

L'allergie sévère de l'enfant

J. PAUPE, P. SCHEINMANN

RÉSUMÉ

La fréquence croissante de manifestations allergiques associées chez l'enfant apparaît évidente depuis quelques années. Cette étude porte sur 40 enfants chez lesquels sont survenus une dermatite atopique, un asthme et une allergie alimentaire plus ou moins complexe. La durée d'observation a varié de 19 mois à 16 ans. Chez 29 enfants (72,5 p. cent) elle a été égale ou supérieure à 5 ans. La fréquence d'une telle association, qui était très faible chez les enfants nés de 1973 à 1977, augmente brusquement à partir de 1977. Le terrain atopique est constamment retrouvé avec fréquemment des taux d'IgE sériques particulièrement élevés. La surveillance régulière de ces enfants fait apparaître une totale indépendance de chacun des syndromes allergiques, la régression de l'un n'influençant pas l'amélioration des autres. C'est donc une prise en charge élective de chacune des manifestations cutanées, respiratoires et digestives qui permet, quelquefois au prix de difficultés notables, d'assurer un développement satisfaisant chez de tels jeunes allergiques.

SUMMARY

Severe allergy in children. The increasing incidence of concomitant allergic manifestations in the children has clearly emerged in recent years. The present study involved 40 children with atopic dermatitis, asthma and a more or less complex food allergy. The monitoring period varied from 19 months to 16 years. In 29 children (72.5 %), it was 5 years or more. The incidence of such an association, which was very low in children born between 1973 and 1977, increased suddenly starting from 1977. An underlying atopic state was a constant finding, frequently with particularly high serum IgE level. Regular monitoring of these children revealed the total independence of each of the allergic syndromes, the regression of one not influencing improvement of the others. It is thus the elective management of each of the cutaneous, respiratory and gastrointestinal manifestations which enables, though sometimes at the price of notable difficulties, the certainty of satisfactory development of young allergy patients of this type.

La prise de conscience d'une augmentation de la fréquence des maladies allergiques de l'enfant s'accompagne d'une impression de gravité croissante et, bien souvent, d'une plus grande complexité.

Si le syndrome dermorespiratoire décrit par Ratner il y a près de quarante ans [8] reste d'observation courante, il est troublant de constater que sa composante respiratoire est très souvent plus précoce et plus sévère et qu'il s'y associe parfois

une allergie alimentaire plus ou moins diversifiée et beaucoup plus prolongée qu'il n'est habituel de l'observer chez le jeune enfant [7]. Il va sans dire que le traitement de telles polysensibilisations pose des problèmes délicats et, surtout pour les parents de ces enfants, une charge qu'il est souvent difficile d'assumer. Les constatations résumées dans cette étude rétrospective concernent quarante enfants nés entre 1967 et 1988 et suivis au cours des vingt dernières années.

Service de pneumo-allergologie du Département de Pédiatrie de l'Hôpital des Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 PARIS.

Tirés à part : J. Paupe, adresse ci-dessus.

Communication présentée à la Journée Immuno-Allergologie Infantile. PARIS, 17 novembre 1990.

PAUPE J., SCHEINMANN P. - L'allergie sévère de l'enfant. *Rev. fr. Allergol.*, 1991, 31 (4), 225-230.

MALADES ÉTUDIÉS

Les quarante enfants (19 filles et 21 garçons) retenus dans cette étude ont tous associé pendant une période plus ou moins prolongée une dermatite atopique, un asthme et une allergie alimentaire elle-même responsable de manifestations cutanées, digestives ou systémiques.

Ces trois types de phénomènes allergiques ne se sont pratiquement jamais révélés simultanément mais presque toujours successivement. Dans quelques cas, une des manifestations a pu s'atténuer, voire disparaître au bout de quelques années d'évolution. Enfin, chez trois de ces enfants sont survenus également des symptômes d'allergie médicamenteuse.

Tous ces enfants ont subi une enquête allergologique complète associant tests cutanés, dosage des IgE sériques totales, recherche des IgE sériques spécifiques et exploration fonctionnelle respiratoire.

La plupart d'entre eux ont été soumis également à des tentatives de réintroduction des allergènes alimentaires presque toujours en milieu hospitalier.

La durée d'observation a varié en fonction de l'année de naissance (de 19 mois à 16 ans).

Trois enfants n'ont été suivis que pendant 19 mois à 2 ans 1/2.

Huit pendant 3 ans à 4 ans 1/2.

Onze pendant 5 ans à 6 ans 1/2.

Dix pendant 7 ans à 9 ans 1/2.

Huit pendant 10 à 16 ans.

Au total, 29 enfants (72,5 p. cent des cas) ont été suivis avec un recul au moins égal à cinq années.

RÉSULTATS

Antécédents familiaux

En ne tenant compte que de la famille proche (père, mère et fratrie) et de manifestations allergiques presque certaines (dermatite atopique de l'enfance, asthme précoce, pollinose), le terrain atopique familial est très fréquemment retrouvé (72,5 p. cent des cas) :

- chez un des parents dans 9 cas,
- chez les deux parents dans 2 cas,
- chez un des parents et dans la fratrie dans 10 cas,

- chez les deux parents et dans la fratrie dans 2 cas,

- chez un frère ou une sœur dans 6 cas.

Chez 11 enfants, les parents et la fratrie sont indemnes mais 6 d'entre eux ont des oncles ou des tantes atteints d'affections allergiques.

Antécédents personnels

- Année de naissance : le plus « ancien » des enfants de cette série est né en 1967. Les trois cas suivants sont nés respectivement en 1973, 1974 et 1975. Puis la fréquence s'accroît très nettement avec :

- 7 cas nés en 1977-1978,

- 5 cas nés en 1979-1980,

- 8 cas nés en 1981-1982,

- 7 cas nés en 1983-1984,

- 5 cas nés en 1985-1986,

- 4 cas nés en 1987-1988.

- Mois de naissance : ils se répartissent presque uniformément dans l'année avec une légère prédominance non significative pour le deuxième et le quatrième trimestres.

- Alimentation : vingt-quatre de ces enfants ont bénéficié d'une alimentation au sein mais celle-ci ne fut exclusive pendant au moins trois mois que dans dix observations.

IgE sériques totales

Soixante-trois dosages ont été pratiqués chez 33 des 40 enfants étudiés. En considérant la limite supérieure extrême des valeurs normales (l'âge en années multiplié par 20) pratiquement tous les chiffres obtenus sont plus élevés et parfois même dans des proportions considérables (tableau I).

Pour les quatre dosages dont les résultats sont dans les limites normales, des dosages ultérieurs ont donné des chiffres nettement plus élevés.

Trente dosages donnent des taux supérieurs ou égaux à 1 000 UI/ml et ceci treize fois chez des enfants de moins de cinq ans.

Cinq résultats sont supérieurs ou égaux à 10 000 UI/ml chez des enfants âgés de 3 à 8 ans.

Chronologie des manifestations

La première manifestation de l'allergie a presque toujours été très précoce :

TABLEAU I. – Valeurs des IgE sériques totales obtenues chez 33 des 40 enfants étudiés (19 enfants ont eu deux ou trois dosages successifs)

Age	Mois	Ans											
	6-8	1-1 ^{1/2}	2-2 ^{1/2}	3-3 ^{1/2}	4-4 ^{1/2}	5-5 ^{1/2}	6-6 ^{1/2}	7-7 ^{1/2}	8-8 ^{1/2}	9-9 ^{1/2}	10-10 ^{1/2}	11-11 ^{1/2}	16
Valeurs normales		26	59	70	65								
Valeurs supérieures à la normale	< 100 UI/ml	63	68										
	100 à 250 UI/ml	240	210	127	150	258	486	142					271
	1 000 à 277 UI/ml	510	800	150	312	852	825	500					
	310 UI/ml	600		318	700			958					
				350	810			997					
				430									
Valeurs supérieures à la normale				457									
				656									
	1 000 à 10 000 UI/ml	2 000	1 300	1 000		2 000	1 146	7 400	2 250	4 990	6 000	1 250	
		3 500	2 255	1 684		2 940	1 427		4 600	7 200			
Valeurs supérieures à la normale				1 852		4 600	1 500		5 500				
				1 929					6 200				
				2 340									
				3 216									
Valeurs supérieures à la normale	≥ 10 000 UI/ml			20 000	20 000		10 000	18 000					
				24 000									

– au cours des deux premiers mois dans 22 cas avec :

- 17 fois une dermatite atopique (D.A.) isolée,
- 3 fois une D.A. associée à une allergie alimentaire (A.A.),
- 2 fois une A.A. isolée.

– du troisième au sixième mois dans 10 cas avec :

- 8 fois une D.A. isolée,
- 1 fois une D.A. associée à un asthme,
- 1 fois une D.A. associée à une A.A.

– du septième au douzième mois dans 6 cas avec :

- 2 fois une D.A. isolée,
- 4 fois une A.A.

– du douzième au 24^e mois dans un cas de D.A. et d'A.A. ;

– à 3 ans, dans un seul cas où en quelques semaines sont apparus successivement une D.A., une A.A. et un asthme.

Cette première manifestation allergique a donc été la D.A. dans la majorité des cas (34 sur 40) et l'A.A. dans les six autres cas. Les manifestations respiratoires sont toujours survenues secondairement.

La chronologie d'apparition de la D.A., de l'A.A. et de l'asthme (A.) se fait selon trois séquences :

- D.A., puis A.A. puis A. dans la majorité des cas (27 enfants),
- D.A., puis A., puis A.A. chez 7 enfants,
- A.A., puis D.A., puis A. chez 6 enfants.

L'association des trois manifestations cliniquement reconnues avec une très grande certitude est réalisée :

- 14 fois au cours de la première année,
- 12 fois au cours de la deuxième année,
- 7 fois au cours de la troisième année,
- 5 fois au cours de la quatrième année,
- 1 fois au cours des sixième et septième années.

En considérant chacune des manifestations, on peut constater que ;

- au cours de la première année sont apparus :
 - 35 D.A. soit 87,5 % des cas,
 - 34 A.A. soit 85 % des cas,
 - 11 A. soit 27,5 % des cas ;
- et au cours des deux premières années :
 - 38 D.A. soit 95 % des cas,
 - 35 A.A. soit 87,5 % des cas,
 - 24 A. soit 60 % des cas.

Allergènes responsables

Chez ces enfants polysensibilisés, il n'était pas toujours facile de préciser avec certitude les pneumallergènes et les trophallergènes responsables des manifestations observées.

Seuls furent retenus les pneumallergènes pour lesquels les circonstances de déclenchement de l'asthme et les tests cutanés étaient concordants.

TABLEAU II. – Pneumallergènes responsables des manifestations respiratoires

<i>Pneumallergènes</i>	<i>Nombre de cas</i>
Poussière de maison	37
Acarions DP et/ou DF	32
Phanères de chien	13
» de chat	12
» de cheval	3
» de cobaye	1
» de lapin	1
Pollens de graminées	1
» d'arbres	1
» de céréales	1
» de plantain	1
» d'armoise	1

La présence d'IgE sériques spécifiques recherchée dans un peu plus de la moitié des cas confirma toujours cette responsabilité.

Le tableau II rassemble les pneumallergènes ainsi identifiés.

De deux à sept pneumallergènes différents pour un même enfant (trois en moyenne) furent ainsi reconnus responsables des asthmes des 40 enfants étudiés. A quelques semaines près ces tests cutanés positifs furent constatés au décours des premières crises d'asthme, c'est-à-dire à la fin de la première année ou au début de la seconde pour la moitié d'entre eux, et entre 2 et 6 ans pour l'autre moitié.

Pour les trophallergènes, il n'a été tenu compte que des aliments dont la responsabilité était prouvée cliniquement et corroborée par des tests cutanés et/ou la présence d'IgE sériques spécifiques. Les allergènes alimentaires donnant des RAST positifs mais bien tolérés cliniquement n'ont pas été retenus.

Le tableau III rassemble les trophallergènes ainsi identifiés, par ordre de fréquence.

De un à six trophallergènes différents pour un même enfant, 2,5 en moyenne furent ainsi recon-

TABLEAU III. – Trophallergènes responsables des manifestations d'allergie alimentaire

<i>Trophallergènes</i>	<i>Nombre de cas</i>
Oeuf (de poule)	27
Poisson	16
Lait de vache	10
Arachide	8
Noix, amande, noisette	5
Viandes de bœuf, de veau, de cheval, de poulet	1 chacun
Tomate	4
Crustacés	3
Cacao	3
Farine de blé	2
Abricot	2
Orange	2
Soja, pomme de terre, avocat, pois cassés, melon, haricots secs, carotte, menthe, épinards, oignon, kiwi	1 chacun

TABLEAU IV. – Traitements utilisés de manière prolongée dans les 40 observations

<i>Traitement de l'asthme</i>	<i>Nombre de cas</i>
Cromoglycate de sodium	23
Bêta-adrénergiques :	
» per os	33
» en inhalation	23
» par voie sous-cutanée	2
Théophylline	
immédiate	13
retard	27
Glucocorticoïdes :	
» en inhalation	16
» par voie générale	25

nus responsables. Les seuls cas de monosensibilisation concernaient l'oeuf (dans 6 cas).

Traitements

Leur analyse a pour objectif essentiel de refléter la sévérité des manifestations observées.

La dermatite atopique a justifié, outre les mesures habituelles d'hydratation cutanée et de lutte antimicrobienne, l'utilisation permanente d'antihistaminique H1 dans plus de la moitié des cas (22 sur 40) et surtout d'une corticothérapie locale régulière dans la presque totalité des cas (35 soit 87,5 p. cent des cas).

La sévérité des manifestations d'allergie alimentaire a justifié, outre l'éviction des aliments en cause, l'administration quotidienne de cromoglycate sodique per os (Nalcron) dans 27 cas (67,5 % des cas) pour assurer une protection au moins partielle lors d'ingestions involontaires ou surtout masquées au sein d'autres aliments. Des doses élevées, atteignant 1 600 mg par jour, ont été utilisées dans les formes les plus sévères.

La gravité de l'allergie respiratoire se traduit encore plus nettement par l'importance des thérapeutiques exigées. Dans tous les cas, il s'agit d'un traitement de fond, parfois extrêmement lourd (tableau IV).

Une tentative de désensibilisation spécifique selon un mode classique fut faite dans la moitié des cas, soit chez 20 enfants. Elle fut interrompue pour échec et surtout pour intolérance manifeste dans 11 cas. Elle fut estimée comme responsable d'une certaine amélioration avec diminution des crises et allègement du traitement médicamenteux chez cinq enfants mais ne fut réellement estimée bénéfique que dans quatre cas avec, notamment dans une observation, une disparition de la sensibilité aux phanères de chien et, chez ces quatre enfants, une diminution importante du traitement bronchodilatateur et anti-inflammatoire.

Évolution des manifestations allergiques

Elle doit tenir compte de la durée d'observation des 40 enfants étudiés, durée qui varie, rappelons-le, de 19 mois à 16 ans. Elle reflète cependant la ténacité et la gravité des manifestations allergiques de ces enfants, en dépit d'un traitement important et d'une surveillance régulière.

La *dermatite atopique* reste étendue chez 9 enfants avec un recul de 2 à 9 ans et une moyenne de 5 ans.

Elle est atténuée mais persiste en certains territoires cutanés chez 16 enfants avec un recul de 2 à 14 ans et une moyenne de 6 ans 1/2.

Elle peut être considérée comme guérie, ne nécessitant plus aucun traitement, chez 15 enfants, dans un délai qui a varié de 2 à 10 ans et une moyenne de 5 ans 1/2.

L'allergie alimentaire n'a disparu totalement dans aucune des 40 observations. Elle a cependant été atténuée dans un certain nombre de cas. Les exemples qui suivent concernent les allergènes alimentaires les plus souvent reconnus responsables (œuf, poisson, lait de vache, arachide).

Sur 10 allergies aux protéines du lait de vache, 4 persistent avec un recul de 2 à 8 ans (moyenne 4 1/2). Une réintroduction progressive a cependant pu être réalisée avec succès chez 6 enfants à des âges variant de 18 mois à 6 ans (moyenne 3 ans 4 mois).

Sur 27 allergies à l'œuf, 15 persistent avec un recul qui varie de 2 à 15 ans (moyenne 6 ans 4 mois). Deux enfants ont toléré des aliments contenant de l'œuf (pâtes, crêpes, pâtisserie) à respectivement 4 et 7 ans. Deux autres ont toléré le jaune d'œuf cuit dur à respectivement 5 et 7 ans. Six autres ont toléré la totalité de l'œuf cuit à des âges variant de 5 à 14 ans. Ces dix enfants « tolérants partiels » ne supportent pas l'œuf cru ou incomplètement cuit. Enfin, deux enfants seulement sur 27 ont pu consommer des œufs sous toutes formes à respectivement 7 et 9 ans.

Sur 16 allergies au poisson, 13 persistent inchangées avec un recul de 4 à 14 ans (moyenne 7 ans 4 mois). Un enfant a supporté certains poissons à 7 ans, mais reste allergique vis-à-vis d'autres espèces. Deux enfants seulement ont vu disparaître leur allergie à respectivement 4 1/2 ans et 11 1/2 ans.

Les 8 allergies à l'arachide persistent avec un recul de 4 1/2 à 10 ans (moyenne 7 ans 4 mois).

Toutes les autres allergies plus rares et en général moins sévères (tomate, agrumes, noix, noisette, abricot, menthe, cacao, kiwi, avocat) n'ont pas régressé. Par contre les réactions allergiques à la viande ont souvent disparu dans un délai de l'ordre de trois années, à l'exception du seul cas

concernant la viande de cheval dont l'allergie persiste à l'âge de 10 ans.

L'*asthme*, enfin, persiste chez 40 enfants étudiés avec une sévérité que reflète en général la lourdeur du traitement exigé pour assurer ou tenter d'assurer une activité scolaire et physique la plus proche possible de la normale. Tous ces enfants reçoivent un traitement bronchodilatateur quotidien auquel s'ajoutent le plus souvent un antidégranulant ou un anti-inflammatoire en inhalation et parfois les deux associés. La corticothérapie générale quotidienne ou alterne a pu, dans tous les cas, être remplacée par une corticothérapie en inhalation mais, dans la moitié des cas, la survenue de crises imprévisibles, malgré la permanence du traitement de fond, impose encore de brèves cures de glucocorticoïdes per os et parfois une hospitalisation.

COMMENTAIRES

A sa sévérité propre, l'asthme de l'enfant peut associer un autre élément de gravité lié à l'existence de manifestations allergiques cutanées et digestives également sévères. L'étude rétrospective de quarante observations, associant à un asthme grave une dermatite atopique et une allergie alimentaire indiscutable, permet quelques réflexions sur la fréquence d'une telle association, sur sa physiopathologie et sur les difficultés de son traitement.

L'augmentation de fréquence de ces allergies complexes est préoccupante même en tenant compte d'un éventuel biais de recrutement : un cas tous les deux ans nés de 1967 à 1976, passant brusquement à une fréquence de 5 à 6 fois plus forte de 1977 à 1986. On ne peut tenir compte du fléchissement observé à partir de 1987, certains des enfants nés à partir de cette date n'ayant peut-être pas eu le temps de compléter leur syndrome puisque dans 40 p. cent des cas l'asthme n'apparaît qu'après l'âge de 2 ans. Le diagnostic de ces trois manifestations allergiques est par ailleurs si évident que l'on imagine mal qu'il ait pu être méconnu au cours de la précédente décennie.

La certitude du terrain « atopique » est apportée par l'existence presque constante d'antécédents familiaux indiscutables mais surtout par le dosage des IgE sériques totales dont, pratiquement, tous les résultats sont nettement supérieurs à la normale pour l'âge et parfois même extrêmement élevés. Ces valeurs qui dépassent 1 000 UI/ml chez 22 enfants et 10 000 UI/ml chez quatre d'entre eux permettaient d'évoquer l'existence d'un

syndrome d'hyper IgE mais en aucun cas il ne fut possible de mettre en évidence le déficit immunitaire caractéristique de ce syndrome [3].

Ces valeurs élevées presque constamment retrouvées (tableau I) sont de toute façon la preuve d'un déficit important de la régulation de la synthèse de l'IgE dont il serait intéressant de préciser l'origine (insuffisance ou déficit des cellules T suppressives spécifiques ou non spécifiques, excès de cellules T sécrétant l'IL4 ou déficit des cellules sécrétant l'INF gamma, etc.) à la lumière des derniers travaux consacrés à ce sujet [9].

Sur le plan physiopathologique on tend actuellement à faire jouer à l'allergie alimentaire un rôle non négligeable aussi bien dans le déclenchement de la dermatite atopique [2, 4, 5] que dans celui de l'asthme [6]. Le rôle des pneumallergènes dans la dermatite atopique a également été évoqué [1]. Il aurait donc été intéressant de chercher à établir une relation de cause à effet chez ces 40 enfants polysensibilisés à la fois à des pneumallergènes et à des tropallergènes.

L'impression qui se dégage de cette étude avec un suivi qui dépasse cinq années dans près des trois quarts des cas est, au contraire, celle d'une presque totale indépendance des diverses manifestations cliniques. Ces manifestations ne sont jamais apparues simultanément mais toujours dans un délai de plusieurs mois ou années, dans un ordre presque toujours identique avec une précession habituelle de la dermatite atopique, puis de l'allergie alimentaire. Cette dernière n'est jamais apparue comme la cause déclenchante prédominante de l'eczéma ; elle semblait tout au plus aggraver dans certains cas ce dernier ce qui n'est pas très étonnant lorsqu'on sait la composante cutanée habituelle dans l'allergie alimentaire de l'enfant. En aucun cas l'éviction absolue des aliments en cause n'est parvenue à faire disparaître seule les manifestations cutanées et a fortiori respiratoires. Enfin, dans les 15 observations où la dermatite atopique a pu être considérée comme guérie dans un délai de 2 à 10 ans, l'allergie res-

piratoire persistait. Lors des tentatives de réintroduction des aliments en cause soldées par un échec, il n'a jamais été constaté de réveil de l'eczéma. Enfin, l'asthme n'a jamais été favorablement influencé par l'éviction des aliments responsables de l'allergie alimentaire ni par le traitement par le Nalcron. Il ressort donc de l'étude de ces dossiers une impression de dérèglement profond de la régulation de la synthèse des IgE ayant pour conséquence une véritable explosion de sensibilisations très diverses évoluant indépendamment les unes des autres.

La dernière remarque concerne la gravité des tableaux cliniques réalisés. Elle est confirmée par la lourdeur des thérapeutiques exigées et par la longueur de l'évolution, même avec une prise en charge correcte, régulière et efficace. Ces enfants qui nécessitent des soins multiples et attentifs sont des charges considérables pour leur famille. C'est dans ces cas tout particulièrement qu'apparaissent essentielles l'étroite collaboration entre famille et médecins et la très grande disponibilité de ces derniers, pour parvenir à surmonter une épreuve qui peut se prolonger pendant plusieurs années. Cependant, loin d'être désespérées, ces allergies sévères peuvent être peu à peu efficacement contrôlées. La dermatite atopique s'atténue en général au bout de quelques années ou ne persiste que sous forme de lésions très localisées. L'allergie alimentaire persiste toujours mais se restreint à un petit nombre d'aliments dont l'éviction reste nécessaire. Un traitement de « couverture » par le Nalcron évite les accidents sévères en cas de consommation involontaire ou masquée. L'asthme, enfin, nécessite presque toujours la poursuite d'un traitement de fond associant diversément le cromoglycate de sodium, les bêta mimétiques, les corticoïdes inhalés et la théophylline mais à, ce prix, l'activité physique et scolaire est préservée et en dépit de la sévérité initiale de leur allergie, ces enfants parviennent finalement à mener une vie en tous points parfaitement normale.

RÉFÉRENCES

- Adinoff A.D., Tellez P., Clark R.A.F. – Atopic dermatitis and aeroallergen contact sensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 81, 736-742.
- Atherton D. – Diet and atopic eczema. *Clin. Allergy* 1988, 18, 215-228.
- Buckley R.H., Wray B.B., Belmaker E.Z. – Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*, 1972, 49, 59-70.
- Guillet G., Sassolas B., Guillet M.H. et coll. – Dermatite atopique et allergie alimentaire. Intérêt de l'éviction du trophallergène. Revue de 67 dossiers. *Nouv. Dermatol.*, 1989, 8, Suppl 3, 497-498.
- Larregue M., Bressieux J.M., Bachour I. et coll. – Dermatite atopique et allergie alimentaire. *Nouv. Dermatol.*, 1989, 8, Suppl 3, 489-490.
- Monneret-Vautrin D.A., Mohr N., Gerard H. et coll. – Incidence de l'allergie alimentaire IgE dépendante dans la maladie asthmatique. *Allerg. Immunol.*, 1987, 19, 410-414.
- Paupé J. – Syndrome dermorespiratoire. In : J. Paupé et P. Scheinmann. *Allergologie pédiatrique*. Flammarion, Paris, 1988, 339-342.
- Ratner B. et coll. – Allergic dermalrespiratory syndrome in children. *Am. J. Dis. Child.*, 1951, 82, 666-676.
- Romagnani S. – Regulation and deregulation of human IgE synthesis. *Immunol. Today*, 1990, 11, 316-321.