



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2014) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Quoi de neuf

Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2013 ? Épidémiologie générale, diagnostic (précoce), traitement, anaphylaxie, allergie alimentaire, médicamenteuse et aux venins et salives d'insectes (une revue de la littérature internationale 2013)

What's new in pediatric allergology in 2013? Epidemiology, (early) diagnosis, treatment, anaphylaxis, food, drug and insect allergy (a review of the 2013 international literature)

C. Ponvert

Département de pédiatrie, service de pneumologie et allergologie, hôpital Necker-Enfants Malades, université Paris Descartes, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 4 janvier 2014 ; accepté le 6 janvier 2014

Résumé

Le risque d'allergie alimentaire semble accru chez les enfants atteints de reflux gastro-œsophagien et serait majoré par les traitements antisécrétoires. La majorité des enfants rapportant des réactions présumées allergiques aux aliments n'est pas atteinte d'allergie alimentaire. Un bilan est donc impératif pour éviter des angoisses familiales et des régimes d'exclusion préjudiciables. Les consultations régulières chez l'allergologue ont un impact favorable sur la reconnaissance des réactions anaphylactiques et leur prise en charge par l'entourage des enfants. Des « hot-lines » spécialisées, disponibles 24 h/24, et des « écoles de l'allergie alimentaire » dispensées de façon ludique dans le cadre de centres de vacances semblent avoir un impact favorable sur la prise en charge des réactions anaphylactiques d'origine alimentaire par les parents et les enfants eux-mêmes. Enfin, la réactivité au blé varie avec la nature des aliments, la tolérance des biscuits n'excluant pas le risque de réaction à d'autres aliments contenant du blé. Si la prévalence des réactions présumées allergiques aux médicaments est élevée, il se confirme que, exception faite des réactions aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, la grande majorité des enfants rapportant des réactions de type allergique aux médicaments n'est pas atteinte d'hypersensibilité médicamenteuse. Il se confirme aussi, encore une fois, que les tests de réintroduction doivent être effectués de façon prolongée, au domicile, chez les enfants rapportant des réactions non immédiates aux médicaments, au risque d'infirmier à tort un diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse. Enfin, la désensibilisation aux venins d'hyménoptères est particulièrement efficace chez l'enfant, son efficacité perdurant pendant au moins 7–8 ans, comme chez l'adulte.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Épidémiologie ; Diagnostic ; Traitement ; Anaphylaxie ; Allergie alimentaire ; Allergie médicamenteuse ; Allergie aux insectes

Abstract

Food allergy risk is increased in children with gastroesophageal reflux, and even more increased when these children are treated by anti-acids. Most children with suspected food allergy are not allergic to foods. Thus, a well-conducted allergological work-up is necessary to avoid familial anxiety and food evictions that may be harmful for the children. Frequent consultations at the allergist's office are associated with a better identification of severity and a better emergency treatment of anaphylactic reactions by the parents. Specialized 24 h/24 helplines and educational support provided during activity holidays are associated with a significant benefit on management of food-induced anaphylaxis by the parents and the children themselves. Finally, reactivity to wheat may vary according to the wheat-containing foods administered to the children, and children tolerant to wheat cereal biscuits may react to other wheat-containing foods such as bread or pasta. If many children report suspected allergic reactions to drugs, only a few of these children are truly suffering from drug hypersensitivity, except for children reporting reactions to non-opioid analgesics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Once more, it is shown that drug challenges should be performed at home and

Adresse e-mail : claud.ponvert@nck.aphp.fr.

1877-0320/\$ – see front matter © 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2014.01.002>

Pour citer cet article : Ponvert C. Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2013 ? Épidémiologie générale, diagnostic (précoce), traitement, anaphylaxie, allergie alimentaire, médicamenteuse et aux venins et salives d'insectes (une revue de la littérature internationale 2013). Rev Fr Allergol (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2014.01.002>

prolonged in children reporting non-immediate reactions, at the risk of underdiagnosing drug hypersensitivity. Finally, hymenoptera venom immunotherapy is efficient in children, and its efficacy persists during 7–8 years at least.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy; Epidemiology; Diagnosis; Treatment; Anaphylaxis; Food allergy; Drug and biological substances allergy; Insect allergy

1. Épidémiologie générale, diagnostic (précoce), traitement

La prévalence des maladies allergiques dépend de l'âge et du sexe, et est influencée par le mode de vie, le tabagisme (passif), l'alimentation, la région géographique et la pollution atmosphérique. Par ailleurs, les profils de sensibilisation varient avec l'âge et les rapports entre sensibilisations et maladies allergiques sont complexes.

Kim et al. [1] ont étudié les sensibilisations aux aéro-allergènes et trophallergènes courants (prick-tests), les facteurs environnementaux et la prévalence des divers types de maladies allergiques (questionnaire adressé aux parents) chez 534 enfants coréens d'âge préscolaire. Sur la base des réponses aux prick-tests, 131 enfants (24,5 %) ont été considérés comme atopiques (sensibilisés à au moins un allergène). Les prévalences de la dermatite atopique (DA), la rhinite et l'asthme ont été significativement plus élevées chez les atopiques que chez les non-atopiques. Les taux de sensibilisation pour chaque allergène ont considérablement varié avec l'âge, les sensibilisations aux acariens et aux allergènes alimentaires étant les plus fréquentes à l'âge de 3 ans (respectivement 17 et 10 %). Le taux de sensibilisation aux pollens a augmenté avec l'âge, pour atteindre 21 % à l'âge de 6 ans, alors que le taux des sensibilisations alimentaires a diminué, pour atteindre 2 % à 6 ans. Parmi les 131 enfants atopiques, 74 (56 %) étaient sensibilisés à un seul allergène et 57 (44 %) à plusieurs, et la proportion des enfants polysensibilisés a augmenté avec l'âge (8,4 % à l'âge de 3 ans versus 22,4 % à 6 ans). La prévalence de l'asthme a diminué de 20,5 % à l'âge de 3 ans à 8,2 % à l'âge de 6 ans ($p = 0,01$), probablement parce que, à l'âge de 3 ans, il était difficile de distinguer les asthmes vrais des sifflements respiratoires d'origine infectieuse. La prévalence de la rhinite a augmenté entre 3 et 6 ans (de 39 à 61 % ; $p = 0,001$), tandis que les prévalences de la DA et des rhinoconjunctivites sont restées stables (16,9–15,3 % et 21,7–21,2 % respectivement). Enfin, le risque de maladie allergique a augmenté avec les sensibilisations à un allergène pour la DA (OR = 2,1) et l'asthme (OR = 2,1), et l'existence d'une polysensibilisation et/ou d'une DA à l'âge de 3 ans a été associée à un risque accru de rhinoconjunctivite à l'âge de 6 ans (OR = 4,1 et 3 respectivement). Ces résultats confirment donc que, chez l'enfant, le nombre et le profil des sensibilisations, ainsi que la fréquence et la nature des maladies allergiques varient avec l'âge.

Les résultats de quelques rares études basées sur des questionnaires ont suggéré que les enfants allergiques et leurs parents n'appréhendaient pas de façon identique la nature et la gravité des symptômes allergiques, ainsi que la compréhension des traitements. Les parents de plus de 4000 enfants suédois, âgés de 11–14 ans, tous issus de l'étude BAMSE (Birth

Anthropometric Measurements, body mass index and Allergic diseases in a birth cohort) et suivis depuis la naissance, ont eu à répondre à un questionnaire détaillé concernant la santé de leurs enfants et leur mode de vie [2]. Les enfants ont également eu à répondre à un questionnaire adapté, reprenant les mêmes items. Le nombre total de réponses doubles (parents et enfants) a été de 2744, et les auteurs ont étudié la concordance entre les réponses des parents et des enfants. Globalement, la concordance a été modérément bonne à bonne, mais les enfants semblent avoir mieux appréhendé leurs symptômes (asthme induit par l'effort, inconfort lié à une DA, etc., notamment), tandis que les parents ont mieux décrit et compris les traitements. Ces résultats indiquent donc qu'il est important d'interroger les enfants, et pas seulement les parents, dès que les enfants ont atteint l'âge de 11–14 ans.

L'angio-œdème est le plus souvent associé à une urticaire, mais peut aussi survenir de façon isolée. Peu d'études chez l'adulte et aucune étude chez l'enfant se sont attachées à déterminer la fréquence, les spécificités cliniques, les étiologies, les traitements et le pronostic évolutif des angio-œdèmes isolés. Karagol et al. [3] ont inclus prospectivement, en un peu plus d'un an, 95 enfants turcs présentant des angio-œdèmes isolés, représentant 1,6 % du recrutement de leur service d'allergologie pédiatrique. Les étiologies de ces œdèmes ont été déterminées chez 45 d'entre eux (49 %) sur la base de l'histoire clinique des enfants et des résultats des tests cutanés (TC) et des bilans biologiques (NFS, dosages du complément et du C1-INH, auto-anticorps antithyroïdiens, etc.). Lorsqu'elles ont été identifiées, les principales étiologies ont été les infections (21 %), une allergie alimentaire, médicamenteuse ou aux piqûres/morsures d'insectes (14 %), une auto-immunité thyroïdienne (8 %) et une hypersensibilité (HS) aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, 6 %). Aucun cas d'œdème angioneurotique héréditaire (OANH) ou acquis n'a été diagnostiqué. Enfin, chez les enfants atteints d'angio-œdème isolé idiopathique, les traitements antihistaminiques administrés pendant 3 à 9 mois se sont révélés efficaces dans la prévention des récives. Il apparaît donc que, s'il est peu fréquent, l'angio-œdème isolé de l'enfant répond à peu près aux mêmes étiologies et aux mêmes traitements que les urticaires pédiatriques, associées ou non à un œdème.

La majorité des études ayant porté sur la désensibilisation (DS) sublinguale aux acariens domestiques a été effectuée chez des patients de tous âges, le plus souvent atteints de rhinite/rhinoconjunctivite et d'asthme. De ce fait, l'efficacité et la tolérance de ce mode de désensibilisation chez les enfants atteints de rhinoconjunctivite isolée sont inconnues. Aydoğan et al. [4] ont enrôlé 22 enfants turcs atteints de rhinite/rhinoconjunctivite isolée, liée à une monosensibilisation aux acariens domestiques, dans une étude prospective randomisée

en double insu versus placebo. Les scores clinique et médicamenteux, les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), avec recherche d'hyperréactivité bronchique (HRB) non spécifique, des tests de provocation (TP) nasale (TPN) spécifiques et de la réactivité cutanée (prick-tests) aux acariens, 12 mois après l'inclusion, ont été comparés aux résultats des mêmes examens effectués à l'inclusion chez 16 enfants, dont 7 désensibilisés et 9 sous placebo. Les seules modifications significatives observées, tant en intra-groupes qu'en inter-groupes, ont été une diminution de la réactivité cutanée et de la réactivité nasale aux allergènes d'acariens chez les enfants traités par l'extrait allergénique, et une augmentation de la prévalence de l'HRB non spécifique chez les enfants du groupe placebo. Aucune modification significative n'a été observée en ce qui concerne les scores symptomatique et médicamenteux, ni les fonctions respiratoires à l'état basal. Selon que l'on est optimiste ou pessimiste, on conclut donc à une efficacité bonne ou seulement modeste de la DS par voie sublinguale chez les enfants atteints de rhinite/rhinoconjonctivite isolée liée à une sensibilisation aux acariens.

Kim et al. [5] ont analysé les résultats des études randomisées et contrôlées concernant la DS par voie injectable et la DS sublinguale chez les enfants atteints de rhinite/rhinoconjonctivite et d'asthme. Sur les 16 764 études publiées jusqu'en mai 2012, seules 34 ont complètement répondu aux critères d'inclusion (enfants exclusivement, diagnostic d'asthme ou de rhinite/rhinoconjonctivite bien établi, groupe témoin, modalités et critères d'efficacité et de tolérance bien précisés, etc.). Au total, 2638 enfants ont été concernés, dont 125 inclus dans 3 études comportant deux groupes parallèles d'enfants désensibilisés par voie sous-cutanée (SC) et d'enfants désensibilisés par voie sublinguale. L'efficacité a été considérée comme faible lorsque son score a été inférieur ou égal à 15 % par rapport à celui observé dans le groupe témoin non désensibilisé, modérée lorsque ce score a été compris entre 15 et 40 %, et bonne lorsqu'il a été supérieur ou égal à 40 %. Sur ces bases, l'efficacité de la DS injectable a été faible pour la conjonctivite et modérée pour la rhinite et l'asthme, et celle de la DS sublinguale a été modérée pour la rhinite et la conjonctivite et bonne pour l'asthme, sans que, statistiquement, il soit possible de montrer la supériorité d'une méthode sur l'autre. Enfin, les réactions locales ont été fréquentes, tant chez les enfants désensibilisés par voie SC que chez les enfants désensibilisés par voie sublinguale, et un cas d'anaphylaxie a été rapporté chez un enfant désensibilisé par voie SC. Les auteurs concluent donc à une efficacité certaine, mais le plus souvent faible à modérée, de la DS, qu'elle soit effectuée par voie sublinguale ou par voie SC, chez les enfants atteints de rhinite/rhinoconjonctivite et/ou asthme allergiques.

Diverses études ont clairement montré que la DS par voie SC modifiait favorablement la « marche atopique » lorsqu'elle était initiée précocement chez des enfants atteints de rhinite/rhinoconjonctivite liée à une mono- ou pauci-sensibilisation allergénique. Holt et al. [6] se sont proposé d'étudier les possibles effets préventifs de la DS sublinguale chez des enfants à risque atopique élevé, sur la base de leurs antécédents familiaux et personnels (DA associée à une sensibilisation

alimentaire, mais sans sensibilisation aux aéro-allergènes). Pour ce faire, 200 nourrissons à risque ont été inclus dans une étude prospective en double insu versus placebo. Les enfants activement traités ont reçu un extrait mixte d'acariens, d'allergènes de chat et de pollen de phléole, sous forme de gouttes. Seule une cinquantaine d'enfants a pu être suivie régulièrement pendant les deux premières années de l'étude. Aucune différence significative n'a pu être observée entre le groupe d'enfants activement désensibilisés et le groupe témoin (placebo), tant en ce qui concerne les paramètres immunologiques étudiés (concentrations des IgE et IgG4 spécifiques d'acariens, réactivité Th1/Th2) qu'en ce qui concerne le développement d'une sensibilisation aux acariens et/ou à d'autres aéro-allergènes, et le développement d'un asthme. De là à conclure que la DS sublinguale n'exerce pas d'effets préventifs, il n'y a qu'un pas. Toutefois, les auteurs reconnaissent eux-mêmes les limites de leur étude (difficultés des jeunes enfants à conserver les gouttes d'extrait allergénique sous la langue, utilisation d'un mélange d'allergènes de familles différentes, sélection d'enfants à risque élevé et, enfin, brièveté de l'étude).

2. Anaphylaxie

Il existe peu d'études portant sur l'étiologie et les caractéristiques cliniques de l'anaphylaxie dans les pays émergents. Vezir et al. [7] ont donc recensé, de façon prospective, les enfants turcs consultant pour anaphylaxie, entre 2010 et 2012, dans un centre d'allergologie pédiatrique d'Ankara. Pendant les deux années de l'étude, 96 enfants, d'âge moyen $7,4 \pm 5,2$ ans, ont consulté ou été hospitalisés pour anaphylaxie. Les piqûres d'hyménoptères (32,3 %), les aliments (31,3 %) et les médicaments (27,1 %) ont été les trois principaux facteurs déclenchants reconnus. Les principaux aliments responsables ont été l'arachide et les fruits à coque (30 %), le lait (23,3 %) et le blanc d'œuf (20 %). Les manifestations cutanées ont été pratiquement constantes, suivies par les manifestations respiratoires (86,5 %), puis digestives (42,7 %), neurologiques (37,5 %) et cardiovasculaires (30,2 %). Les réactions ont été considérées comme bénignes, modérément graves, et graves à très graves dans respectivement 7,3, 59,4 et 33,3 % des cas, et 5 réactions (5,2 %) ont été biphasiques. Si plus de 80 % des enfants ont reçu des antihistaminiques H1 et/ou des corticoïdes, seuls 44 % ont reçu de l'adrénaline.

Toujours en Turquie, Topal et al. [8] ont revu de façon rétrospective les dossiers des enfants qui avaient consulté aux urgences et/ou avaient été hospitalisés, entre janvier 2003 et mai 2012, dans un grand centre d'allergie pédiatrique d'Ankara, dans le but de déterminer les caractéristiques démographiques et le statut atopique de ces enfants, les étiologies et les caractéristiques cliniques des réactions, ainsi que leur prise en charge en urgence et le suivi des enfants.

En 8 ans et demi, une anaphylaxie a été diagnostiquée chez 109 enfants, dont 66 garçons (60,5 %) et 43 filles (39,5 %), âgés en moyenne de 6 ans (extrêmes : 5 mois–17 ans), et dont 14 (12,8 %) avaient déjà présenté une ou plusieurs réactions

anaphylactiques. Les principales causes d'anaphylaxie ont été les médicaments (37,6 %), les aliments (29,4 %) et les piqûres d'hyménoptères (22,9 %), la fréquence des réactions liées à une allergie alimentaire diminuant avec l'âge (85 % chez les enfants de moins de 2 ans, et proche de 0 % chez les enfants de plus de 12 ans), à l'inverse de la fréquence des anaphylaxies médicamenteuses et liées à des piqûres d'hyménoptères (0–15 % avant 2 ans, et 45–55 % après 12 ans). Les manifestations cutanées ont été pratiquement constantes, suivies par les manifestations respiratoires (87,2 %), puis cardiovasculaires (22 %), neurologiques (syncope : 15,6 %) et digestives (12,8 %). Les réactions ont été considérées comme graves à très graves dans le quart des cas. La quasi-totalité des enfants a reçu des antihistaminiques et/ou des corticoïdes, l'adrénaline n'ayant été administrée que dans 46 % des cas (64 % des réactions graves à très graves). Une prescription d'adrénaline a été faite pour 66 enfants (60,5 %), et le suivi des enfants a montré que 10 (9,2 %) avaient présenté une ou plusieurs réactions anaphylactiques plus ou moins graves ultérieures. Neuf de ces enfants avaient reçu une prescription d'adrénaline auto-injectable, mais le stylo d'adrénaline n'était à la disposition des enfants ou de leur entourage que dans 3 cas et n'a été utilisé que dans un cas.

Les résultats de ces deux études confirment donc des notions déjà connues concernant les étiologies, les caractéristiques cliniques et la prise en charge des réactions anaphylactiques pédiatriques, avec, notamment, une sous-prescription et une sous-utilisation de l'adrénaline. Ils confirment aussi que les étiologies de l'anaphylaxie pédiatrique varient selon les pays et les régions du monde, les aliments étant la principale cause dans les pays occidentaux, loin devant les piqûres d'hyménoptères, alors que ces dernières représentent souvent la première cause d'anaphylaxie dans les pays émergents. Que ce soit dans les pays émergents ou non, ces résultats incitent à renforcer l'éducation des médecins et des parents en matière d'anaphylaxie pédiatrique.

Ben-Shoshan et al. [9] ont effectué à la fois une étude prospective (enfants inclus initialement) et rétrospective (enfants non inclus initialement et « retrouvés » par l'analyse des données informatisées) des enfants ayant consulté, en 12 mois, pour anaphylaxie dans un grand hôpital pédiatrique canadien. Les caractéristiques cliniques et démographiques des enfants, ainsi que l'étiologie la plus probable des réactions et les traitements administrés ont été analysés. Au total, 168 enfants (âge moyen : 4,8 ans, extrêmes : 2,1–10,1 ans, ratio M/F = 1,08) ont consulté aux urgences pour anaphylaxie. Les réactions ont été considérées comme peu graves, modérément graves et graves à très graves dans respectivement 46,4, 46,4 et 7,1 % des cas. Une allergie alimentaire a été suspectée dans 85 % des cas, soit déjà connue (25 % des cas), soit inaugurale (75 %). Les réactions dues à des piqûres d'hyménoptères ou des médicaments, ou de cause inconnue ont été rares (3–6,6 % des cas). Tous les enfants ayant présenté une réaction grave à très grave ont reçu une ou plusieurs injections d'adrénaline auto-injectable, soit avant leur arrivée à l'hôpital (25 %), soit/et dans le service des urgences (83,3 %), contre seulement les deux tiers des enfants ayant présenté des

réactions peu ou modérément graves. Les parents qui possédaient des auto-injecteurs d'adrénaline et ne s'en sont pas servis ont motivé leur abstention par la panique, la crainte de piquer leur enfant ou leur incertitude sur le degré de gravité de la réaction anaphylactique. Les autres traitements administrés aux enfants ont été des antihistaminiques (72–91 % des cas, en fonction de la gravité de la réaction) et des corticoïdes, soit par voie orale soit injectables (25–75 % des cas). Par comparaison aux résultats d'autres études effectuées dans d'autres pays, il apparaît que l'incidence de l'anaphylaxie pédiatrique canadienne est sensiblement identique, avec une fréquence élevée des réactions dues à la consommation accidentelle d'aliments auxquels les enfants sont connus pour être allergiques. Ces résultats montrent aussi que, au Canada, le recours aux injections d'adrénaline, y compris dans les réactions peu à modérément graves, est plus fréquent que dans d'autres pays avec, donc, une bonne adhésion aux consensus internationaux.

Les « écoles de l'anaphylaxie » ont, au moins en principe, permis d'augmenter les connaissances des parents et des enfants en termes de reconnaissance des réactions anaphylactiques, de l'appréciation de leur gravité et du traitement d'urgence à administrer, mais la durée des connaissances ainsi acquises est mal connue. Dans le but de déterminer la rémanence de ces connaissances, Topal et al. [10] ont invité les familles de 80 enfants turcs qui avaient participé, au moins un an auparavant, aux activités d'une « école de l'anaphylaxie » à une séance d'évaluation comportant un questionnaire et une expérimentation pratique. Soixante-quatre invités (50 parents et 14 enfants) ont répondu à cette invitation. Les réponses au questionnaire ont montré que 59 familles (92 %) avaient acheté des stylos auto-injectables d'adrénaline, mais que seules 42 d'entre elles (71 %) étaient encore en possession de ces stylos. La principale raison évoquée pour expliquer l'abandon des stylos d'adrénaline a été le sentiment de « ne plus en avoir besoin » (54,6 %), suivie par l'absence de renouvellement de l'ordonnance (13,7 %). À l'examen pratique, effectué avec des stylos de démonstration, seuls 40 % des parents et/ou des enfants ont correctement maîtrisé la technique d'injection. La possession de stylos d'adrénaline et la capacité à s'en servir correctement ont été positivement corrélées à la fréquence des consultations chez l'allergologue ($p = 0,01$), la gravité des réactions initiales ($p = 0,01$), et la conviction que l'adrénaline était ou pouvait être utile ($p = 0,04$), et inversement corrélées à l'ancienneté de la première prescription ($p = 0,01$) et de la dernière consultation médicale ($p = 0,002$). Ces résultats montrent donc que la rémanence des connaissances acquises initialement à « l'école de l'anaphylaxie » tend à s'émousser avec le temps, même si ces connaissances diminuent moins rapidement dans les familles d'enfants ayant présenté une réaction initiale grave que dans les autres familles. L'influence bénéfique des consultations régulières incite donc à convoquer très régulièrement les familles et à effectuer des rappels théoriques et pratiques à chaque consultation. Peut-être, aussi, pourrait-on prescrire des stylos auto-injectables d'adrénaline les plus simples d'utilisation (cf. ci-après).

Brown et al. [11] ont formé les mères de 100 enfants tout-venants à l'utilisation de stylos auto-injectables d'adrénaline, dont 50 avec l'Epipen® et 50 avec l'Anapen®, puis étudié aussitôt après leurs capacités à se servir de ces stylos. Quinze pour cent des mères ont été incapables de déclencher le stylo, dont 4 % des mères utilisant l'Anapen® et 26 % des mères utilisant l'Epipen® ($p = 0,005$), et seules 22 % des mères ont utilisé correctement le stylo auto-injectable, dont 32 % des mères utilisant l'Anapen® et 12 % des mères utilisant l'Epipen® ($p < 0,0001$). Ces résultats montrent donc qu'une seule séance éducative ne suffit pas à former les parents à l'utilisation des stylos auto-injectables d'adrénaline et indiquent que les séances doivent être répétées. Ils montrent aussi que, de toute évidence, certains stylos sont plus faciles à utiliser que d'autres, et suggèrent que ce sont les stylos les plus simples d'utilisation qui devraient prioritairement être prescrits.

3. Allergie alimentaire

3.1. Épidémiologie, prévention, diagnostic et notions thérapeutiques générales

Les résultats des études portant sur l'influence des modalités de l'alimentation des nourrissons (allaitement maternel exclusif plus ou moins prolongé, âge et modalités de la diversification) sur le risque ultérieur d'allergie alimentaire sont contradictoires. Grimshaw et al. [12] ont questionné les mères de 41 enfants âgés d'au moins 2 ans, tous atteints d'une allergie alimentaire prouvée, sur les modalités d'alimentation de leurs enfants pendant le début de leur vie. Les résultats ont été comparés aux résultats obtenus dans 82 familles d'enfants non allergiques, appariés pour le sexe et l'âge. Les principaux facteurs de risque d'allergie alimentaire ont été une absence d'allaitement maternel ou un allaitement au sein de courte durée et une diversification alimentaire précoce, avant la 16^e semaine de vie. Le risque maximum a été observé chez les enfants chez lesquels la diversification alimentaire a été effectuée rapidement après un allaitement au sein de courte durée. Ces résultats tendent donc à supporter les recommandations de l'Académie américaine de pédiatrie, qui préconise un allaitement maternel, au moins partiel, prolongé et une diversification alimentaire entre les 4^e et 6^e mois de vie, associée à une poursuite de l'allaitement maternel jusqu'à l'âge de un an ou plus.

Les résultats des études portant sur le statut vitaminique D des enfants et de leurs mères, pendant la grossesse, et le risque atopique sont contradictoires. Dans le cadre de l'étude LINA (Lifestyle and environmental factors and their Influence on Newborn Allergy risk), 378 enfants allemands ont été suivis prospectivement depuis la grossesse jusqu'à l'âge de 2 ans (dosages de la 25-hydroxyvitamine D dans le sang maternel pendant la grossesse et dans le sang de cordon, numération des lymphocytes T régulateurs dans le sang de cordon, dosages répétés des IgE sériques totales et spécifiques des aéro- et trophallergènes courants) [13]. Les concentrations médianes de vitamine D dans le sang maternel (22,2 ng/ml, extrêmes : 14,4–31,2 ng/ml) et dans le sang de cordon (10,95 ng/ml, extrêmes :

6,99–17,4 ng/ml) ont été positivement et significativement corrélées. Les concentrations les plus élevées ont été observées en été et en automne. Le risque de sensibilisation allergénique des enfants a significativement augmenté avec les concentrations de vitamine D dans le sang maternel, et les risques de DA et d'allergie alimentaire médicalement diagnostiquée ont augmenté avec les concentrations de vitamine D dans le sang maternel et dans le sang de cordon. Enfin, les concentrations de la vitamine D dans le sang maternel et le sang de cordon ont inversement été corrélées au nombre de lymphocytes T régulateurs (Treg, FOXP3) dans le sang de cordon. Ces résultats, obtenus chez de nombreux couples mères–enfants, suggèrent donc que des concentrations maternelles et fœtales élevées de vitamine D seraient susceptibles, en altérant les mécanismes immuno-régulateurs physiologiques, de favoriser le développement ultérieur des maladies allergiques, et notamment des allergies alimentaires. Ils remettent donc en cause la tendance actuelle à supplémer massivement les mères enceintes et leurs nouveau-nés en vitamine D, suite aux études ayant suggéré que les carences en vitamine D pourraient représenter un facteur de risque d'allergie, alimentaire en particulier.

Allen et al. [14] ont effectué des dosages de la 25-hydroxyvitamine D dans le sérum de 577 nourrissons australiens, dont 344 atteints d'allergie alimentaire médicalement prouvée, 74 sensibilisés mais non allergiques aux aliments (prick-tests positifs, mais tests de provocation orale négatifs) et 159 témoins, non sensibilisés et non allergiques aux aliments. Un déficit en vitamine D (concentration sérique ≤ 50 nanomoles/l) a été significativement associé à un risque accru d'allergie alimentaire, à l'œuf (OR = 3,79 ; $p = 0,025$) et à l'arachide (OR = 11,5 ; $p = 0,006$) notamment, et à un risque d'allergies alimentaires multiples (OR = 10,48). Toutefois, cette relation n'a été observée que chez les enfants nés de parents australiens, mais pas chez les enfants de parents originaires d'outre-mer. Ces résultats tendent donc à confirmer la notion selon laquelle un déficit en vitamine D représenterait un facteur de risque d'allergie alimentaire, mais montrent aussi que cette relation est influencée par d'autres facteurs, probablement génétiques.

Diverses études ont suggéré que, en perturbant la dégradation physiologique des aliments dans le tube digestif, les anti-acides pourraient favoriser le développement des allergies alimentaires. De Muth et al. [15] ont adressé des questionnaires portant sur la consommation plus ou moins fréquente ou régulière de médicaments anti-acidité gastrique et sur les allergies alimentaires de leurs enfants aux parents d'enfants atopiques de la ville d'Atlanta (États-Unis). Les enfants possiblement atteints d'allergie alimentaire ont été explorés par des prick-tests et/ou des dosages des IgE sériques spécifiques des trophallergènes suspects et des trophallergènes courants de l'enfant. Cent quatre questionnaires, concernant des enfants âgés de 5 mois à 18 ans (âge moyen : 7 ans), ont été interprétables. Quarante-cinq pour cent des enfants avaient reçu des anti-acides, dont 57 % étaient atteints d'allergie alimentaire prouvée, versus 32 % des enfants n'ayant jamais reçu de tels médicaments. Ainsi, le risque d'allergie alimentaire a

pratiquement été doublé chez les enfants traités par des médicaments anti-acidité gastrique. Ces résultats, qui restent à confirmer par des études prospectives de plus grande ampleur, tendent donc à confirmer que, au moins chez les enfants atopiques, les traitements anti-acidité gastrique favorisent le développement des allergies alimentaires.

Sur la base des données informatisées d'une grande compagnie d'assurances américaine, Triikka et al. [16] ont identifié près de 5000 enfants et adolescents chez lesquels avait été diagnostiqué un reflux gastro-œsophagien (RGO) et qui avaient été traités par des médicaments antisécrétoires. Les caractéristiques cliniques et démographiques de ces enfants ont été comparées à celles de près de 5000 enfants témoins, sans RGO et n'ayant pas été traités par des médicaments anti-acidité gastrique, et à celles de près de 5000 enfants atteints de RGO, mais n'ayant pas reçu d'antisécrétoires. Seuls les enfants chez lesquels un diagnostic d'allergie alimentaire avait été confirmé par un allergologue ont été considérés comme atteints d'allergie alimentaire. Par comparaison avec le groupe témoin sans RGO, les risques relatifs d'allergie alimentaire ont respectivement été de 2,15 et 3,67 chez les enfants atteints de RGO non traités et traités par des médicaments anti-acidité gastrique. Par comparaison avec le groupe d'enfants atteints de RGO non traité, le risque relatif a été de 1,68 chez les enfants atteints de RGO traités par des médicaments anti-acidité gastrique.

Ces résultats suggèrent donc fortement, d'une part, que l'existence d'un RGO représente par elle-même un facteur de risque d'allergie alimentaire IgE-médiée et, d'autre part, que ce risque est significativement majoré par les traitements anti-acidité gastrique. Les mécanismes susceptibles d'expliquer les relations entre RGO non traité et allergie alimentaire restent à élucider.

Les enquêtes basées sur des questionnaires et/ou des interrogatoires par téléphone indiquent que la fréquence des allergies alimentaires présumées est comprise entre 10 et 15 % dans la population générale, mais les études ayant comporté des bilans allergologiques montrent clairement que seuls 10–15 % des individus présumés allergiques aux aliments sont réellement atteints d'allergie alimentaire, ce qui représente seulement 1 à 3 % des individus. Très peu d'études de grande ampleur ayant porté spécifiquement sur l'allergie alimentaire des adolescents, Kaya et al. [17] ont adressé un questionnaire aux parents de 11 223 adolescents turcs des écoles secondaires, puis précisé les réponses des parents lors d'un entretien téléphonique, lorsque les parents déclaraient que leurs enfants étaient atteints d'allergie alimentaire, et, enfin, effectué des TC, des dosages des IgE sériques spécifiques et, si besoin, des tests de provocation orale (TPO) en double insu versus placebo, lorsque le diagnostic d'allergie alimentaire IgE-médiée était probable. Près de 90 % des réponses au questionnaire ont été interprétables et ont permis d'estimer la prévalence de l'allergie alimentaire présumée à 11,2 %, les aliments les plus fréquemment accusés étant l'œuf, le chocolat et le lait. Après l'interview téléphonique, seuls 10 % de ces adolescents, soit 1,3 % du total, ont été considérés comme possiblement allergiques aux aliments, et, au terme du bilan allergologique, seuls 10 % de ces derniers, soit 0,15 % du total, se sont révélés

réellement atteints d'allergie alimentaire, à l'arachide et aux fruits à coque notamment. Ce taux paraît faible lorsque comparé aux taux annoncés dans deux autres études (1–5 %), dont l'une américaine et l'autre britannique, mais qui, il est vrai, avaient porté sur beaucoup moins d'adolescents. Quoi qu'il en soit, les résultats de cette étude confirment la notion selon laquelle la prévalence de l'allergie alimentaire est considérablement surestimée chez les enfants et les adolescents, et incitent à renforcer la formation allergologique de base des médecins généralistes et des pédiatres turcs. Ce qui est vrai en Turquie s'applique certainement à de nombreux autres pays, dont la France.

Compte tenu du fait que la fréquence de l'allergie alimentaire est surestimée, 16–19 % des enfants anglais effectuent des évictions spontanées, sans qu'une allergie alimentaire ait été confirmée ou infirmée, au risque d'altérer leur état de santé. À partir d'un groupe initial de 3000 écoliers anglais d'une dizaine d'années qui, ou dont les parents, avaient répondu à un questionnaire, Le et al. [18] ont sélectionné 164 enfants rapportant des réactions présumées liées à une allergie à un ou plusieurs aliments dans le but de déterminer les facteurs cliniques et démographiques susceptibles de déterminer ce comportement. Les résultats obtenus chez ces enfants ont été comparés aux résultats obtenus chez 170 enfants témoins, ne rapportant aucune suspicion d'allergie alimentaire ni aucune éviction. L'éviction s'est essentiellement révélée dépendre de l'anxiété des enfants ($p < 0,001$) et de la gravité ressentie des réactions ($p = 0,03$), et non à l'anxiété maternelle, ni aux diagnostics et recommandations des médecins, même lorsqu'aucune sensibilisation n'était détectable. Les auteurs suggèrent qu'une prise en charge psychologique des enfants anxieux pourrait avoir une influence sur les évictions non justifiées.

On ne connaît pas bien les perturbations psychologiques familiales qu'induisent les suspicions d'allergie alimentaire des enfants tant que le diagnostic n'a pas été confirmé ou infirmé. Cent vingt-quatre parents d'enfants consultant pour la première fois dans un service d'allergologie pédiatrique pour suspicion d'allergie alimentaire ont répondu à un questionnaire détaillé portant sur les aliments suspectés, la nature et la gravité (ressentie) des réactions présumées allergiques à ces aliments, les éventuelles modifications apportées à l'alimentation de l'enfant et de la famille, etc. [19]. Cinquante parents (40,3 %) ont également répondu à un second questionnaire, 4 à 6 semaines plus tard, portant sur l'impact du diagnostic sur leur vie quotidienne. Près de 90 % des parents ont répondu que la suspicion d'allergie alimentaire chez leur enfant avait modifié le mode de vie familial, avec, notamment, des mesures d'éviction dans l'alimentation de leur enfant, une angoisse et, parfois, une tendance dépressive. Après le diagnostic, 40 % des parents conservaient une importante anxiété et 13 % une tendance dépressive, sans que l'on puisse déterminer s'il existait des différences entre les parents des enfants chez lesquels le diagnostic d'allergie alimentaire avait été confirmé et les parents des enfants chez lesquels il avait été infirmé. Quoi qu'il en soit, ces résultats montrent que la majorité des parents d'enfants chez lesquels est suspectée une allergie alimentaire

présente de l'anxiété, et suggèrent que ces parents pourraient faire l'objet d'une prise en charge psychologique destinée à réduire leur anxiété, voire leur tendance dépressive.

Outre l'impact sur la qualité de vie familiale, les évictions motivées par une suspicion d'allergie alimentaire peuvent avoir des conséquences, éventuellement graves, sur la santé de l'enfant (carences nutritionnelles responsables de retard de croissance, notamment). Alvares et al. [20] rapportent le cas d'une enfant américaine, âgée de 15 mois, hospitalisée pour kwashiorkor (retard de croissance, anémie et dénutrition) suite à un régime alimentaire basé sur l'administration de lait de chèvre (6–8 mois), puis de lait de coco additionné de sirop de riz (8–13 mois), puis de « lait » de riz (13–15 mois), suite à des éruptions mal étiquetées et une DA attribuées, sur la base des dosages des IgG sériques spécifiques, à une allergie aux protéines du lait de vache, puis au lait de coco. Outre ce régime, l'enfant avait reçu de nombreux traitements alternatifs (chiropraxie, thérapie laser froid, « détoxification » hépatique par un « naturopathe », etc.), tous restés inefficaces, sous le contrôle de son pédiatre et d'un chiropracteur. Les prick-tests, dosages des IgE sériques spécifiques et TPO effectués avec les aliments courants de l'enfant ont tous été négatifs, infirmant ainsi le diagnostic d'allergie alimentaire. Après une période initiale de nutrition parentérale exclusive, associée à une supplémentation en vitamines et oligo-éléments essentiels, l'enfant a été rendue à ses parents en bon état et avec des conseils nutritionnels adaptés.

Avec les études rapportées plus haut, ce cas illustre bien le fait qu'un régime nutritionnel inadapté, faisant suite à un diagnostic erroné d'allergie alimentaire, peut avoir des conséquences sur la vie familiale, mais aussi aboutir à une altération majeure de l'état de santé des enfants. Il illustre aussi bien le fait que les multi-tests, et notamment les multi-tests basés sur les dosages des IgG sériques spécifiques des trophallergènes, ne doivent en aucun cas être utilisés en première intention chez les patients rapportant des symptômes plus ou moins évocateurs d'allergie ou d'intolérance alimentaire.

Depuis une quinzaine d'années, le nombre rapporté de cas d'allergies alimentaires IgE-médiées faisant suite à des transplantations d'organes n'a cessé de croître. Initialement, ces allergies ont été attribuées aux effets des traitements immunosuppresseurs, tacrolimus notamment, administrés aux enfants pour maîtriser le rejet de greffe, ces médicaments, puissamment inhibiteurs des réponses immunitaires du type Th1 pouvant, par contrecoup, favoriser le développement des réponses du type Th2 aux allergènes. Toutefois, depuis quelques années, diverses études ont fortement suggéré que le développement de ces allergies était influencé par le type d'organe greffé. De Bruyne et al. [21] ont donc comparé l'incidence, les aspects cliniques, les possibles facteurs de risque et le pronostic des allergies alimentaires chez des enfants ayant reçu, entre les âges de 22 mois et 15 ans, une transplantation hépatique ($n = 49$) ou rénale ($n = 21$). Le diagnostic d'allergie alimentaire a été porté sur la positivité des prick-tests et des dosages des IgE sériques spécifiques, la disparition des symptômes sous éviction et leur récurrence lors du TPO. Une allergie alimentaire IgE-médiée a ainsi été

diagnostiquée chez 13 (26,5 %) des enfants ayant bénéficié d'une transplantation hépatique et chez aucun des enfants qui avaient reçu une greffe de rein. Les facteurs de risque associés ont été le jeune âge des enfants au moment de la transplantation ($m = 10$ mois versus 3,3 ans chez les non-allergiques ; $p = 0,002$), des traitements par le tacrolimus ($p = 0,032$) et le jeune âge des donneurs ($p = 0,009$). Aucune relation n'a été mise en évidence avec le statut atopique familial et/ou personnel des enfants. Ces résultats indiquent donc bien que le risque de développement d'une allergie alimentaire immédiate est particulièrement élevé chez les enfants ayant reçu une greffe hépatique, notamment lorsque cette greffe a été effectuée à un très jeune enfant, à partir d'un donneur jeune, et lorsqu'elle a été contrôlée par le tacrolimus. Ils confirment la notion selon laquelle le développement d'une allergie alimentaire après transplantation est avant tout dépendant du type d'organe greffé, mais ils indiquent aussi qu'il est influencé par d'autres facteurs tels que les âges du receveur et du donneur, et le type de traitement administré pour contrôler le rejet de greffe.

Expérimentalement, la meilleure façon d'induire une tolérance immunologique est d'exposer les animaux, in utero et/ou pendant le tout début de la vie, à de faibles ou très importantes quantités d'allergène. Cette notion est confirmée par diverses études épidémiologiques qui ont montré qu'une exposition précoce des enfants aux aliments courants pouvait être associée à un risque d'allergie alimentaire réduit, ce risque étant majoré chez les enfants diversifiés trop tardivement. Palmer et al. [22] se sont proposé d'étudier l'influence des conditions d'exposition à l'œuf, pendant le début de la vie, sur le risque de développement d'une allergie à l'œuf chez les enfants atopiques. Pour ce faire, ils ont fait administrer quotidiennement, du 4^e au 8^e mois de la vie, une cuiller à thé de poudre d'œuf pasteurisé (traitement actif) ou de poudre de riz (groupe témoin) à 86 nourrissons atteints de DA bénigne à modérément sévère. Tous les enfants, par ailleurs sous régime d'éviction de l'œuf, ont été soumis à un TPO à l'œuf cuit, en milieu hospitalier, et les enfants tolérant le TPO ont été autorisés à consommer régulièrement de faibles quantités d'œuf cuit. Le risque de développement d'une allergie à l'œuf a été apprécié à l'âge de 12 mois sur la base d'un interrogatoire des parents (histoire clinique de l'enfant), des résultats des dosages des IgE et IgG4 sériques spécifiques de l'œuf, et sur les résultats d'un TPO à l'œuf cru/peu cuit. Quinze des 49 enfants qui avaient reçu de la poudre d'œuf (31 %) ont présenté des réactions, dont une réaction anaphylactique grave, et ont abandonné l'étude. Par ailleurs, 3 enfants du groupe témoin se sont révélés allergiques au riz. Enfin, à l'âge de 12 mois, seuls 33 % des enfants du groupe actif ont réagi au TPO, contre 51 % des autres enfants ($OR = 0,65$; $p = NS$). Ces résultats suggèrent donc que, même chez les enfants atopiques, une exposition précoce et régulière à de faibles quantités d'allergènes aviaires est susceptible de favoriser le développement d'une tolérance de l'œuf. Cependant, cette exposition doit être effectuée de façon très précautionneuse dans la mesure où, à l'âge de 4 mois, 33 % des enfants étaient déjà sensibilisés à l'œuf (concentrations des IgE sériques spécifiques $\geq 0,35$ KU/l) et où 31 % des

enfants exposés à l'œuf ont présenté des réactions allergiques plus ou moins graves. Ce qui est vrai pour l'œuf est probablement vrai pour les autres aliments courants du jeune enfant.

En matière de diagnostic de l'allergie alimentaire, les valeurs prédictives des diamètres des papules (prick-tests) et des concentrations des IgE sériques spécifiques varient avec l'âge et ont surtout été étudiées chez les enfants d'âge égal ou supérieur à 2 ans. Compte tenu du fait que c'est chez le nourrisson que se pose le plus souvent le problème du diagnostic d'une allergie alimentaire IgE-médiée, Peters et al. [23] ont tenté de déterminer les valeurs seuils des prick-tests et des dosages des IgE sériques spécifiques ayant une valeur prédictive positive (VPP) supérieure ou égale à 95 % chez des nourrissons d'un an consultant pour suspicion d'allergie immédiate à l'arachide, au lait, à l'œuf et/ou au sésame. Les prick-tests ont été effectués avec des extraits commerciaux du laboratoire ALK-Abello. Les résultats de ces tests, obtenus chez 5276 nourrissons, ont été comparés aux résultats des TPO, effectués quelles qu'aient été la taille des papules et les concentrations des IgE sériques spécifiques. Les valeurs seuils du diamètre des papules, ayant une VPP ≥ 95 %, ont été de 8 mm pour l'arachide et le sésame, et de 4 mm pour le blanc d'œuf. Les valeurs seuils des concentrations des IgE spécifiques ont respectivement été de 34 KU/l pour l'arachide et de 1,7 KU/l pour l'œuf. Apparemment, aucune valeur seuil fiable n'a pu être déterminée en ce qui concerne le diamètre des papules pour le lait, et les concentrations des IgE spécifiques pour le lait et le sésame. Enfin, aucune corrélation n'a été objectivée entre le diamètre des prick-tests et les concentrations des IgE spécifiques, d'une part, et, d'autre part, la tolérance de l'œuf cuit. Les auteurs suggèrent que, sur la base de ces résultats obtenus chez de très nombreux enfants, les valeurs seuils qu'ils rapportent sont parfaitement adaptées au diagnostic de l'allergie alimentaire IgE-médiée des très jeunes enfants. On regrette toutefois que les auteurs n'aient pas corrélié leurs résultats à la gravité des réactions initiales et/ou des TPO, car, pour mémoire, les valeurs seuils des diamètres des papules et des concentrations des IgE sériques spécifiques varient non seulement avec l'âge des enfants, mais aussi avec la gravité de leur allergie.

Du fait des variations des seuils de sensibilisation cutanée et biologique censés avoir de bonnes valeurs prédictives positive et négative (VPN) en fonction de l'âge des enfants, de leur origine, des aliments et de la nature et la gravité des réactions allergiques, le diagnostic d'allergie alimentaire repose bien souvent sur les résultats des TPO. Compte tenu du caractère potentiellement dangereux de ces tests, il serait utile de disposer de marqueurs biologiques autres que les dosages des IgE sériques spécifiques pour affiner le diagnostic et limiter les indications des TPO. À cet effet, Dang et al. [24] ont dosé diverses cytokines Th1 et Th2 (interleukines [IL]-4, -6, -10, IL-12p70, IL-13, TNF- α et IFN- γ) dans le plasma de 79 enfants âgés de 14 mois et tous atteints d'une allergie immédiate à l'œuf et/ou l'arachide, prouvée par la positivité du TPO. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez 40 enfants sensibilisés, mais non allergiques, à ces mêmes allergènes (TPO négatifs), et

chez 37 enfants témoins bien-portants. Les concentrations des cytokines du type Th2 ont été significativement plus élevées chez les enfants sensibilisés, qu'ils soient allergiques ou non, que chez les enfants témoins. Les concentrations d'IL-10 (une cytokine immunorégulatrice) et d'IL-12 (une cytokine du type Th1) ont été significativement plus faibles chez les enfants allergiques que chez les enfants sensibilisés, mais non allergiques ($p < 0,001$). Ces résultats, qui restent à confirmer par d'autres équipes, sont encourageants.

Si, chez l'enfant, les TPO alimentaires induisent des réactions anaphylactiques plus ou moins graves de façon non exceptionnelle, la fréquence des réactions anaphylactiques biphasiques induites par ces TPO est très mal connue. Lee et al. [25] ont revu de façon rétrospective les dossiers des enfants chez lesquels avaient été effectués des TPO alimentaires, entre juillet 2007 et mars 2011, dans un grand hôpital pédiatrique. Seuls 9 des 614 TPO positifs (1,5 %) se sont accompagnés d'une réaction anaphylactique biphasique. Le principal facteur de risque a été la gravité de l'allergie alimentaire (réactions anaphylactiques graves, besoins en antihistaminiques, corticoïdes et adrénaline injectables). Ces résultats montrent donc que, bien que peu fréquentes, les réactions anaphylactiques biphasiques peuvent survenir lors des TPO alimentaires, et indiquent que ces réactions sont à craindre avant tout chez les enfants ayant présenté des réactions anaphylactiques initiales graves.

Il est bien établi que les stylos auto-injectables d'adrénaline sont sous-employés chez les enfants atteints d'allergie alimentaire grave. Les raisons susceptibles d'expliquer cette sous-utilisation sont diverses, parmi lesquelles une absence de reconnaissance de la gravité des symptômes. Peu d'études ayant analysé la crainte des parents à l'utilisation de ces auto-injecteurs, Chad et al. [26] ont interrogé par courriels les parents de 1639 enfants canadiens sensibilisés ou allergiques à l'arachide. Les résultats de cette étude multicentrique montrent que, sur les 1209 parents répondants (73,8 %), 672 (56 %) craignaient d'injecter de l'adrénaline à leurs enfants. Les principaux motifs de crainte ont été de « faire mal » à l'enfant (34,6 %) ou de mal utiliser l'auto-injecteur (32,5 %), et la crainte d'effets secondaires plus ou moins graves (24,5 %). Les facteurs de risque de crainte des parents ont été le jeune âge de l'enfant, la durée (courte) de la maladie allergique, la faible gravité des réactions initiales et l'absence d'expérience antérieure d'injection d'adrénaline, le sentiment que leur éducation thérapeutique était insuffisante et l'impression que les auto-injecteurs d'adrénaline étaient complexes à utiliser. Ces résultats qui, fort probablement, s'appliquent aussi aux parents des enfants allergiques à des aliments autres que l'arachide, incitent à perfectionner et intensifier la formation des parents des enfants atteints d'allergies alimentaires (potentiellement) graves.

Soit par crainte, soit du fait d'une incertitude sur la gravité (potentielle) des réactions, de nombreux enfants ou parents/entourage d'enfants atteints d'allergie alimentaire hésitent donc à se servir des stylos auto-injectables d'adrénaline, avec, pour conséquences, une altération de la qualité de vie familiale et le développement rapide de réactions graves, voire gravissimes, qui auraient pu être évitées si l'adrénaline avait été injectée

précocement. Kelleher et al. [27] ont cherché à déterminer si un accès téléphonique permanent, 24 heures sur 24, susceptible d'apporter des réponses pertinentes et immédiates aux soucis des enfants ou de leur entourage, pourrait permettre une prise en charge plus appropriée des réactions anaphylactiques d'origine alimentaire des nourrissons, enfants et jeunes adultes. Sur 51 familles d'enfants atteints d'une allergie alimentaire plus ou moins grave, 24 ont bénéficié d'un accès permanent à une « hot-line » de pédiatres spécialisés en allergie alimentaire, pendant 6 mois, et 27 (groupe témoin) n'ont bénéficié que d'une éducation thérapeutique classique et du recours aux services d'urgence en cas de besoin. Des questionnaires de qualité de vie ont été remplis par les parents avant l'inclusion dans le protocole, 3 mois plus tard, à la fin du 6^e mois, puis 6 mois plus tard, soit un an après l'inclusion et 6 mois après la cessation d'activité de la « hot-line ». Aucune amélioration de la qualité de vie n'a été observée chez les parents des enfants témoins tandis que la qualité de vie des parents ayant accès à la « hot-line » s'est améliorée progressivement pour devenir significative au 6^e mois ($p < 0,005$) et persister 6 mois plus tard ($p < 0,05$). Ces résultats suggèrent donc qu'un accès permanent à des centres d'appels spécialisés pourrait améliorer de façon durable la qualité de vie des familles des enfants atteints d'allergie alimentaire. Encore faudrait-il trouver des médecins volontaires suffisamment nombreux pour assurer des permanences téléphoniques 24 heures sur 24, ainsi que les « sous » nécessaires au financement de ces centres. Enfin, on regrette qu'aucune indication sur la qualité de la prise en charge des réactions anaphylactiques présentées par les enfants ne soit apportée dans cette étude, ce qui aurait permis d'apprécier l'efficacité réelle des « hot-lines » spécialisées dans l'allergie alimentaire pédiatrique.

L'impact favorable des « écoles de l'allergie alimentaire » sur les enfants atteints d'allergie et leurs parents n'est plus à prouver, mais aucune étude n'a porté sur l'impact que pourraient avoir des activités du type « école de l'allergie alimentaire » proposées aux enfants pendant un séjour dans un centre de vacances. Vingt-quatre enfants atteints d'allergies alimentaires graves ont bénéficié de 7 jours de « colonie de vacances » pendant lesquels deux sessions ludiques « d'école de l'allergie alimentaire » ont été ajoutées aux activités classiques de loisirs [28]. La qualité de vie des enfants et leur capacité à gérer leur allergie ont été étudiées sur la base des réponses des enfants à des questionnaires adaptés et standardisés, avant le départ des enfants, à leur retour, puis 3 et 6 mois plus tard. La grande majorité des items questionnés (anxiété, qualité de vie, etc.) a été améliorée significativement et durablement. Bien qu'il existe des limites à cette étude (faible nombre d'enfants, sélection des familles les plus motivées, etc.), ces résultats sont encourageants et suggèrent que, de même qu'ont été développés des séjours de vacances formateurs pour les enfants atteints de maladies chroniques diverses (diabète notamment), il serait bon de développer le même type de séjours pour les enfants atteints d'allergies alimentaires, graves en particulier.

Pendant longtemps, l'éviction a représenté le seul traitement de l'allergie alimentaire, mais, à l'instar de la prise en charge

des allergies respiratoires, se sont développés des protocoles se proposant d'induire un état de tolérance des aliments. Les DS par voie SC aux aliments ont été abandonnées compte tenu de leurs effets secondaires fréquents, souvent graves et parfois mortels, et ont fait place à des DS par voie orale et/ou sublinguale, et, plus récemment, par voie épicutanée [29]. Toutefois, même si les résultats des études actuellement publiées paraissent encourageants, la tolérance et l'efficacité de ces DS restent encore très imparfaites (voir plus loin). Les résultats d'études effectuées chez des patients atteints d'allergie respiratoire et dans des modèles animaux d'allergie alimentaire suggèrent que l'administration de peptides « tolérrogènes », dérivés des protéines alimentaires, pourrait représenter une nouvelle voie de DS chez les patients atteints d'allergie alimentaire. Cette notion est supportée par les résultats d'études montrant que, chez les enfants allergiques aux protéines de lait de vache ou à risque élevé d'allergie alimentaire, l'administration de laits extensivement hydrolysés est non seulement bien tolérée, mais aussi favorise le développement d'une tolérance durable aux protéines du lait de vache. Peut-être verra-t-on donc se développer des DS alimentaires basées sur l'administration, par voie orale/sublinguale ou épicutanée, de peptides tolérrogènes d'aliments divers.

3.2. Lait

Dans la mesure où, sous régime d'éviction, la majorité des enfants allergiques au lait de vache guérit de son allergie à plus ou moins long terme, se posent les problèmes de quand, comment et où réintroduire le lait pour prouver ou, au contraire, infirmer cette guérison. Sur la base d'une large revue de la littérature et de sa propre expérience, Dupont [30] propose des recommandations adaptées à la nature et la gravité de l'allergie au lait :

- dans les allergies IgE-médiées, potentiellement anaphylactogènes, la réintroduction doit impérativement être effectuée en milieu (de type) hospitalier, et seulement lorsque les résultats du bilan allergologique (TC et, surtout, dosages des IgE sériques spécifiques) évoquent une guérison ou, pour tout le moins, l'acquisition d'un certain degré de tolérance ;
- dans les cas d'entéocolite induite par les protéines alimentaires, où les symptômes (diarrhée, vomissements, hypotonie) apparaissent classiquement une à quatre heures après l'ingestion de l'aliment responsable, la réintroduction doit également être effectuée en milieu hospitalier et suivi d'une surveillance de plusieurs heures compte tenu du risque de déshydratation aiguë et de choc hypovolémique ;
- dans les réactions non IgE-médiées, généralement tardives et sans risque vital (DA, œsophagite et colite à éosinophiles, etc.), les réintroductions peuvent être effectuées au domicile des enfants, tout en débutant ces réintroductions par des doses faibles et très progressivement augmentées.

Dans tous les cas, il est fortement recommandé de s'assurer préalablement, soit sur l'histoire clinique des enfants, soit sur leur réponse aux TPO, de la tolérance du lait bouilli et/ou des

laitages (yaourts, petits-suisses, fromages fermentés) qui n'autorise la réintroduction du lait cru que lorsqu'elle est acquise. La tolérance des tests de réintroduction doit ensuite être entretenue par la consommation pluri-hebdomadaire de quantités progressivement croissantes de lait et de laitages, sans oublier que la tolérance ainsi induite n'est que partielle et que des réactions peuvent survenir lors de l'administration de quantités (plus) importantes de lait et de laitages, le seuil de tolérance étant éminemment variable d'un enfant à un autre et pouvant être modifié par des facteurs divers (effort physique important, infections, etc.).

Chez les enfants présentant une allergie, immédiate notamment, persistante aux protéines du lait de vache, il est possible de recourir à des méthodes d'induction de tolérance (DS), le plus souvent effectuées par voie orale. Toutefois, ces méthodes ne sont pas inoffensives (réactions fréquentes et parfois graves), et, si leur efficacité à court ou moyen terme paraît plutôt bonne chez la majorité des enfants, elle reste inconnue à long terme.

Dans tous les cas (réintroductions classiques, inductions de tolérance), il est important d'accompagner psychologiquement les parents et leurs enfants de façon à optimiser la compliance et la gestion d'urgence d'éventuels incidents ou accidents.

Aboudiab et al. [31] rapportent le cas d'un très jeune nourrisson atteint d'une allergie aux protéines du lait de vache, avec des vomissements, un retard de croissance et des dosages (faiblement) positifs des IgE sériques spécifiques de l'alpha-lactalbumine, la bêta-lactoglobuline et la caséine, chez lequel avait été instauré un régime associant 90 % d'hydrolysats poussés de caséine, puis 90 % d'hydrolysats de riz, et 10 % de lait de vache premier âge. Une reprise rapide de poids et la disparition des symptômes digestifs ont permis d'introduire des laitages fermentés et d'augmenter très progressivement la proportion de lait de vache dans l'alimentation de l'enfant. À l'âge de 6 mois, la normalisation de l'état clinique et la négativation des dosages des IgE spécifiques ont permis le retour à un allaitement normal par le lait de vache, qui a été parfaitement toléré. Ce cas illustre donc la notion selon laquelle, chez les enfants allergiques aux protéines du lait de vache, mais tolérant de faibles quantités de laitages et/ou de lait, l'administration régulière et très progressivement croissante de lait et de laitages est susceptible de favoriser le développement de la tolérance aux protéines du lait.

Diverses études ayant montré qu'environ 70–75 % des enfants allergiques aux protéines du lait de vache toléraient les produits laitiers cuits/bouillis et que cette tolérance représentait un bon indice prédictif de la tolérance ultérieure au lait et laitages crus, Ford et al. [32] se sont proposé d'identifier des marqueurs biologiques/immunologiques de la tolérance au lait cuit/bouilli en fonction du niveau de tolérance au lait chez 132 enfants dont 37 (28 %) intolérants au lait cuit/bouilli, 87 (66 %) tolérant plus ou moins le lait cuit/bouilli et 8 (0,6 %) guéris de leur allergie. Les marqueurs étudiés ont été les concentrations sériques des IgE et IgG4 spécifiques des diverses protéines allergéniques du lait, la réactivité des basophiles sanguins à ces protéines et la réactivité cutanée (prick-tests) au lait entier. Les concentrations des IgE et des

IgG4 sériques spécifiques, et le rapport IgE/IgG4 spécifiques, ont été d'autant plus faibles que le niveau de tolérance du lait était important (p tendance $> 0,001$, $0,05$ et $0,001$ respectivement). Il en a été de même en ce qui concerne la réactivité des basophiles (p tendance $< 0,005$ en ce qui concerne le marqueur CD63 et $< 0,05$ en ce qui concerne l'intensité de la fluorescence) et la réactivité cutanée au lait (p tendance $< 0,001$). Ces résultats montrent donc que la réactivité immunologique des enfants atteints d'allergie immédiate aux protéines du lait de vache est inversement corrélée à leur niveau de sensibilité clinique au lait et aux produits laitiers cuits/bouillis, mais, compte tenu des importantes variations interindividuelles, ne permettent pas de proposer ces tests immunologiques comme des tests fiables. On est par ailleurs étonné du fait que les concentrations des IgG4 sériques spécifiques soit plus faibles chez les enfants tolérant le lait que chez les enfants intolérants, un résultat discordant avec la majorité des résultats actuellement publiés chez les enfants atteints d'allergie immédiate à des aliments divers.

Vingt-huit enfants âgés de 6 à 14 ans, atteints d'une allergie persistante aux protéines du lait de vache prouvée par la concordance entre leur histoire clinique et les résultats du bilan allergologique, incluant un TPO au lait, ont été inclus dans un protocole de DS au lait en double insu versus placebo et ont été réévalués un an après le début de l'étude [33]. Au 12^e mois, 81 % des enfants désensibilisés par le lait de vache toléraient parfaitement la consommation régulière de produits laitiers, correspondant à 64 g de protéines du lait. Les 10 enfants du groupe placebo, chez lesquels aucune tolérance du lait ne s'était développée, ont à leur tour bénéficié du même protocole d'induction de tolérance, et tous ont acquis cette tolérance en 6 mois. Enfin, à la 3^e évaluation, effectuée 3–3,5 ans après l'inclusion des enfants, 22 des 28 enfants (79 %) toléraient parfaitement les produits laitiers.

Trente-six enfants, âgés en moyenne de 7 ans et présentant tous une allergie persistante aux protéines du lait de vache, ont été désensibilisés par voie orale et les résultats ont été analysés en fonction des concentrations initiales des IgE sériques spécifiques du lait ($< 3,5$ KU/l, groupe 1 ; $3,5$ – 17 KU/l, groupe 2 ; > 17 KU/l, groupe 3) [34]. La DS a été considérée comme efficace lorsque la dose de 200 ml a pu être atteinte, puis maintenue en dose d'entretien. La DS a été efficace chez 33 enfants (91,7 %), la dose d'entretien ayant été atteinte en moyenne en 3 mois (extrêmes : 1–12 mois) chez tous les enfants du groupe 1, chez 50 % des enfants du groupe 2 et chez 30 % des enfants du groupe 3 ($p = 0,04$). Pendant la période d'induction de tolérance, 53 réactions systémiques ont été observées chez 27 enfants (75 %), les réactions les plus graves étant survenues chez les enfants des groupes 2 et 3. Ces résultats confirment donc l'efficacité globale de la DS par voie orale au lait de vache, mais montrent aussi que cette efficacité et le degré de tolérance sont affectés par les concentrations initiales des IgE sériques spécifiques des protéines du lait.

Narisety et al. [35] ont pu suivre pendant plusieurs années (1,3–5,3 ans) 32 enfants qui avaient été inclus dans deux études prospectives et avaient été désensibilisés par voie orale au lait de vache pendant 5–10 mois, avaient été considérés comme

tolérants au terme de cette DS, sur la base des résultats des TPO alors effectués, et avaient reçu le conseil de poursuivre une consommation régulière de lait et de laitages au terme de leur DS. Malgré les limites de cette étude (faible nombre d'enfants suivis, absence de contrôle de la réactivité cutanée et des dosages des IgE sériques spécifiques au terme de la DS, absence de groupe témoin d'enfants allergiques mais non désensibilisés), les résultats sont (modérément) encourageants. En effet, globalement, seuls 25 % des enfants ne rapportaient aucun symptôme lors de la consommation de lait et de laitages, 28 % rapportaient des symptômes lorsque la consommation de lait se faisait dans des situations particulières (effort physique, maladies infectieuses, etc.), et 20 % rapportaient des réactions anaphylactiques plus ou moins graves lors de la consommation de lait ou de laitages. Les facteurs de risque de réaction, anaphylactique notamment, ont été des concentrations initiales élevées d'IgE sériques spécifiques, des réactions respiratoires initiales et un niveau de tolérance faible lors du TPO effectué à la fin de la DS.

Trente-deux enfants ayant bénéficié avec succès d'une DS par voie orale au lait de vache ont reçu, pendant un an, 150–200 ml de lait, soit quotidiennement (groupe A, $n = 16$), soit deux fois par semaine (groupe B, $n = 16$) [36]. L'efficacité de ces deux régimes a été appréciée régulièrement sur la base de l'histoire clinique des enfants et des résultats des bilans allergologiques (prick-tests au lait entier et dosages des IgE et IgG4 sériques spécifiques du lait entier et de ses diverses protéines allergéniques). Des réactions à type de prurit oral, douleurs abdominales, urticaire, rhinite et/ou asthme ont été rapportées par 8 enfants du groupe A et 9 enfants du groupe B ($p = \text{NS}$), le plus souvent au cours/décours de maladies infectieuses ou d'efforts physiques importants. Aucun des enfants n'a abandonné, quel que soit le groupe, et, après un an, la tolérance acquise au terme de la DS s'est maintenue chez tous les enfants. Enfin, les concentrations des IgG4 spécifiques se sont maintenues au niveau observé en fin de DS alors que les concentrations des IgE spécifiques ont poursuivi leur décroissance, sans différence significative entre les groupes. Ces résultats, qui restent à confirmer par des études prospectives portant sur des nombres plus importants d'enfants, suggèrent que la tolérance acquise au terme d'une DS par voie orale au lait peut être entretenue par la seule consommation bihebdomadaire de lait/laitages, facilitant ainsi la vie des enfants et de leurs parents.

Enfin, plusieurs études ont suggéré que les patch-tests d'atopie présentaient une bonne valeur diagnostique chez les patients atteints d'allergie digestive non IgE-médiée aux protéines du lait de vache, mais leur valeur prédictive de l'acquisition de la tolérance au lait, après régime d'éviction, reste très mal connue. Cent soixante-douze enfants, tous atteints d'allergie digestive non IgE-médiée prouvée aux protéines du lait de vache, dont 113 (65,7 %) avaient des patch-tests positifs au lait, ont été soumis à un régime drastique d'éviction du lait et des laitages pendant un an, période au terme de laquelle ont été effectués de nouveaux patch-tests et de nouveaux TPO en double insu versus placebo [37]. Sur la base des résultats des TPO, 94 enfants (54,7 %) ont été considérés

comme guéris de leur allergie et 78 enfants (45,3 %) considérés comme non guéris. Cinquante-trois de ces derniers (67,9 %) avaient des patch-tests au lait positifs, contre seulement 11 (11,7 %) des enfants guéris ($p < 0,001$). La sensibilité, la spécificité et les VPP et VPN des patch-tests au lait de vache ont donc été respectivement de 67,95, 88,3, 82,8 et 76,95 %. Ces résultats, obtenus chez de nombreux enfants, suggèrent donc que les patch-tests présentent une bonne valeur prédictive de l'acquisition de la tolérance chez les enfants atteints d'allergie digestive non IgE-médiée aux protéines du lait de vache.

3.3. Œuf

De nombreux enfants allergiques à l'œuf peuvent tolérer des aliments contenant de l'œuf bien cuit, et cette tolérance pourrait être annonciatrice de l'acquisition d'une tolérance à l'œuf cru/peu cuit à plus ou moins longue échéance. Toutefois, à l'heure actuelle, il n'existe aucun moyen autre que le TPO pour prédire la tolérance de l'œuf cuit.

Les caractéristiques cliniques des enfants allergiques à l'œuf, mais tolérant l'œuf cuit, étant donc mal connues, Turner et al. [38] ont effectué des TPO à l'œuf cuit chez 236 enfants atteints d'une allergie immédiate plus ou moins grave à l'œuf, prouvée sur la concordance entre leur histoire clinique et les résultats des TC et/ou des dosages des IgE sériques spécifiques du blanc d'œuf, et analysé les résultats des TPO en fonction des caractéristiques cliniques des enfants et des résultats du bilan allergologique. Une réaction au TPO a été observée chez 86 enfants (36 %), dont 12 (14 %) ayant présenté une réaction anaphylactique plus ou moins grave, à une dose d'œuf extrêmement faible (moins de 100 mg) pour 4 d'entre eux. Bien que les concentrations des IgE sériques spécifiques aient été (non significativement) plus élevées chez les enfants qui ont réagi au TPO que chez les enfants tolérant l'œuf cuit, aucun des paramètres étudiés (gravité des réactions initiales, asthme associé, allergies alimentaires associées, taille des papules des prick-tests à l'œuf, etc.) n'a permis de prédire les résultats des TPO. Ces résultats confirment donc qu'une importante proportion des enfants allergiques à l'œuf tolère l'œuf cuit. Mais ils montrent aussi qu'il n'est pas possible de prédire cette tolérance autrement que par les TPO et que, compte tenu de la possibilité de réactions anaphylactiques, parfois graves, ces TPO doivent être effectués en milieu (de type) hospitalier sécurisé.

Toutefois, sur la base des études ayant montré l'existence d'une corrélation entre la taille de la papule induite par les prick-tests à l'œuf cru (extraits commerciaux, œuf natif) et le risque de réaction au TPO, les mêmes auteurs [39] ont cherché à déterminer les valeurs prédictives des prick-tests au blanc d'œuf, à l'ovomucoïde et à l'œuf cuit (muffin) eu égard à la tolérance de l'œuf cuit. Pour ce faire, 143 enfants, tous atteints d'une allergie immédiate prouvée à l'œuf, ont été soumis à des TPO à l'œuf cuit (muffins) et les résultats des TPO ont été corrélés aux résultats des TC effectués antérieurement. Le TPO a été toléré par 90 enfants (63 %). Un diamètre de la papule au muffin inférieur ou égal à 2 mm a eu une VPN de 88 %, alors qu'un diamètre de la papule du prick-test à l'ovomucoïde

supérieur ou égal à 11 mm a eu une VPP approchant les 100 %. Sur la base de ces résultats, les auteurs suggèrent donc d'effectuer des prick-tests avec un aliment contenant de l'œuf cuit avant de proposer un TPO à l'œuf cuit chez les enfants allergiques à l'œuf.

Les modalités des TPO à l'œuf sont très variables d'une équipe à une autre. Escudero et al. [40] ont analysé la composition protéique et allergénique de la poudre de blanc d'œuf déshydratée commercialisée par le laboratoire espagnol OVOSEC SA par électrophorèse en gel de polyacrylamide et immuno-empreinte, ont comparé la composition de ce produit à celle du blanc d'œuf cuit, et ont effectué des prick-tests et des TPO au blanc d'œuf cru et à la poudre de blanc d'œuf déshydratée chez 40 enfants et adolescents atteints d'allergie immédiate plus ou moins grave à l'œuf. La composition protéique et allergénique de la poudre d'œuf déshydratée a été identique à celle du blanc d'œuf cru natif. Le diamètre des papules obtenues lors des prick-tests effectués avec le blanc d'œuf natif et la poudre d'œuf a été sensiblement identique, avec une même sensibilité. Les TPO ont été positifs chez 10 enfants (25 %), à la fois avec le blanc d'œuf cru et la poudre de blanc d'œuf, et la dose déclenchante et la gravité des réactions ont été sensiblement les mêmes avec les deux produits. Ces résultats indiquent que le blanc d'œuf déshydraté pourrait représenter une alternative simple d'utilisation pour le diagnostic (TC et TPO) de l'allergie à l'œuf, et suggèrent qu'il pourrait également présenter un certain intérêt thérapeutique (DS par voie orale).

Soixante-douze enfants atteints d'allergie persistante plus ou moins grave à l'œuf, confirmée par la positivité des TPO, ont bénéficié d'une DS par voie orale ($n = 40$, âge : 9–15 ans) ou ont continué leur régime d'éviction ($n = 32$, âge : 4–15 ans) [41]. La dose initiale d'œuf a été de 1 mg et a été augmentée hebdomadairement par paliers, jusqu'à atteindre une dose de 10 g, correspondant à un œuf entier. Trois enfants ont abandonné le protocole d'induction de tolérance pour des réactions gastro-intestinales persistantes. Plus de la moitié des autres enfants désensibilisés a présenté des réactions plus ou moins graves, mais ces enfants ont pu atteindre la dose de 10 g en 4 à 28 semaines ($m = 10$ semaines). En revanche, une tolérance de l'œuf n'a été observée que chez 22 % des enfants sous régime d'éviction.

Meglio et al. [42] ont effectué une étude prospective randomisée chez 20 enfants italiens atteints d'une allergie immédiate persistante, modérément grave à grave, à l'œuf, authentifiée par la positivité des TPO effectués en double insu versus placebo. Dix enfants ont été désensibilisés activement par de l'œuf entier cru, à des doses initialement très faibles (une goutte diluée au 1/100^e), puis augmentées très progressivement par paliers hebdomadaires, sur 6 mois en milieu hospitalier, jusqu'à atteindre une dose quotidienne de 25 ml. La tolérance, l'efficacité et les modifications immunologiques (réactivité cutanée, dosages des IgE et IgG4 spécifiques, production des cytokines par les lymphocytes sanguins activés par les protéines aviaires) observées chez les 10 enfants activement désensibilisés ont été comparées aux résultats observés chez 10 enfants témoins, également allergiques à l'œuf, mais soumis à un

régime d'exclusion strict. Une efficacité complète ($n = 8$) ou partielle ($n = 1$) de la DS a été obtenue chez 9 des 10 enfants désensibilisés (90 %), alors que, au 6^e mois, seuls 2 enfants du groupe témoin (20 %) étaient devenus tolérants à l'œuf. Des réactions, toutes bénignes à modérément graves, ont été observées chez 5 des 9 enfants chez lesquels la DS s'est révélée efficace. Aucune modification significative de la réactivité cutanée à l'œuf n'a été observée dans aucun des deux groupes. Enfin, la DS s'est accompagnée d'une diminution significative des concentrations des IgE sériques spécifiques de l'ovalbumine (Gal d 2) et de l'ovomucoïde (Gal d 1), d'une augmentation significative de la concentration des IgG4 sériques spécifiques de l'ovalbumine, et, de façon inattendue, d'une augmentation significative de la production d'IL-5 par les lymphocytes. Ces résultats confirment donc l'efficacité de la DS à l'œuf chez les enfants atteints d'allergie immédiate persistante aux protéines aviaires, et les auteurs vantent les mérites de leur protocole (augmentation très progressive des doses, limitant les risques de réaction et permettant d'envisager une DS à domicile, avec un nombre restreint d'hospitalisations). Des résultats strictement identiques sont rapportés par Dello Iacono et al. [43] chez une vingtaine d'autres enfants italiens atteints d'allergie immédiate, grave à très grave, persistante à l'œuf.

Mis à part une réduction (inconstante) des concentrations des IgE sériques spécifiques et une augmentation des concentrations des IgG4 spécifiques, les mécanismes immunologiques sous-tendant l'acquisition de la tolérance à l'œuf chez les enfants désensibilisés par voie orale à cet allergène restent très mal connus. Dix enfants espagnols atteints d'allergie immédiate persistante à l'œuf ont reçu des quantités initialement très faibles d'œuf, augmentées très progressivement par paliers pour atteindre une quantité correspondant à un œuf cuit deux à trois fois par semaine [44]. La durée de la période d'augmentation des doses a été très variable d'un enfant à un autre (extrêmes : 42–224 jours), et 9 enfants (90 %) ont pu atteindre la dose d'entretien. L'efficacité clinique de la DS a été associée à une réduction significative des concentrations des IgE sériques spécifiques du blanc d'œuf, de l'ovalbumine et de l'ovomucoïde ($p < 0,05$) et de l'expression de la molécule CD63 sur les basophiles activés par ces mêmes allergènes ($p < 0,05$), suggérant ainsi que, comme la DS aux aéro-allergènes, la DS par voie orale aux aliments induit, lorsqu'elle est efficace, une diminution de la réactivité des basophiles à ces allergènes.

3.4. Arachide

Selon diverses études, l'allergie à l'arachide serait moins fréquente chez les enfants exposés précocement par voie digestive à l'arachide que chez les enfants chez lesquels cette exposition a été retardée. Dans une étude multicentrique et multinationale (Grande Bretagne et États-Unis), Du Toit et al. [45] se sont proposé d'identifier les facteurs de risque personnels de développement d'une allergie à l'arachide, permettant d'envisager une prévention par une exposition précoce chez les jeunes enfants porteurs de ces facteurs de risque. Pour ce faire, des prick-tests et des dosages des IgE

sériques spécifiques de l'arachide et de divers autres trophallergènes courants ont été effectués chez 834 nourrissons, dont 118 atteints d'une DA bénigne, sans sensibilisation à l'œuf (groupe I), 542 atteints d'une DA sévère et/ou d'une allergie à l'œuf (groupe II), 98 atteints d'une DA sévère, d'une allergie à l'œuf et d'une faible sensibilisation cutanée à l'arachide (groupe III), et 76 atteints d'une DA sévère, d'une allergie à l'œuf et d'une forte sensibilisation cutanée à l'arachide (groupe IV). Une sensibilisation biologique à l'arachide n'a été détectée chez aucun des enfants du groupe I, et a été détectée chez 17, 56 et 91 % des enfants des groupes II, III et IV, respectivement. Ce risque de sensibilisation biologique a été plus élevé chez les enfants de race noire que chez les enfants des autres races alors que, paradoxalement, le risque de sensibilisation cutanée a été plus faible chez les petits noirs. Au total, le risque de sensibilisation à l'arachide a été positivement corrélé à la gravité de la DA et/ou à une allergie à l'œuf, ainsi que, dans une certaine mesure, à la race noire. Les auteurs suggèrent que les nourrissons porteurs de ces facteurs de risque pourraient faire l'objet de mesures de prévention basées sur une exposition alimentaire précoce aux allergènes d'arachide. Bien évidemment, avant d'adopter des mesures de ce type, il faut attendre les résultats d'études prospectives portant sur de nombreux enfants à risque.

À l'inverse, d'autres études suggèrent que les expositions précoces aéroportées et manu-portées aux allergènes d'arachide pourraient être à l'origine de sensibilisations à cet allergène et, ainsi, pourraient majorer le risque de développement d'une allergie à l'arachide. Des dosages des protéines d'arachide ont été effectués dans la poussière de maison d'une vingtaine d'appartements berlinois, les résultats de ces dosages étant interprétés en fonction du niveau de consommation d'arachide par les membres des familles pendant le mois précédent, apprécié sur la base des réponses apportées à un questionnaire alimentaire détaillé [46]. Les familles chez lesquelles les concentrations d'arachide étaient faibles ou non détectables ont été appelées à consommer de l'arachide dans leur cuisine ou leur salle à manger, et des dosages des protéines d'arachide dans la poussière de maison ont été effectués 48 heures plus tard. Des concentrations plus ou moins importantes de protéines d'arachide ont été détectées dans la poussière (cuisine ou salle à manger et couvertures de lit notamment) dans la grande majorité des appartements, ces concentrations étant positivement et significativement corrélées à l'importance de la consommation familiale d'arachide ($p < 0,05$). Enfin, les concentrations des allergènes d'arachide ont considérablement augmenté, tant dans la cuisine ou la salle à manger que dans les couvertures de lit, 48 heures après la consommation d'arachide.

Brough et al. [47] ont effectué, de façon itérative, des dosages des allergènes d'arachide au domicile de 44 familles de très jeunes enfants bien-portants, avant et après la consommation d'arachide (enveloppes des matelas, tapis de jeu des enfants, surface des tables, air ambiant, etc.), et avant et après nettoyage (surfaces des tables, enveloppes des oreillers et des canapés), ainsi que sur les mains et dans la salive des participants, avant et après consommation d'arachide. Trois kits

immuno-enzymatiques de dosage (*enzyme-linked immunosorbent assay* [Elisa]) ont été initialement utilisés, dont le plus sensible et le plus reproductible a été conservé pour la suite de l'étude. Les concentrations d'allergènes d'arachide dans la poussière et sur la surface des tables ont été positivement et significativement corrélées. Dans la mesure où les concentrations de ces allergènes ont été non ou peu détectables dans l'air interne des habitations, où seule une très faible et très transitoire augmentation des concentrations des allergènes d'arachide a été observée après la manipulation des cacahuètes sur la quasi-totalité des objets domestiques, et où une importante augmentation de ces concentrations a été mise en évidence sur les mains et dans la salive des participants, persistant pendant plusieurs heures après la manipulation et l'ingestion de cacahuètes, les auteurs suggèrent que la contamination de l'habitat par les allergènes d'arachide résulte pour l'essentiel d'un transport de ces allergènes par les mains et la salive, et non d'une dispersion aéroportée. Enfin, le nettoyage des surfaces avec des détergents a complètement éliminé les allergènes d'arachide qui s'y étaient déposés, sauf sur les surfaces en bois, tandis que le nettoyage en machine des taies d'oreillers et des couvre-lits/canapés n'a été que modestement efficace. Il semblerait donc que, pour l'essentiel, l'exposition domestique des jeunes enfants aux allergènes d'arachide est manu-portée et, peut-être aussi, consécutive aux « gros bisous » que leur font leurs parents et leurs frères et sœurs, et qu'elle est principalement liée à la contamination de la poussière et des textiles domestiques plus qu'aéroportée.

Après avoir montré que l'exposition des enfants à l'arachide à leur domicile résultait essentiellement d'une contamination manu-portée des textiles et de la poussière domestique, les mêmes auteurs ont cherché à déterminer si cette contamination dépendait de l'importance de la consommation familiale d'arachide et si les allergènes d'arachide présents dans la poussière de maison conservaient leur allergénicité [48]. Pour ce faire, ils ont dosé les protéines d'arachide dans la poussière et les linges utilisés pour la vaisselle et le ménage (torchons, lingettes diverses, etc.) au domicile de 45 familles de jeunes enfants bien-portants, et corrélé les résultats de ces dosages à la consommation familiale d'arachide estimée sur les réponses des parents à un questionnaire alimentaire. Enfin, les extraits de poussière recueillis au domicile des familles ont été incubés avec les polynucléaires basophiles de 3 patients allergiques à l'arachide et de 3 sujets témoins non allergiques. Les concentrations protéiques d'arachide détectées dans la literie des enfants, sur les montants de lit et dans la poussière des aires de jeu des enfants ont été positivement et significativement corrélées au niveau de consommation familiale d'arachide pendant les quatre dernières semaines et, surtout, pendant les six derniers mois. Enfin, le niveau d'activation des basophiles des patients allergiques à l'arachide a augmenté avec les concentrations protéiques d'arachide dans les extraits de poussière, alors que les basophiles des sujets témoins n'ont pas été activés par ces extraits.

Les résultats de ces diverses études confirment donc la notion selon laquelle le niveau d'exposition domestique des enfants aux allergènes d'arachide est proportionnel au niveau

de la consommation familiale d'arachide et montrent que la contamination de la poussière de maison, y compris de la poussière de la literie, dans laquelle les individus passent quotidiennement de nombreuses heures, présente un caractère durable. Ils montrent aussi clairement que les allergènes d'arachide auxquels sont exposés les enfants conservent leur allergénicité et, donc, leur pouvoir sensibilisant et déclenchant.

Les valeurs seuils des concentrations des IgE sériques spécifiques de l'arachide, ayant une bonne VPP et une bonne VPN, varient selon les études et, en particulier, selon la nature et la gravité des réactions allergiques (DA, anaphylaxie) et l'origine ethnique des patients. Depuis une dizaine d'années, les dosages des IgE sériques spécifiques des allergènes moléculaires (*component-resolved diagnosis* [CRD]) ont permis d'identifier les allergènes majeurs de l'arachide, mais peu d'études ont porté sur les valeurs prédictives des concentrations des IgE sériques spécifiques de ces allergènes. Eller et Bindslev-Jensen [49] ont corrélié les résultats des TPO à l'arachide (175 positifs et 30 négatifs) chez 205 patients âgés de 1 à 26 ans ($m = 5,6$ ans) aux résultats des dosages des IgE sériques spécifiques de l'arachide et des allergènes moléculaires Ara h 1, h 2, h 3, h 8 et h 9 effectués chez ces mêmes patients. Le dosage le plus pertinent a été celui des IgE spécifiques de Ara h 2 qui, pour une concentration seuil de 1,63 KU/l, a présenté une sensibilité de 70 % et une spécificité de 100 %, et, bien qu'il ait existé une importante variabilité d'un patient à un autre, la gravité des réactions aux TPO a été positivement et significativement corrélée à la concentration des IgE spécifiques de Ara h 2. La sensibilité et la spécificité des dosages des IgE spécifiques des autres allergènes moléculaires ont été beaucoup plus faibles, et, combinés aux résultats des dosages des IgE spécifiques de Ara h 2, n'ont pas permis d'améliorer la sensibilité du diagnostic. Les auteurs suggèrent donc d'effectuer systématiquement des dosages des IgE sériques spécifiques de Ara h 2 chez les patients explorés pour suspicion d'allergie à l'arachide.

La confirmation ou l'infirmité du diagnostic d'allergie alimentaire repose relativement souvent sur la réponse des patients aux TPO effectués avec le(s) aliment(s) suspect(s). Ces tests sont potentiellement dangereux, mais les facteurs de risque de réaction anaphylactique grave lors des TPO alimentaires sont relativement mal connus, ne serait-ce que parce que ces tests sont effectués de façon très progressive et parce qu'ils sont interrompus dès que survient une réaction objective peu grave, traitée immédiatement. Van Erp et al. [50] ont analysé de façon rétrospective les caractéristiques démographiques et cliniques de 225 enfants chez lesquels avaient été effectués, sur une période de 3 ans, des TPO à l'arachide en double insu versus placebo, dans le but de déterminer les facteurs de risque potentiels de réaction et de gravité des réactions observées lors de ces TPO. Des réactions ont été observées chez 109 enfants (48 %), graves chez 25 enfants (11 %). Les facteurs de risque de réaction ont été un asthme associé ($OR = 1,04\text{--}1,24$), le niveau de réactivité cutanée à l'arachide ($OR = 1,08\text{--}1,78$), la concentration des IgE sériques spécifiques ($OR = 1,13\text{--}1,92$) et l'existence de réactions antérieures manifestement liées à l'ingestion d'arachide

($OR = 1,58$), notamment lorsque ces réactions avaient été graves ($OR = 2,13$). En revanche, aucun des paramètres analysés (âge, sexe, asthme associé, niveau de réactivité cutanée, concentration des IgE sériques spécifiques, gravité des réactions antérieures) n'a permis de prédire la gravité des réactions aux TPO. Pour mémoire, les résultats de deux études antérieures, dont l'une effectuée chez des adultes et l'autre chez des enfants, avaient montré que la gravité des réactions observées lors des TPO était positivement et significativement corrélée à la concentration des IgE sériques spécifiques de l'arachide, mais aussi que, compte tenu des importantes variations interindividuelles, ce qui était statistiquement vrai pour un groupe de patients ne l'était pas au niveau individuel, avec quelques patients réagissant gravement malgré des concentrations faibles d'IgE spécifiques et quelques patients présentant des réactions bénignes à modérées malgré des concentrations élevées d'IgE spécifiques.

Tous ces résultats indiquent donc que les TPO, à l'arachide en particulier, doivent être effectués de façon précautionneuse dans un environnement hautement sécurisé.

La DS par voie orale représente actuellement le meilleur moyen permettant d'induire un certain niveau de tolérance à l'arachide chez les patients atteints d'allergie immédiate persistante à ce fruit à coque. L'efficacité de cette DS est plus ou moins bien corrélée, à terme, à une diminution des concentrations des IgE sériques spécifiques et à une augmentation des concentrations des IgG4 sériques spécifiques de l'arachide. Les modifications portant sur les anticorps spécifiques des allergènes moléculaires n'ayant pas ou que très peu étudiées, Vickery et al. [51] ont effectué des dosages répétés des IgE et IgG4 sériques spécifiques des allergènes Ara h 1, Ara h 2 et Ara h 3 chez 22 enfants désensibilisés par voie orale à l'arachide et comparé les résultats obtenus chez ces enfants aux résultats observés chez 6 enfants témoins également allergiques à l'arachide, mais non désensibilisés. Ont également été étudiés, dans ces deux groupes d'enfants, la diversité des épitopes reconnus par les IgE et IgG4 spécifiques, ainsi que l'affinité de ces anticorps pour les épitopes correspondants. Les concentrations des IgE et IgG4 spécifiques, non plus que la diversité des épitopes reconnus par ces anticorps et l'affinité des IgE et IgG4 pour ces épitopes, n'ont pas varié significativement, entre le début et la fin de l'étude, chez les enfants témoins. En revanche, même si elles ont été variables d'un enfant à un autre, d'importantes modifications de ces paramètres ont été observées chez les enfants désensibilisés avec, notamment, une diminution significative des concentrations et de l'affinité des IgE spécifiques de Ara h 2, associée à une augmentation de la concentration et de l'affinité des IgG4 spécifiques de cet allergène moléculaire. Dans la mesure où les IgG4 sont considérées comme des anticorps « bloquants » et inhibant la production des IgE, les modifications portant sur les IgG4 spécifiques pourraient expliquer les modifications affectant les IgE spécifiques des mêmes épitopes.

Certaines études ont suggéré que la DS par voie sublinguale pourrait représenter une alternative à la DS par voie orale chez les patients allergiques à l'arachide. Fleischer et al. [52] ont effectué une étude multicentrique randomisée, en double insu

versus placebo, chez 40 grands enfants, adolescents et jeunes adultes, tous atteints d'une allergie immédiate persistante à l'arachide, prouvée par la positivité du TPO. La DS par voie sublinguale a été basée sur une augmentation très progressive des doses (de 0,000165 µg jusqu'à atteindre 660 µg de protéines d'arachide), par paliers effectués en hôpital de jour, chaque palier étant suivi d'une période de deux semaines pendant laquelle les patients se sont administrés quotidiennement la dose correspondante, à leur domicile. Cette période d'augmentation des doses a duré environ un an et a été suivie d'une période d'entretien, à la dose la plus forte, pendant encore environ un an. L'efficacité de la DS a été appréciée sur les réponses des patients aux TPO effectués avant la DS, après un an et après deux ans, et a été comparée à l'efficacité observée avec le placebo. À un an, seul un très faible nombre de patients du groupe placebo était devenu partiellement tolérant à l'arachide contre 70 % des patients activement désensibilisés ($p < 0,001$). Chez ces derniers, la dose moyenne d'arachide tolérée a été de 496 mg en fin de 1^{er} année et de 996 mg en fin de 2^e année, contre seulement 3,5 mg avant le début de la DS ($p = 0,01$ et $0,009$ respectivement). La tolérance a été globalement bonne, même si 37 % des patients du groupe actif ont rapporté des réactions, et notamment des réactions oropharyngées prurigineuses.

Aucune étude n'a comparé l'efficacité, la tolérance et les modifications immunologiques induites respectivement par la DS par voie orale et la DS sublinguale à l'arachide. Kim et al. [53] ont comparé les résultats de deux études récentes, effectuées en double insu versus placebo chez des patients (majoritairement des enfants et des adolescents) désensibilisés à l'arachide par voie orale ($n = 23$) ou sublinguale ($n = 27$), pendant 2 années consécutives. Les deux groupes d'enfants étaient relativement homogènes en termes de gravité de leur allergie et des concentrations initiales des IgE sériques spécifiques de l'arachide. Quel qu'ait été le protocole utilisé, les chances de succès ont été élevées chez les patients dont les concentrations initiales d'IgE spécifiques étaient les plus faibles, qui ont répondu à la DS par une importante augmentation des concentrations des IgG4 spécifiques et dont la réactivité des basophiles (TAB/CD63) aux allergènes d'arachide a significativement diminué. Pratiquement aucune réaction grave n'a été observée pendant la DS, quel qu'ait été le protocole suivi. En termes de réponse aux TPO effectués 12 mois après le début de la DS, la DS par voie orale s'est révélée plus efficace que le DS sublinguale (dose cumulée moyenne tolérée = 5000 versus 1750 mg ; $p < 0,002$). Toujours au 12^e mois, les concentrations moyennes des IgG4 sériques spécifiques de l'arachide ont été significativement plus élevées chez les patients désensibilisés par voie orale que chez les patients désensibilisés par voie sublinguale ($p < 0,0001$), cette différence persistant au 24^e mois ($p = 0,001$), alors que les modifications des concentrations des IgE sériques spécifiques n'ont été que peu/non significatives. Les résultats de cette étude comparative tendent donc à montrer que, chez les patients allergiques à l'arachide, la DS par voie orale est plus efficace que la DS sublinguale, tant cliniquement qu'au plan immunologique.

3.5. Divers

L'allergie au blé est l'une des allergies alimentaires les plus fréquentes de l'enfant, mais très peu d'études ont cherché à analyser les facteurs de risque d'anaphylaxie lors des TPO au blé. À l'occasion d'un cas d'anaphylaxie sub-létale observée chez un jeune enfant lors d'un TPO au blé, Cianferoni et al. [54] analysent les possibles facteurs de risque d'anaphylaxie induite par les TPO à la farine de blé effectués chez 93 enfants, et comparent les données obtenues chez ces enfants aux données obtenues chez plus de 1000 autres enfants ayant bénéficié de TPO effectués avec d'autres aliments (lait, œuf, arachide et soja). Les TPO ont été positifs chez 50, 47, 46, 42 et 23 % des enfants pour le lait, l'œuf, l'arachide, le blé et le soja respectivement. Les facteurs de risque de réaction au TPO ont globalement été l'âge des enfants, leur niveau de sensibilisation cutanée et biologique, la gravité des réactions initiales et l'existence d'un asthme associé. Les facteurs additionnels de risque de réaction anaphylactique grave aux TPO, lors de l'ingestion de faibles doses d'allergènes, ont été la nature des allergènes administrés (arachide et blé), le sexe masculin et la gravité des réactions initiales. Il apparaît donc que, avec l'arachide, le blé est un aliment puissamment réactogène et que les TPO au blé doivent être effectués de façon très précautionneuse, dans un environnement hautement sécurisé.

Les protéines impliquées dans l'allergie immédiate au blé sont nombreuses et incomplètement identifiées, mais les allergènes majeurs sont sans conteste les gliadines, et notamment l' ω 5-gliadine, dont la cuisson et la préparation affectent peu l'allergénicité. Outre la concordance entre l'histoire clinique des patients et les résultats des TC et/ou des dosages des IgE sériques spécifiques du blé et de ses allergènes, le diagnostic et le suivi évolutif de l'allergie au blé repose souvent sur la réponse des patients aux TPO dont les modalités varient considérablement d'une équipe à l'autre (administration de pain, pâtes, biscuits, etc.). Turner et al. [55] rapportent les cas de deux jeunes enfants, tous deux atteints de DA sévère associée à des allergies alimentaires multiples, parmi lesquelles une allergie immédiate au blé prouvée par la positivité des TC, des dosages des IgE sériques spécifiques et des TPO effectués avec des biscuits de type « pain complet ». De nouveaux TPO, effectués après un an d'éviction, avec les mêmes biscuits, sur la base de la diminution importante de la réactivité cutanée au blé, ont été parfaitement tolérés, mais les enfants ont présenté de nouvelles réactions lors de l'ingestion d'autres aliments contenant de la farine de blé (pain, nouilles et pâtes). Les immunoblots, effectués avec les sérums des deux enfants, ont montré que la fixation des IgE spécifiques, des gliadines notamment, était significativement plus faible que la fixation des IgE des patients réagissant à toutes les formes de présentation/cuisson de la farine. Cette réduction de la fixation des IgE sur les allergènes de la farine de blé a été particulièrement marquée lorsque les immunoblots ont été effectués avec les protéines isolées des biscuits de céréales. Les auteurs suggèrent que la tolérance des biscuits, observée chez ces deux enfants restant, par ailleurs, intolérants aux autres aliments contenant de la farine, pourrait résulter d'une

réduction de l'allergénicité des protéines du blé, induite par le processus de fabrication des biscuits (cuisson à haute température et sous pression). Ces résultats suggèrent donc que les TPO effectués avec des biscuits peuvent être à l'origine de diagnostics faussement négatifs et que le diagnostic d'allergie au blé, ou de sa persistance, devrait plutôt reposer sur des TPO effectués avec d'autres aliments tels le pain ou les pâtes. On peut aussi se demander si, comme cela a été rapporté pour d'autres allergies alimentaires (lait, œuf), la tolérance du blé chauffé sous haute pression ne pourrait pas représenter un indice prédictif d'une acquisition plus rapide et plus complète de la tolérance au blé. *Wait and see !*

À l'heure actuelle, seuls 3 allergènes du soja sont reconnus par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme étant responsables de l'allergie au soja (Gly m 4, un allergène Bet v 1-like, et les deux protéines de stockage Gly m 5 et Gly m 6). Dans la mesure où les albumines 2S sont des protéines résistant à la chaleur et à la digestion enzymatique, et sont de bons candidats allergéniques, Ebisawa et al. [56] ont étudié la réactivité du sérum de 55 enfants japonais biologiquement sensibilisés au soja, dont 19 allergiques (histoire clinique hautement évocatrice ou TPO positifs) et 36 non-allergiques (TPO négatifs ou consommation régulière de soja bien tolérée) avec l'allergène Gly m 2S, purifié par chromatographie puis filtration sur gel, et dépourvu d'hydrates de carbone (*cross-reactive carbohydrate determinants* [CCD]). Ont également été effectués, chez ces enfants, des dosages des IgE sériques spécifiques du soja et de Gly m 5 et Gly m 6. Les concentrations médianes des IgE spécifiques du soja ont été significativement plus élevées chez les enfants allergiques au soja que chez les enfants non allergiques (respectivement : 23,7 KU/l, extrêmes : 0,4–92 KU/l, versus 4,1 KU/l, extrêmes : 0,5–77 KU/l ; $p = 0,025$). Il en a été de même en ce qui concerne les concentrations des IgE spécifiques de Gly m 2 (6,8 KU/l, extrêmes : 0,1–120 KU/l, versus 0,5 KU/l, extrêmes : 0–46,6 KU/l ; $p = 0,002$) et, dans une moindre mesure, en ce qui concerne les concentrations des IgE spécifiques de Gly m 5 (20,4 KU/l, extrêmes : 0,1–58,3 KU/l, versus 1,7 KU/l, extrêmes : 0,1–58,3 KU/l, versus 1,7 KU/l, extrêmes : 0,1–81,9 KU/l ; $p = 0,05$). Ces résultats, qui restent à confirmer sur un plus grand nombre d'enfants, suggèrent donc fortement que l'albumine 2S Gly m 2 représente l'un des allergènes majeurs du soja et que des dosages des IgE sériques spécifiques de cet allergène devraient être développés.

Si les allergies alimentaires à la gélatine sont relativement rares, les cas d'allergies à la gélatine contenue dans de nombreux médicaments et substances biologiques (certains vaccins notamment) sont loin d'être rares, même si la fréquence des réactions à la gélatine des vaccins a considérablement diminué depuis quelques années, suite à son remplacement par d'autres substances ou par de la gélatine extensivement hydrolysée. Gungor et Tahan [57] rapportent le cas d'un enfant de 6 ans ayant, depuis peu, développé des réactions associant rhinite, œdème et urticaire généralisés dans les heures suivant l'ingestion de friandises contenant de la gélatine bovine et l'application d'un gel fixateur pour cheveux contenant de la gélatine. La réalité de l'allergie à la gélatine a été confirmée par

la positivité des prick-tests et du TPO effectués avec cette substance. Sous éviction de la gélatine et de tous les médicaments, substances biologiques, aliments et cosmétiques susceptibles d'en contenir, aucune récurrence n'a été observée. Ce cas nous rappelle que, chez les patients atteints d'allergie alimentaire à la gélatine, des réactions peuvent survenir suite à des contacts épicutanés avec des substances contenant de la gélatine.

Depuis quelques années, une proportion relativement importante des cas d'anaphylaxie initialement qualifiés d'idiopathique ont été attribués à des réactions retardées liées à l'ingestion de viandes et à la présence d'IgE anti- α -Gal (galactose- α -1,3-galactose) dans le sérum des patients. Dans le but de déterminer la fréquence de cette allergie chez l'enfant, Kennedy et al. [58] ont effectué des dosages des IgE spécifiques de l' α -Gal, des viandes de bœuf et de porc, et des aéro-allergènes de chat et de chien dans le sérum de 51 enfants américains rapportant des réactions anaphylactiques répétées, d'apparition récente et initialement qualifiées d'idiopathiques. Des IgE anti- α -Gal ont été détectées dans le sérum de 88 % des enfants, les concentrations de ces anticorps étant positivement et significativement corrélées aux concentrations des IgE spécifiques des viandes de bœuf et de porc. Tous les enfants avaient été mordus par des tiques peu avant le développement de leurs réactions anaphylactiques, et 39 (76,5 %) avaient présenté des réactions locales importantes et durables à ces morsures. Les résultats de cette étude montrent donc que les réactions anaphylactiques retardées dues aux IgE anti- α -Gal ne sont pas l'apanage de l'adulte et qu'elles doivent être évoquées chez les enfants rapportant des réactions anaphylactiques d'apparence idiopathique. Ils confirment également la relation entre sensibilisation à l' α -Gal et morsures de tiques récentes.

Enfin, Shirao et al. [59] rapportent le cas d'un enfant rapportant des urticaires géantes et des réactions anaphylactiques plus ou moins graves post-prandiales, malgré une éviction des aliments pour lesquels les TC, initialement effectués, avaient été positifs (farine de blé et arachide). L'analyse du journal alimentaire et de la composition des aliments consommés a permis de suspecter la responsabilité de l'érythrol, une substance que l'on trouve à l'état naturel dans certains fruits et produits fermentés (melon, poire, raisin, sauce de soja, etc.), ainsi que sous forme d'édulcorant dans de nombreux produits de l'industrie alimentaire (barres de chocolat glacées, chewing-gums, friandises diverses, etc.). Le TPO effectué avec un édulcorant contenant de l'érythrol a induit une urticaire généralisée et une crise d'asthme, alors qu'un second TPO, effectué avec un édulcorant dépourvu d'érythrol, a été parfaitement toléré. Enfin, chez cet enfant, les prick-tests et les TAB/CD203c ont été franchement positifs avec l'édulcorant contenant de l'érythrol, tout en restant négatifs avec le second édulcorant. Parallèlement, les prick-tests et le TAB effectués avec l'édulcorant contenant de l'érythrol ont été négatifs chez les sujets témoins chez lesquels ils ont été effectués. Bien que la recherche d'IgE sériques spécifiques de l'érythrol, par une méthode immuno-enzymatique artisanale, ait été négative, le diagnostic retenu a été celui d'allergie immédiate à l'érythrol et, sous éviction stricte de

cette substance, les poussées urticariennes et les réactions anaphylactiques ont complètement disparu. Il semble s'agir là du premier cas d'allergie immédiate à l'érythrol rapporté chez l'enfant, s'ajoutant à quelques rares cas déjà rapportés chez des adultes.

4. Médicaments et substances biologiques

4.1. Introduction : épidémiologie générale, diagnostic

Les données de la littérature indiquent que 3 à 12 % des individus rapportent des réactions présumées allergiques aux médicaments, mais aussi que seuls 4,5 à 15 % de ces patients sont réellement atteints d'HS médicamenteuse, sur la base des résultats des TC et/ou des TP. Ce faisant, de nombreux patients non explorés se voient prescrire des médicaments alternatifs, souvent plus coûteux, moins efficaces et plus dangereux que les médicaments suspectés. Ercocoglu et al. [60] se sont proposé de déterminer la prévalence des réactions présumées liées à une HS médicamenteuse immédiate et la prévalence des réactions d'HS médicamenteuse immédiate prouvée chez les écoliers d'Ankara (Turquie). Dans un premier temps, les parents de 11 000 écoliers ont eu à répondre à un questionnaire portant sur de possibles réactions de chronologie immédiate aux médicaments chez leurs enfants. Dans un second temps, les parents rapportant de telles réactions chez leurs enfants ont été interrogés par téléphone par un pédiatre allergologue. Enfin, les enfants rapportant une histoire clinique évocatrice ont fait l'objet d'un bilan allergologique basé sur des TC et/ou des dosages des IgE sériques spécifiques, et/ou des TPO en hôpital de jour. En faisant abstraction des questionnaires insuffisamment renseignés et des refus de bilan, 7,87 % des parents rapportaient une suspicion d'allergie médicamenteuse immédiate chez leurs enfants, mais seuls 1,16 % des enfants conservaient une histoire clinique évocatrice après l'entretien téléphonique. Enfin, le bilan a confirmé un diagnostic d'HS médicamenteuse immédiate chez seulement 0,11 % des enfants. Les médicaments les plus fréquemment accusés par les parents (questionnaire initial), puis retenus comme susceptibles d'être responsables de réactions allergiques (entretien téléphonique), ont été les antibiotiques (bêta-lactamines notamment) et les antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces résultats montrent donc bien que, chez l'enfant, la prévalence de l'HSI aux médicaments et substances biologiques est largement surestimée par les parents et les médecins. Ils confirment aussi qu'un interrogatoire « policier », effectué (ici par téléphone) par des spécialistes de l'allergie médicamenteuse pédiatrique, permet de rectifier le diagnostic dans un nombre considérable de cas et que, même chez les enfants rapportant une histoire clinique évocatrice, les bilans allergologiques permettent d'infirmer le diagnostic d'HS médicamenteuse dans près de 90 % des cas.

Kavados et al. [61] ont exploré 42 enfants, tous atteints de pathologies chroniques plus ou moins graves (mucoviscidose, dyskinésie ciliaire, insuffisance rénale grave, etc.) et rapportant 59 réactions présumées allergiques à un ou plusieurs

médicaments anti-infectieux. Ont été exclus de cette étude les enfants rapportant des réactions hyper-évocatrices (anaphylaxie immédiate et grave, pseudo-maladie sérique et toxidermies potentiellement sévères, notamment). Les TC à lecture immédiate (prick-tests et IDR) ont été effectués à des concentrations considérées comme non irritantes chez les adultes. Les TP ont été effectués en hôpital de jour, soit avec les médicaments suspects chez les enfants chez lesquels les TC étaient négatifs, soit avec des médicaments alternatifs de la même famille chimique lorsque les TC au médicament accusé étaient positifs, ainsi que chez un enfant ayant des TC positifs au cotrimoxazole et une histoire clinique modérément évocatrice d'allergie à ce sulfamide. Les TC effectués avec les bêta-lactamines, le cotrimoxazole, les macrolides, les aminoglycosides, la vancomycine et les quinolones n'ont été positifs que chez 19 % des enfants, et les TP ont été parfaitement tolérés par 92 % des enfants chez lesquels ils avaient été effectués. Un diagnostic d'HS médicamenteuse a été retenu chez les deux tiers des enfants rapportant des réactions anaphylactiques et/ou de chronologie immédiate, sur la positivité des TC dans la majorité des cas, et chez seulement 30 % des enfants rapportant des urticaires sans signes de gravité. Si des réactions croisées entre plusieurs anti-infectieux de la même famille chimique ont été observées chez quelques rares enfants, aucune sensibilisation à plusieurs familles d'anti-infectieux n'a été détectée chez aucun des enfants. Malgré le faible nombre d'enfants inclus, les résultats de cette étude confirment qu'une importante proportion des enfants présumés allergiques aux médicaments anti-infectieux n'est pas allergique à ces médicaments et que le risque d'HS augmente avec la gravité et la précocité des réactions présumées allergiques. Ils suggèrent enfin que les concentrations proposées pour les TC chez l'adulte peuvent être appliquées à l'enfant.

Bien qu'ils soient probablement sous-diagnostiqués, les érythèmes pigmentés fixes (EPF) paraissent relativement rares chez l'enfant. Ponvert et al. [62] rapportent le cas d'une enfant âgée de 12 ans, rapportant deux épisodes d'érythème non pigmenté fixe (ENPF) bulleux de la paume des mains et de la plante des pieds, de chronologie accélérée (24–48 h), suite à des traitements par la rifadine (2009) et l'amoxicilline (2011). Avant la réaction à la rifadine, l'enfant avait toléré des traitements par l'amoxicilline seule ou associée à l'acide clavulanique, le cefpodoxime et, probablement, par des gouttes ophtalmiques de rifamycine, et, entre les deux réactions, elle avait toléré des traitements par l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique. Les prick-tests et les IDR à la pénicilline G (2500 et 25 000 UI/ml), l'amoxicilline et la céfazoline (2,5 et 25 mg/ml) et les patch-tests effectués dans le dos avec ces bêta-lactamines (250 000 UI/ml pour la pénicilline G, et 250 mg/ml pour l'amoxicilline et la céfazoline) ont été négatifs en lecture immédiate, semi-retardée (6–8 h), retardée (48–72 h) et hyper-retardée (j6–j7), mais les TPO effectués avec l'amoxicilline et la rifadine ont induit une récurrence des réactions à la 12^e–24^e heure, régressant en une dizaine de jours sous antihistaminiques et antiseptiques locaux. En revanche, les TPO effectués avec la pénicilline V et le cefpodoxime ont été parfaitement tolérés.

L'hypothèse initialement évoquée par les dermatologues était une probable origine infectieuse (streptocoque notamment). Une érythrealgie/érythromélalgie primitive ou secondaire avait également été évoquée, mais jugée très improbable (taille trop importante des bulles, deux réactions seulement, survenues exclusivement lors d'épisodes infectieux traités par des antibiotiques, absence d'affection chronique sous-jacente, et absence d'antécédents familiaux).

Le diagnostic retenu a donc été celui d'ENPF à l'amoxicilline et à la rifadine, qui ont été définitivement contre-indiqués, ainsi que, par prudence, les autres aminopénicillines, les aminocéphalosporines et la rifamycine. Il est possible que, s'ils avaient été effectués sur le site des lésions, les patch-tests auraient été positifs, comme cela est fréquemment le cas dans les EPF. Toutefois, les patch-tests ont été effectués dans le dos car il n'était pas envisageable de poser des patch-tests handicapants pour la vie quotidienne de l'enfant et qui, probablement, n'auraient pas « tenu » plus de quelques heures, dans la paume des mains et/ou sous la plante des pieds.

Le cas de cette enfant est probablement exceptionnel pour les raisons suivantes :

- tout d'abord, les réactions évoquent une forme particulière et rare d'EPF, sans lésions pigmentées résiduelles, dont quelques rares cas ont été rapportés à des médicaments divers (pseudo-épinéphrine, diflunisal, furazolidone), mais jamais à l'amoxicilline et à la rifadine ;
- ensuite, les EPF, a fortiori sans lésions pigmentées résiduelles, paraissent très rares chez l'enfant, même si, selon certains auteurs, ils seraient sous-diagnostiqués ;
- enfin, les cas d'allergies multiples à plusieurs médicaments appartenant à des familles chimiques différentes sont bien rares, a fortiori lorsqu'elles sont du même type immunologique et induisent des réactions cliniques identiques.

4.2. Médicaments anti-infectieux

Des éruptions, maculopapuleuses notamment, ont été rapportées chez 80–100 % des enfants atteints de la mononucléose infectieuse (MNI) et traités par des antibiotiques, ampicilline notamment. Toutefois, cette notion qui date des années 1960 n'a pas été réévaluée depuis chez les enfants traités par des antibiotiques plus récents et, en particulier, par l'amoxicilline. Chovell-Sella et al. [63] ont étudié les caractéristiques des enfants qui avaient été hospitalisés entre 1999 et 2009 dans trois hôpitaux pédiatriques israéliens pour des infections par le virus d'Epstein-Barr (EBV) sérologiquement confirmées. Sur les 238 enfants ainsi hospitalisés, 173 (72,7 %) recevaient des antibiotiques. La prévalence des éruptions de tous types a été de 39,2 % chez les enfants ainsi traités et de 23,1 % chez les enfants qui ne recevaient pas d'antibiotiques, la différence entre ces deux groupes n'étant pas statistiquement significative. En revanche, la fréquence des éruptions a été significativement plus importante chez les enfants traités par l'amoxicilline que chez les enfants traités par d'autres bêta-lactamines ou des macrolides (29,5 versus 8–15 % ;

$p < 0,001$) et chez les enfants non traités ($p < 0,05$). Aucun autre facteur de risque (âge, sexe, ethnicité, atopie personnelle) n'a été identifié. Ces résultats confirment donc la notion selon laquelle les traitements antibiotiques, par l'amoxicilline notamment, augmentent le risque d'éruption chez les enfants infectés par l'EBV. Toutefois, la prévalence de ces éruptions, y compris associées à un traitement par l'amoxicilline, est nettement plus faible que celle qui avait été rapportée chez les enfants traités par l'ampicilline. Les raisons susceptibles d'expliquer cette différence restent inconnues.

Diverses études ont montré que certains patients consultant pour suspicion d'allergie aux bêta-lactamines pouvaient avoir un bilan (TC et TP) négatif, mais être resensibilisés par ce bilan et, soit récidiver leur réaction allergique lors d'un traitement ultérieur, soit positiver leurs TC ou leur TP lors d'un second bilan effectué quelques semaines à quelques mois après le bilan initial. Ce phénomène de resensibilisation a essentiellement été rapporté chez des patients atteints d'HSI aux bêta-lactamines et explorés plusieurs années après ces réactions.

Dans le but de déterminer l'évolution dans le temps des résultats des bilans d'HS retardée (HSR) aux bêta-lactamines, Berroa et al. [64] ont effectué un second TPO, après au moins un an d'éviction, chez 14 enfants chez lesquels avait été diagnostiquée une HSR aux bêta-lactamines sur la positivité d'un TPO de durée prolongée, effectué au domicile des enfants. Le second TPO a été positif chez 7 enfants, mais a été toléré par les 7 autres enfants (50 %). Les enfants tolérant le second TPO ont été significativement plus jeunes que les autres enfants, tant en ce qui concerne leur âge lors de la réaction initiale ($m = 1$ an versus 3,25 ans ; $p = 0,027$) que leur âge lors du bilan initial ($m = 1,6$ ans versus 3,75 ans ; $p = 0,038$) et lors du second bilan ($m = 3$ ans versus 6 ans ; $p = 0,023$). Par contre, la chronologie des réactions initiales (6–7 jours) et des réactions induites par le premier TPO (6–7 jours) a été identique dans les deux groupes d'enfants.

Ces résultats confirment donc, une fois de plus, que les bilans d'HS non immédiate aux bêta-lactamines et, probablement, aux autres médicaments doivent comporter, lorsque les TC à lecture retardée sont négatifs, des TP prolongés, effectués au domicile des patients, et non se contenter de TP brefs (1–2 jours), effectués en milieu hospitalier. Les auteurs suggèrent ensuite que les réactions initiales et la positivité des TP initiaux pourraient résulter d'interactions entre les bêta-lactamines et le système immunitaire activé par des infections virales (latentes), si fréquentes chez le jeune enfant et tendant à disparaître avec l'augmentation de l'âge, comme cela a notamment été rapporté avec l'EBV et certains virus herpès. Si ces résultats étaient confirmés par ceux d'autres études portant sur de plus nombreux enfants, il faudrait probablement effectuer un second bilan, vers l'âge de 6–7 ans, chez les enfants chez lesquels a été diagnostiquée une HSR aux bêta-lactamines avant l'âge de 3–4 ans.

Toute suspicion d'allergie, immédiate notamment, aux antibiotiques chez l'enfant est généralement sanctionnée par des mesures d'éviction du/des antibiotiques en cause. Toutefois, ces antibiotiques peuvent être nécessaires, voire indispensables, chez les enfants atteints de pathologies particulières et/ou

d'infections par des germes résistant aux autres antibiotiques. Chez ces enfants, il est absolument indispensable, dans un premier temps, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'allergie médicamenteuse par un bilan allergologique adapté, et, lorsque ce diagnostic a été confirmé, de recourir à des méthodes d'accoutumance/induction de tolérance.

Sur la base de plusieurs cas cliniques isolés ou constituant de courtes séries, Cernadas [65] propose divers protocoles d'induction de tolérance aux médicaments anti-infectieux chez l'enfant, par voie orale ou intraveineuse. Quelle que soit la voie d'administration, le principe de ces méthodes repose sur une administration très progressive, toutes les 15–30 minutes, de doses croissantes, initialement très faibles ($1/100\,000^e$ – $1/1000^e$ de la dose thérapeutique), jusqu'à atteindre la dose thérapeutique journalière, à poursuivre quotidiennement pendant toute la durée du traitement.

Le taux de succès est globalement très satisfaisant, mais au prix de réactions fréquentes et parfois graves, impliquant que ces protocoles ne peuvent être effectués que par des médecins entraînés et en milieu (de type) hospitalier, hautement sécurisé.

4.3. Antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS

Peu d'études de grande ampleur ont spécifiquement porté sur les enfants rapportant des réactions présumées liées à une HS aux AINS. Soixante et un enfants rapportant de telles réactions ont été inclus dans une étude basée sur des prick-tests puis, si les prick-tests étaient négatifs, sur des TPO effectués avec les médicaments accusés chez les enfants rapportant des réactions évoquant une HS allergique, ou directement sur des TPO avec les AINS suspects si les enfants rapportaient des réactions à plusieurs (familles chimiques) d'AINS, évoquant donc une HS non allergique (intolérance pharmacologique) aux AINS [66].

Le bilan a été complété chez 58 enfants dont 38 (65,5 %) rapportaient une histoire clinique évoquant une HS allergique et 20 (34,5 %) rapportaient des réactions évoquant une HS non allergique. La majorité des réactions rapportées correspondait à des urticaires et/ou œdèmes sans signes de gravité, seuls 9 enfants rapportant des réactions anaphylactiques plus ou moins graves. Les médicaments les plus fréquemment accusés ont été l'ibuprofène (52,6 % des cas) et le paracétamol/acétaminophène (15,8 %).

Les prick-tests n'ont été positifs que chez un des 38 enfants rapportant des réactions évoquant une HS allergique. Chez ces enfants, au total, un diagnostic d'HS aux AINS n'a été porté que chez 5 enfants (14 %). En revanche, une HS à un ou plusieurs AINS a été diagnostiquée chez 9 des 20 enfants (44 %) rapportant des réactions évoquant une HS non allergique. Des médicaments alternatifs, paracétamol et nimésulide notamment, ont été tolérés par 60 et 88,8 % de ces enfants, respectivement. Le seul facteur de risque d'HS aux AINS qui ait été trouvé a été des antécédents familiaux (non prouvés dans la majorité des cas) d'HS aux AINS (OR = 5,4).

Les résultats de cette étude confirment donc que, même chez les enfants atteints d'HS allergique aux AINS, la sensibilité des TC effectués avec ces médicaments est très faible. Mais,

peut-être aurait-elle pu être améliorée si les TC avaient comporté des IDR et des patch-tests. Ils confirment aussi que seule une certaine proportion (de l'ordre de 30 %, et donc nettement supérieure à celle observée chez les enfants rapportant des réactions de type allergique à d'autres médicaments, antibiotiques notamment) des enfants rapportant des réactions aux AINS est réellement atteinte d'HS, allergique ou non allergique, à ces médicaments. Enfin, ils suggèrent que, chez l'enfant, le risque d'HS aux AINS augmente avec le nombre de réactions rapportées à plusieurs (familles d') AINS.

Des TPO ont été effectués, en simple insu et en hôpital de jour, avec plusieurs antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS (paracétamol, aspirine, métamizole/noramidopyrine, dipyrone et ibuprofène) chez 63 enfants espagnols rapportant des réactions plus ou moins évocatrices d'HS à un ou plusieurs AINS, après exclusion des enfants rapportant des toxidermies (potentiellement) sévères et des urticaires chroniques [67].

Une HS à un ou plusieurs antalgiques, antipyrétiques et AINS a été confirmée chez 43 enfants (68,2 %), non allergique chez 25 enfants (58,1 %) et allergique chez 18 enfants (48,9 %). Les médicaments les plus souvent responsables ont été l'ibuprofène (53,4 %), l'aspirine (37 %), le paracétamol (14 %) et le métamizole (8,2 %). Tous les enfants atteints d'HS non allergique ont toléré le paracétamol, et une atopie personnelle a représenté un facteur de risque d'HS non allergique (72 % versus 27,7 % des enfants atteints d'HS allergique et 30 % des enfants tolérant les AINS ; $p = 0,004$).

Ces résultats confirment donc qu'une importante proportion (plus des deux tiers dans cette étude) des enfants rapportant des réactions de type allergique aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS est bien atteinte d'une HS à ces médicaments. Ils suggèrent aussi que la fréquence des réactions liées à une HS allergique est plus élevée chez les enfants que chez les adultes puisque, chez ces derniers, au moins les deux tiers des réactions sont attribués à une HS non allergique. Enfin, dans un article à paraître (soumis pour publication et en attente de modifications), les mêmes auteurs montrent que la majorité des enfants atteints d'HS non allergique aux AINS tolère le paracétamol et/ou les coxibs.

Mis à part le nimésulide et les coxibs, qui sont tolérés par la majorité des « grands intolérants » aux AINS, y compris au paracétamol, mais qui ne sont autorisés qu'à partir de 12–16 ans, il n'existe pas de médicaments alternatifs aux antalgiques, antipyrétiques et AINS, à l'exception des opiacés. Mais, si ces derniers sont de bons antalgiques, ils sont dépourvus d'effets antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Yilmaz et al. [68] rapportent le cas d'un enfant turc de 3 ans rapportant des œdèmes du visage à répétition, de chronologie immédiate ou accélérée, lors de la prise de kétoprofène, ibuprofène, métamizole et paracétamol, lors d'épisodes fébriles. Le diagnostic d'HS non allergique ayant été confirmé par la positivité des TPO effectués avec ces médicaments en dehors de tout épisode infectieux/fébrile, les auteurs ont fait effectuer un TPO à la tolmétine, qui a été parfaitement toléré. Depuis ce TPO, plusieurs traitements par la tolmétine, administrés lors d'épisodes infectieux fébriles, ont été parfaitement tolérés.

La tolmetine est un dérivé des pyrroles/azoles [sodium-1-méthyl-5-(4-méthyl-benzoyl)-1-H-pyrrole-2-acétate-dihydrate], proche du sulindac (Arthrocline®) et de l'acémétacine, dont le mode d'action reste très mal connu. Comme l'acémétacine, la tolmetine n'est pas commercialisée en France, mais est approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) à partir de l'âge de 2 ans et est prescrite dans un certain nombre de pays. Elle pourrait donc représenter un médicament alternatif chez les enfants intolérants à tous les AINS classiques.

Enfin, Caimmi et al. [69] rapportent le cas d'un enfant âgé de 10 ans chez lequel avait été diagnostiquée une allergie au latex, sur la franche positivité de l'ImmunoCap-latex (46 KU/l), suite à une réaction anaphylactique peropératoire survenue sous anesthésie générale (AG), à l'âge de 7 ans. Cet enfant était par ailleurs atteint de rhinite et d'asthme allergiques aux pollens de graminées.

Une seconde évaluation allergologique, effectuée peu avant une nouvelle intervention sous AG, a comporté des prick-tests au latex, qui ont été négatifs, des dosages des IgE sériques spécifiques du latex (38 KU/l) et de ses allergènes moléculaires, qui n'ont été positifs que pour Hev b 8 (36,4 KU/l), un TP réaliste au latex (port d'un gant de latex), qui a été parfaitement toléré, des TC aux anesthésiques généraux et aux opiacés, qui ont été négatifs, et enfin un TPO à l'ibuprofène, qui avait été administré lors de l'intervention chirurgicale. Ce TPO a induit une urticaire géante et une crise d'asthme, de chronologie immédiate. La tolérance du paracétamol étant connue chez cet enfant, un TPO au piroxicam a alors été effectué, et a été parfaitement toléré.

La réaction anaphylactique survenue à l'âge de 7 ans a donc été attribuée à une HS allergique à l'ibuprofène, et la positivité des ImmunoCap-latex à une réactivité croisée entre Hev b 8 et les allergènes polliniques.

Ce cas nous rappelle que toute réaction anaphylactique doit être extensivement explorée.

4.4. Vaccins

La vaccin polio-myélique per os (Sabin) est utilisé dans de très nombreux pays du monde et est usuellement bien toléré chez les patients atteints d'allergie alimentaire. Parisi et al. [70] rapportent les cas de 4 enfants atteints d'allergie immédiate plus ou moins grave aux protéines du lait de vache et ayant présenté une réaction anaphylactique grave, de chronologie immédiate, lors de l'administration d'une dose de ce vaccin. Les bilans allergologiques effectués chez ces enfants (prick-tests au lait et au vaccin, dosages des IgE sériques spécifiques du lait et, par une méthode immuno-enzymatique artisanale, du vaccin) ont été positifs chez les 4 enfants. Grâce à des anticorps de lapin spécifiques des protéines du lait, de la lactalbumine a été détectée dans le vaccin, pourtant censé ne pas contenir de protéines du lait. Enfin, l'incubation préalable des sérums des enfants avec de la lactalbumine s'est accompagnée d'une inhibition de l'Elisa-vaccin.

Les auteurs suggèrent donc d'effectuer des TC à visée prédictive avec le vaccin Sabin, avant toute administration de ce

vaccin, chez les grands allergiques au lait, compte tenu d'une possible contamination du vaccin par des protéines du lait. On regrette toutefois que les auteurs n'aient pas effectué de bilan chez des enfants allergiques au lait et ayant toléré la vaccination, ce qui aurait permis de déterminer la spécificité des TC et du dosage des IgE sériques spécifiques du vaccin.

Il y a une dizaine d'années, près de 1 % des enfants ayant reçu des injections d'un nouveau vaccin adsorbé sur hydroxyde d'aluminium avaient développé des nodules persistants, dont les trois quarts avaient des patch-tests positifs à l'hydroxyde d'aluminium. Dans le but d'étudier l'« histoire naturelle » de ces sensibilisations, Gente-Lidholm et al. [71] ont effectué de nouveaux patch-tests à l'hydroxyde d'aluminium, 5 à 9 ans après le bilan initial, chez 241 enfants chez lesquels ces patch-tests étaient initialement positifs.

Les patch-tests se sont négativés chez 77 % des enfants, les facteurs prédictifs de négativation étant l'absence de prurit sur le site des nodules ($p = 0,027$), l'âge lors du second bilan (13,5 ans versus 11,9 ans chez les enfants chez lesquels les patch-tests restaient positifs ; $p = 0,0002$), et le délai entre la réaction et le second bilan (11,9 ans versus 11,4 ans ; $p < 0,0001$).

Ces résultats suggèrent fortement que, contrairement au postulat classique selon lequel les sensibilisations aux allergènes de contact, hydroxyde d'aluminium en particulier, sont pérennes, l'allergie à l'hydroxyde d'aluminium est susceptible de « guérir » chez une importante proportion des enfants. On regrette que les auteurs n'aient pas pu déterminer l'influence possible d'éventuelles expositions à l'hydroxyde d'aluminium (autres vaccins, antiperspirants, crèmes solaires, etc.) sur la persistance ou la disparition de l'allergie de contact à l'hydroxyde d'aluminium.

5. Hyménoptères

Peu d'études ont porté sur les aspects cliniques et les facteurs potentiels de risque de réaction systémique grave aux piqûres d'hyménoptères chez l'enfant, probablement parce que ces réactions sont peu fréquentes dans la population pédiatrique. Yavuz et al. [72] ont analysé les caractéristiques cliniques et démographiques de 76 enfants turcs qui avaient présenté des réactions systémiques plus ou moins graves après des piqûres de guêpes (76 %) ou d'abeilles (24 %), et chez lesquels le diagnostic avait été confirmé sur la positivité des TC et/ou des dosages des IgE sériques spécifiques. L'âge moyen des enfants au moment de la réaction était de $8,3 \pm 3,4$ ans, et 66 % d'entre eux avaient déjà été piqués une ou plusieurs fois sans présenter de réaction systémique. Les trois principaux sites de piqûre ont été les membres supérieurs (43,4 %), la tête et le cou (32,9 %), et les membres inférieurs (22,4 %). Les manifestations cutanées ont été pratiquement constantes, suivies par des manifestations respiratoires (74,7 %), digestives (41,3 %) et cardiovasculaires (40 %). Soixante pour cent des réactions ont été considérées comme graves (grades III et IV de la classification de Mueller), les principaux facteurs de risque de gravité étant une éosinophilie sanguine supérieure ou égale à 5 % (OR = 12,6 ; $p = 0,02$), le sexe féminin (OR = 6,4 ; $p = 0,01$), un terrain atopique personnel

(OR = 3,4 ; $p = 0,016$) et, dans une certaine mesure, l'espèce de l'insecte piqueur (abeille). Les relations (positives et significatives) entre la gravité des réactions et les concentrations sériques basales de tryptase ont été étudiées et publiées séparément dans un autre article, par les mêmes auteurs (cf. ci-après). Compte tenu des biais de sélection évidents (importante proportion des réactions systémiques graves et faible nombre d'enfants étudiés), les auteurs se proposent de poursuivre leur étude pour mieux identifier les facteurs de risque de gravité des réactions systémiques aux piqûres d'hyménoptères chez l'enfant.

Les mêmes auteurs [73] ont dosé les concentrations sériques basales de la tryptase observées chez 55 des enfants inclus dans l'étude analysée ci-dessus, et comparé les résultats observés chez ces enfants aux résultats observés chez 18 enfants rapportant des réactions locales importantes aux piqûres d'hyménoptères et chez 55 enfants témoins, non allergiques à ces venins. Les concentrations moyennes observées chez les enfants rapportant des réactions systémiques (4,2 $\mu\text{g/l}$, extrêmes : 3,6–4,9) ont été significativement plus élevées que celles observées chez les enfants rapportant des réactions locales importantes (3,1 $\mu\text{g/l}$, extrêmes : 2,5–4) et les enfants non allergiques (2,9 $\mu\text{g/l}$, extrêmes : 2,3–3,4) ($p < 0,001$). L'analyse statistique des résultats montre que des concentrations sériques basales de tryptase supérieures ou égales à 4,8 $\mu\text{g/l}$ représentent un important facteur de risque de réaction systémique grave (OR = 5,7 ; $p = 0,01$).

Ces résultats, identiques à ceux rapportés chez des patients de tous âges, adultes essentiellement, incitent donc à faire effectuer des dosages de la tryptase sérique, à l'état basal, chez les enfants rapportant des réactions systémiques aux piqûres d'hyménoptères, et à tenir compte des résultats de ces dosages dans la décision thérapeutique.

La DS est le traitement de choix des réactions (potentiellement) graves aux piqûres d'hyménoptères, les protocoles les plus souvent utilisés étant les protocoles hyper-accélérés et accélérés. Peu d'études ont permis de comparer la tolérance et l'efficacité de ces deux types de protocoles, notamment chez l'enfant, ne serait-ce que parce que la majorité des DS hyper-accélérées est effectuée sous couverture antihistaminique.

Quatre-vingt-dix enfants et adolescents allemands, rapportant des réactions systémiques plus ou moins graves, essentiellement des grades III et IV de la classification de Mueller, aux piqûres d'hyménoptères ont été désensibilisés au venin de guêpe ($n = 52$) ou d'abeille ($n = 38$) selon une méthode hyper-accélérée où la dose d'entretien (100 μg en une injection) a été atteinte le matin du second jour [74]. Des injections d'entretien ont été effectuées 1 et 3 semaines plus tard, puis toutes les 4–6 semaines. Tous les enfants, dont aucun n'avait été prémédiqué, ont développé des réactions locales plus ou moins importantes, notamment en fin de la première journée de la DS. Seules deux réactions systémiques, bénignes à modérément graves, ont été observées chez deux enfants lors de l'injection de 100 μg de venin, le matin du 2^e jour. Les injections d'entretien ont été parfaitement tolérées par tous les enfants.

Ces résultats, sur un nombre important d'enfants, suggèrent donc qu'il est possible, sans altérer la tolérance de la DS, d'effectuer une DS aux venins d'hyménoptères selon des protocoles hyper-accélérés chez l'enfant.

Il est bien établi que la DS aux venins d'hyménoptères est particulièrement efficace et que cette efficacité dure au moins 8–10 ans après l'arrêt de la DS. Toutefois, ces notions ont été acquises sur des patients de tous âges, adultes essentiellement, et n'ont pas été étudiées sélectivement chez l'enfant.

Stritzke et Eng [75] ont suivi, en moyenne pendant 7,7 ans (extrêmes : 0,4–15,9 ans) après le début d'une DS aux venins de guêpe vespula ($n = 29$, 35 %), d'abeille ($n = 49$, 59 %) ou de guêpe et d'abeille ($n = 5$, 6 %), 83 enfants et adolescents qui avaient présenté des réactions anaphylactiques lors de piqûres par ces hyménoptères. Quarante-cinq enfants (56 %) avaient été repiqués à 108 reprises, pendant et après l'arrêt de la DS, ce qui correspond à un taux de repiquure de 0,23/enfant par an. Ce taux de repiquure a été particulièrement élevé chez les enfants de moins de 6 ans (0,41 versus 0,21 chez les enfants de 6–12 ans et 0,15 chez les adolescents ; $p = 0,01$), alors que la prévalence des réactions systémiques aux repiquures a été inversement corrélée à l'âge (3,4 % chez les enfants de moins de 6 ans, 4,3 % chez les enfants de 6–12 ans et 15,6 % chez les adolescents ; $p < 0,05$). Enfin, la prévalence des réactions systémiques a été plus élevée chez les enfants allergiques au venin d'abeille que chez les allergiques au venin de guêpe (15,6 % versus 5,9 %), même si la différence n'est pas statistiquement significative.

Ces résultats, qui montrent que les enfants allergiques aux venins d'hyménoptères, les plus jeunes notamment, sont fréquemment repiqués, montrent aussi que la DS aux venins d'hyménoptères est durablement efficace puisque 84,4 % des enfants désensibilisés par le venin d'abeille et 94,1 % des enfants désensibilisés par le venin de guêpe ont été parfaitement protégés pendant, en moyenne, les 7–8 ans suivant le début de la DS.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Kim HY, Shin YH, Yum HY, Jee HM, Jang SJ, Yoon JW, et al. Patterns of sensitization to common food and inhalant allergens and allergic symptoms in preschool children. *J Pediatr Child Health* 2013;49:272–7.
- [2] Danell CS, Bergström A, Wahlgren CF, Hallner E, Böhme M, Kull I. Parents and schoolchildren reported symptoms and treatment of allergic disease differently. *J Clin Epidemiol* 2013;66:783–9.
- [3] Karagol HIE, Yilmaz O, Bakirtas A, Topal E, Demirsoy MS, Turktaş I. Angioedema without urticaria in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:685–90.
- [4] Aydogan M, Eifan AO, Keles S, Akkoc T, Nursoy MA, Bahceciler NN, et al. Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis monosensitized to house dust mites: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Respir Med* 2013;107:1321–9.
- [5] Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Yohalakshmi C, Murugappan R, Segal JB, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis. *Pediatrics* 2013;131:1155–66.

- [6] Holt PG, Sly PD, Sampson HA, Robinson P, Loh R, Lowenstein H, et al. Prophylactic use of sublingual allergen immunotherapy in high-risk children: a pilot study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:991-4.
- [7] Vezir E, Erkoçoğlu M, Kaya A, Toyran M, Özkan C, Akan A, et al. Characteristics of anaphylaxis in children referred to a tertiary care center. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:239-46.
- [8] Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, Karagöl IHE, Arga M, Demirsoy MS, et al. Epidemiological and clinical features of anaphylaxis: single center experience with 109 children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2013;26:88-92.
- [9] Ben-Shoshan M, La Vieille S, Eisman H, Alizadehfah R, Mill C, Perkins E, et al. Anaphylaxis treated in a Canadian pediatric hospital: incidence, clinical characteristics, triggers and management. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:739-41.
- [10] Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, Ertoz IH, Arga M, Demirsoy MS, et al. A real-life study on acquired skills from using an adrenaline autoinjector. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:301-6.
- [11] Brown T, Tuthill D, Alfaham M, Spear E. A randomized maternal evaluation of epinephrine auto-injection devices. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:173-7.
- [12] Grimshaw KEC, Maskell J, Oliver EM, Morris RCG, Foote KD, Clare Mills EN, et al. Introduction of complementary foods and the relationship to food allergy. *Pediatrics* 2013;132:e1529-38.
- [13] Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Baner M, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA study. *Allergy* 2013;68:220-8.
- [14] Allen KJ, Koplin JJ, Ponsoby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P, et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1109-16.
- [15] De Muth K, Stecenko A, Sillivan K, Fitzpatrick A. Relationship between treatment with antacid medication and the prevalence of food allergy in children. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:227-32.
- [16] Trikka A, Baillargeon JG, Kuo YF, Tan A, Pierson K, Sharma G, et al. Development of food allergies in patients with gastroesophageal reflux disease treated with gastric acid suppressive medications. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:582-8.
- [17] Kaya E, Erkoçoğlu M, Civelek E, Çakir B, Kocabas CN. Prevalence of confirmed IgE-mediated food allergy among adolescents in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:466-552.
- [18] Le TM, Zijlstra WT, van Opstal EY, Knol MJ, L'Hoir MP, Knulst AC, et al. Food avoidance in children with adverse food reactions: influence of anxiety and clinical parameters. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:650-5.
- [19] Knibb RC, Sempier H. Impact of suspected food allergy on emotional distress and family life of parents prior to allergy diagnosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:798-803.
- [20] Alvares M, Kao L, Mittal V, Wu A, Clark A, Bird JA. Misdiagnosed food allergy resulting in severe malnutrition in an infant. *Pediatrics* 2013; 132:e229-32.
- [21] De Bruyne R, Dullaers M, Van Biervliet S, Van de Velde S, Raess A, Gevaert P, et al. Post-transplant food allergy in children is associated with liver and not with renal transplantation: a monocentric comparative study. *Eur J Pediatr* 2013;172:1069-75.
- [22] Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, Gold MS, Quinn P, West CE, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:387-92.
- [23] Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Ponsoby AL, Lowe AJ, et al. Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg and sesame allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:874-80.
- [24] Dang TD, Tang MLK, Koplin JJ, Licciardi PV, Eckert JK, Tan T, et al. Characterization of plasma cytokines in an infant population cohort of challenge-proven food allergy. *Allergy* 2013;68:1233-40.
- [25] Lee J, Garrett J, Brown-Whitehorn T, Spergel J. Biphasic reactions in children undergoing oral food challenges. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34:220-6.
- [26] Chad L, Ben-Shoshan M, Asai Y, Cherkaoui S, Alizadehfah A, St-Pierre Y, et al. A majority of parents of children with peanut allergy fear using the epinephrine auto-injector. *Allergy* 2013;68:1605-9.
- [27] Kelleher MM, DunnGalvin A, Sheikh A, Cullinane C, Fitzsimons J, Hourihane J'OB. Twenty-four hour helpline access to expert management advice for food allergy-triggered anaphylaxis in infants, children and young people: a pragmatic, randomized, controlled trial. *Allergy* 2013;68:1598-604.
- [28] Knibb RC, Hourihane J'OB. The psychosocial impact of an activity holiday for young children with severe food allergy: a longitudinal study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:368-75.
- [29] Kostadinova AI, Willemsen LEM, Knippels LMJ, Garssen J. Immunotherapy: risk/benefit in food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;64: 633-645.
- [30] Dupont C. How to reintroduce cow's milk? *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:627-32.
- [31] Aboudiab T, Zahreddine K, Al Hawari S, Leke L, Kalach N. Is it still necessary to stop any cow's milk intake to milk-allergic infants with non-anaphylactic events? A case report. *J Allergy Ther* 2013;4:5 [2 pages].
- [32] 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;131:180-6.
- [33] Salmivesi S, Korppi M, Mäkelä M, Paasilta M. Milk oral immunotherapy is effective in school-aged children. *Acta Paediatr* 2013;102:172-6.
- [34] Garcia-Ara C, Pedrosa M, Belver MT, Martín-Muñoz MF, Quirce S, Boyan-Martinez T. Efficacy and safety of oral desensitization in children with cow's milk allergy according to their serum specific IgE levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:290-4.
- [35] Narisety S, Skripak J, Wood RA. Long-term follow-up of oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:737-9.
- [36] Pajno GB, Caminiti L, Salzano G, Crisafulli G, Aversa T, Messina MF, et al. Comparison between two maintenance regimens after successful cow's milk oral desensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:376-81.
- [37] Nocerino R, Granata V, Di Constanzo M, Pezzella V, Leone L, Passariello A, et al. Atopy patch-tests are useful to predict oral tolerance in children with gastrointestinal symptoms related to non IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2013;68:246-8.
- [38] Turner PJ, Mehr S, Joshi P, Tan J, Wong M, Kakakios A, et al. Safety of food challenges to extensively heated egg in egg-allergic children: a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:450-5.
- [39] Tan JWL, Campbell DE, Turner PJ, Kakakios A, Wong M, Mehr S, et al. Baked egg food challenges: clinical utility of skin test to baked egg and ovomucoid in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2013;44: 1189-1195.
- [40] Escudero C, Sanchez-García S, Rodriguez del Rio P, Pastor-Vargas C, García-Fernández C, Pérez-Rangel A, et al. Dehydrated egg white: an allergen source for improving efficacy and safety in the diagnosis and treatment for egg allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:263-9.
- [41] Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Pérez A, Zapatero L, D'Oleo A, Alonso-Lebrero E. Specific oral tolerance induction in paediatric patients with persistent egg allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:143-50.
- [42] Meglio P, Giampetro PG, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Galli E. Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:75-83.
- [43] Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, Panetta V, Verga MC, Miceli Sopo S. Specific oral tolerance induction with raw henn's egg in children with very severe egg allergy: a randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:66-74.
- [44] Vila L, Moreno A, Gamboa PM, Martinez-Aranguren R, Sanz ML. Decrease in antigen-specific CD63 basophil expression is associated with the development of tolerance to egg by SOTI children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:463-8.
- [45] Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Plaut M, Bahnson HT, Mitchell H, et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:135-43.
- [46] Tredelenburg V, Ahrens B, Wehrmann AK, Kalb B, Niggemann B, Beyer K. Peanut allergen in house dust of eating area and bed: a risk factor for sensitization? *Allergy* 2013;68:1460-2.

- [47] Brough HA, Makinson K, Penagos M, Maleki SJ, Cheng H, Douiri A, et al. Distribution of peanut protein in the home environment. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:623–9.
- [48] Brough HA, Santos AF, Makinson K, Penagos M, Stephens AC, Douiri A, et al. Peanut protein in household dust is related to household peanut consumption and is biologically active. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:630–8.
- [49] Eller E, Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy* 2013;68:190–4.
- [50] Van Erp F, Knulst AC, Kentie PA, Pasmans SGM, van der Ent C, Meijer Y. Can we predict severe reactions during peanut challenges in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:596–602.
- [51] Vickery BP, Lin J, Kulis M, Fu Z, Steele PH, Jones SM, et al. Peanut oral immunotherapy modifies IgE and IgG4 responses to major peanut allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:128–34.
- [52] Fleischer DM, Burks AW, Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA, Jones SM, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:119–27.
- [53] Kim EH, Varshney P, Steele P, Kamilaris J, Hiegel AM, Carlisle SK, et al. Sublingual versus oral immunotherapy for peanut-allergic children: a retrospective comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:476–478.
- [54] Cianferoni A, Khullar K, Saltzman R, Fiedler J, Garrett JP, Naimi DR, et al. Oral food challenge to wheat: a near-fatal anaphylaxis and review of 93 food challenges in children. *World Allergy Organ J* 2013;6:14 [10 pages].
- [55] Turner PJ, Wong M, Varese N, Rolland JM, O'Hehir RE, Campbell DE. Tolerance to wheat in whole-grain cereal biscuit in wheat-allergic children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:920–5.
- [56] Ebisawa M, Brostedt P, Sjölander S, Sato S, Borres MP, Ito K. Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:976–8.
- [57] Gungor HE, Tahan F. Anaphylaxis provoked by bovine gelatin caused by ingestion of jelly candy and using hair gel. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2013;26:52–4.
- [58] Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TAE, Oliveira WM, Workman L, James HR, et al. Galactose- α -1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema and urticaria in children. *Pediatrics* 2013;131:e1545–e1552.
- [59] Shirao K, Inoue M, Tokuda R, Nagao M, Yamaguchi M. A case of erythrol-induced anaphylaxis. *Allergol Int* 2013;62:269–71.
- [60] Ercocoglu M, Kaya A, Civelek E, Özcan C, Çakir B, Akan A, et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:160–7.
- [61] Kavados FD, Kasprzak A, Athinson AR. Antibiotic skin testing accompanied by provocative challenges in children is a useful tool. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:22 [6 pages].
- [62] Ponvert C, Rufin P, de Blic J. An unusual case of non-pigmenting fixed drug eruptions in a child. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:715–6.
- [63] Chovell-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mor I, Rudich A, Paret G, et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics* 2013;131:e1424–7.
- [64] Berroa A, Callero A, Fuentes-Aparicio V, Infante S, Alonzo-Lebrero E, Zapatero L. Rechallenge in pediatric patients diagnosed with delayed hypersensitivity to penicillins. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;25:369–410.
- [65] Cernadas J. Desensitization to antibiotics in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:3–9.
- [66] Yilmaz O, Ertoz Karagol IH, Bakirtas A, Topal E, Celik GE, Demirsoy MS, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy* 2013;68:1555–61.
- [67] Zambonino MA, Torres MJ, Muñoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, et al. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:151–9.
- [68] Yilmaz O, Karagol IHE, Topal E, Demirsoy MS, Turktas I, Bakirtas A. Tolmetin: an option for multiple NSAID hypersensitivity in a preschooler. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2013;26:164–5.
- [69] Caimmi S, Caimmi D, Mencherini S, De Amici M, Marsegli GL. False latex allergy and allergy work-up in a child undergoing general anesthesia. *Pediatr Therapeut* 2013;3. <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0665.1000180> [3 pages].
- [70] Parisi CAS, Smaldini PL, Gervasoni ME, Maspero JF, Docena GH. Hypersensitivity to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2013;43:249–54.
- [71] Gente-Lidholm A, Bergfors E, Inerot A, Blomgren U, Gillstedt M, Trollfors B. Unexpected loss of contact allergy to aluminium induced by vaccine. *Contact Dermatitis* 2013;68:286–92.
- [72] Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Sackesen BE, Tuncer A. Clinical features of children with venom allergy and risk factors for severe systemic reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:313–21.
- [73] Yavuz ST, Sackesen C, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Yilmaz EA, Sekerel BE, et al. Importance of serum basal tryptase levels in children with insect venom allergy. *Allergy* 2013;68:386–91.
- [74] Stei JO, Lindemann H, Zimmer KP. Safety of modified ultrarush venom immunotherapy in children. *J Allergy Ther* 2013;4:134 [3 pages].
- [75] Stritzke AI, Eng PA. Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to hymenoptera venom. *Clin Exp Allergy* 2013;43:950–5.