

Maladies causées par *Anisakis simplex* chez l'humain

Dr MAXIME RINGWALD^a, Pr YANNICK D. MULLER^a et Pr CAMILLO RIBI^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 634-8 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.776.634

Anisakis simplex est un ver parasite (helminthe) du groupe des nématodes. Il infeste les mammifères marins se nourrissant de poissons et de céphalopodes, ses hôtes intermédiaires. Chez l'homme, l'ingestion de poissons, de calmars ou de seiches contaminés est responsable de 2 tableaux cliniques. L'anisakiase est provoquée par la pénétration de la muqueuse digestive par des larves vivantes. L'allergie est une réaction IgE (immunoglobuline E) médiée aux parasites morts ou vivants chez une personne préalablement sensibilisée. L'anisakiase occasionne des épigastralgies, un abdomen aigu ou de manière plus sournoise une gastroentérite à éosinophiles. Les larves sont visualisables par endoscopie ou à l'histologie. Les principaux allergènes d'*Anisakis* résistent à la cuisson et à la digestion. Le diagnostic d'allergie se base sur l'anamnèse et la détection d'IgE spécifiques.

Human diseases caused by *Anisakis simplex*

Anisakis simplex is a parasitic worm. It infects marine mammals that feed on fish and cephalopods, its intermediary hosts. Human disease is caused by accidental ingestion of *Anisakis* larvae. Upon consumption of contaminated fish, cuttlefish or squid, human may develop two distinct clinical pictures: *Anisakiasis* is provoked by living larvae penetrating the digestive mucosa. Allergy is caused by IgE-mediate hypersensitivity to living or dead larvae in a previously sensitized individual. *Anisakiasis* may manifest with violent epigastric pain, acute abdomen or eosinophilic gastroenteritis. The larvae may be visualized by endoscopy or histology. The main *Anisakis* allergens are not denaturated by heat or cold and resist to digestion. Allergy diagnosis relies on careful history and detection of specific IgE.

INTRODUCTION

Les vers du genre *Anisakis* sont des helminthes (vers parasites) de la famille des nématodes. Ils constituent une cause émergente de pathologies chez l'homme, avec leur représentant *Anisakis simplex* le plus communément impliqué.¹ Dans cet article, nous nous focalisons sur ce pathogène, qui peut être responsable de 4 différents tableaux cliniques: les anisakiases gastrique, intestinale, ectopique et gastroallergique. Pour une meilleure compréhension seront distinguées dans cet article les entités infectieuses, l'anisakiase (tableaux gastrique, intestinal et ectopique causés par l'ingestion de larves vivantes) de l'hypersensibilité allergique (gastroallergique).

^aService d'immunologie et allergie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne maxime.ringwald@chuv.ch | yannick.muller@chuv.ch | camillo.ribi@chuv.ch

Vignette clinique

Un homme de 37 ans d'origine espagnole, en bonne santé, est adressé pour un épisode d'urticaire et de dyspnée apparu rapidement après consommation d'olives fourrées aux anchois. Il rapporte plusieurs épisodes similaires survenus suite à la consommation de poissons et fruits de mer frais. La recherche des IgE (immunoglobuline E) spécifiques pour la parvalbumine de carpe (rCyp c 1) et de morue (rGad c 1), allergènes majeurs responsables de réactions sévères au poisson, s'avérera négative. En précisant l'anamnèse, le patient relate avoir eu un prick-test positif pour l'*Anisakis* en Espagne. Il lui avait alors été proposé de congeler ou de cuire le poisson avant consommation. Un dosage des IgE spécifiques confirme le diagnostic d'allergie à l'*Anisakis*. Une éviction des poissons et fruits de mer lui est recommandée. Comme le patient ne se montre pas prêt de renoncer à ses habitudes alimentaires, une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline lui est prescrite.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La première description d'une infestation de poisson par le ver *Anisakis* remonte au 13^e siècle² et la première association avec une maladie chez l'homme au 20^e.³ L'incidence exacte des différentes pathologies à *Anisakis* est inconnue. Les pays les plus touchés sont généralement ceux disposant d'une industrie de la pêche fortement développée et dont l'alimentation de la population repose essentiellement sur du poisson. Pour ce qui est de l'anisakiase, on estime l'incidence à environ 2000 nouveaux cas par an au Japon, 200 en Corée, alors que l'ensemble des pays européens, l'Espagne en tête, en totalise 500.⁴ L'incidence des réactions allergiques au parasite est mal établie, mais on peut s'attendre à des chiffres beaucoup plus élevés. La fréquence des pathologies liées à *Anisakis* est en augmentation, notamment en raison d'une consommation accrue de poissons dans le monde et – pour ce qui est de l'anisakiase – d'une tendance à consommer le poisson cru (sushis) ou faiblement cuit.

CYCLE CELLULAIRE DE L'ANISAKIS

Le cycle de vie du parasite comprend différents stades de développement. Les vers adultes infestent le tube digestif des grands mammifères marins. Les femelles pondent des œufs qui sont relargués dans l'eau de mer avec les selles. Les stades larvaires L1 et L2 mûrissent dans l'océan, se mélangeant au plancton. Ces larves sont ingérées par des petits crustacés

comme le krill, organismes dans lesquels elles vont évoluer au stade L3. Ces crustacés seront ingérés par des poissons ou des céphalopodes (calamars, seiches, poulpes). Le cycle parasitaire est complété lorsque les larves sont avalées avec les proies de leurs hôtes définitifs, les grands mammifères marins (figure 1). En consommant du poisson ou des céphalopodes contaminés par des larves, l'homme devient un hôte accidentel. Chez l'humain, une larve vivante ingérée va essayer en vain de pénétrer la muqueuse gastrique ou intestinale pour s'y loger, provoquant souvent d'intenses douleurs, ou de manière plus sournoise une réaction inflammatoire granulomateuse riche en éosinophiles. Après quelques semaines les larves périssent, incapables d'évoluer dans le tube digestif humain.

SENSIBILISATION AUX PROTÉINES DE L'ANISAKIS

L'allergie aux protéines du ver peut survenir à la consommation de parasites vivants ou morts. Une prédisposition atopique n'est pas obligatoire au développement de cette forme d'allergie alimentaire. De récentes études populationnelles ont cependant montré une association d'antigènes HLA (antigènes leucocytaires humains) de classe II pour ce qui est de l'allergie à l'*Anisakis*. En Europe, l'allèle fréquemment retrouvée est DQB1*0601, alors qu'en Asie, il s'agit de DRB1*1502.⁵ Il a été démontré in vitro que les protéines d'*Anisakis simplex* entraînent une destruction des jonctions serrées de l'épithélium digestif par un stress oxydatif, ce qui permet à l'un des allergènes majeurs (Ani s 4) de traverser la barrière épithéliale.^{5,7} La majorité des protéines reconnues comme allergènes par les patients sensibilisés à *Anisakis simplex* est thermorésistante. Cela signifie que ces allergènes ne sont pas dénaturés à la cuisson ou à la congélation. Ils peuvent aussi résister à la digestion. Il est donc possible de développer des réactions allergiques sur des aliments contenant des larves non viables ou des débris de parasites.

POURQUOI PRODUIT-ON DES IGE CONTRE LES HELMINTHES ET L'ANISAKIS?

La production d'IgE dirigées contre le parasite n'est pas étonnante, puisqu'elle est généralement observée lors du contact de notre organisme avec d'autres helminthes. Les vers parasites sont recouverts d'un tégument épais les protégeant de l'agression par les premières lignes de défense, comme les neutrophiles et les macrophages. Ces intrus sont, par ailleurs, bien trop gros pour être phagocytés. Notre organisme a développé d'autres moyens pour venir à bout des helminthes. Une fois exposé au parasite, le système immunitaire adaptatif va produire des IgE spécifiques dirigées contre des épitopes de l'helminthe.⁸ Elles vont interagir, via la partie constante de l'anticorps, avec le récepteur de haute affinité (FcεRI) exprimé sur les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles. Une fois activés au contact avec des antigènes de parasite, les mastocytes vont, par exemple, relâcher le contenu de leurs granules et déclencher une réaction inflammatoire permettant de recruter d'autres cellules spécialisées dans la lutte antiparasitaire comme les éosinophiles. En présence de cytokines telles que l'interleukine-5, les éosinophiles vont s'activer et libérer des protéines toxiques pour tuer les helminthes (figure 2).

DIAGNOSTIC DES PATHOLOGIES LIÉES À ANISAKIS

Les 2 atteintes principales chez l'homme sont l'anisakiase, infection parasitaire classique, et l'hypersensibilité à l'*Anisakis* chez une personne préalablement sensibilisée (figure 3). Quelle que soit l'atteinte suspectée, l'anamnèse précise et détaillée est primordiale. Il faudra spécifier le délai de survenue des symptômes et la consommation ou non de poissons et de fruits de mer ou de produits dérivés. Pour l'anisakiase, il s'agira de déterminer si ces aliments ont été consommés crus, marinés (par exemple, les anchois) ou insuffisamment cuits

FIG 1 Cycle de vie de l'*Anisakis*

Les numéros correspondent aux différents stades de développement du parasite.

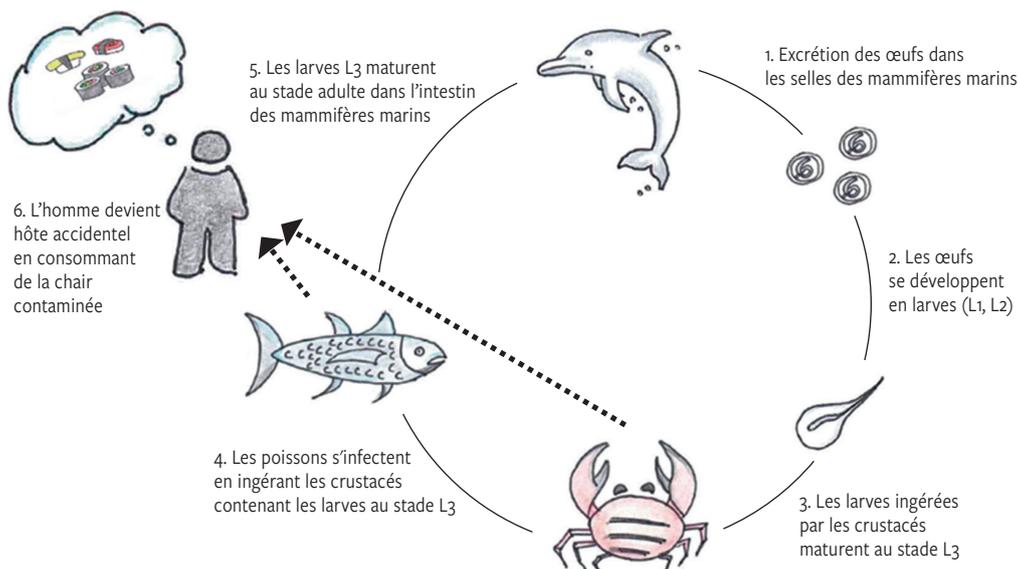
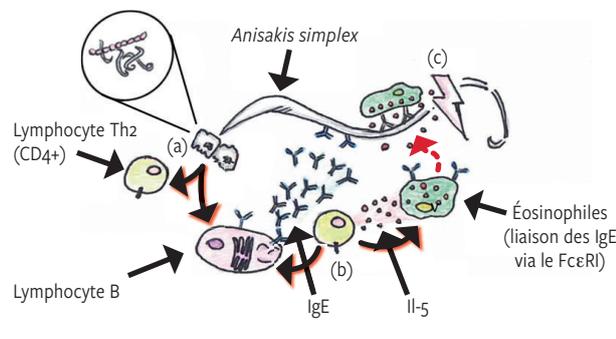


FIG 2 Radiographie de l'abdomen

ⓐ Représentation schématique des cellules mortes de la muqueuse intestinale (après infestation parasitaire) qui vont activer les mécanismes de défense (non détaillés ici).
 ⓑ Activation et amplification de la réponse Th2.
 ⓒ Dégranulation des éosinophiles et destruction de l'helminthe.
 CD4: cluster de différenciation 4; FcεRI: récepteur de haute affinité de la partie constante de l'anticorps; Il-5: interleukine 5.



dans les jours précédents. Pour les réactions d'hypersensibilité, le délai entre la consommation et les symptômes est généralement plus court, indépendant de l'état de cuisson et survient à la consommation d'aliments frais ou décongelés.

Les symptômes digestifs liés à l'infestation de larves viables sont aspécifiques et peuvent aller de simples crampes abdominales avec ou sans diarrhées et vomissements associés, douleurs épigastriques ou coliques, jusqu'à un tableau d'abdomen aigu (occlusion ou syndrome péritonéal).⁸⁻¹² L'atteinte allergique se manifeste par des symptômes classiques d'allergie alimentaire (urticaire, angioedème, dyspnée, crampes abdominales, diarrhées) avec, dans les cas les plus graves, un choc anaphylactique. Le diagnostic différentiel de l'allergie à l'*Anisakis* comprend l'allergie aux poissons ou aux céphalopodes, aux autres ingrédients du repas, le syndrome scombroid

(réaction anaphylactoïde sur intoxication par des amines vasoactives accumulées dans la chair de poisson avariée), ou une autre forme d'hypersensibilité comme le syndrome d'entérocolite induite par des protéines alimentaires (SEIPA).

Le bilan de l'anisakiase comprend une formule sanguine complète (recherche d'éosinophilie) et le dosage des paramètres inflammatoires. Une imagerie, comme un CT-scan, recherchera des signes d'iléus, d'invagination, de perforation digestive ou de liquide libre péritonéal. Le gold standard reste l'endoscopie digestive, afin d'identifier directement le nématode.¹² Pour l'atteinte allergique, des tests cutanés sous formes de prick à l'extrait commercial de larve L3 représentent le premier examen à réaliser. Par ailleurs, une mesure de la tryptase sérique peut s'avérer utile pour documenter une dégranulation mastocytaire, pour autant que le prélèvement soit effectué dans les 6 heures suivant le début des symptômes. Le dosage des IgE spécifiques pour l'*Anisakis* complète le bilan de base. Les nouvelles approches moléculaires permettent de doser des IgE outre à l'extrait complet d'*Anisakis*, également aux allergènes recombinants du parasite, dosages existant dans les technologies de détection sur biopuce (par exemple, ImmunoCAP ISAC). Il est ainsi possible de détailler le profil de sensibilisation d'un individu en dosant les IgE contre différents allergènes purifiés du parasite. On dénombre aujourd'hui 14 allergènes majeurs de l'*Anisakis*, référencés de Ani s 1 à Ani s 14.¹³ Les sensibilisations les plus souvent mises en évidence sont celles à Ani s 1, Ani s 3 et Ani s 9.¹⁴ Ani s 1, Ani s 3 et Ani s 4 sembleraient être associés à des réactions plus sévères même si leur intérêt dans la pratique clinique n'a pas encore été démontré.

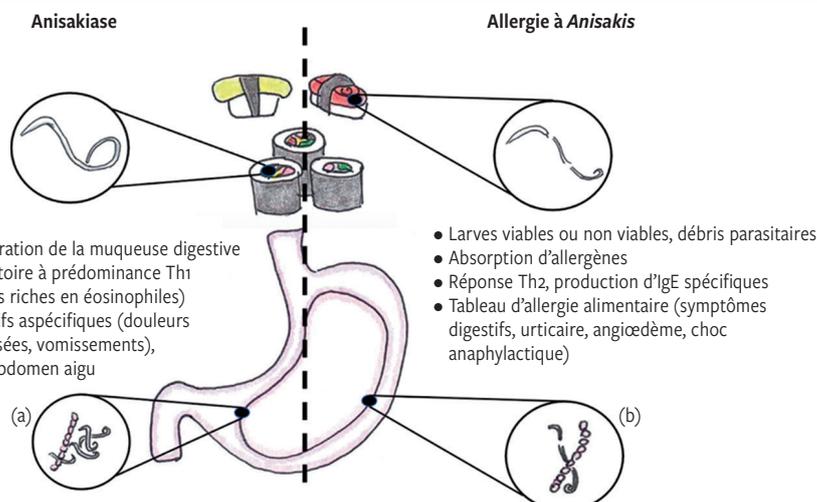
Le diagnostic d'hypersensibilité à l'*Anisakis* spp. est souvent délicat car la mise en évidence d'IgE spécifiques contre *Anisakis* spp. par tests sanguins ou tests cutanés signe une sensibilisation à ces allergènes, qui n'est pas synonyme d'allergie. On retrouve en effet des IgE spécifiques chez 20% des personnes asymptomatiques consommant régulièrement

FIG 3 Principales atteintes causées par *Anisakis simplex* chez l'homme

Ces atteintes sont l'anisakiase (tentative d'infestation par larves viables) et l'hypersensibilité (allergie) aux protéines d'*Anisakis simplex*.

ⓐ Larve pénétrant la muqueuse.

ⓑ Débris parasitaires, mastocytes, IgE.



des poissons ou des céphalopodes.^{15,16} Cela peut être le reflet d'une simple sensibilisation (sans manifestation à la consommation du parasite) ou être dû à des réactions croisées entre les IgE reconnaissant des allergènes d'*Anisakis simplex* et celles des protéines d'autres invertébrés, tels qu'acariens de la poussière ou crevettes (**tableau 1**).

Certains auteurs ont proposé un dosage séquentiel des IgE spécifiques contre l'*Anisakis* en cas d'allergie suspectée. Le taux d'IgE mesuré immédiatement après la survenue d'une réaction allergique devrait augmenter à un mois en cas d'allergie. À l'inverse, les taux d'IgE spécifiques diminuent à 6 et 12 mois en cas de mesure d'éviction efficace.¹⁵

TRAITEMENT

Le traitement de l'anisakiase consiste à retirer toutes les larves visualisées à l'endoscopie digestive. Le recours à la chirurgie est parfois nécessaire, notamment en cas d'iléus ou de perforation digestive. L'efficacité des antihelminthiques tels que l'albendazole ou l'ivermectine est relative, puisque ces traitements ne permettent pas de détruire instantanément toutes les larves.¹⁶

En présence d'une allergie sévère à l'*Anisakis*, de l'adrénaline intramusculaire devra être administrée sans délai. Le traitement symptomatique est basé sur les antihistaminiques H1 et les corticostéroïdes systémiques. Dans tous les cas, la discussion d'équiper le patient avec une trousse d'urgence (comprimés d'antihistaminiques, de corticostéroïdes et auto-injecteur d'adrénaline) doit avoir lieu.

Finalement, concernant les patients avec urticaire chronique sensibilisés à l'*Anisakis*, la littérature suggère que le traitement d'éviction du poisson permet une amélioration des symptômes dans presque 80% des cas.¹⁷

PRÉVENTION

Prévention de l'anisakiase

Plusieurs méthodes dans le but de détruire les larves parasitaires dans les produits de pêche sont proposées: la congélation du poisson de mer et des céphalopodes à -20 °C ou moins permet de tuer les larves. L'Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA) recommande une congélation prolongée d'au moins une semaine à -20 °C ou une congélation éclairée à -35 °C pendant 15 heures. Pour le poisson frais, il est recommandé de le cuire au moins une minute à 60 °C, au moins 15 secondes à 70 °C ou plus en cas d'utilisation d'un four à micro-ondes.

Les techniques de manufacture (pêche, chaîne du froid, contrôle qualité) et les méthodes de prévention appliquées sur les poissons provenant de la Méditerranée, ou de l'Atlantique, ne semblent pas entièrement efficaces.

Prévention de l'allergie à l'*Anisakis*

Des larves non viables d'*Anisakis* ont été détectées dans un tiers des produits à base d'anchois analysés, alors qu'elles étaient retrouvées dans 20% des produits à base de sardine sauvage.¹⁸ On pourrait s'imaginer que la consommation exclusive de poisson d'élevage permettrait d'éviter des réactions chez les personnes allergiques à l'*Anisakis*. Cependant, Polimeno et coll. ont mis en évidence l'allergène thermorésistant Ani s 4 en quantité non négligeable dans la chair de poissons élevés en pisciculture, donc a priori sans contact avec la faune sauvage. L'étude montre une contamination du poisson par des protéines d'*Anisakis* contenue dans les farines issues des protéines animales utilisées.¹⁹

La mesure de prévention la plus efficace de l'allergie à l'*Anisakis* reste l'exclusion des poissons de mer et des céphalopodes de l'alimentation, alors que le risque de la poursuite d'une consommation de poissons d'élevage reste à déterminer.

TABLEAU 1 Principaux allergènes d'*Anisakis simplex*

Le tableau indique également leur pourcentage d'homologie avec des allergènes d'autres espèces (séquences obtenues sur www.uniprot.org).

En gras, les pan-allergènes.

Ani s : *Anisakis simplex*; Api m : *Apis mellifera*; Der p : *Dermatophagoides pteronyssinus*; Hom a : *Homarus americanus*.

Allergènes d' <i>Anisakis simplex</i>	Fonction	Réactivité croisée potentielle des IgE	Espèce	Pourcentage d'homologie
Ani s 1	Kunitz-type serin protease inhibitor family (thermostable)	-	-	-
Ani s 2	Paramyosine	Der p 11	Acariens	52%
Ani s 3	Tropomyosine	Der p 10	Acariens	56%
		Hom a 1	Homard	75%
Ani s 4	Inhibiteur de protéase - cystatine (thermostable, résistant à la digestion)	-	-	-
Ani s 5 (Ani s 8/Ani s 9)	Non établie (SXP-RAL2 Family)	-	-	-
Ani s 6	Inhibiteur sérine protéase	Api m 6	Abeille	38%
Ani s 7	Glycoprotéine	-	-	-
Ani s 10-12	Inconnue	-	-	-
Ani s 13	Hémoglobine	-	-	-
Ani s 14	Inconnue	Ani s 7, Ani s 12	<i>A. simplex</i>	environ 30%

CONCLUSION

Anisakis simplex est un parasite responsable de plusieurs tableaux cliniques distincts chez l'homme. L'anisakiase résulte de l'ingestion de larves vivantes. Il faut l'envisager en cas de symptomatologie digestive aiguë à subaiguë suite à la consommation de poissons de mer crus ou peu cuits. L'allergie survient rapidement après ingestion de poissons ou de céphalopodes contaminés et correspond à une hypersensibilité IgE médiée contre des protéines parasitaires, résistant à la cuisson et à la digestion. Alors que la prévention de l'anisakiase consiste à congeler et à cuire poissons de mer, seiches et calamars avant consommation, ces mesures ne permettent pas de prévenir l'allergie. La personne allergique doit éviter de manger des poissons de mer et des céphalopodes, mais également des poissons d'élevage, car des allergènes d'*Anisakis* ont été retrouvés dans la chair de poissons de pisciculture nourris avec des farines animales contaminées.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'anisakiase (regroupant les tableaux d'atteinte digestive aiguë à subaiguë par l'ingestion de larves viables) et l'hypersensibilité à l'*Anisakis* sont 2 atteintes distinctes à ne pas méconnaître
- L'incidence de pathologies humaines dues à l'*Anisakis* est en augmentation et liée à la consommation accrue de poissons marins et de céphalopodes
- Il convient d'évoquer la possibilité d'une hypersensibilité à l'*Anisakis* en cas de réaction allergique à la consommation de poissons ou de céphalopodes (calamars, seiches, poulpes)
- Les protéines de l'*Anisakis* responsables des réactions d'hypersensibilité sont résistantes à la congélation, la cuisson et la digestion
- Le diagnostic d'hypersensibilité à l'*Anisakis simplex* repose sur l'anamnèse détaillée et la mise en évidence d'IgE spécifiques
- Des IgE spécifiques contre *Anisakis simplex* peuvent également être retrouvées chez des personnes asymptomatiques

1 **Adroher-Auroux FJ, Benitez-Rodriguez R. Anisakiasis and Anisakis: An Underdiagnosed Emerging Disease and Its Main Etiological Agents. *Res Vet Sci* 2020;132:535-45.

2 Myers BJ. Research Then and Now on the Anisakidae Nematodes. *Trans Am Microsc Soc* 1976;95:137-42.

3 Van Thiel PH, Kuipers FC, Roskam RT. A Nematode Parasitic to Herring, Causing Acute Abdominal Syndromes in Man. *Trop Geogr Med* 1960;12:97-113.

4 Lim H, Jung BK, Cho J, et al. Molecular Diagnosis of Cause of Anisakiasis in Humans, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2015;21:342-4.

5 Sanchez-Velasco P, Mendizabal L, Anton EM, et al. Association of Hypersensitivity to the Nematode *Anisakis Simplex* with HLA Class II DRB1*1502-DQB1*0601 Haplotype. *Hum Immunol* 2000;61:314-9.

6 *Ubeira FM. Travelling with *Anisakis* Allergens. *Int Arch Allergy Immunol*

2014;163:243-4.

7 Carballeda-Sangiao N, Sanchez-Alonso I, Navas A, et al. *Anisakis Simplex* Products Impair Intestinal Epithelial Barrier Function and Occludin and Zonula Occludens-1 Localisation in Differentiated Caco-2 Cells. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14:e0008462.

8 Looney TJ, Lee JY, Roskin KM, et al. Human B-Cell Isotype Switching Origins of IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:579-86.e7.

9 Matsuura H, Moritou H. Gastric Anisakiasis. *QJM* 2017;110:251.

10 Kondo T. Woe Sushi: Gastric Anisakiasis. *Lancet* 2018;392:1340.

11 Carbotta G, Laforgia R, Milella M, et al. Small Bowel Obstruction Caused by *Anisakis* and Meckel's Diverticulum: A Rare Case. *G Chir* 2016;37:281-3.

12 *Shimamura Y, Muwanwella N, Chandran S, Kandel G, Marcon N. Common Symptoms from an Uncommon

Infection: Gastrointestinal Anisakiasis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016;2016:5176502.

13 WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen Nomenclature. 2020. Disponible sur : www.allergen.org/search.php?Species=Anisakis%20simplex (consulté le 25 novembre 2021).

14 Adroher-Auroux FJ, Benitez-Rodriguez R. Anisakiasis and Anisakis: An Underdiagnosed Emerging Disease and Its Main Etiological Agents. *Res Vet Sci* 2020;132:535-45.

15 **Audicana MT, Kennedy MW. *Anisakis Simplex*: From Obscure Infectious Worm to Inducer of Immune Hypersensitivity. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:360-79.

16 *Polak I, Lopienska-Biernat E, Strynski R, Mateos J, Carrera M. Comparative Proteomics Analysis of *Anisakis Simplex* s.s.-Evaluation of the Response of Invasive Larvae to Ivermectin. *Genes (Basel)* 2020;11:710.

17 Daschner A, Vega de la Osada F, Pascual CY. Allergy and Parasites Reevaluated: Wide-Scale Induction of Chronic Urticaria by the Ubiquitous Fish-Nematode *Anisakis Simplex* in an Endemic Region. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:31-7.

18 Smaldone G, Ambrosio RL, Marrone R, Ceruso M, Anasrasio A. *Anisakis* spp. Larvae in Deboned, In-Oil Fillets Made of Anchovies (*Engraulis encrasicolus*) and Sardines (*Sardina pilchardus*) Sold in EU Retailers. *Animals (Basel)* 2020;10:1807.

19 Polimeno L, Lisanti MT, Rossini M, et al. *Anisakis* Allergy: Is Aquacultured Fish a Safe and Alternative Food to Wild-Capture Fisheries for *Anisakis Simplex*-Sensitized Patients? *Biology (Basel)* 2021;10:106.

* à lire

** à lire absolutement