M, Sirufo MM, Viscido A, Ginaldi L. Food allergies and ageing. *Int J Mol Sci* 2019;20(22):5580.
- [14] Mabbott NA, Kobayashi A, Sehgal A, Bradford BM, Pattison M, Donaldson DS. Aging and the mucosal immune system in the intestine. *Biogerontology* 2015;16(2):133–45.
- [15] Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6):1301–8.
- [16] Cardona V, Guilarte M, Luengo O, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Garriga T. Allergic diseases in the elderly. *Clin Transl Allergy* 2011;1(1):11.
- [17] Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE – a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009;64(4):613–20.
- [18] Chandra R. Nutrition and the immune system from birth to old age. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(S3):S73–6.
- [19] Kanny G, Moneret-Vautrin D-A, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1):133–40.
- [20] Zhang Y, Zhu L, Li S, Zhang J, She T, Yan J, et al. Identification of the major allergenic epitopes of Eriocheir sinensis roe hemocyanin: a novel tool for food allergy diagnoses. *Mol Immunol* 2016;74:125–32.
- [21] Vega A, Domínguez C, Cosmes P, Martínez A, Bartolomé B, Martínez J, et al. Anaphylactic reaction to ingestion of Quercus ilex acorn nut. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 1998;28(6):739–42.
- [22] Armentia A, Martín-Armentia S, Pineda F, Martín-Armentia B, Castro M, Fernández S, et al. Allergic hypersensitivity to garlic and onion in children and adults. *Allergol Immunopathol* 2020;48(3):232–6.
- [23] Richard C, Maurice D, Salloignon P, De Lagesneste R, Epstein M, Bord F, et al. Description d'une série de patients français suspectés d'avoir des IgE anti- α -Gal. *Rev Fr Allergol* 2015;55(3):221.
- [24] Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. Mechanisms, cofactors, and augmenting factors involved in anaphylaxis. *Front Immunol* 2017;8:1193.
- [25] Liew WK, Williamson E, Tang MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):434–42.
- [26] Wilson JM, McNamara CA, Platts-Mills TAE. IgE, α -Gal and atherosclerosis. *Aging* 2019;11(7):1900–2.
- [27] Tejedor-Alonso MA, Farias-Aquino E, Pérez-Fernández E, Moro-Moro M, Rosado-Ingelmo A, Alberti Masgrau N, et al. Association between severity of anaphylaxis and co-occurrence of respiratory diseases: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021;31(2):132–44.
- [28] Morisset M, Richard C, Astier C, Jacquenet S, Croizier A, Beaudouin E, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose- α -1,3-galactose. *Allergy* 2012;67(5):699–704.
- [29] El Hanache H, Colas L, Beauvillain C, Magnan A, Morisset M. L'allergie alimentaire du sujet âgé : un phénomène trop souvent négligé ! *Rev Fr Allergol* 2021;61(4):231–2.
- [30] FranceAgriMer. <https://www.franceagrimer.fr/content/download/24724/205306/file/ETU-VIA-2013>.
- [31] Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69(8):992–1007.
- [32] Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(1):159–65.
- [33] Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, Nugraha R, Le TTK, Kalic T, et al. Seafood allergy: a comprehensive review of fish and shellfish allergens. *Mol Immunol* 2018;100:28–57.
- [34] Siripipattanamongkol N, Vichyanond P, Jirapongsananuruk O, Veskitkul J, Visitsunthorn N, Pacharn P. Age of resolution from IgE-mediated wheat allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2017;35(2):113–7.
- [35] Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, Bindslev-Jensen C, Scibilia J, Perono-Garoffo L, et al. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):452–8.
- [36] Kattan JD, Sampson HA. Clinical reactivity to soy is best identified by component testing to Gly m 8. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(6):970–972.e1.
- [37] Mittag D, Vieths S, Vogel L, Becker W-M, Rihs H-P, Helbling A, et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):148–54.
- [38] Ma S, Sicherer SH, Nowak-Węgrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(4):784–8.
- [39] Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Tzen JTC, Morisset M, Guerin L, Kanny G. Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients. *Allergy* 2006;61(3):349–56.
- [40] Masthoff LJ, van Hoffen E, de Reus A, Boonacker CW, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG, et al. Hazelnut allergy differs between children and adults in frequency of severity, aetiology and relevance of diagnostic parameters. *Clin Exp Allergy* 2014;44(12):1539–45.
- [41] Skypala IJ, Asero R, Barber D, Cecchi L, Diaz Perales A, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Non-specific lipid-transfer proteins: allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clin Transl Allergy* 2021;11(3):e12010.
- [42] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):1016–8.
- [43] Blazowski L, Majak P, Kurzawa R, Kuna P, Jerzynska J. Food allergy endotype with high risk of severe anaphylaxis in children-Monosensitization to cashew 2S albumin Ana o 3. *Allergy* 2019;74(10):1945–55.
- [44] Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):367–74.
- [45] Bégin P, Paradis L, Paradis J, Picard M, Des Roches A. Natural resolution of peanut allergy: a 12-year longitudinal follow-up study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(5):528–530.e4.
- [46] Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, Bray M, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988;260(10):1450–2.
- [47] Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5):1172–7.
- [48] Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(1):180–6.
- [49] Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1413–7.
- [50] Benhamou AH, Caubet J-C, Eigenmann PA, Nowak-Węgrzyn A, Marcos CP, Reche M, et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy* 2010;65(3):283–9.
- [51] Aibinu IE, Smooker PM, Lopata AL. Anisakis nematodes in fish and shellfish – from infection to allergies. *Int J Parasitol Parasites Wildl* 2019;9:384–93.
- [52] Morishima R, Motojima S, Tsuneishi D, Kimura T, Nakashita T, Fudouji J, et al. Anisakis is a major cause of anaphylaxis in seaside areas: an epidemiological study in Japan. *Allergy* 2020;75(2):441–4.
- [53] Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy* 2014;69(12):1582–7.
- [54] Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2016;46(1):10–20.
- [55] SFA, SFGG. Personnes âgées et consommation d'alcool. *Alcool Addictol* 2014;36(1):61–72.
- [56] Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012;67(10):1316–8.
- [57] Moneret-Vautrin D-A, Latache C. Médicaments facteurs de risque de sévérité de l'anaphylaxie alimentaire de l'adulte. Étude cas-contrôle. *Bull Acad Natl Med* 2009;193(2):351–63.
- [58] Untersmayr E, Bakos N, Schöll I, Kundi M, Roth-Walter F, Szalai K, et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *FASEB J* 2005;19(6):1–16.
- [59] Landsman-Blumberg PB, Wei W, Douglas D, Smith DM, Clark S, Camargo CA. Food-induced anaphylaxis among commercially insured US adults: patient concordance with postdischarge care guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(6):595–601.

- [60] Asero R, Ariano R, Aruanno A, Barzaghi C, Borrelli P, Busa M, et al. Systemic allergic reactions induced by labile plant–food allergens: seeking potential cofactors. A multicenter study. *Allergy* 2021;76(5):1473–9.
- [61] Davies JM, Berman D, Beggs PJ, Ramón GD, Peter J, Katelaris CH, et al. Global climate change and pollen aeroallergens: a southern hemisphere perspective. *Immunol Allergy Clin North Am* 2021;41(1):1–16.
- [62] CIM 11 [Internet]. Disponible sur : <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
- [63] Tran L, Greenwood-Van Meerveld B. Age-associated remodeling of the intestinal epithelial barrier. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68(9):1045–56.
- [64] Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, Naidoo A, Szamosi JC, Verschoor CP, et al. Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. *Cell Host Microbe* 2017;21(4):455–66.