



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx–xxx

Quoi de neuf

Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2012 ? Anaphylaxie, allergie alimentaire, médicamenteuse et aux venins et salives d'insectes (Une revue de la littérature internationale 2012)

*What's new in pediatric allergology in 2012? Anaphylaxis, food, drug and insect allergy
(A review of the 2012 international literature)*

C. Ponvert

*Service de pneumologie et allergologie, département de pédiatrie, université Paris Descartes, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149,
rue de Sèvres, 75015 Paris, France*

Reçu le 3 février 2013 ; accepté le 15 février 2013

Résumé

Des études ayant porté sur de très nombreux enfants confirment que : les aliments sont les principaux pourvoyeurs d'anaphylaxie ; l'anaphylaxie pédiatrique est globalement sous-reconnue et sous-traitée, alors même que la précocité du traitement améliore le pronostic évolutif, même si les décès sont exceptionnels ; la prévalence générale de l'allergie alimentaire continue d'augmenter, notamment chez les (très) jeunes enfants ; même si le risque d'allergie alimentaire et la gravité des réactions augmentent globalement avec le niveau de sensibilisation détectée par les prick-tests et les dosages des IgE spécifiques, le test de provocation par voie orale reste souvent l'examen diagnostique déterminant ; les dosages des IgE spécifiques des allergènes moléculaires présentent un intérêt diagnostique certain et pourraient diminuer les indications des tests de provocation ; la tolérance des aliments cuits (lait et œuf notamment) est un bon facteur prédictif d'évolution vers la tolérance aux aliments crus ; les protocoles d'induction de tolérance par voie orale, en particulier au lait et l'œuf, sont globalement efficaces et plutôt bien tolérés ; seule une faible proportion des enfants, y compris des enfants atteints de mucoviscidose, rapportant des réactions présumées allergiques aux médicaments anti-infectieux est réellement allergique à ces médicaments ; et la vaccination antigrippale est usuellement bien tolérée par les très grands allergiques à l'œuf. Enfin, les allergies persistantes au lait de vache, rapportées chez les nourrissons exclusivement allaités au sein, pourraient résulter d'une importante réactivité croisée entre les protéines du lait maternel et les protéines du lait de vache.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Allergie médicamenteuse ; Anaphylaxie ; Enfant ; Venins d'insectes

Abstract

Studies performed in very large numbers of children confirm that: foods are the main causes of anaphylaxis in children; pediatric anaphylaxis is under-recognized and under-treated, although early treatment improves resolution of symptoms, even if deaths are exceedingly rare; the prevalence of food allergy is always increasing, especially in (very) young children; even if food allergy risk and severity of food-induced allergic reactions increase with the level of sensitization detected by means of skin tests and specific IgE determinations, oral challenges remain often decisive in children with suspected food allergy; molecular allergen-specific IgE determinations often help to the diagnosis of food allergy and may reduce the indications of challenge tests; tolerance of boiled/heated foods, egg and milk especially, is a good predictive factor of subsequent development of tolerance to raw foods; oral tolerance induction with foods, especially milk and egg, are efficacious and rather well-tolerated; only a few children with suspected hypersensitivity to anti-infectious drugs, including children with cystic fibrosis, are truly hypersensitive to these drugs; and influenza vaccines are usually tolerated in children with egg allergy, including children reporting anaphylactic reactions to egg. Finally, persistent egg allergy in exclusively breastfed children may be induced and exacerbated by important cross-reactivity between allergenic proteins in human and cow's milk.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Anaphylaxis; Child; Drug allergy; Food allergy; Insect allergy

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

1877-0320/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2013.02.179>

Pour citer cet article : Ponvert C. Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2012 ? Anaphylaxie, allergie alimentaire, médicamenteuse et aux venins et salives d'insectes (Une revue de la littérature internationale 2012). Rev Fr Allergol (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2013.02.179>

1. Anaphylaxie

Si toutes les études concluent à une augmentation régulière de la fréquence de l'anaphylaxie chez les enfants d'âge scolaire, l'incidence réelle de l'anaphylaxie pédiatrique est mal connue et varie selon les critères diagnostiques adoptés. Dans l'étude rétrospective de Silva et al. [1], 73 enfants ont consulté ou ont été hospitalisés, en neuf ans, dans un grand hôpital pédiatrique portugais pour anaphylaxie plus ou moins grave. Les deux tiers de ces enfants avaient des antécédents atopiques personnels connus. Les principales causes identifiées ont été les aliments (78 %), aux premiers rangs desquels le lait (47,4 %) et les poissons, crustacés et mollusques marins (23 %), les médicaments (11 %) et les piqûres d'hyménoptères (2,7 %). Les symptômes les plus fréquents ont été cutanés et respiratoires (70 %), et seules 10 % des réactions ont été considérées comme sévères à très sévères. Enfin, seuls 25 % des enfants ont reçu une ou plusieurs injections d'adrénaline. Huang et al. [2] ont analysé la base de données informatisées d'un grand centre hospitalier pédiatrique new-yorkais, recensé et analysé tous les diagnostics d'anaphylaxie effectués aux urgences, dans ce centre, entre janvier 2004 et décembre 2008. Pendant cette période, 213 réactions anaphylactiques affectant 192 enfants ont été identifiées, représentant 0,13 % des consultations aux urgences. L'incidence est restée stable pendant les cinq années de l'étude. Les principaux symptômes ont été une réaction cutanée (62 %), urticaire notamment, une gêne bronchique importante (49 %), un œdème laryngé (42 %), un asthme (22 %) et un œdème facial (22 %). Les principales causes identifiées ont été les aliments (71 %) et les médicaments (9 %), les allergies alimentaires étant volontiers à l'origine de plusieurs passages aux urgences ($p = 0,03$). Près de 80 % des réactions ont bénéficié d'une ou plusieurs injections d'adrénaline, effectuées avant l'arrivée aux urgences dans le tiers des cas. Près de 15 % des enfants ont été hospitalisés. Il s'est essentiellement agi d'enfants ayant nécessité plusieurs injections d'adrénaline lors de leur passage aux urgences, alors que le risque d'hospitalisation a été faible chez les enfants qui avaient reçu de l'adrénaline avant leur arrivée aux urgences.

Dans le but de préciser les caractéristiques cliniques des anaphylaxies alimentaires chez l'enfant, Vetander et al. [3] ont colligé les admissions pour réaction allergique grave, présumée liée à une allergie alimentaire, pendant trois mois consécutifs, dans trois services d'urgences pédiatriques de la ville de Stockholm. Trois cent quatre-vingt-trois enfants ont satisfait aux critères d'inclusion, dont 371 rapportaient des réactions d'origine alimentaire évidente. L'incidence des anaphylaxies alimentaires pédiatriques a ainsi été estimée à 29 pour 100 000 enfants et adolescents. Globalement, les fruits à coque, arachide et noix de cajou notamment, ont été les aliments les plus fréquemment accusés, et la fréquence des réactions à ces aliments a été identique à la fréquence des réactions attribuées au lait et à l'œuf chez les enfants de moins de trois ans. Une recrudescence des admissions a été observée chez les enfants atteints d'allergie aux arbres à feuilles caduques pendant la saison pollinique. Enfin, un asthme a été associé à la réaction anaphylactique chez 18 % des enfants

considérés comme non asthmatiques et chez 38 % des enfants asthmatiques connus ($p < 0,01$). Ces résultats montrent donc que, au moins en Suède, les fruits à coque sont l'un des principaux pourvoyeurs d'anaphylaxie alimentaire chez l'enfant, y compris très jeune. Ils confirment aussi l'existence d'une fréquente relation entre asthme et anaphylaxie alimentaire, y compris chez les enfants non asthmatiques, et suggèrent qu'une allergie respiratoire associée à une allergie alimentaire représente un facteur de risque de déclenchement des réactions anaphylactiques d'origine alimentaire.

L'adrénaline représente, en principe, le traitement de première ligne de l'anaphylaxie, mais, même s'ils diffèrent d'une étude à une autre, les résultats des diverses études portant sur l'utilisation des stylos auto-injectables d'adrénaline concluent à une importante sous-utilisation de ces stylos. Noimark et al. [4] ont recruté 969 enfants et adolescents consultant pour des réactions allergiques de gravités diverses dans 14 services d'allergologie pédiatriques anglais, et envoyé un questionnaire à ces enfants pour déterminer le taux d'utilisation des stylos auto-injectables d'adrénaline au cours des réactions anaphylactiques et les motifs de leur utilisation ou non-utilisation. Le taux de réponse a été de 100 % : 466 enfants (48,1 %) rapportaient une ou plusieurs réactions allergiques pendant les 12 derniers mois, anaphylactiques dans 25 % des cas. Seuls 16 % des enfants rapportant une réaction anaphylactique ont bénéficié d'une ou plusieurs injections d'adrénaline, ces injections ayant été effectuées par l'enfant lui-même (4 %), ses parents ou son entourage (55 %) ou un professionnel de santé (38 %). Les raisons motivant l'absence d'injection d'adrénaline ont été, avant tout, une incertitude sur la nécessité d'effectuer l'injection (19 %) ou le sentiment que l'injection n'était pas nécessaire (54,4 %), alors même que des stylos auto-injectables étaient disponibles sur l'enfant ou dans son environnement immédiat dans près de 95 % des cas. Ces résultats sont à la fois inquiétants, puisqu'ils confirment un fréquent sous-usage des stylos auto-injectables d'adrénaline chez les enfants présentant des réactions anaphylactiques, et, en même temps, rassurants puisque la quasi-totalité des enfants disposait d'adrénaline auto-injectable et puisque, malgré sa sous-utilisation, aucun décès n'a été à déplorer, même lorsque les réactions anaphylactiques étaient graves. Les enfants et les adolescents sont donc particulièrement résistants !!! Dans une autre étude, ayant porté sur 23 adolescents suivis pour allergie alimentaire dans un service d'allergologie anglais, Macadam et al. [5], après avoir adressé un questionnaire aux adolescents puis les avoir interviewés, concluent que seul un adolescent sur deux déclare porter son stylo d'adrénaline sur lui en permanence, les autres le portant de façon intermittente, en fonction des circonstances. Chez ces derniers adolescents, la décision de porter leur stylo auto-injectable d'adrénaline était « calculée » en fonction des activités prévisibles (repas à l'extérieur), de l'éloignement par rapport au lieu de stockage et/ou d'un cabinet médical ou d'un service d'urgences, des connaissances de leurs compagnons sur leur allergie alimentaire, etc. Il apparaît donc que la compliance des adolescents au port des stylos auto-injectables d'adrénaline est influencée par des facteurs multiples et complexes, plus ou moins bien

raisonnés, et que, plutôt que de rechercher une compliance parfaite, il faudrait, en analysant ces facteurs et en intervenant psychologiquement, essayer d'augmenter la motivation des adolescents.

Si les adolescents sont, en quelque sorte, « responsables » de leur propre prise en charge, il n'en est pas de même des jeunes enfants dont la prise en charge dépend de leurs parents et de leur entourage. La majorité des décès par anaphylaxie (alimentaire notamment) se produisant en milieu scolaire, Ercan et al. [6] ont adressé un questionnaire à 237 enseignants turcs des écoles primaires dans le but de déterminer leurs connaissances concernant les mécanismes, les causes, les signes et le traitement d'urgence de l'anaphylaxie. Un peu plus de 50 % des enseignants ont indiqué qu'ils connaissaient leurs écoliers allergiques. Selon ces enseignants, les principales causes d'anaphylaxie étaient les pollens (54 %), les aliments (47 %), au premier rang desquels l'œuf et les fraises, les acariens (40 %) et les médicaments (30 %). Les principaux symptômes de l'anaphylaxie étaient connus par 25 à 54 % des enseignants. Seuls 25 % des enseignants connaissaient (à peu près) les premiers gestes à accomplir en cas d'anaphylaxie, 40 % indiquant prévenir l'infirmière scolaire et 20 % les services d'urgence. Seuls 10 % des enseignants savaient que l'adrénaline était le traitement d'urgence de choix. Enfin, des plans d'action d'urgence, disponibles dans leurs écoles, n'étaient rapportés que par 6 % des enseignants.

Les résultats de toutes ces études confirment donc que les principales causes d'anaphylaxie pédiatrique sont les allergies alimentaires et que les aliments en cause varient d'un pays à l'autre selon les coutumes alimentaires, même si l'œuf, le lait, l'arachide et les fruits à coque restent le « tiercé gagnant ». Ils confirment aussi que, même si les décès sont exceptionnels, l'injection précoce d'adrénaline améliore significativement le pronostic et que, sauf aux États-Unis où l'adrénaline est peut-être sur-utilisée, il existe dans la majorité des pays du monde une sous-utilisation de l'adrénaline. Cette sous-utilisation résulte d'une méconnaissance profonde des mécanismes, des causes et de la prise en charge de l'anaphylaxie par les adultes responsables des enfants et de facteurs psychologiques complexes et intriqués chez les adolescents. De ce fait, il est clair qu'il faut développer l'éducation thérapeutique des enfants, des adolescents, des parents et des autres adultes ayant en charge les enfants à risque anaphylactique élevé.

2. Aliments

2.1. Introduction (épidémiologie générale, physiopathologie, grandes notions diagnostiques et thérapeutiques)

Si, pendant les cinq à dix dernières années, de nombreuses études ont porté sur les modifications de la prévalence de l'allergie pédiatrique à l'arachide, peu d'études ont porté sur les modifications de la prévalence et de la gravité des autres allergies alimentaires de l'enfant. Amin et al. [7] ont analysé la base de données informatisée d'un grand centre pédiatrique américain et comparé les résultats, observés en 2003 et 2008,

concernant les diagnostics d'allergie alimentaire (lait, œuf, arachide et fruits à coque, blé, soja, sésame, poisson, coquillages et crustacés marins) portés sur une histoire clinique évocatrice et/ou sur la positivité des prick-tests aux aliments et/ou des dosages des IgE sériques spécifiques. Un diagnostic d'allergie alimentaire a été porté chez 8 % des enfants qui avaient consulté en 2008, contre seulement 3 % des enfants qui avaient consulté en 2003. Les réactions rapportées en 2008 ont été globalement plus graves que les réactions rapportées en 2003 ($p < 0,05$), les réactions les plus graves étant rapportées pour l'arachide, les coquillages et crustacés marins. Enfin, les concentrations moyennes des IgE sériques spécifiques ont été plus faibles chez les enfants chez lesquels un diagnostic d'allergie alimentaire a été porté en 2008 que chez les enfants chez lesquels le diagnostic avait été porté en 2003 (40 vs 52 KU/L, $p = 0,002$), probablement parce que l'âge moyen du diagnostic a été plus jeune en 2008 qu'en 2003 (1,36 vs 2,64 ans pour l'œuf, et 2,86 vs 5,10 ans pour le poisson, $p < 0,05$). Bien que les tests de provocation orale (TPO) n'aient pas été effectués et que, de ce fait, il existe probablement un surdiagnostic, ces résultats suggèrent fortement que, entre 2003 et 2008, la prévalence et la gravité des allergies alimentaires IgE-médiées ont augmenté chez les enfants américains. Ils suggèrent aussi que ces allergies débutent à un âge de plus en plus précoce.

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que, pour un enfant, le risque atopique/allergique diminuait avec le rang de naissance. Pour déterminer si ce phénomène affectait aussi le risque d'allergie alimentaire, Kusunoki et al. [8] ont distribué un questionnaire détaillé et validé aux parents de 14 669 écoliers japonais âgés de sept à 15 ans. Le taux de réponse a été de 78,1 % et l'analyse des réponses a montré que le rang de naissance n'affectait pas la prévalence de la dermatite atopique (DA) et de l'asthme. En revanche, les prévalences de la rhinite allergique, de la conjonctivite allergique et de l'allergie alimentaire ont significativement diminué avec le rang de naissance des enfants. La prévalence de l'allergie alimentaire a ainsi été de 4 % chez les premiers nés, de 3,4 % chez les cadets et de 2,6 % chez les benjamins. Bien que les résultats de cette étude soient basés exclusivement sur les réponses des parents à un questionnaire, et donc sur des présomptions d'allergie, ils tendent à montrer que, chez l'enfant, le risque d'allergie alimentaire tend à diminuer avec le rang de naissance, comme cela a été montré pour le risque atopique/allergique général. Les mécanismes susceptibles d'expliquer ce phénomène (théorie hygiéniste, retentissement sur le système immunitaire fœtal des modifications du statut immunitaire maternel induites par les grossesses successives) sont discutés par les auteurs.

D'autres études ont montré que l'allergie alimentaire était plus fréquente chez les enfants nés au printemps ou pendant l'été que chez les autres enfants, et ont suggéré que cette augmentation de fréquence pourrait résulter d'un déficit relatif en vitamine D et/ou d'une altération de la barrière cutanée suite à un déficit d'ensoleillement. Dans le but de déterminer les rôles respectifs possibles de ces deux facteurs, Keet et al. [9] ont analysé les caractéristiques démographiques, incluant la date de

naissance, l'âge, le sexe, l'origine ethnique et le niveau socioéconomique de 1514 enfants chez lesquels un diagnostic d'allergie alimentaire avait été prouvé, et de 5868 enfants issus de l'étude National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)-phase III, dont 7 % étaient considérés comme allergiques à un ou plusieurs aliments. Quel qu'ait été le groupe d'enfants, la naissance pendant l'automne a représenté un facteur de risque significatif d'allergie alimentaire (OR = 1,91 dans l'étude NHANES et 1,31 chez les enfants suivis pour allergie alimentaire), en particulier chez les enfants caucasiens à peau claire ($p = 0,4$ par rapport aux enfants non caucasiens) et chez les enfants atteints de DA ($p = 0,002$ par rapport aux enfants sans eczéma). Dans la mesure où l'augmentation du risque d'allergie alimentaire chez les enfants nés en automne est influencée par la couleur et l'intégrité de la peau, les auteurs suggèrent que cette augmentation résulte essentiellement d'un déficit relatif en vitamine D.

La couleur de la peau n'explique toutefois pas tout. En effet, aux États-Unis, où la prévalence de l'allergie alimentaire pédiatrique est voisine de 8 %, toutes les études épidémiologiques montrent clairement que cette prévalence est significativement plus élevée chez les enfants noirs et d'origine hispanique. Taylor-Black et al. [10] ont étudié de façon rétrospective les dossiers des enfants qui avaient consulté dans un grand hôpital new-yorkais, entre 2008 et 2010. Sur les 9184 enfants ayant consulté pendant cette période, 3,4 % ont été considérés comme atteints d'allergie alimentaire, les aliments les plus fréquemment en cause étant l'arachide (1,6 %), le poisson, les crustacés et mollusques marins (1,1 %) et les fruits à coque (0,8 %). Plus de 50 % des enfants atteints d'allergie alimentaire étaient également atteints d'autres maladies allergiques (DA, rhinite/rhinoconjonctivite, asthme), et l'allergie alimentaire a été significativement plus fréquente chez les enfants de race noire que chez les enfants des autres races (4,7 vs 2,7 %, $p < 0,0001$).

Les résultats de diverses études ont clairement montré l'existence de relations entre asthme et allergie alimentaire avec, notamment, une gravité accrue de l'asthme chez les enfants atteints d'allergie alimentaire et un risque accru de réaction grave aux aliments chez les enfants allergiques aux aliments également atteints d'asthme. Dans la mesure où les polynucléaires éosinophiles sont l'un des types cellulaires fortement impliqués dans l'inflammation allergique, Kulkarni et al. [11] ont cherché à déterminer si l'inflammation éosinophilique bronchique était plus importante chez les enfants asthmatiques atteints d'allergie alimentaire que chez les enfants asthmatiques non allergiques aux aliments. Des numérations des cellules de l'expectoration induite et des dosages du monoxyde d'azote dans l'air expiré (FeNO) ont donc été effectués chez 22 enfants asthmatiques et atteints d'allergie alimentaire, et les résultats obtenus chez ces enfants ont été comparés aux résultats obtenus chez 53 enfants asthmatiques sans allergie alimentaire. Bien qu'il ait existé une importante variabilité interindividuelle au sein de chaque groupe, les concentrations de FeNO ont été significativement plus élevées chez les enfants asthmatiques et allergiques aux aliments que chez les autres enfants ($m = 22,4$ ppb, extrêmes = 6,1–86,9, vs 10,3 ppb, 27–38,7, $p = 0,01$). Il en a été de même en ce qui

concerne les pourcentages des éosinophiles dans l'expectoration (15,5 %, extrêmes = 5–53 %, vs 2 %, 0–20 %, $p < 0,0001$). Ces résultats suggèrent donc que, chez les enfants asthmatiques, une allergie alimentaire associée contribue à majorer l'inflammation bronchique, ce qui pourrait expliquer la plus grande gravité de l'asthme chez les enfants à la fois asthmatiques et allergiques aux aliments.

Il a bien été montré, en expérimentation animale, que le métabolisme hépatique des aliments jouait un rôle important dans l'induction de la tolérance à ces aliments, mais le rôle du foie dans l'induction de la tolérance alimentaire dans l'espèce humaine est mal connu. Toutefois, diverses études ont montré une prévalence anormalement élevée de l'allergie alimentaire chez les jeunes enfants ayant bénéficié d'une transplantation hépatique. Ces allergies alimentaires ont parfois été attribuées au transfert passif d'une allergie alimentaire du donneur, mais, le plus souvent, ont été attribuées aux effets immunosuppresseurs Th1-prédominants des médicaments antirejet (corticoïdes, ciclosporine). Toutefois, elles pourraient aussi être la conséquence des anomalies hépatiques initiales ayant motivé la transplantation. Brown et al. [12] ont effectué des dosages des IgE spécifiques du lait de vache, de l'œuf et de l'arachide dans le sérum de 50 enfants de moins de trois ans, tous atteints de maladies hépatiques (atrésie des voies biliaires, maladies métaboliques, etc.), avant et un an après la transplantation hépatique. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez 70 jeunes enfants greffés du rein. Une sensibilisation à au moins un des aliments étudiés a été détectée chez 35 des 50 (70 %) enfants atteints de maladies hépatiques avant la transplantation, et chez 18 (36 %) d'entre eux après la transplantation. Dans 20 % des cas détectés avant la transplantation, les concentrations des IgE sériques spécifiques étaient particulièrement élevées, suggérant donc une allergie alimentaire, le risque de sensibilisation et l'intensité de la sensibilisation étant positivement et significativement corrélés à la gravité de l'atteinte hépatique ($p = 0,004$). Enfin, les fréquences des sensibilisations et des allergies alimentaires ont été significativement plus élevées chez les enfants transplantés du foie que chez les enfants ayant reçu une greffe de rein ($p = 0,01$ et $< 0,001$ respectivement). Ces résultats suggèrent donc fortement que les risques de sensibilisation et d'allergie alimentaires sont particulièrement élevés, avant même toute transplantation, chez les enfants atteints de maladies hépatiques graves, et tendent à confirmer la notion selon laquelle le métabolisme hépatique des aliments joue un rôle important dans l'induction de la tolérance alimentaire, non seulement chez l'animal d'expérience, mais aussi dans l'espèce humaine.

Les réactions anaphylactiques de l'enfant aux aliments sont souvent sous-diagnostiquées, sous-évaluées et sous-traitées. Cette notion est confirmée par les résultats de l'étude de Jacobs et al. [13], qui ont adressé un questionnaire détaillé aux parents d'enfants atteints d'allergie alimentaire dans le but d'évaluer la gravité des réactions ayant amené ces enfants à consulter en urgence et la prise en charge des enfants. Sur 1700 réactions recensées en 20 ans (1990–2010), 1361 ont été considérées comme allergiques aux aliments, dont 1044 (76,7 %) correspondant aux critères de l'anaphylaxie. Seul le tiers des

réactions anaphylactiques a bénéficié d'une ou de plusieurs injection(s) d'adrénaline, effectuée(s) dans les services d'urgences pédiatriques (56 % des cas), par les parents (20 %), par du personnel paramédical (9 %), par le médecin de ville (8 %) ou dans un centre de première urgence (6 %). Dans 80 % des cas, l'adrénaline a été injectée moins de 30 minutes après le début de la réaction. Les enfants ayant reçu une/des injection(s) d'adrénaline étaient, en majorité, des enfants atteints d'allergie à l'arachide et/ou aux fruits à coque, et des enfants asthmatiques. Les facteurs de risque de sous-traitement ont été le jeune âge des enfants (≤ 1 an), les réactions purement digestives (au moins initialement) et une allergie au lait ou à l'œuf. Globalement, seuls 42 % des enfants ont été secondairement adressés à un allergologue, seuls 32 % ont reçu une prescription d'adrénaline auto-injectable, seuls 19 % ont reçu un plan d'action d'urgence, et seuls 47 % des enfants ayant reçu des injections d'adrénaline se sont vus prescrire de l'adrénaline auto-injectable.

Le diagnostic de sensibilisation ou d'allergie alimentaire repose sur les prick-tests et/ou les dosages des IgE sériques spécifiques, classiquement considérés comme complémentaires, mais on ignore si ces tests sont éventuellement interchangeables. Mehl et al. [14] ont effectué 663 TPO à l'œuf ($n = 268$) et au lait de vache ($n = 395$) chez 501 enfants qui avaient consulté pour suspicion d'allergie à l'un et/ou l'autre de ces aliments. Les résultats des TPO ont été corrélés à ceux des prick-tests (considérés comme positifs pour un diamètre de la papule ≥ 3 mm) et des dosages des IgE spécifiques (considérés comme positifs lorsque $\geq 0,35$ kU/L). Les TPO ont été positifs chez 139 (52 %) des enfants testés avec l'œuf et chez 288 (73 %) des enfants testés avec le lait de vache. L'analyse des résultats des TPO en fonction des résultats des prick-tests et des dosages des IgE sériques spécifiques a montré l'existence de discordances entre les résultats de ces deux tests dans 119 cas (18 %), à raison de 92 cas pour le lait de vache (23 %) et 27 cas pour l'œuf (10 %). Des tests (pricks et/ou IgE spécifiques) faussement positifs ont été observés chez 48 (18 %) des enfants tolérant le TPO à l'œuf et chez 107 (27 %) des enfants tolérant le TPO au lait de vache, et, inversement, des tests faussement négatifs ont été observés chez quatre enfants (1 %) réagissant à l'œuf et chez 15 enfants (4 %) réagissant au lait de vache. Il apparaît donc que la concordance entre les résultats des prick-tests et des IgE sériques spécifiques est faible chez les enfants explorés pour suspicion d'allergie immédiate au lait et/ou à l'œuf, et que ces deux tests ne sont pas interchangeables. Ils confirment aussi que les TPO restent le « gold standard » diagnostique de l'allergie alimentaire, que les tests cutanés (TC) et/ou les dosages des IgE sériques spécifiques soient négatifs ou, surtout, positifs. La même équipe [15] a étudié les relations entre les concentrations des IgE sériques spécifiques, la réponse au TPO et la dose d'aliment induisant une réaction chez 869 jeunes enfants explorés pour suspicion d'allergie à l'œuf et/ou au lait, au blé ou au soja. Au total, 1671 TPO ont été effectués en ouvert. Près de 50 % des enfants ont réagi à au moins un TPO. Les TPO à l'œuf et au lait ont été positifs dès la première dose administrée (3 mg de protéines) chez 10 % de ces enfants, et ont induit des réactions

anaphylactiques graves chez 4 % (lait) et 14 % (œuf) des enfants, y compris lors de l'administration de faibles doses d'aliments. En revanche, la majorité des réactions au soja ou au blé a été plus tardive et peu grave. Les facteurs de risque de réaction et, lorsque survenait une réaction, de gravité de la réaction, ont été un jeune âge (≤ 1 an), une DA associée et des concentrations des IgE sériques spécifiques supérieures ou égales à 0,35 kU/L. Ces résultats confirment que, chez les enfants atteints d'allergie alimentaire, le risque de réaction précoce et/ou grave est loin d'être négligeable, confirmant que les TPO aux aliments doivent être effectués dans un environnement sécurisé, d'autant que ces réactions peuvent survenir chez des enfants chez lesquels les concentrations d'IgE sériques spécifiques sont relativement faibles. La même équipe [16], enfin, a analysé rétrospectivement les résultats de 1843 TPO effectués chez des enfants explorés pour suspicion d'allergie alimentaire, en se proposant de déterminer la fréquence des divers types de réactions aux TPO et de déterminer s'il existait des corrélations entre le type de réaction et la nature de l'aliment testé. Huit cent quatre vingt TPO (47,8 %) ont été positifs. Des symptômes cutanés (majoration de DA, érythème, prurit intense, urticaire et/ou œdème) ont été observés chez près de 90 % des enfants chez lesquels le TPO était positif, avec une distribution à peu près homogène pour tous les aliments testés (lait de vache, œuf, blé, soja, arachide et noisette). En revanche, la distribution des réactions respiratoires et digestives a été très variable d'un aliment à un autre (17,3 et 25,8 % respectivement pour le lait, 19,5 et 44,4 % pour l'œuf, 13,3 et 24,5 % pour le blé, 3,6 et 21,4 % pour le soja, 41,3 et 45,7 % pour l'arachide, et 11,8 et 17,6 % pour la noisette ; $p < 0,001$). L'arachide a ainsi été l'aliment le plus pourvoyeur de réactions respiratoires et digestives, et l'œuf très pourvoyeur de réactions digestives. Le pourcentage d'enfants développant à la fois des réactions cutanées, respiratoires et digestives a été de 13 % pour l'arachide, 7,2 % pour l'œuf et 2 % pour le lait. Les raisons susceptibles d'expliquer ces différences de réactivité entre les aliments restent bien obscures. Quoi qu'il en soit, ces résultats indiquent que certains aliments induisent préférentiellement tel ou tel type de réaction, et que l'arachide et, à un plus faible degré, l'œuf sont les aliments les plus réactogènes.

Komer-Kooijker et al. [17] ont effectué 129 TPO à l'arachide et aux fruits à coque, au lait de vache, à l'œuf et à quelques autres aliments courants de l'enfant, et analysé les résultats des TPO en fonction de la chronologie et de la gravité des réactions rapportées à ces aliments, et en fonction des résultats des prick-tests et des dosages des IgE sériques spécifiques. Les TPO ont été positifs chez 41,9 % des enfants, le risque de positivité augmentant avec la précocité et la gravité des réactions initiales, ainsi qu'avec les concentrations des IgE spécifiques correspondantes. Les auteurs proposent un score prenant en compte ces divers paramètres, susceptible de prédire le résultat du TPO. Il n'en reste pas moins que, chez les trois quarts des enfants, ce score n'a pas permis de conclure avec certitude et que, donc, le diagnostic a reposé sur les résultats du TPO. Beigelman et al. [18] ont recensé les caractéristiques démographiques et cliniques, les résultats des prick-tests et les

concentrations des IgE sériques totales et spécifiques d'enfants soumis à 444 TPO au lait, à l'œuf et/ou à l'arachide. En se référant aux seuils classiques de 2–5 kU/L, censés présenter une valeur prédictive négative (VPN) de 50 %, 42 à 63 % des enfants ont, selon les aliments testés, toléré les TPO. En combinant des concentrations faibles d'IgE spécifiques, la tolérance de l'œuf cuit (TPO à l'œuf) et la race non caucasienne (TPO à l'œuf et à l'arachide), 75–83 % des enfants ont toléré les TPO. Ces résultats, qui restent à confirmer sur un plus grand nombre d'enfants, suggèrent donc que les chances de ne pas être allergique au lait, à l'œuf et/ou à l'arachide, ou de guérison de l'allergie alimentaire, augmentent non seulement avec le niveau (faible) des sensibilisations biologiques, mais aussi avec d'autres facteurs tels la consommation des aliments cuits (œuf) et la race des enfants.

Les résultats des études rapportées ci-dessus montrent donc que des réactions systémiques/anaphylactiques graves à très graves surviennent chez une proportion non négligeable des enfants soumis à des TPO alimentaires, y compris chez des enfants ayant un faible niveau de sensibilisation aux aliments correspondants. Calvani et al. [19] ont étudié de façon rétrospective les dossiers de 526 enfants qui avaient bénéficié d'un ou plusieurs TPO et, à partir des données ainsi obtenues, ont cherché à déterminer la prévalence et les aspects cliniques des réactions aux TPO, la fréquence d'utilisation de l'adrénaline intramusculaire, et le risque de réaction au TPO en fonction des résultats des prick-tests aux aliments. Près de la moitié des 554 TPO effectués s'est accompagnée d'une réaction. Les réactions ont été bénignes dans 65,7 % des cas, modérément graves dans 32 % des cas, et anaphylactiques (potentiellement) graves dans seulement 2,4 % des cas. Seul un enfant a bénéficié d'une injection d'adrénaline, les autres ayant été traités par des antihistaminiques intraveineux (50 %), des corticoïdes intraveineux (10 %) et/ou des médicaments inhalés (7,5 %). Le diamètre des prick-tests ayant une valeur prédictive positive (VPP) de 95 % a été de 9 mm pour l'ovalbumine et 7 mm pour le jaune d'œuf, 10 mm pour la lactalbumine, 7 mm pour la caséine, 8 mm pour la lactoglobuline, 20 mm pour l'extrait commercial de lait et 10 mm pour le lait frais. Il apparaît donc que, même si elles sont fréquentes, les réactions aux TPO alimentaires chez l'enfant sont rarement graves à très graves. Ces résultats suggèrent aussi que, même si l'adrénaline injectable représente, en principe, le traitement de première ligne de l'anaphylaxie, il est souvent possible de s'en passer et de recourir aux antihistaminiques et/ou corticoïdes injectables, sous réserve, bien entendu, que ces traitements soient administrés dès l'apparition des premiers symptômes.

Que deviennent les enfants atteints d'allergie alimentaire une fois porté le diagnostic de leur allergie et comment vivent-ils, ainsi que leurs parents, leur allergie ? Fleischer et al. [20] ont suivi, en moyenne pendant trois ans (extrêmes : 0–4 ans), 512 nourrissons atteints d'une allergie alimentaire prouvée par la positivité du bilan allergologique, en se proposant de déterminer la fréquence et les circonstances de survenue des réactions allergiques, ainsi que les traitements alors appliqués. Trois cent soixante-sept enfants ont rapporté une ou plusieurs réactions, notamment au lait (42,3 %), à l'œuf (21 %) et à

l'arachide (8 %). Dans la majorité des cas, ces réactions sont survenues lors d'une exposition accidentelle (ingestion accidentelle, erreur de lecture de la composition des aliments, et, plus rarement, contact avec la peau ou inhalation). Dans 50 % des cas, l'erreur a été imputable aux parents, dans 15 % des cas à l'enfant lui-même, et, dans 35 % des cas, à une tierce personne (proche autre que les parents, nourrice, professeur, etc.). Le risque de réaction et le risque de gravité des réactions ont été particulièrement élevés chez les enfants atteints d'une poly-allergie alimentaire et/ou fortement sensibilisés à l'aliment en cause. Près de 12 % des réactions ont été graves à très graves, dont seules 30 % ont bénéficié d'une injection intramusculaire d'adrénaline. Les facteurs principaux expliquant le sous-traitement des réactions graves ont été l'absence de reconnaissance de la gravité des symptômes (47,7 %), la non-disponibilité de stylos auto-injectables d'adrénaline (23,1 %) et la crainte d'injecter de l'adrénaline (12,3 %). Ces résultats montrent donc que, chez les enfants allergiques aux aliments, le risque de récurrence, parfois grave, est élevé et qu'il importe de renforcer l'éducation des parents et des autres adultes ayant à s'occuper des enfants dans le double but de limiter les risques d'expositions accidentelles et de favoriser l'usage des stylos auto-injectables d'adrénaline.

Dans l'étude évoquée ci-dessus, un certain nombre de réactions, parfois graves, a été rapporté à des contacts accidentels, par voie cutanée ou inhalée, à des aliments. Chernin et al. [21] rapportent le cas d'une fillette de 13 mois, connue pour une allergie hautement probable au lait, à l'œuf et à l'arachide, et sous éviction de ces aliments dans l'attente des TPO, et ayant présenté une réaction anaphylactique modérément grave après avoir, alors qu'elle était couchée dans le même lit que son frère, été en contact, au niveau des yeux et de la bouche, avec les vomissures de son frère, quatre heures après un repas ayant comporté des macarons, du fromage et du pain à base de farine de maïs. Le lait et l'œuf ont été considérés comme les aliments responsables de la réaction. Il s'agit là d'une nouvelle forme de réaction allergique par procuration, qui illustre bien le fait que certains allergènes alimentaires sont particulièrement résistants à la digestion enzymatique, même lorsque cette dernière dure plusieurs heures.

Il est bien établi que la qualité de vie des enfants atteints d'allergie alimentaire et de leurs parents est altérée, mais peu d'études ont porté sur les possibles relations entre cette altération et l'âge des enfants. Wassenberg et al. [22] ont remis des questionnaires adaptés à des enfants suisses atteints d'allergies alimentaires plus ou moins graves et aux parents de ces enfants, dans le double but de valider les questionnaires de qualité de vie écrits en français et d'analyser les facteurs susceptibles d'influencer l'altération de la qualité de vie des familles. Des réponses à ces questionnaires ont été obtenues de 32 enfants âgés de huit à 12 ans et de 62 parents d'enfants âgés de zéro à 12 ans. Vingt-sept parents ont également répondu à un autre questionnaire de qualité de vie, beaucoup plus détaillé que le précédent, et les comparaisons des réponses apportées aux deux questionnaires ont permis de valider le questionnaire simplifié. Des divers facteurs analysés, susceptibles d'influencer la qualité de vie des parents (âge, sexe, nombre et gravité

des allergies alimentaires de leurs enfants, nombre d'enfants atteints d'allergie alimentaire dans la fratrie, allergie alimentaire parentale), tous se sont révélés affecter la qualité de vie des parents et/ou des enfants. La qualité de vie a ainsi été particulièrement altérée lorsque les enfants étaient âgés de plus de trois ans ($p = 0,02$) et de sexe féminin ($p = 0,03$), avaient présenté des réactions systémiques graves ($p = 0,04$) et présentaient une poly-allergie alimentaire ($p = 0,04$), et chez les enfants dont la mère ($p = 0,002$) et/ou un ou plusieurs frères et sœurs ($p = 0,03$) étaient atteints d'allergie alimentaire. En revanche, ces facteurs n'ont pas eu d'impact significatif sur la qualité de vie des enfants, peut-être parce que le nombre d'enfants interrogé a été trop faible. Ces résultats confirment donc que la qualité de vie des parents d'enfants atteints d'allergie alimentaire est altérée, et montrent que cette altération résulte de multiples facteurs qu'il importe de prendre en compte lors des entretiens avec les parents et dans les écoles de l'allergie alimentaire.

L'œsophagite à éosinophiles est une maladie allergique complexe, associant des sensibilisations immédiates et non immédiates aux aliments, et dont le traitement repose avant tout sur l'éviction des aliments déclenchants. Toutefois, l'efficacité de cette éviction est souvent incomplète, et les résultats de diverses études ont suggéré qu'une éviction plus large, s'étendant à des aliments non identifiés, pourrait être plus efficace. Quatre-vingt-dix-huit enfants atteints d'œsophagite à éosinophiles ne réagissant pas aux inhibiteurs de la pompe à protons et non traités par des corticoïdes ont bénéficié d'un régime « élémentaire », comportant essentiellement des acides aminés essentiels ($n = 49$), d'un régime d'éviction empirique, excluant les aliments les plus courants (lait, œuf, soja, blé, arachide et autres fruits à coque, poisson, crustacés et mollusques marins, $n = 26$), et d'un régime d'exclusion ciblé, orienté par les résultats des prick- et des patch-tests alimentaires ($n = 23$) [23]. L'efficacité de ces trois régimes a été appréciée sur l'évolution de l'éosinophilie œsophagienne et sur la réponse éosinophilique à la réintroduction des aliments jugés responsables de l'œsophagite. Sur ces bases, une rémission histologique a été observée chez 96 % des enfants soumis à un régime élémentaire, 81 % des enfants sous régime d'éviction empirique et 65 % des enfants soumis à un régime d'éviction ciblé. La différence n'a été statistiquement significative que chez les enfants sous régime élémentaire, et les TC aux aliments ont eu une faible valeur prédictive de rémission (40 à 67 % selon les tests et les aliments). Si l'on en croit ces résultats, le régime élémentaire serait nettement supérieur aux autres régimes d'exclusion chez les enfants atteints d'œsophagite à éosinophiles. Cependant, les auteurs n'indiquent pas si cette rémission histologique s'accompagne d'une rémission clinique et, si tel est le cas, si cette rémission est durable. On reste donc un peu « sur notre faim », si l'on peut dire lorsqu'il s'agit d'allergie alimentaire. Lorsque les régimes d'éviction sont insuffisamment efficaces, les corticoïdes pâteux déglutis représentent la seconde mesure thérapeutique de l'œsophagite à éosinophiles. Cependant, les indications de cette corticothérapie sont limitées par les effets secondaires des corticoïdes au long cours. Des espoirs avaient été placés dans les traitements par un anticorps anti-IL-5 humanisé, le

mépolizumab, mais ces espoirs ont été déçus. Deux cent vingt-six enfants atteints d'œsophagite à éosinophiles persistante ont reçu du reslizumab, un nouvel anticorps anti-IL-5, aux doses de 1 mg/kg ($n = 55$), 2 mg/kg ($n = 57$) ou 3 mg/kg ($n = 57$), ou du placebo ($n = 57$), à raison d'une injection toutes les quatre semaines pendant trois mois [24]. L'efficacité du traitement a été jugée sur l'histoire clinique des enfants et sur les modifications de l'éosinophilie œsophagienne à la 15^e semaine. Une diminution significative de cette éosinophilie, de 60 à 67 % en moyenne, a été observée chez les enfants traités par le reslizumab ($p < 0,001$ par rapport aux enfants du groupe placebo), mais l'amélioration clinique des enfants a été faible et non significativement différente entre les quatre groupes d'enfants. Enfin, les effets adverses du reslizumab ont été fréquents, mais le plus souvent bénins (toux, congestion nasale, céphalées). Une fois de plus, l'efficacité histologique des anticorps anti-IL-5 n'est pas associée à une efficacité clinique, même lorsque ces anticorps sont administrés à des doses considérées comme élevées. Les raisons susceptibles d'expliquer ces échecs restent mal déterminées (suivi imparfait des évictions alimentaires, brièveté des traitements, doses d'anticorps anti-IL-5 administrées trop faibles, autres ?). Cette faible efficacité des traitements explique probablement que l'œsophagite à éosinophiles persiste, au moins chez un pourcentage élevé de patients, jusqu'à l'âge adulte. Menard-Katcher et al. [25] ont envoyé un questionnaire à 140 jeunes adultes chez lesquels avait été diagnostiquée une œsophagite à éosinophiles pendant l'enfance. Des réponses complètes et interprétables ont été obtenues de 53 patients seulement qui, tous, se plaignaient de difficultés persistantes (dysphagie importante, difficultés à la déglutition, altération de la qualité de vie due à la poursuite d'un régime d'éviction, nécessité de prendre des traitements par des corticoïdes déglutis, des antagonistes de l'IL-5 et/ou des inhibiteurs de la pompe à protons). La principale raison expliquant que les autres patients n'ont pas (correctement) répondu a été due au fait qu'ils avaient changé d'adresse et de téléphone et ne pouvaient pas être retrouvés. Il n'y a donc aucune raison permettant de supposer que ces patients auraient répondu différemment au questionnaire.

2.2. Allergie à l'œuf

Diverses études tendent à montrer qu'une introduction trop tardive des aliments solides, œuf entre autres, dans l'alimentation augmentait le risque de développer une allergie à ces aliments, mais les autres facteurs susceptibles d'influencer le risque d'allergie à l'œuf sont mal connus.

Des prick-tests avec un extrait commercial de blanc d'œuf et des dosages des IgE sériques spécifiques de l'œuf ont été effectués chez 5276 nourrissons non sélectionnés, âgés de 12 mois et suivis depuis la naissance, et des TPO à l'œuf ont été effectués chez les enfants ayant des prick-tests et/ou des dosages des IgE spécifiques positifs [26]. Enfin, les résultats des bilans ont été interprétés en fonction des réponses des parents à un questionnaire détaillé et validé concernant les caractéristiques cliniques et démographiques des enfants et des autres membres de la famille, ainsi que les conditions d'exposition à

l'œuf des enfants. Le risque d'allergie à l'œuf a été significativement plus faible chez les enfants ayant des frères et/ou sœurs plus âgés et exposés à un animal domestique pendant la première année de vie (OR = 0,72 par rapport aux autres enfants). L'âge maternel à la naissance, un accouchement par césarienne et/ou prématuré, une exposition aux antibiotiques et la fréquentation de la crèche n'ont eu aucun impact sur le risque d'allergie à l'œuf, alors que des antécédents familiaux d'allergie et une origine asiatique ont été associés à un risque augmenté (OR = 1,82 et 2,36 respectivement). Curieusement, les auteurs n'ont pas étudié l'influence des conditions d'allaitement. Quoi qu'il en soit, ces résultats tendent à confirmer ceux obtenus dans d'autres études ayant porté sur les facteurs de risque d'autres allergies, respiratoires notamment.

La fréquence et la pertinence clinique des sensibilisations à l'œuf chez les nourrissons atteints d'une allergie immédiate aux protéines du lait de vache sont mal connues. On ne sait pas non plus si les enfants allergiques au lait et non initialement sensibilisés à l'œuf risquent ultérieurement de se sensibiliser et de devenir allergiques à cet aliment. Del-Rio Camacho et al. [27] ont suivi prospectivement, pendant quatre ans, 74 nourrissons allergiques au lait de vache par des dosages des IgE sériques spécifiques de l'œuf et de ses diverses protéines allergéniques (blanc et jaune, ovalbumine et ovomucoïde) et par des TPO à l'œuf. Une sensibilisation à l'œuf a été détectée chez 43,2 % des enfants, le risque de sensibilisation étant particulièrement augmenté chez les « grands atopiques » (DA associée, réactions graves au lait, concentrations élevées des IgE sériques spécifiques du lait, de la lactalbumine et, surtout, de la caséine). La moitié des enfants allergiques au lait et sensibilisés à l'œuf tolérants le lait bouilli et l'œuf cuit, mais 82 % de ces enfants réagissaient, parfois gravement, à l'œuf cru. Enfin, seuls deux (4,8 %) des 42 enfants non sensibilisés à l'œuf ont présenté une réaction peu grave (urticaire) lors du TPO à l'œuf. Il apparaît donc qu'une importante proportion des jeunes enfants allergiques aux protéines du lait de vache est également sensibilisée et allergique à l'œuf, même en l'absence d'exposition (connue) à cet aliment. Les jeunes enfants allergiques au lait doivent donc faire l'objet d'une surveillance allergologique attentive, le risque de développement d'une allergie à l'œuf étant, par ailleurs, très faible chez les enfants allergiques au lait mais initialement non sensibilisés à l'œuf.

L'ovomucoïde (Gal d 1), l'ovalbumine (Gal d 2), l'ovo-transferrine (Gal d 3) et le lysozyme (Gal d 4) sont considérés comme étant les allergènes majeurs de l'œuf chez l'enfant, tandis que les protéines Gal d 5 et Gal d 6 du jaune d'œuf sont considérés comme les allergènes majeurs chez l'adulte. Alessandri et al. [28] ont effectué des TPO au blanc d'œuf cuit (bouilli) et cru chez 68 enfants explorés pour suspicion d'allergie à l'œuf et comparé les résultats des TPO aux résultats des dosages des IgE sériques spécifiques du jaune et du blanc d'œuf, et aux résultats des dosages (puce ISAC) des IgE spécifiques des divers allergènes moléculaires Gal d 1, d 2, d 3, d 4 et d 5, dans le but de déterminer la possible VPP de ces dosages. Dix-neuf enfants (28 %) ont réagi à la fois à l'œuf cuit et cru, 14 (20,5 %) à l'œuf cru uniquement, et 35 (51,4 %) ont toléré l'œuf cuit et cru. Des concentrations plus ou moins

élevées d'IgE spécifiques de Gal d 1 ont été détectées chez 95 % des enfants réagissant à l'œuf cru, tandis que des concentrations nulles ou très faibles de ces anticorps ont été détectées chez 94 % des enfants tolérant l'œuf cuit. À l'exception du dosage des IgE spécifiques du blanc d'œuf, aucun des autres dosages n'a permis de prédire la tolérance de l'œuf cuit et de l'œuf cru. Enfin, la positivité des dosages des IgE spécifiques de Gal d 1 qui, selon cette étude semble être un bon facteur prédictif d'allergie à l'œuf cru, a été associée à une prévalence élevée de sensibilisations à d'autres allergènes, alimentaires et/ou respiratoires, détectées par la puce ISAC.

Diverses études ont suggéré que les réponses IgG4 spécifiques des aliments et un rapport IgG4/IgE sériques spécifiques élevé pourraient présenter une bonne VPP d'acquisition de tolérance, sous régime d'éviction, chez les patients atteints d'allergies alimentaires IgE-médiées. Caubet et al. [29] ont effectué des TPO avec de l'œuf cuit chez 107 enfants atteints d'une allergie immédiate grave prouvée à l'œuf et corrélaté les résultats de ces TPO aux résultats des dosages des IgE et IgG4 sériques spécifiques de l'ovalbumine et de l'ovomucoïde, et au rapport IgE/IgG4 spécifiques de ces allergènes. Ont également été effectués des tests d'activation des basophiles (TAB) leucémiques de rat, après incubation avec le sérum des enfants. Les rapports IgE/IgG4 spécifiques de l'ovalbumine et l'ovomucoïde ont été positivement et significativement corrélés avec l'activabilité des basophiles leucémiques de rat activés par ces deux allergènes, et le risque de réaction, ainsi que la gravité des réactions à l'œuf cuit, ont augmenté parallèlement au rapport IgE/IgG4 spécifiques de l'ovalbumine et de l'ovomucoïde. Ces résultats confirment donc la notion selon laquelle des concentrations élevées d'IgG4 spécifiques et des valeurs faibles des rapports IgE/IgG4 spécifiques des allergènes alimentaires, de l'œuf notamment, sont de bons indicateurs de faible gravité des allergies alimentaires et/ou de l'installation d'une tolérance.

Les enfants allergiques à l'œuf, mais tolérant l'œuf cuit, auraient plus de chances que les autres enfants de devenir tolérants à l'œuf cru/peu cuit. Leonard et al. [30] ont suivi régulièrement, en moyenne pendant trois ans, sur la base de leur histoire clinique, des résultats des prick-tests et des dosages des IgE et IgG4 sériques spécifiques des diverses protéines allergéniques de l'œuf, 56 enfants et jeunes adultes allergiques à l'œuf mais tolérant et consommant régulièrement de l'œuf cuit, et 23 autres patients initialement allergiques à l'œuf cuit et en faisant l'éviction. Au bout de trois ans, 14 de ces derniers (61 %) toléraient l'œuf cuit, mais six seulement (26 %) toléraient à la fois l'œuf cuit et l'œuf cru/peu cuit, contre 53 % des patients tolérant initialement l'œuf cuit. Le risque de persistance de l'allergie à l'œuf cuit a été significativement augmenté chez les patients chez lesquels les concentrations initiales des IgE spécifiques du blanc d'œuf étaient élevées (13,5 KU/L vs 4,4 KU/L chez les patients devenant tolérants à l'œuf cuit, $p = 0,04$, et 3,1 KU/L chez les patients devenant tolérants à l'œuf cru/peu cuit, $p = 0,05$). L'acquisition de la tolérance à l'œuf cru/peu cuit s'est accompagnée d'une réduction significative de la réactivité cutanée au blanc d'œuf et des concentrations des IgE spécifiques de l'ovalbumine et de l'ovomucoïde, et d'une augmentation

significative des concentrations des IgG4 spécifiques de ces deux allergènes. Enfin, la tolérance de l'œuf cru/peu cuit s'est développée plus rapidement et chez un plus grand nombre de patients lorsque ces patients toléraient et consommaient régulièrement l'œuf cuit.

Les résultats de ces dernières études confirment donc que :

- il importe de contrôler régulièrement la réactivité cutanée et les concentrations des IgE et IgG4 sériques spécifiques chez les patients allergiques à l'œuf, pour détecter le moment où, après contrôle par un TPO, il deviendra possible de leur faire ingérer de l'œuf cuit ;
- chez les patients devenus tolérant à l'œuf cuit, la consommation régulière d'œuf cuit augmente les chances d'acquisition de la tolérance à l'œuf cru/peu cuit, et accélère l'acquisition de cette tolérance.

Lorsque cette tolérance ne s'installe pas, il est possible d'envisager une induction de tolérance/désensibilisation (DS) par voie orale, mais les mécanismes immunologiques impliqués dans cette induction de tolérance restent largement inconnus. Fuentes-Aparicio et al. [31] ont effectué des dosages des IgE sériques totales et spécifiques du blanc d'œuf, de l'ovalbumine et de l'ovomucoïde, des numérations des diverses sous-populations lymphocytaires T CD4⁺ et CD8⁺, et des dosages sériques de multiples cytokines chez 19 enfants atteints d'une allergie immédiate persistante à l'œuf. Les résultats obtenus avant la DS ont été comparés aux résultats observés en fin de DS et interprétés en fonction de l'efficacité de cette dernière. Une tolérance parfaite de l'œuf a été obtenue chez 16 enfants (84 %), en moyenne en $9,7 \pm 0,9$ semaines. Cette acquisition de tolérance a été associée à une réduction significative du pourcentage des lymphocytes T CD4⁺ CD45RA⁺, CD27 effecteurs/mémoire ($p < 0,01$) et des concentrations sériques de la majorité des cytokines Th1 (IL-2, IFN- γ et TNF- α), Th2 (IL-5, IL-10), et pro-inflammatoires (IL-1, -9, -17 et -22). Parallèlement, a été observée une augmentation significative du pourcentage des lymphocytes T immatures et des lymphocytes T CD4⁺ CD38⁺ CD45RO⁻. Les fonctions de ces lymphocytes, qui répondent peu aux stimulations par les allergènes/antigènes, sont encore inconnues. Toutefois, il est permis de penser qu'ils pourraient être impliqués dans l'induction de la tolérance, ne serait-ce que parce que leur pourcentage et leur nombre ont tendu à diminuer chez les enfants réfractaires à la DS par voie orale.

Les protocoles de DS par voie orale à l'œuf sont très variables d'une équipe à une autre, tant en ce qui concerne les doses administrées et la vitesse d'augmentation des doses qu'en ce qui concerne la forme sous laquelle l'œuf est administré aux patients (œufs battus, œuf cuit, blanc d'œuf en poudre, pasteurisé ou lyophilisé). Étant donné que les modes de préparation influencent considérablement l'allergénicité de l'œuf, il existe certainement d'importantes différences d'allergénicité entre ces diverses formes. Depuis peu, une préparation de blanc d'œuf déshydraté, de concentration protéique connue, est commercialisée en Espagne (OVODES NM, Nutrición Medica) avec, pour première indication, les

TPO à l'œuf, et, comme seconde indication, les DS par voie orale. Ruiz-Garcia et al. [32] ont désensibilisé par voie orale, avec cette préparation, 16 enfants et trois adultes atteints d'allergie IgE-médiée prouvée et persistante à l'œuf. La DS a été réalisée par paliers croissants hebdomadaires, en hôpital de jour. Deux adultes ont abandonné le protocole pour des raisons qui ne sont pas indiquées. Sur les 17 patients restants, 12 (70,5 %) ont présenté des réactions, le plus souvent bénignes à modérées, pendant la période ascensionnelle, et 14 (82,3 %) ont pu atteindre et tolérer la dose maximale (3600 mg de blanc d'œuf). Après neuf mois de recul, ces patients toléraient parfaitement la consommation régulière d'œuf, y compris cru/peu cuit. Deux autres patients, n'ayant pas pu atteindre la dose maximale, toléraient les aliments contenant de l'œuf cuit, et le dernier est resté sous régime d'éviction stricte. Ces résultats, qui restent à contrôler sur un plus grand nombre de patients, suggèrent donc que l'OVODES NM, une préparation de blanc d'œuf déshydraté peu coûteuse, pourrait, dans un avenir proche, se substituer aux autres préparations utilisées pour les DS à l'œuf par voie orale.

2.3. Allergie au lait

Une sensibilisation non immédiate aux aliments, parmi lesquels le lait, est détectée chez un certain nombre d'enfants atteints de DA. Plusieurs études récentes ont suggéré que, au contraire, des lymphocytes B régulateurs (Breg, CD19⁺, CD5⁺, Foxp3⁺) pourraient jouer un rôle dans la tolérance aux aliments chez les enfants atteints de DA sans sensibilisation IgE. Noh et al. [33] ont donc étudié les réponses in vitro des lymphocytes Breg et des lymphocytes T régulateurs classiques (Treg, CD4⁺, Foxp3⁺) de 12 enfants atteints de DA exacerbée par la consommation de lait de vache. Les résultats obtenus chez ces enfants ont été comparés aux résultats obtenus chez 12 autres enfants atteints de DA, mais tolérant le lait. Après stimulation par la caséine, le pourcentage des lymphocytes Breg a significativement diminué chez les enfants allergiques au lait tandis qu'il a significativement augmenté chez les enfants tolérant le lait. Le pourcentage des lymphocytes Treg a, quant à lui, augmenté chez tous les enfants, que leur DA soit exacerbée par le lait ou qu'ils tolèrent le lait. Ces résultats tendent donc à confirmer l'hypothèse selon laquelle les lymphocytes Breg joueraient un rôle important dans la tolérance des aliments chez les patients atteints de DA.

Il est rare que les grands enfants tolérant le lait depuis la naissance deviennent allergiques au lait. Dello Iacono et al. [34] rapportent le cas d'une adolescente de 16 ans qui tolérait parfaitement le lait depuis la naissance, mais qui avait été placée sous éviction temporaire suite à une diarrhée chronique inaugurant une maladie coeliaque. La réintroduction du lait de vache, deux mois plus tard, alors que l'enfant s'était sensiblement améliorée sous éviction du gluten, s'est accompagnée d'une réaction anaphylactique immédiate et grave. Le bilan allergologique alors effectué a été franchement positif pour le lait et ses diverses protéines, et une éviction durable du lait et des produits laitiers a été instaurée. Quelques mois plus tard, l'ingestion d'un gâteau contenant des traces de lait a induit

une récurrence de la réaction anaphylactique et un protocole de DS au lait par voie orale, alors initié, a dû être interrompu suite à la multiplication des réactions à de très faibles doses de lait. Il est probable que le développement de cette allergie au lait résulte de l'interruption de la consommation quotidienne de lait et de laitages, et ait été favorisée par l'inflammation intestinale associée à la maladie cœliaque.

Des cas d'allergie aux protéines du lait de vache ont été rapportés chez des nourrissons exclusivement allaités au sein, y compris lorsque la mère excluait tout lait de vache et tout laitage de sa propre alimentation. Dans la mesure où il existe une importante homologie entre les α -lactalbumines, les β -lactoglobulines et les caséines du lait de vache et du lait humain, Järvinen et al. [35] ont cherché à déterminer si les sensibilisations persistantes aux protéines du lait de vache pouvaient résulter d'une sensibilisation initiale aux protéines du lait maternel. Pour ce faire, ils ont incubé les sérums de 15 nourrissons allergiques aux protéines du lait de vache, mais exclusivement allaités au sein, avec des peptides contenant les épitopes majeurs des protéines du lait de vache et avec les peptides homologues du lait humain. Les propriétés fonctionnelles des IgE spécifiques ont été étudiées dans le système d'activation des basophiles leucémiques de rat passivement sensibilisés par le sérum des enfants, et activés par les lactalbumines bovine et humaine. Les résultats ainsi obtenus ont été comparés à ceux obtenus chez dix enfants plus âgés et atteints d'une allergie persistante au lait de vache. Des IgE spécifiques d'au moins un épitope du lait humain ont été détectées dans le sérum de neuf des 15 (60 %) nourrissons allaités au sein et chez la quasi-totalité des enfants atteints d'allergie persistante au lait, alors même que, chez certains de ces enfants, il n'existait pas d'IgE sériques spécifiques des protéines du lait de vache. La diversité des épitopes reconnus a été plus importante chez les nourrissons allaités au sein et ne guérissant pas de leur allergie, même après éviction maternelle des produits laitiers ($n = 4$, 26,7 %), que chez les nourrissons réagissant favorablement à cette éviction ($p = 0,099$). Le caractère fonctionnel des IgE antiprotéines du lait maternel ainsi détectées a été attesté par la positivité du test d'activation des basophiles leucémiques de rat, et la réactivité croisée entre les protéines du lait de vache et du lait humain par les résultats des tests d'inhibition réciproque. Ces résultats confirment donc qu'il existe une importante homologie et une importante allergénicité croisée entre les allergènes du lait de vache et du lait humain. Ils suggèrent aussi que certaines sensibilisations et allergies aux protéines du lait de vache pourraient être initiées par les allergènes du lait humain et que la persistance d'une allergie aux protéines du lait de vache chez les nourrissons allaités au sein par des mères bannissant de leur alimentation les produits laitiers pourrait résulter de l'entretien de la sensibilisation par les allergènes du lait maternel.

Le diagnostic de l'allergie immédiate aux protéines du lait de vache repose sur les résultats des prick-tests, des dosages des IgE sériques spécifiques du lait entier et de ses diverses protéines allergéniques, et, dans les cas douteux, sur les TPO. Bien que la majorité des enfants guérissent de cette allergie à plus ou moins long terme, le risque de persistance est plus élevé chez

les enfants sensibilisés aux caséines ou à plusieurs protéines du lait. Ito et al. [36] ont effectué des TPO au lait et des dosages des IgE et IgG4 sériques spécifiques du lait, de la caséine, l' α -lactalbumine et la β -lactoglobuline chez 83 enfants consultant pour suspicion d'allergie au lait. Les résultats des dosages des IgE et IgG4 spécifiques ont été comparés à ceux obtenus chez 59 enfants témoins, dont 28 atopiques non allergiques au lait et 31 non atopiques. Un diagnostic d'allergie immédiate au lait a été porté chez 61 enfants (73,5 %), sur la positivité du TPO. Chez ces enfants, les concentrations des IgE spécifiques du lait entier et de ses diverses protéines ont été significativement plus élevées que chez les enfants chez lesquels le diagnostic avait été réfuté et que chez les enfants témoins ($p < 0,001$ pour le lait et la caséine, $p < 0,05$ pour la lactoglobuline). Inversement, les concentrations des IgG4 spécifiques de la caséine, l' α -lactalbumine et la β -lactoglobuline ont été très significativement plus élevées chez les enfants tolérant le lait que chez les enfants allergiques ($p < 0,001$), la différence la plus significative étant observée pour les IgG4 spécifiques de la caséine. Ces résultats confirment donc les notions selon lesquelles le risque d'allergie au lait est d'autant plus important que les concentrations des IgE spécifiques du lait et de ses protéines allergéniques sont élevées et que les chances de tolérance du lait sont d'autant plus importantes que les concentrations des IgG4 spécifiques, de la caséine notamment, sont élevées.

Selon diverses études récentes, la tolérance du lait bouilli/cuit serait un facteur de bon pronostic évolutif. Il serait donc important d'identifier le plus rapidement possible les enfants tolérant le lait bouilli, ne serait-ce que pour améliorer la qualité de vie des enfants et de leurs parents, mais peu d'études ont porté sur les facteurs susceptibles de prédire cette tolérance. Bartnikas et al. [37] ont analysé de façon rétrospective les résultats des TC (prick-tests au lait entier et à la caséine), les résultats des dosages des IgE sériques spécifiques du lait, de la caséine, la lactalbumine et la lactoglobuline, et les caractéristiques démographiques de 35 enfants allergiques au lait, et corrélié les résultats ainsi obtenus aux résultats des TPO effectués en ouvert avec du lait cuit (muffins, petits gâteaux) chez ces enfants. Les TPO ont été bien tolérés par 29 enfants (83 %), qui ont pu poursuivre la consommation de lait cuit/bouilli pendant les mois suivants. Les paramètres annonciateurs de la tolérance ont été l'âge des enfants (8,9 vs 3,7 ans chez les enfants réactifs, $p = 0,02$), un diamètre de la papule inférieur ou égal à 5–12 mm (lait entier) et 9 mm (caséine), des concentrations d'IgE spécifiques inférieures ou égales à 1 KU/L (lait) et 0,9 KU/L (caséine), et, dans une certaine mesure, une DA associée ($p = \text{NS}$). On regrette de ne pas connaître les résultats des bilans allergologiques initiaux, ce qui aurait peut-être permis de déterminer les caractéristiques évolutives des sensibilisations susceptibles d'influencer le développement de la tolérance à l'œuf cuit/bouilli. Quoi qu'il en soit, ces résultats confirment que, notamment chez l'enfant d'âge moyen, il est souhaitable de proposer des TPO au lait bouilli/cuit lorsque le niveau de sensibilisation cutanée et biologique aux protéines du lait de vache devient faible. Elizur et al. [38] ont suivi prospectivement, pendant quatre à cinq ans, 54 nourrissons atteints d'une allergie immédiate aux protéines

du lait de vache, prouvée par la positivité des TC et du TPO, dans le but de déterminer les chances de guérison de ces enfants et les facteurs de risque de persistance de leur allergie. Le suivi des enfants a comporté des interrogatoires réguliers des parents et des TPO annuels au lait de vache. Au bout de quatre à cinq ans, près de 60 % des enfants étaient guéris de leur allergie, la guérison étant survenue en moins de deux ans chez 70 % d'entre eux. Les facteurs de risque de persistance au-delà de quatre à cinq ans ont été une réaction initiale à une faible quantité de lait (moins de 10 mL, $p = 0,01$ par rapport aux enfants devenant tolérants), un diamètre de la papule important (supérieur à 6 mm, $p = 0,01$) et un très jeune âge lors de la première réaction (moins de 30 jours, $p = 0,05$). Curieusement, les auteurs n'ont pas étudié l'impact des concentrations des IgE sériques spécifiques du lait et de ses protéines allergéniques sur les chances de guérison et le risque de persistance de l'allergie au lait.

Bien que controversés, les résultats de diverses études ont suggéré que les probiotiques pourraient non seulement aider à prévenir les maladies allergiques, mais aussi à les améliorer. Dans le but d'étudier l'influence possible des probiotiques sur l'acquisition de la tolérance, sous régime d'exclusion, chez les enfants atteints d'allergie aux protéines du lait de vache, 153 nourrissons consultant pour suspicion d'allergie au lait ont fait l'objet d'un bilan allergologique, dont 55 (34 %) se sont révélés réellement allergiques sur la positivité des TPO effectués en double insu contre placebo [39]. Un premier groupe d'enfants s'est vu prescrire un lait extensivement hydrolysé ($n = 28$), et le second groupe le même lait hydrolysé supplémenté en probiotiques (*Lactobacillus GG*, $n = 27$). Des TPO au lait ont été effectués six mois plus tard, puis, lorsque les enfants réagissaient encore, tous les six mois suivants. Le TPO effectué au sixième mois de l'étude a été toléré par 21,4 % des enfants du premier groupe et 59,3 % des enfants du second groupe. Au 12^e mois, la tolérance a été observée chez 40,9 % des enfants restants du premier groupe et 54,5 % des enfants restants du second groupe. Au 18^e mois, tous les enfants des deux groupes étaient devenus tolérants au lait et avaient négativé leurs prick-tests (allergie immédiate) ou leurs patch-tests (allergie non immédiate) au lait. Selon ces résultats, les probiotiques accéléreraient donc l'acquisition de la tolérance du lait. Enfin, l'acquisition de tolérance a été plus rapide chez les enfants atteints d'allergie non IgE-médiée, que ces enfants aient reçu l'hydrolysate poussé seul ou supplémenté en probiotiques, que chez les enfants atteints d'une allergie immédiate au lait.

Les résultats de diverses études ont montré que la DS par voie orale ou sublinguale pouvait permettre d'induire une tolérance, au moins partielle, chez les enfants atteints d'allergie persistante au lait. Quatre-vingt-sept enfants suivis pour allergie immédiate persistante au lait ont bénéficié d'un bilan comportant des prick-tests et des dosages des IgE sériques spécifiques du lait entier et de ses diverses protéines allergéniques, et d'un TPO en double insu contre placebo [40]. Le TPO a été bien toléré par 21 enfants, qui ont été considérés comme guéris. Les 66 autres enfants, dont 44 avaient présenté des réactions anaphylactiques et 22 des réactions moins graves, ont bénéficié d'un protocole de DS par voie orale, par paliers successifs, jusqu'à atteindre, en quatre mois si

possible, une dose quotidienne d'entretien de 200 mL, puis ont été suivis pendant un an. Une tolérance complète a ainsi été obtenue, à un an, chez 51 enfants (77,3 %), dont 16 (72,7 %) avaient présenté des réactions non anaphylactiques et 35 (79,5 %) avaient rapporté des réactions anaphylactiques. Une tolérance partielle a été obtenue chez six enfants ayant présenté des réactions non anaphylactiques (37,5 %) et chez sept enfants ayant rapporté des réactions anaphylactiques (20 %). Un échec a été observé chez deux enfants. L'acquisition de tolérance s'est accompagnée d'une diminution significative des concentrations des IgE spécifiques du lait entier et de la caséine.

Si l'efficacité de la DS par voie orale au lait est ainsi confirmée, peu d'études ont porté sur la tolérance du lait pendant la période d'entretien à domicile sur un grand nombre d'enfants. Cent trente-deux enfants, issus d'un groupe de 140 enfants désensibilisés par voie orale au lait de vache à domicile, après une période initiale d'augmentation des doses effectuée en milieu hospitalier, ont pu être recontactés [41]. La fréquence des réactions allergiques survenues au domicile des enfants a été de une pour cent doses, la grande majorité des réactions étant bénignes à modérées. Seuls cinq enfants ont reçu des injections d'adrénaline. Le risque de réaction a été significativement plus élevé chez les enfants chez lesquels les concentrations d'IgE sériques spécifiques étaient élevées (≥ 100 KU/L) et chez lesquels les doses de lait tolérées pendant la période ascensionnelle initiale étaient faibles (≤ 5 mL).

Les résultats de ces deux études, ayant porté sur de nombreux enfants, montrent donc que, lorsqu'ils sont effectués de façon progressive et prudente, les protocoles d'induction de tolérance par voie orale sont à la fois efficaces et globalement bien tolérés chez les enfants atteints d'allergie immédiate persistante, y compris grave, aux protéines du lait de vache.

Trente enfants, âgés de six à 17 ans et tous atteints d'une allergie persistante aux protéines du lait de vache, ont bénéficié d'une DS par voie sublinguale seule (groupe A, $n = 10$), ou d'une DS par voie sublinguale suivie d'une accoutumance par voie orale, jusqu'à atteindre une dose d'un gramme (groupe B, $n = 10$) ou de 2 g (groupe C, $n = 10$) de lait par jour. Le suivi de ces enfants a comporté des TPO (8 g de lait) à la fin des quatrième et 12^e mois, puis, chez les enfants devenus tolérants, après quelques semaines d'éviction du lait, des prick-tests, des dosages des IgE et IgG4 sériques spécifiques du lait, des TAB et un nouveau TPO [42]. Environ 30 % des enfants ont présenté des réactions pendant la période initiale d'augmentation des doses et/ou pendant la période d'entretien, les réactions systémiques étant significativement plus fréquentes lors de l'administration du lait par voie orale que lors de son administration par voie sublinguale (0,08–0,71 % vs 0,02–0,10 %). En revanche, une bonne tolérance des TPO effectués au 12^e mois de DS n'a été observée que chez 10 % des enfants du groupe A contre 60 % des enfants du groupe B et 80 % des enfants du groupe C ($p = 0,002$). Les TPO effectués quelques semaines plus tard ont montré que près de la moitié des enfants devenus tolérants avaient perdu leur tolérance. Enfin, une diminution significative des concentrations d'IgE spécifiques n'a été observée que chez les enfants désensibilisés par voie orale, alors que la réactivité cutanée au lait, les

concentrations des IgG4 spécifiques et la réactivité des basophiles sanguins ont diminué chez tous les enfants, sans différences significatives entre les groupes. Il apparaît donc que, si elle est moins bien tolérée que la DS par voie sublinguale, la DS par voie orale est nettement plus efficace chez les enfants atteints d'allergie persistante aux protéines du lait de vache. Ces résultats montrent aussi que la tolérance induite par la DS est fragile et résiste peu à l'éviction du lait. Il est donc clair que, pour qu'elle ait quelque chance de se maintenir durablement, la tolérance induite par la DS par voie sublinguale et/ou orale doit être entretenue par une consommation régulière de lait et de laitages.

Couto et al. [43] rapportent le cas d'un adolescent de 16 ans qui avait bénéficié d'une DS par voie orale pour allergie immédiate grave persistante au lait de vache, à l'âge de 11 ans. Depuis, le garçon tolérait une dose quotidienne de 200 mL de lait de vache, mais rapportait des épisodes d'urticaire géante lorsqu'il effectuait des efforts physiques importants, non planifiés, moins de deux à trois heures après la consommation de lait, alors qu'il ne présentait aucun symptôme lorsque les efforts étaient effectués plus tardivement. Il en résulte que, même si elle est efficace lorsqu'elle est bien entretenue, la DS au lait de vache est « fragile » et peut être transitoirement rompue par des facteurs environnementaux, tels des efforts physiques importants. Il est absolument nécessaire d'informer les patients de cette possibilité de réaction et de fournir aux patients un plan d'action d'urgence au cas où de telles réactions se produiraient.

L'allergie aux laits de chèvre et de brebis est relativement fréquente chez les enfants allergiques aux protéines du lait de vache, du fait de l'importante homologie entre les diverses protéines allergéniques, caséines notamment, de ces laits. Compte tenu de l'efficacité, de plus en plus reconnue, des protocoles d'induction de tolérance par voie orale chez les enfants atteints d'une allergie persistante au lait de vache, il est permis de se demander si cette efficacité affecte également les allergies associées aux laits de chèvre et de brebis. Rodriguez del Rio et al. [44] ont effectué des prick-tests aux laits de chèvre et de brebis, des dosages des IgE sériques spécifiques de ces laits et des TPO aux laits de chèvre et de brebis chez 58 enfants guéris de leur allergie aux protéines du lait de vache suite à une DS par voie orale. Une allergie, grave dans la moitié des cas, au lait de chèvre et/ou au lait de brebis a été diagnostiquée chez 15 enfants (26 %) sur la positivité des TPO. Les concentrations moyennes des IgE spécifiques des laits de chèvre et de brebis ont été significativement plus élevées chez les enfants réagissant aux TPO que chez les enfants tolérant les laits de chèvre et de brebis ($p < 0,05$), sans qu'il soit possible de déterminer des valeurs seuils ayant une bonne valeur prédictive. Enfin, par inhibition réciproque de l'*enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa), la réactivité croisée entre les laits de chèvre, brebis et vache a été plus importante chez les enfants tolérant les laits de chèvre et de brebis que chez les enfants intolérants à ces laits. Bien que l'on ne sache pas si les enfants désensibilisés au lait de vache étaient également allergiques aux laits de chèvre et/ou brebis avant d'être désensibilisés, et que, de ce fait, l'on ne puisse pas estimer l'impact de la DS au lait de vache sur l'allergie aux laits de chèvre et de brebis, ces résultats

montrent que, si elle est efficace sur l'allergie aux protéines du lait de vache, la DS au lait de vache n'est que partiellement efficace sur les allergies associées aux laits de chèvre et de brebis. Il importe donc, chez les enfants désensibilisés avec succès pour allergie persistante au lait de vache, de ne pas autoriser la consommation des laits de chèvre et de brebis sans avoir effectué un bilan allergologique préalable.

La prévalence des saignements rectaux isolés liés à la consommation de lait de vache, et les méthodes diagnostiques et la prise en charge de cette affection restent incertaines. Sur plus de 13 000 nourrissons suivis prospectivement depuis la naissance, 21 (0,16 %) ont présenté des saignements rectaux isolés attribués à la consommation de lait de vache [45]. L'âge moyen de début a été de 53 jours (extrêmes : 10–210 jours) et le délai moyen entre l'introduction du lait de vache dans l'alimentation et les premiers symptômes a été de 39 jours. Les prick-tests au lait de vache n'ont pas été contributifs, et le diagnostic a été porté sur la réponse au test d'éviction-réintroduction. Onze des 14 enfants (78,6 %) chez lesquels le lait de vache a été réintroduit, en moyenne trois mois après le diagnostic, ont parfaitement toléré cette réintroduction. Par comparaison avec les résultats observés chez les enfants non atteints, aucun facteur de risque particulier (sexe, race, mode de délivrance, âge gestationnel, poids de naissance, âge maternel, etc.) n'a été objectivé. Ces résultats confirment donc que la prévalence des saignements rectaux isolés dus à une « intolérance » au lait de vache est très faible. Ils montrent aussi que le diagnostic est simple à faire et que le pronostic évolutif est bon dans la grande majorité des cas.

Enfin, suite aux études ayant porté sur les possibles effets préventifs et curatifs des prébiotiques vis-à-vis des maladies allergiques, ont été développés des laits pour nouveaux nés, nourrissons et enfants enrichis en prébiotiques (galacto-oligosaccharides à chaîne courte). Chiang et al. [46] rapportent cinq cas d'anaphylaxie survenus chez des enfants atopiques, mais non allergiques au lait de vache et alimentés avec ce type de laits. Des prick-tests et des TAB ont été effectués avec le lait brut, le lait enrichi en prébiotiques et les galacto-oligosaccharides, et ont été positifs avec ces derniers, ainsi qu'avec le lait enrichi en prébiotiques, chez les cinq enfants. La wortmannine, un inhibiteur de la phosphatidylinositol-3-kinase, une enzyme du métabolisme des glucides, a inhibé la réponse positive observée dans le TAB. Parallèlement, les mêmes tests ont été négatifs chez neuf enfants témoins tolérant les laits enrichis en prébiotiques. Enfin, le TPO effectué chez un enfant a été positif avec le lait enrichi en prébiotiques et bien toléré avec le même lait natif. Dans la mesure où toute contamination protéique des prébiotiques a été exclue, ces résultats montrent clairement que les oligosaccharides utilisés en tant que prébiotiques sont tout à fait capables d'induire la production d'IgE spécifiques et d'être à l'origine de réactions allergiques, y compris anaphylactiques. S'ajoutant aux résultats des études ayant porté sur les allergies à l' α -Gal (anaphylaxies retardées aux viandes, réactions à certains anticorps monoclonaux humanisés), à l'inuline et aux polysides des vaccins pneumococques, ces résultats confirment que, même si elles sont peu fréquentes, les allergies IgE-médiées aux sucres existent bien.

2.4. Allergie au poisson, coquillages et crustacés

Les poissons, crustacés et mollusques marins sont la troisième ou quatrième cause d'allergie alimentaire. Les réactions à ces aliments sont souvent graves et parfois mortelles, y compris chez l'enfant, notamment dans les pays fortement consommateurs comme l'Asie du Sud-Est, les États-Unis, les pays du pourtour méditerranéen, etc. Tsabouri et al. [47] font une revue détaillée de tous les aspects de cette allergie chez l'enfant. Les allergènes majeurs des poissons sont des parvalbulines, dont Gad c 1, l'allergène majeur de la morue, a été le premier à avoir été identifié. Ces parvalbumines sont très résistantes à la chaleur et aux enzymes protéolytiques. Leur degré d'homologie varie entre 60 et 80 %, et l'on estime que le risque de réactivité croisée entre les diverses espèces de poissons est de l'ordre de 50 %. Les allergènes majeurs des crustacés et mollusques marins sont les tropomyosines, également résistantes à la cuisson et à la protéolyse. Leur degré d'homologie varie entre 57 et 98 %, et l'on estime que le risque de réactivité croisée entre les diverses espèces de coquillages et crustacés est de l'ordre de 75 %. Ces tropomyosines présentent également une homologie de l'ordre de 60 à 75 % avec les tropomyosines des autres arthropodes et des mammifères, susceptible d'expliquer des allergies croisées avec les acariens, la blatte et les escargots. On estime qu'environ 20 à 40 % des patients allergiques au poisson sont également allergiques aux coquillages et crustacés, probablement du fait de leur propension (terrain atopique) à développer des allergies, mais pas/peu du fait d'une réactivité croisée entre les allergènes des poissons, des crustacés et des coquillages.

Comme toujours en allergologie, le diagnostic d'allergie à ces aliments repose sur la concordance entre l'histoire clinique des patients, les résultats des prick-tests et des dosages des IgE sériques spécifiques, et, dans les cas douteux, les résultats des TPO. Les prick-tests effectués avec les extraits commerciaux sont considérés comme sensibles mais peu spécifiques et, si leur VPN est bonne, leur VPP n'excède généralement pas 50 %. Les prick-tests effectués avec les aliments natifs sont plus spécifiques, mais les poissons, crustacés et coquillages cuits, en conserve, séchés ou fumés peuvent ne pas présenter la même allergénicité que les mêmes aliments crus. Si une concentration d'IgE spécifiques de la morue supérieure ou égale à 20 KU/L est considérée comme ayant une bonne VPP, les valeurs seuils présentant une bonne VPN et une bonne VPP restent à déterminer pour les autres aliments d'origine marine.

La prise en charge des patients repose essentiellement sur les mesures d'éviction, et, actuellement, il n'existe pas encore assez de recul pour promouvoir les méthodes d'induction de tolérance par voie orale ou sublinguale ou les DS par des allergènes moléculaires mutés, de façon à les rendre moins allergéniques. Chez les enfants allergiques au poisson et/ou aux coquillages et crustacés, il convient donc avant tout de contre-indiquer la consommation de ces aliments, sauf lorsque certaines espèces sont tolérées cliniquement. Il pourrait être intéressant de faire effectuer des TPO avec les poissons, crustacés et coquillages en conserve qui sont non

exceptionnellement tolérés et qui pourraient favoriser l'induction d'une tolérance ultérieure aux aliments frais, sachant que, selon les connaissances actuelles, au moins 80 % des allergiques aux poissons, coquillages et crustacés ne guérissent jamais de leur allergie.

2.5. Allergie à l'arachide et aux autres fruits à coque

Les protéines de stockage Ara h 1, h 2 et h 3 sont considérées comme les allergènes majeurs de l'arachide, mais les résultats des études effectuées dans les populations méditerranéennes ont suggéré que la protéine de transport des lipides (LTP, Ara h 9) pourrait aussi représenter un allergène majeur de ce fruit à coque dans ces populations. Pedrosa et al. [48] ont effectué des prick-tests à l'arachide, des dosages des IgE sériques totales et spécifiques des divers allergènes moléculaires de l'arachide (puce ISAC), et des TPO chez 123 enfants espagnols explorés pour suspicion d'allergie immédiate à l'arachide. Les TPO ont été positifs chez 55 enfants (44,7 %), dont plus des deux tiers étaient également allergiques à la noisette, et négatifs chez 68 enfants (55,3 %), dont seuls 41 % étaient allergiques à la noisette ($p = 0,003$). La fréquence des sensibilisations à Ara h 1, h 2 et h 3 et les concentrations des IgE spécifiques de ces allergènes ont été significativement plus élevées chez les enfants allergiques à l'arachide que chez les enfants non allergiques ($p < 0,001$). Il en a été de même en ce qui concerne les sensibilisations à la LTP de noisette (Cor a 8). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes d'enfants en ce qui concerne les résultats des dosages des IgE sériques des autres allergènes moléculaires de l'arachide et des autres panallergènes. Ces résultats suggèrent donc fortement que, même chez les enfants espagnols, les allergènes majeurs de l'arachide sont Ara h 1, Ara h 2 et Ara h 3. Dang et al. [49] ont effectué des dosages des IgE sériques spécifiques de l'arachide et d'Ara h 2 chez 100 nourrissons atteints d'allergie immédiate à l'arachide, prouvée par la positivité des TPO, et chez 100 nourrissons appariés, mais non allergiques à l'arachide. La sensibilité et la spécificité des dosages des IgE spécifiques d'Ara h 2 ont été respectivement de 91 et 89 % pour un seuil de positivité de 0,15 KU/L, de 73 et 95 % pour un seuil de 0,46 KU/L, et de 60 et 97 % pour un seuil de 1 KU/L. Par comparaison et pour ces mêmes seuils, les sensibilités et spécificités des dosages des IgE spécifiques de l'arachide ont été de 91 et 68 %, 68 et 90 %, et 44 et 95 %. Les calculs effectués par les auteurs montrent que, lorsque les dosages des IgE spécifiques de l'arachide sont associés à des dosages des IgE spécifiques d'Ara h 2, les indications des TPO sont diminuées d'environ les deux tiers. Glaumann et al. [50] se sont proposé de comparer les valeurs diagnostiques du niveau d'activation des basophiles sanguins par l'arachide et les allergènes moléculaires de l'arachide et des concentrations des IgE sériques spécifiques de ces mêmes allergènes chez 38 enfants consultant pour suspicion d'allergie à l'arachide. Le TPO, effectué en double insu versus placebo, a été positif chez 25 enfants (65,8 %). Le niveau d'activation des

basophiles a été de l'ordre de 2–3 pour l'arachide et de 100 pour Ara h 2 chez les enfants allergiques à l'arachide, et seulement de 0,1 pour l'arachide et Ara h 2 chez les enfants qui avaient toléré le TPO ($p < 0,0001$). Seuls trois enfants allergiques à l'arachide (12 %) ont faiblement réagi au TAB. Chez les enfants allergiques à l'arachide, les concentrations moyennes des IgE spécifiques de l'arachide, Ara h 1, Ara h 2 et Ara h 3 ont été très significativement supérieures aux concentrations détectées chez les enfants non allergiques ($p < 0,001$), et des concentrations faibles d'IgE spécifiques d'Ara h 2 n'ont été détectées que chez deux enfants allergiques à l'arachide. Enfin, aucune différence significative n'a été observée entre les enfants allergiques et non allergiques à l'arachide en ce qui concerne les concentrations d'IgE spécifiques d'Ara h 8 et Ara h 9. Ces résultats montrent donc que les dosages des IgE sériques spécifiques de l'arachide et des trois grands allergènes majeurs de l'arachide présentent une bonne VPP dans la grande majorité des cas. Dans les cas douteux, relativement rares, le TAB à l'arachide et à Ara h 2 pourrait permettre d'affiner le diagnostic. En revanche, les sensibilisations à Ara h 8, un homologue de Bet v 1, sont considérées comme généralement non ou peu pathogènes et associées, au maximum, à des manifestations allergiques peu graves. Dans le but de déterminer la pertinence clinique des sensibilisations isolées à Ara h 8, Asarinoj et al. [51] ont effectué des TPO à l'arachide chez 144 enfants issus de l'étude BAMSE (Birth Anthropometric Measurements, Body Mass Index and Allergic Diseases in a birth cohort) et sélectivement sensibilisés à Ara h 8, sans sensibilisation détectable aux autres allergènes moléculaires de l'arachide. Seul un des enfants a présenté une réaction modérément grave, les autres enfants présentant des réactions orales bénignes (9,7 %) ou tolérant parfaitement l'arachide (89,5 %). Ces résultats confirment donc que, sauf dans des cas exceptionnels, les monosensibilisations à Ara h 8 ne sont pas ou que peu pathogènes. Selon la notion classique, la présence d'IgE spécifiques dans le sérum des individus est considérée comme reflétant une sensibilisation et, donc, un risque accru d'allergie, et la présence d'IgG/IgG4 comme reflétant l'acquisition de la tolérance aux mêmes allergènes. Hong et al. [52] ont effectué des prick-tests à l'arachide, des dosages des IgE sériques spécifiques de l'arachide et des dosages des IgE et IgG4 spécifiques des allergènes majeurs de l'arachide, Ara h 1, h 2, h 3 et h 8 chez 20 enfants témoins américains, tolérant parfaitement l'arachide et non atopiques, et comparé les résultats obtenus chez ces enfants avec les résultats obtenus chez 58 enfants atopiques sensibilisés à l'arachide, mais sans allergie clinique à ce fruit à coque, chez 55 enfants rapportant des réactions allergiques bénignes ou modérées à l'arachide, et chez 53 enfants rapportant des réactions anaphylactiques graves à l'arachide. Les dosages des IgE spécifiques de Ara h 1, Ara h 2 et Ara h 3 ont été positifs chez 76,4 à 100 % des enfants allergiques à l'arachide et seulement chez 0 à 8,6 % des enfants sensibilisés à l'arachide ($p < 0,0001$) et 0 % des enfants témoins. C'est le dosage des IgE spécifiques d'Ara h 2 qui a été le plus discriminant,

avec une sensibilité et une spécificité de 99 %, mais les dosages des IgE spécifiques d'Ara h 1, Ara h 2 et Ara h 3 n'ont pas permis de discriminer les enfants atteints d'une allergie à l'arachide bénigne à modérée des enfants atteints d'anaphylaxie. Des IgG4 spécifiques de ces mêmes allergènes ont été détectées chez 15 à 50 % des enfants témoins, 36 à 65 % des enfants sensibilisés et 43 à 76 % des enfants allergiques à l'arachide ($p = \text{NS}$). Ces résultats, obtenus sur un nombre très élevé d'enfants, confirment l'absence de valeur diagnostique des dosages des IgG4 spécifiques de l'arachide. Ils confirment aussi que les IgE spécifiques d'Ara h 2, Ara h 1 et Ara h 3 sont de bons marqueurs de l'allergie à l'arachide, mais montrent aussi que les résultats de ces dosages ne permettent pas de détecter les enfants à risque anaphylactique élevé.

Deux cent trente-neuf enfants non sélectionnés ont été suivis de la naissance jusqu'à l'âge de cinq ans dans le but de suivre l'évolution de leurs éventuelles sensibilisations aux allergènes, arachide notamment, par des prick-tests, des dosages des IgE sériques spécifiques et des dosages des IgG et IgG4 spécifiques correspondantes [53]. Les enfants ont été classés en trois groupes : celui des enfants sensibilisés à l'arachide aux âges de deux et/ou cinq ans (groupe 1, $n = 31$, 13 %), celui des enfants sensibilisés à d'autres allergènes, mais pas à l'arachide (groupe 2, $n = 62$, 26 %), et celui des enfants ne présentant aucune sensibilisation à aucun allergène (groupe 3, $n = 146$, 61 %). Les concentrations des IgG/IgG4 sériques spécifiques de l'arachide et de son allergène Ara h 2 ont été significativement plus élevées chez les enfants du groupe 1 (sensibilisé à l'arachide) que chez les enfants des deux autres groupes, tant à l'âge de deux ans qu'à l'âge de cinq ans, et, à l'âge de cinq ans, ont été positivement et significativement corrélées aux concentrations des IgE spécifiques de l'arachide. Enfin, les concentrations des IgE et IgG/IgG4 spécifiques ont été significativement plus élevées chez les enfants sensibilisés à l'arachide chez lesquels, par prudence, avait été instauré un régime drastique d'éviction de l'arachide que chez les autres enfants. Ces résultats, qui restent à confirmer sur un plus grand nombre d'enfants, tendent donc à confirmer que :

- la consommation d'arachide chez les enfants sensibilisés à ce fruit à coque tend à diminuer le niveau de sensibilisation et pourrait donc contribuer à l'induction de la tolérance à l'arachide ;
- les concentrations élevées d'IgG/IgG4 sériques spécifiques ne seraient pas un bon marqueur d'acquisition de la tolérance à l'arachide.

L'allergie à l'arachide est fréquemment associée à une allergie à d'autres fruits à coque, et les recommandations actuelles sont de ne pas introduire des fruits à coque à domicile, en l'absence de bilan allergologique préalable, chez les enfants allergiques à l'arachide. Toutefois, cette association entre allergie à l'arachide et autres fruits à coque est inconstante, et les résultats d'une étude publiée en 2011 avaient montré que 72 enfants allergiques à l'arachide, mais chez lesquels les TC

étaient négatifs pour les autres fruits à coque, toléraient parfaitement les TPO effectués avec ces fruits à coque. Stiefel et al. [54] ont effectué 43 TPO avec des fruits à coque divers chez 28 enfants allergiques à l'arachide, mais sans sensibilisation détectable aux autres fruits à coque. Deux TPO (4,7 %) ont été positifs, induisant des réactions systémiques modérément graves. Bien que, statistiquement, il aurait fallu que beaucoup plus d'enfants aient été étudiés et beaucoup plus de TPO aient été effectués pour que puisse être exclu tout risque de réaction grave, ces résultats montrent que, même en l'absence de sensibilisation détectable, le risque de réaction n'est pas nul chez les enfants allergiques à l'arachide et non sensibilisés aux autres fruits à coque, et que la réintroduction de ces fruits à coque doit impérativement être effectuée en milieu hospitalier avant d'être autorisée au domicile, lorsque les parents et/ou les enfants désirent élargir le régime d'éviction.

Classiquement, un diamètre de la papule des prick-tests supérieur ou égal à 8 mm et une concentration d'IgE sériques spécifiques supérieure ou égale à 15 KU/l ont une VPP de 95 % chez les patients allergiques aux fruits à coque, mais très peu d'études ont porté sur des enfants (sélectivement) allergiques à la noisette. L'adjonction de rCor a 1 à l'ImmunoCAP-noisette, en 2007, a augmenté la sensibilité du test, mais en a détérioré la spécificité (faux positifs chez des patients sensibilisés et/ou allergiques aux pollens de bétulacées). Masthoff et al. [55] ont effectué des TPO, en double insu vs placebo, chez 151 enfants consultant pour suspicion d'allergie à la noisette, et étudié les corrélations entre les résultats des TPO et les résultats des prick-tests à la noisette, de l'ImmunoCAP-noisette et de l'ImmunoCAP-noisette enrichi en rCor a 1. Un diagnostic d'allergie à la noisette a été confirmé chez 51 enfants (34 %), sur la positivité du TPO. L'histoire clinique des enfants (réaction de type allergique lors de la consommation accidentelle de noisette) a eu une VPP de 59 %. La taille de la papule (de 3 mm à ≥ 17 mm) et les concentrations des IgE spécifiques de la noisette ont été positivement et significativement corrélées au risque d'allergie à la noisette et avec la gravité de l'allergie. Enfin, la VPP de l'ImmunoCAP-noisette + rCor a 1 a été plus faible que celle de l'ImmunoCAP-noisette seule, tandis que la VPN de l'ImmunoCAP-noisette + rCor a 1 a été meilleure. Il apparaît ainsi que les TC et biologiques d'allergie à la noisette ont une bonne VPN, notamment lorsque l'ImmunoCAP-noisette + rCor a 1 est négatif. En revanche, la VPP de cet ImmunoCAP paraît faible, lui faisant préférer les résultats des prick-tests, de l'ImmunoCAP-noisette et de l'histoire clinique des enfants.

Dans les cas douteux, le diagnostic de certitude de l'allergie à l'arachide et aux fruits à coque repose, comme pour les autres aliments, sur la réponse des enfants aux TPO. Ces TPO sont également indiqués pour déterminer si les enfants sont, après une période plus ou moins longue et plus ou moins drastique d'éviction, devenus tolérants, ou non, aux aliments auxquels ils étaient initialement allergiques. Diverses études ont montré que ces TPO amélioraient la qualité de vie des parents et/ou des enfants, quel qu'ait été le résultat du test. Cent trois enfants suivis pour allergie à l'arachide et/ou à d'autres fruits à coque ont été inclus dans l'étude de Knibb et al. [56]. Quarante d'entre

eux ont bénéficié d'un TPO, suite à une réduction importante, voire une négativation, des TC et/ou des dosages des IgE sériques spécifiques. Les 60 autres enfants, chez lesquels il n'existait pas d'argument en faveur d'une guérison, ont servi de témoins. Les parents de tous les enfants ont eu à répondre à un questionnaire de qualité de vie le jour même du TPO, lorsqu'il était effectué, et trois à six mois plus tard. Par rapport aux réponses apportées par les parents des enfants n'ayant pas bénéficié d'un TPO, les mères des enfants soumis à un TPO ont indiqué une grande anxiété le jour du test ($p = 0,007$). En revanche, la qualité de vie des mères et des enfants eux-mêmes a été améliorée significativement trois à six mois après le TPO ($p = 0,01$), avec, en particulier, une importante diminution de l'anxiété des enfants ($p = 0,02$), non retrouvée chez leurs mères. Cette amélioration de la qualité de vie a été indépendante des résultats des TPO et du nombre d'allergies alimentaires éventuellement associées. Ces résultats confirment donc la notion selon laquelle les TPO à l'arachide et autres fruits à coque, effectués chez les enfants chez lesquels les résultats des bilans allergologiques permettent d'espérer une acquisition de tolérance, améliorent la qualité de vie des familles, même lorsque ces TPO concluent à une absence de guérison (complète), et incitent à effectuer ces TPO, non seulement pour contrôler que les enfants sont guéris ou non, mais aussi pour améliorer la qualité de vie des familles.

Le traitement de l'allergie alimentaire repose classiquement sur les mesures d'éviction, mais diverses études ont montré que la DS par voie orale était efficace et ont suggéré que cette efficacité était corrélée à une diminution de la production des IgE spécifiques et/ou à une augmentation de la production des IgG/IgG4 spécifiques (anticorps « bloquants », susceptibles de neutraliser les allergènes alimentaires et d'empêcher leur fixation sur les IgE de la membrane des basophiles et des mastocytes). Pour déterminer le rôle possible joué par la réactivité des basophiles, Thyagarajan et al. [57] ont effectué des TAB (CD63 et CD203c) chez 18 enfants désensibilisés par voie orale à l'arachide et comparé les résultats de ces tests avec ceux obtenus chez dix autres enfants recevant, en double insu, du placebo. Les TAB ont été effectués avant le début de la DS, puis à plusieurs reprises, à plusieurs mois d'intervalle. Bien que les basophiles aient conservé leur réactivité aux activateurs non spécifiques, la réactivité à l'arachide des basophiles des enfants désensibilisés a diminué significativement au fur et à mesure de la poursuite de la DS, alors que la réactivité des basophiles des enfants recevant du placebo n'a pas ou que peu varié. La diminution de réactivité des basophiles observée chez les enfants désensibilisés activement a correspondu à une augmentation des concentrations des IgG4 sériques spécifiques sans que, par ailleurs, soit observée une diminution des concentrations des IgE spécifiques. Enfin, cette diminution de la réactivité des basophiles a également été observée avec l'œuf chez les enfants qui étaient allergiques, mais non désensibilisés, à l'œuf. Ces résultats montrent donc que la DS à l'arachide s'accompagne d'une diminution spectaculaire de la réactivité des basophiles qui pourrait résulter, au moins en partie, d'une production d'IgG4 spécifiques, et qui, dans une moindre mesure, affecte des allergènes non apparentés à l'arachide.

Quels qu'en soient les mécanismes, la DS par voie orale à l'arachide, lorsqu'elle est efficace, diminue la réactivité des patients et leur permet ainsi de consommer accidentellement des traces d'arachide, mais peu d'études ont porté sur les modifications de la qualité de vie des enfants et des parents associées à cette amélioration clinique. Cent enfants et adolescents, atteints d'une allergie immédiate plus ou moins grave à l'arachide, hautement probable ou prouvée par la positivité du bilan allergologique, ont bénéficié d'une induction de tolérance à l'arachide par voie orale, effectuée par paliers en milieu hospitalier, jusqu'à atteindre une dose quotidienne de 450 mg de protéines (3 M&M's) [58]. Les parents, ainsi que les enfants âgés de plus de huit ans, ont eu à répondre à un questionnaire de qualité de vie avant et après l'induction de tolérance. Quatre-vingt-dix enfants (90 %) ont pu atteindre la dose quotidienne d'entretien. Mis à part l'impact émotionnel, qui n'a pas été modifié chez les adolescents, la qualité de vie des enfants et de leurs parents a été très significativement améliorée par la DS ($p = 0,05-0,02$). Ces résultats, qui devraient être confirmés par ceux d'autres études effectuées en double insu vs placebo, et comparées avec les résultats obtenus chez des enfants non désensibilisés, suggèrent fortement que la DS par voie orale à l'arachide s'accompagne d'une amélioration importante de la qualité de vie des enfants et de leurs parents.

2.6. Allergies alimentaires diverses

S'il existe une association bien établie entre l'anaphylaxie au blé induite par l'effort et les IgE spécifiques de l' ω 5-gliadine, l'intérêt du dosage de ces IgE chez les enfants rapportant des réactions présumées allergiques au blé reste discuté. Trois cent onze enfants et jeunes adultes, rapportant des réactions plus ou moins évocatrices d'une allergie au blé et issus de trois grands centres mondiaux d'allergologie pédiatrique, ont bénéficié d'un dosage des IgE sériques spécifiques de l' ω 5-gliadine et, quel qu'ait été le résultat du dosage, d'un TPO au blé [59]. Sur la base des résultats des TPO, des concentrations détectables d'IgE sériques spécifiques de l' ω 5-gliadine ont été observées chez 72 % des patients allergiques au blé (concentration moyenne = 1,2 KU/L) et les dosages de ces IgE ont été négatifs chez 75 % des patients non allergiques ($m = 0,35$ KU/L). Le jeune âge a également représenté un facteur de risque (OR = 5,4 chez les enfants de moins d'un an et 2,5 chez les enfants de plus d'un an). Ces résultats suggèrent que le dosage des IgE sériques spécifiques de l' ω 5-gliadine représente un bon test diagnostique de l'allergie au blé chez l'enfant.

Quelques cas d'entéocolite allergique ont déjà été rapportés chez des nourrissons allaités au sein et, chez certains de ces enfants, l'éviction par la mère des aliments qu'elle consommait en excès et jugés responsables de l'entéocolite de leurs enfants s'est accompagnée d'une guérison du nourrisson. Tan et al. [60] rapportent le cas d'un enfant exclusivement allaité au sein jusqu'à l'âge de cinq mois, âge auquel il a développé, à deux reprises, une réaction associant vomissements, diarrhée profuse et pâleur extrême

lors de l'administration de lait de soja. Un troisième épisode, identique aux précédents, est survenu peu après un retour à un allaitement maternel exclusif, alors que la mère venait de consommer une importante quantité de glace au soja. Bien que le prick-test au soja ait été négatif, le diagnostic retenu a été celui d'entéocolite allergique aiguë au soja. Ce cas nous rappelle que des allergènes alimentaires consommés par la mère sont excrétés dans le lait maternel et que, selon les quantités ingérées par la mère, et, donc, les concentrations d'allergènes dans le lait maternel, ces allergènes peuvent être sensibilisants, mais aussi, parfois, déclenchants.

L'allergie à la viande de poulet est rare. Cheikh Rouhou et al. [61] rapportent le cas d'une adolescente ayant guéri d'une allergie à l'œuf pendant l'enfance, consommant régulièrement du poulet cuit en sauce, mais ayant présenté une réaction anaphylactique grave lors de la consommation de poulet grillé saignant, puis ayant développé un asthme à proximité des poulaillers et au contact avec les plumes de poule. Les prick-tests à la viande de poulet crue, à l'œuf et aux plumes de poulet ont été franchement positifs, mais la consommation de poulet bien cuit a été tolérée. Seule une dizaine de cas d'allergie à la viande de poulet ont été rapportés dans la littérature, dont 5 d'anaphylaxie plus ou moins grave. Le cas ici rapporté s'ajoute donc à ces cinq cas, et nous rappelle que certains patients allergiques aux protéines animales peuvent tolérer les aliments correspondants lorsqu'ils sont bien cuits.

3. Médicaments et substances biologiques

3.1. Antibiotiques

Les résultats de la majorité des études montrent que seule une minorité des enfants rapportant des réactions présumées allergiques aux bêta-lactamines est réellement atteinte d'une hypersensibilité (HS) à ces médicaments. D'autres études ont suggéré qu'un premier bilan négatif n'éliminait pas avec certitude un diagnostic d'HS aux bêta-lactamines et que, chez les enfants chez lesquels ce bilan était négatif, il convenait d'effectuer une seconde série de TC et, éventuellement, de TP avant de d'infirmier avec certitude le diagnostic d'HS aux bêta-lactamines. Toutefois, cette notion a été contestée par diverses études prospectives de plus ou moins grande ampleur, ayant porté sur des enfants et des adultes. Iglesias-Souto et al. [62] ont revu rétrospectivement les dossiers de 756 enfants explorés, entre janvier 2001 et décembre 2010, pour suspicion d'allergie aux bêta-lactamines. La majorité de ces enfants rapportaient des réactions non ou peu sévères. Le bilan avait comporté des prick-tests et des intradermoréactions (IDR) à lecture immédiate et, lorsque les TC étaient négatifs, des TP effectués en hôpital de jour avec la/les bêta-lactamine(s) suspecte(s). Un second bilan, identique au précédent, avait été effectué deux à quatre semaines plus tard lorsque le bilan initial avait été négatif. Un diagnostic d'allergie aux bêta-lactamines avait été porté chez 25 enfants (3,3 %), sur la positivité des TC ($n = 21$) ou des TP ($n = 4$), lors du bilan initial dans 22 cas (88 %) ou lors du

second bilan dans trois cas (12 %). On s'étonne du faible nombre d'enfants chez lesquels a été porté un diagnostic d'HS aux bêtalactamines, alors que, dans la littérature le pourcentage moyen d'enfants chez lesquels est porté un diagnostic positif est de 10–15 %. Probablement, cela résulte-il du fait que les sensibilisations non immédiates n'ont pas été recherchées par des TC à lecture retardée et des TP prolongés, alors même que la majorité des enfants rapportait des réactions non immédiates. Quoi qu'il en soit, ces résultats confirment que seule une faible proportion des enfants présumés allergiques aux bêtalactamines est atteinte d'une HS à ces médicaments et que le risque de resensibilisation induite par le bilan initial est infinitésimal. Diverses études ont suggéré qu'une importante proportion des patients chez lesquels avait été infirmée une suspicion d'allergie aux bêtalactamines, sur la négativité des TC et/ou des TP, se refusait à de nouvelles prescriptions de bêtalactamines par crainte de réagir à nouveau. Picard et al. [63] ont interrogé les parents de 200 enfants chez lesquels, deux à quatre ans auparavant, avait été infirmé un diagnostic d'allergie aux pénicillines. Des données interprétables ont été obtenues pour 170 enfants (85 %), dont 130 (76 %) avaient à nouveau eu besoin de traitements antibiotiques, parmi lesquels des pénicillines ($n = 59$, 49 %). Les parents et/ou les médecins de près de 20 % des enfants refusaient absolument de nouvelles prescriptions de pénicillines par crainte de récurrence, éventuellement aggravée. Cette crainte s'est révélée purement subjective, et, contre toute attente, n'a en rien dépendu de la gravité de la réaction initiale. Les auteurs suggèrent que la solution à ce problème pourrait, au moins partiellement, être trouvée par l'identification, lors du bilan allergologique, des parents anxieux, puis, chez ces parents, par un accompagnement psychologique.

Peut-être, aussi, pourrait-on réduire les prescriptions d'antibiotiques ? En effet, si, depuis le début de la campagne « les antibiotiques c'est pas automatique !!! », les prescriptions d'antibiotiques ont globalement diminué de 26,5 %, cette diminution atteignant 45 % chez les enfants de six à 15 ans, il n'en reste pas moins que, en France, les prescriptions d'antibiotiques en médecine de ville restent parmi les plus élevées du monde. Dans le but de déterminer le caractère justifié ou non justifié, et approprié ou non approprié de ces prescriptions, Cassir et al. [64] ont étudié la nature, les motivations et l'efficacité d'une antibiothérapie prescrite en ville chez des enfants secondairement hospitalisés pour une persistance ou une aggravation de leurs symptômes, ou l'apparition de nouveaux symptômes. En six mois, 52 enfants ont répondu aux critères de sélection. Suite au bilan effectué à l'hôpital (examens microbiologiques, radiographies, etc.), 75 % des prescriptions d'antibiotiques faites en ville ont été considérées comme inutiles (60 %) ou inadaptées (15 %). Les principaux facteurs susceptibles d'expliquer cette surprescription d'antibiotiques et, lorsqu'une prescription était justifiée, son inadaptation à la pathologie infectieuse, ont été une absence d'examen complémentaires, streptotest notamment (75 % des cas), et, selon les médecins interrogés secondairement, la difficulté de réévaluation à 48 heures (84 %), un terrain

« fragilisé » (71 %) et une importante pression parentale (33 %). Si certaines contraintes propres à la médecine de ville sont, bien entendu, à prendre en compte, les résultats de cette étude confirment que les médecins libéraux prescrivent beaucoup trop d'antibiotiques aux enfants, et suggèrent qu'un recours plus fréquent aux examens paracliniques, streptotest en particulier, pourrait contribuer à réduire significativement cette surprescription.

Les patients atteints de mucoviscidose sont des patients particuliers puisqu'ils sont souvent surinfectés par des germes pathogènes (*Pseudomonas aeruginosa*/pyocyanique et staphylocoques dorés, notamment), et requièrent de nombreux traitements antibiotiques, en particulier par des bêtalactamines. Selon les données de la littérature, 20 à 30 % de ces patients seraient allergiques aux bêtalactamines, mais, dans la grande majorité des cas, le diagnostic n'a été porté que sur une histoire clinique plus ou moins évocatrice, sans qu'aient été effectués des TC et/ou des TP. Sur 171 enfants, adolescents et jeunes adultes mucoviscidosiques suivis au centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) de Montpellier entre 2009 et 2011, 27 (15,8 %) rapportaient des réactions plus ou moins évocatrices d'HS aux bêtalactamines [65]. Après analyse attentive des dossiers, seuls 23 patients (13,5 %) ont été considérés comme possiblement allergiques à une ou plusieurs bêtalactamine(s) et 22 ont bénéficié d'un bilan allergologique comportant des TC (prick-tests et IDR) à lecture immédiate et retardée, et, lorsque les TC étaient négatifs, des TP avec les médicaments suspects, exception faite des patients rapportant des toxidermies potentiellement sévères et/ou des atteintes d'organes vitaux. Un diagnostic d'allergie aux bêtalactamines a ainsi été porté chez sept patients seulement (30,4 % des patients présumés allergiques), soit sur la positivité des TC ($n = 3$), du TP ($n = 1$) ou de l'histoire clinique ($n = 3$). Si l'on exclut les trois patients chez lesquels le TP n'a pas été effectué, la prévalence des HS prouvées aux bêtalactamines est donc de 2,3 % des patients atteints de mucoviscidose. Il apparaît ainsi que, si une importante proportion des patients mucoviscidosiques rapporte des réactions présumées allergiques aux bêtalactamines, seule une très faible proportion des patients atteint de mucoviscidose est réellement allergique aux bêtalactamines. Ces résultats, qui sont sensiblement identiques à ceux d'une étude effectuée dans notre service (article en cours de préparation), montrent donc qu'il est impératif d'effectuer un bilan allergologique poussé (analyse critique de l'histoire clinique, TC et TP) chez les patients atteints de mucoviscidose et rapportant des réactions présumées allergiques aux bêtalactamines, ce bilan permettant bien souvent d'infirmar la suspicion d'HS médicamenteuse et, ainsi, d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients.

3.2. Antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les réactions de type allergique aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent la seconde cause de consultation pour suspicion d'HS allergique ou non allergique (« intolérance »)

aux médicaments chez l'enfant. Couto et al. [66] rapportent le cas d'un enfant atopique ayant présenté quatre réactions anaphylactiques graves au paracétamol, antérieurement bien toléré, entre huit et 15 ans. La réaction la plus grave était survenue lors d'une injection intraveineuse de paracétamol, en post-opératoire, et, par ailleurs, l'enfant tolérait l'ibuprofène. Les TC (prick-test à 10 mg/mL, IDR à 0,01, 0,1 et 1 mg/mL) ont été négatifs, de même que le dosage des IgE sériques spécifiques du paracétamol (UniCAP-paracétamol[®] Phadia). Enfin, un TPO au méloxicam (Mobic[®]), effectué en hôpital de jour, a été parfaitement toléré. Malgré la négativité des TC et du dosage des IgE sériques spécifiques, le diagnostic d'anaphylaxie allergique IgE-médiée a été porté sur l'histoire clinique de l'enfant (réactions répétées graves au paracétamol, avec tolérance des autres AINS). Les auteurs font la revue de la quarantaine de cas d'HS immédiate au paracétamol rapportés dans la littérature, dont seuls six ont été diagnostiqués sur la positivité des TC à lecture immédiate, chez des adultes seulement. Cet article nous rappelle que les réactions anaphylactiques allergiques au paracétamol sont rares, tant chez les adultes que chez les enfants, et que la valeur diagnostique des TC au paracétamol, et, d'une façon plus générale, à tous les antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS, est faible.

3.3. Vaccins

Les réactions locales aux vaccins, le plus souvent à type d'érythème, œdème et/ou induration, se développant quelques heures après l'injection et persistant pendant quelques heures à quelques jours, sont relativement fréquentes et sont généralement considérées, le plus souvent à raison, comme bénignes et sans caractère pathogène. Beveridge et al. [67] rapportent le cas d'un enfant ayant présenté des réactions locales importantes évoluant vers des nodules ou abcès stériles, puis vers une atrophie et une hyperpigmentation cutanée, après les deuxième et troisième injections de vaccins pentavalents (D.T.P.a.C.Hib) et la troisième injection de vaccin pneumococcique (Prevenar[®]), tout en ayant toléré l'injection de vaccin grippal (Fluzone[®], équivalent du Vaxigrip[®]). L'analyse de la composition des vaccins ayant montré que les vaccins réactogènes contenaient de l'hydroxyde d'aluminium, absent du vaccin grippal, des patch-tests à l'hydroxyde d'aluminium ont été effectués et ont été positifs à j4. Les patch-tests témoins, effectués chez l'enfant, et les patch-tests à l'hydroxyde d'aluminium, effectués chez un sujet témoin, ont été négatifs. Ce cas nous rappelle que, même si elles sont rares, les réactions d'HS retardée (HSR) à l'hydroxyde d'aluminium des vaccins n'en existent pas moins et doivent être évoquées devant des réactions locales importantes non immédiates, des nodules persistants ou des abcès stériles, des eczémas ou des hyperpigmentations/hypertrichoses survenant sur les sites d'injection des vaccins. La prévention de ces réactions passerait par des injections intramusculaires profondes, qui seraient beaucoup moins réactogènes que les injections sous-cutanées, ne serait-ce que parce que le muscle ne contient pas de cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigène/allergène).

Depuis une dizaine d'années, la prévalence des nodules sous-cutanés persistants, faisant suite aux injections de vaccins adsorbés sur hydroxyde d'aluminium, n'a cessé de croître. Milpied et al. [68] rapportent les cas de six enfants explorés pour des nodules persistants post-vaccinaux, chez lesquels une HS de contact à l'hydroxyde d'aluminium a été prouvée sur la positivité du bilan allergologique. L'analyse des dossiers de ces six enfants et des dossiers de tous les autres enfants ayant consulté pour des nodules post-vaccinaux a révélé que ces enfants avaient tous bénéficié de la pose de patchs anesthésiques (EMLA[®]), depuis le plus jeune âge, avant leurs vaccinations. L'analyse de la composition de la matrice des patchs a révélé qu'elle contenait 6 à 10 µg d'aluminium, en contact avec la peau sur une surface de l'ordre de 10 cm². Ces résultats suggèrent donc, ce qui doit être contrôlé par une étude prospective, que les applications répétées et de plus en plus fréquentes de patchs EMLA[®] sur la peau des jeunes enfants est susceptible d'induire une sensibilisation occulte à l'aluminium, secondairement responsable du développement de nodules persistants lors des injections de vaccins adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

Enfin, toujours en ce qui concerne les réactions locales aux vaccins, Khaled et al. [69] rapportent le cas d'un enfant ayant développé, trois mois après la troisième injection du vaccin D.T.Coq, une importante induration sous-cutanée locale persistante. À l'examen clinique, la peau présentait un aspect « pelure d'orange ». Les résultats de l'examen histologique de la lésion sous-épidermique ont été compatibles avec le diagnostic de morphée. La lésion a disparu en six mois sous corticothérapie puis traitement par du méthotrexate par voie orale. Ce cas s'ajoute à quelques cas déjà rapportés et les auteurs rappellent que ces morphées « solitaires » ne relèvent pas de mécanismes allergiques et surviennent chez des sujets prédisposés suite à des traumatismes localisés, parmi lesquels les injections de vaccins.

Pendant longtemps, la vaccination grippale a été contre-indiquée chez les allergiques à l'œuf. Lorsqu'elle était jugée indispensable, elle devait être précédée de TC à lecture immédiate aux vaccins et effectuée en milieu (de type) hospitalier, selon une méthode d'accoutumance/induction de tolérance lorsque ces tests étaient positifs. Depuis, diverses études ont clairement montré que la spécificité des TC aux vaccins grippaux était faible et que la vaccination grippale était bien tolérée par la grande majorité des enfants allergiques à l'œuf, que leurs TC au vaccin aient été positifs ou négatifs. Toutefois, une grande anxiété persiste quant à l'innocuité de la vaccination grippale chez les patients ayant présenté des réactions anaphylactiques graves à l'œuf cru ou peu cuit, et il est encore recommandé de vacciner ces patients en milieu (de type) hospitalier et de façon fractionnée (1/10^e + 9/10^e de la dose, à 20–30 minutes d'intervalle, ou bien selon une méthode d'accoutumance).

En trois ans, 119 injections de vaccins grippaux ont été effectuées chez 56 enfants qui rapportaient des réactions anaphylactiques graves à l'œuf, cette allergie ayant été confirmée par la positivité du bilan allergologique [70]. Les injections, initialement effectuées en trois ou quatre doses, puis,

la dernière année, en deux ou une dose(s), ont induit trois réactions, toutes bénignes et non immédiates, chez deux enfants seulement. Ces enfants avaient des TC positifs aux vaccins, mais de nombreux autres enfants ayant également des TC positifs ont parfaitement toléré les injections de vaccin. Greenhawt et al. [71] ont inclus 112 enfants dans une étude à la fois prospective ($n = 31$) et rétrospective ($n = 81$). Tous les enfants étaient allergiques à l'œuf, et 75 % rapportaient des réactions anaphylactiques plus ou moins graves à l'ingestion d'œuf. Quatre-vingt-sept enfants ont reçu une dose complète de vaccin, en une seule injection, et 25 enfants ont été vaccinés à raison de deux doses ($1/10^e + 9/10^e$, à 30 minutes d'intervalle). Le vaccin utilisé a été le vaccin Fluzone[®] (Sanofi-Pasteur), dont la teneur en ovalbumine, annoncée par le laboratoire, est de l'ordre de 0,1 µg/dose, soit 0,2 µg/mL, une dose considérée comme non déclenchante ($< 1,2$ µg/mL). Aucune réaction allergique, de quelque gravité que ce soit, n'a été rapportée chez aucun enfant.

Les résultats de ces deux études, qui s'ajoutent à ceux d'autres études récentes, confirment donc la notion selon laquelle la vaccination grippale peut être effectuée sans angoisse ni précaution particulière chez les enfants allergiques à l'œuf, y compris chez les enfants présentant une allergie grave à cet aliment, sous réserve d'utiliser des vaccins contenant des quantités faibles d'ovalbumine. On attend donc avec impatience un nouveau consensus international dédramatisant les messages d'alerte indiqués, pour tous les vaccins grippaux, dans le Vidal. Il serait aussi intéressant que les laboratoires indiquent clairement, pour tous les vaccins grippaux, les teneurs réelles en ovalbumine contenues dans ces vaccins, ce qui n'est actuellement pas le cas.

3.4. Médicaments et substances biologiques divers

Les probiotiques ne devraient pas contenir de contaminants, mais plusieurs cas d'allergie à des probiotiques ont été attribués avec certitude à une contamination par des protéines du lait de vache. Martin-Muñoz et al. [72] rapportent le cas d'un enfant atteint d'une allergie à de multiples aliments, parmi lesquels le lait et l'œuf, rapportant une réaction anaphylactique grave à l'ingestion d'un probiotique (Acidophilus Ultra[®]). Les prick-tests effectués avec ce probiotique ont été franchement positifs.

Afin de contrôler le risque allergique lié à l'ingestion de probiotiques, les auteurs ont effectué des prick-tests, des dosages d'IgE spécifiques, des immuno-empreintes et des inhibitions des immuno-empreintes avec 11 probiotiques largement diffusés en Espagne chez cinq autres enfants allergiques au lait de vache, cinq enfants allergiques à l'œuf et cinq enfants témoins, sans allergie alimentaire. Huit probiotiques indiquaient la présence possible de lactose, d'acide lactique ou de protéines du lait, un indiquait l'absence complète de protéines du lait, et aucun ne fournissait d'information sur une possible contamination par des protéines aviaires.

Les prick-tests effectués avec ces probiotiques ont été positifs chez un à quatre enfants allergiques au lait avec un ou

plusieurs des trois probiotiques annoncés comme non contaminés par des protéines du lait (Bifisiete[®], Bactolife[®] et Acidophilus Ultra[®]). Quatre enfants allergiques à l'œuf ont également eu des prick-tests positifs avec Acidophilus Ultra[®], en principe dépourvu de toute contamination par des protéines aviaires. Grâce à la méthode Elisa (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay), des protéines du lait ont été détectées dans dix des 11 probiotiques, et des protéines d'œuf dans trois probiotiques. Les sérums des enfants allergiques au lait ont réagi avec tous les probiotiques et les sérums des enfants allergiques à l'œuf ont réagi avec un seul probiotique (Acidophilus Ultra[®]). Ces résultats montrent donc clairement que la majorité des probiotiques contiennent des protéines du lait de vache et, plus rarement, de l'œuf, souvent en quantités suffisantes pour interagir avec les IgE spécifiques des patients allergiques au lait et/ou à l'œuf. Il est donc clair que les probiotiques ne doivent pas être administrés sans précautions (TC à visée prédictive, voire TP) chez les enfants allergiques à l'œuf et/ou au lait. Probablement, le plus simple et le moins coûteux est-il de les contre-indiquer chez ces enfants.

3.5. Le syndrome d'HS multiple aux médicaments

Le syndrome d'HS multiple aux médicaments (*multiple drug hypersensitivity* [MDH]) correspond à une HS à plusieurs médicaments de familles chimiques différentes, se développant tantôt vis-à-vis de médicaments administrés simultanément (type 1), tantôt vis-à-vis de médicaments administrés séparément (type 2 : sensibilisations séquentielles). Très peu d'études pédiatriques ont porté sur ce syndrome, et, dans ces études, les bilans allergologiques n'ont pas été complets.

Atsakov-Markovic et al. [73] ont effectué des TC à lecture immédiate et non immédiate (pricks, IDR et patch-tests), lorsqu'ils étaient validés, aux médicaments suspects chez 279 enfants rapportant des réactions présumées allergiques à plusieurs médicaments de familles chimiques et pharmacologiques différentes, des dosages des IgE sériques spécifiques de ces médicaments, lorsqu'ils existaient, et des TP (un à plusieurs jours, selon la chronologie de la réaction) chez les enfants chez lesquels les TC étaient négatifs ou en première intention lorsque les TC ne pouvaient pas être effectués. Les principaux médicaments suspects ont été les bêtalactamines (41,8 %), et notamment l'amoxicilline, les antalgiques non opiacés, antipyrétiques et AINS (23 %), et les médicaments anti-infectieux autres que les bêtalactamines (19 %). Les principales manifestations cliniques ont été des urticaires (52,3 %), des exanthèmes maculopapuleux (EMP : 28,4 %) et des angio-œdèmes (13,5 %), de chronologie immédiate dans 13,3 % des cas et non immédiate dans 86,7 % des cas. Un syndrome d'HS multiple aux médicaments n'a été diagnostiqué que chez sept enfants (2,5 %), du type 1 (simultané) chez deux enfants et du type 2 (séquentiel) chez les cinq autres enfants. Une sensibilisation à deux médicaments a été diagnostiquée chez six enfants, et à trois médicaments chez un seul enfant. Les principaux médicaments responsables ont

été les bêta-lactamines, l'ibuprofène et les antiépileptiques. La majorité des sensibilisations retardées a été diagnostiquée sur la positivité des TP alors que la majorité des sensibilisations immédiates, aux médicaments anti-infectieux notamment, et tout particulièrement aux bêta-lactamines, a été diagnostiquée sur la positivité des TC à lecture immédiate. Ces résultats, obtenus chez de nombreux enfants, confirment donc la notion que, même si les enfants rapportant des réactions présumées allergiques à plusieurs familles de médicaments doivent faire l'objet d'un bilan allergologique le plus complet possible, le syndrome d'HS multiple aux médicaments chez l'enfant est très rare.

4. Insectes

La DS hyperaccélérée (ultrarush) aux venins d'hyménoptères est considérée comme efficace et plutôt bien tolérée chez les adultes, mais peu d'études ont été effectuées chez les enfants, et ces études ont porté sur de faibles nombres d'enfants seulement. Quatre-vingt-quatorze enfants ont bénéficié de 102 DS hyperaccélérées aux venins d'hyménoptères, entre janvier 1997 et décembre 2005, de façon à atteindre, en 3 h 30 et six injections, une dose cumulée de 111 µg de venin, sans prémédication par des antihistaminiques [74]. La grande majorité des enfants avait présenté des réactions graves aux piqûres d'hyménoptères (anaphylaxies des grades III et IV : 74 %). Des réactions systémiques, majoritairement bénignes à modérées, sont survenues chez 15 enfants (13 %). Pour l'essentiel, ces réactions sont survenues chez les enfants les plus âgés (8–15 ans), chez les filles ($p = 0,034$ par rapport aux garçons), chez les enfants désensibilisés au venin d'abeille (20 % vs 8 % chez les enfants désensibilisés par le venin de guêpe), et à la dose de 50 µg de venin. Ces résultats, sur un nombre important d'enfants, suggèrent fortement que la DS hyperaccélérée est globalement bien tolérée chez les enfants désensibilisés pour allergie aux venins d'hyménoptères.

Au plan diagnostique, les TC et les dosages des IgE sériques spécifiques des venins d'hyménoptères peuvent être pris en défaut et, de plus, ne permettent pas de prédire la tolérance des injections de venin. Par ailleurs, l'efficacité de la DS est appréciée sur les modifications de la réactivité cutanée et des concentrations des IgE spécifiques, sur la tolérance des injections d'extrait allergénique et sur la tolérance des repiqûres accidentelles ou provoquées. Mais, là encore, ces critères, et notamment les modifications de la réactivité cutanée et des concentrations des IgE spécifiques peuvent être mis en défaut. Les résultats d'études récentes, essentiellement effectuées chez des adultes, ont suggéré que le TAB pourrait représenter une aide au diagnostic et à l'appréciation de l'efficacité de la DS chez les patients allergiques aux venins d'hyménoptères. Trente et un enfants ayant présenté des réactions anaphylactiques lors de piqûres d'abeille ont été désensibilisés selon une méthode accélérée [75]. Le diagnostic a été porté sur les résultats des TC, des dosages des IgE sériques spécifiques et du TAB/CD63. Ces tests ont été répétés régulièrement jusqu'à la deuxième au quatrième année de la DS. Au moment du diagnostic, le TAB a permis d'identifier

l'insecte en cause chez 74 % des enfants, alors qu'une positivité isolée des dosages des IgE spécifiques n'a été détectée que chez 52 % des enfants. Chez les autres enfants, les dosages des IgE spécifiques étaient positifs à la fois pour le venin d'abeille et le venin de guêpe. À partir du sixième mois de DS, une diminution progressive et significative de l'activation des basophiles a été objectivée chez 85 % des enfants. Il en a été sensiblement de même en ce qui concerne les résultats des dosages des IgE sériques spécifiques. Enfin, une forte réactivité initiale (avant la mise en route de la DS) des basophiles au venin d'abeille a été associée à un risque important de réactions systémiques pendant la période ascensionnelle initiale de la DS. Ces résultats confirment donc la notion selon laquelle, notamment chez les enfants chez lesquels est détectée une double sensibilisation, le TAB pourrait représenter une aide précieuse au diagnostic étiologique. Ils suggèrent aussi que le niveau de réactivité des basophiles, avant la DS, représente un critère prédictif du risque de réaction aux injections d'extrait allergénique. Ils suggèrent enfin que le TAB pourrait représenter un critère additionnel d'efficacité de la DS aux venins d'hyménoptères, dans la mesure où l'efficacité de cette sensibilisation est en partie déterminée par la tolérance des injections de venin.

Déclaration d'intérêts

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

Références

- [1] Silva R, Gomes E, Cunha L, Falcão H. Anaphylaxis in children: a nine years retrospective study (2001–2009). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:31–6.
- [2] Huang F, Chawla K, Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments and outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:162–8.
- [3] Vetander M, Helander D, Flodström C, Östblom E, Alfvén T, Ly DH, et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children: a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy* 2012;42:568–77.
- [4] Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy* 2012;42:284–92.
- [5] Macadam C, Barnett J, Roberts G, Stiefel G, King R, Erlewyn-Lajeunesse M, et al. What factors affect the carriage of epinephrine auto-injectors by teenagers? *Clin Translat Allergy* 2012;2:3 [7 pages].
- [6] Ercan H, Ozen A, Karatepe M, Cengizlier R. Primary school teachers' knowledge about and attitudes toward anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:428–32.
- [7] Amin A, Davis CM. Changes in prevalence and characteristics of IgE-mediated food allergies in children referred to a tertiary care center in 2003 and 2008. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:95–101.
- [8] Kusunoki T, Mukaida K, Morimoto T, Sakuma M, Yasumi T, Nishikomori R, et al. Birth order effect on childhood food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:250–4.
- [9] Keet CA, Matsui EC, Savage JH, Neuman-Sunshine DL, Skripak J, Peng RD, et al. Potential mechanisms for the association between fall birth and food allergy. *Allergy* 2012;67:775–82.
- [10] Taylor-Black S, Wang J. The prevalence and characteristics of food allergy in urban minority children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:431–7.

- [11] Kulkarni N, Ragazzo V, Costella S, Piacentini G, Boner A, O'Callaghan C, et al. Eosinophilic airway inflammation is increased in children with asthma and food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:28–33.
- [12] Brown C, Haringman N, Davies C, Gore C, Hussain M, Mieli-Vergani C, et al. High prevalence of food sensitization in young children with liver disease: a clue to food allergy pathogenesis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:770–7.
- [13] Jacobs TS, Greenhauwt MJ, Hauswirth D, Mitchell L, Green TD. A survey study of index food-related allergic reactions and anaphylaxis management. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:582–9.
- [14] Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K. Skin prick test and serum specific IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and henn's egg allergy in children: does one replace the other? *Clin Exp Allergy* 2012;42:1266–72.
- [15] Rolinck-Verninghaus C, Niggemann B, Grabenhenrich L, Wahn U, Beyer K. Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting allergen dose and specific IgE. *Allergy* 2012;67:951–7.
- [16] Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Organ-specific symptoms during oral food challenge in children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:549–51.
- [17] Komer-Kooijker K, Sliker MG, Kentie PA, van der Ent CK, Meijer Y. A prediction rule for food challenge outcome in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:353–9.
- [18] Beigelman A, Strunk RC, Garbutt JM, Schechtman KB, Jaenicke MW, Stein JS, et al. Clinical and laboratory factors associated with negative oral food challenges. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:467–73.
- [19] Cavani M, Berti I, Fiocchi A, Galli E, Giorgio V, Martelli A, et al. Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:754–60.
- [20] Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood RA, Burks W, Jones SM, et al. Allergic reactions to foods in preschool-ages children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics* 2012;130:e25–32.
- [21] Chernin LR, Swender DA, Hostoffer RW, Tcheurekdjian H. Anaphylaxis secondary to contact with a vomited food allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:279.
- [22] Wassenberg J, Cochard MM, Dunn Galvin A, Ballabeni P, Flokstra de Blok BMJ, Newman CJ, et al. Parent perceived quality of life is age-dependent in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:412–9.
- [23] Henderson CJ, Abonia P, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP, et al. Comparative dietary therapeutic effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1570–8.
- [24] Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs III G, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:456–63.
- [25] Menard-Katcher P, Marks KL, Liacouras CA, Spergel JM, Yang YX, Falk GW. The natural history of eosinophilic oesophagitis in the transition from childhood to adulthood. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:114–21.
- [26] Koplin JJ, Dharnage SC, Ponsoby AL, Tang MLK, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy* 2012;67:1415–22.
- [27] del-Rio Camacho G, Martinez Jiménez V, Fernández-Cantalejo Padial J. Absence of clinical symptoms upon introduction of egg into the diet of milk-allergic infants not previously sensitized to egg. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:374–8.
- [28] Alessandri C, Zennaro D, Scola R, Ferrara R, Livia Bernardi R, Santoro M, et al. Ovomucoid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled henn's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitization. *Clin Exp Allergy* 2012;42:441–50.
- [29] Caubet JC, Bencharitiwong R, Moshier E, Godbold JH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Significance of ovomucoid- and ovalbumin-specific IgE/IgG4 ratios in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:739–47.
- [30] Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Goldbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473–80.
- [31] Fuentes-Aparicio V, Alonso-Lebrero E, Zapatero L, Infante S, Lorente R, Muñoz-Fernández A, et al. Oral immunotherapy in henn's egg allergic children increases a hypoproliferative subset of CD4⁺ T cells that could constitute a marker of tolerance achievement. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:648–53.
- [32] Ruiz-Garcia M, Haroun E, Landivas ME, Torres-Hernandez JA, Sastre J. Commercial dehydrated egg white for specific oral tolerance induction (SOTI): an easier treatment for egg allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:529–31.
- [33] Noh J, Noh G, Kim HS, Kim AR, Choi WS. Allergen-specific responses of CD19(+)CD5(+)Foxp3(+) regulatory B cells (Bregs) and CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells (Tregs) in immune tolerance of cow's milk allergy of late eczematous reactions. *Cell Immunol* 2012;274:109–14.
- [34] Dello Iacono I, Verga MC. Sudden loss of cow's milk tolerance in a long-sensitized patient. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:172–4.
- [35] Järvinen KM, Geller L, Bencharitiwong R, Sampson HA. Presence of functional, auto-reactive, human milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;42:238–47.
- [36] Ito K, Futamura M, Movérare R, Tanaka A, Kawabe T, Sakamoto T, et al. The usefulness of casein-specific IgE and IgG4 antibodies in cow's milk allergic children. *Clin Molec Allergy* 2012;10:1 [7 pages].
- [37] Bartnikas LM, Sheehan WJ, Hoffman EB, Permaul P, Dioun AF, Friedlander J, et al. Predicting food challenge outcomes for baked milk: role for specific IgE and skin prick testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:309–13.
- [38] Elizur A, Rajuan N, Goldberg MP, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr* 2012;161:482–7.
- [39] Canani RB, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, et al. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:580–2.
- [40] Alvaro M, Giner MT, Vázquez M, Lozano J, Dominguez O, Piquer M, et al. Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy: evolution in one year. *Eur J Pediatr* 2012;171:1389–95.
- [41] Barbi E, Longo G, Berti I, Matarazzo L, Rubert L, Saccari A, et al. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in home phase. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:41–50.
- [42] Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:448–55.
- [43] Couto M, Gaspar A, Santa-Marta C, Morais-Almeida M. Cow's milk-dependent, exercise-induced, urticaria after oral tolerance induction in an adolescent. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:67–8.
- [44] Rodríguez del Río P, Sánchez-García S, Escudero C, Pastor-Vargas C, Sánchez-Hernández JJ, Pérez-Rangel I, et al. Allergy to goat's and sheep's milk in a population of cow's milk-allergic children treated with oral immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:128–32.
- [45] Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M, et al. Cow's milk-associated rectal bleeding: a population-based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:765–9.
- [46] Chiang WC, Huang CH, Llanora GV, Gerez I, Goh SH, Shek LPC, et al. Anaphylaxis to cow's milk formula containing short chain galacto-oligosaccharide. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1361–7.
- [47] Tsaouri S, Triga M, Makris M, Kalogeromitros D, Church MK, Piftis KN. Fish and shellfish allergy in children: review of a persistent food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:608–15.
- [48] Pedrosa M, Boyano-Martinez T, Garcia-Ara MC, Caballero T, Quirce S. Peanut seed storage proteins are responsible for clinical reactivity in Spanish-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:654–9.
- [49] Dang TD, Tang M, Choo S, Licciardi PV, Koplin JJ, Martin PE, et al. Increasing the accuracy of peanut allergy diagnosis by using Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012;1056–63.
- [50] Glaumann S, Nopp A, Johansson SGO, Rudengren M, Borres MP, Nilsson C. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens. IgE sensitization and DBPCFC in peanut sensitized children. *Allergy* 2012;67:242–7.

- [51] Asarnoj A, Nilsson C, Lidholm J, Glaumann S, Östblom E, Hedlin G, et al. Peanut component Ara h 8 sensitization and tolerance to peanut. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:468–72.
- [52] Hong X, Caruso D, Kumar R, Liu R, Liu X, Wang G, et al. IgE, but not IgG4, antibodies to Ara h 2 distinguish peanut allergy from asymptomatic peanut sensitization. *Allergy* 2012;67:1538–46.
- [53] Sverremark-Ekström E, Hultgren EH, Borres MP, Nilsson C. Peanut sensitization during the first 5 yr of life is associated with elevated levels of peanut-specific IgG. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:224–9.
- [54] Stiefel G, Keeton D, Morenas R, Roberts G, Lucas JSA, Erlewyn-Lajeunesse M. Treenut introduction in peanut-allergic children is not without risk. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:205–6.
- [55] Masthoff JL, Pasmans SG, van Hoffen E, Knol MJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Flinterman AE, et al. Diagnostic value of hazelnut allergy tests including rCor a 1 spiking in double blind-challenged children. *Allergy* 2012;67:521–7.
- [56] Knibb RC, Ibrahim NF, Stiefel G, Petley R, Cummings AJ, King RM, et al. The psychological impact of diagnostic food challenges to confirm the resolution of peanut or tree nut allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;42:451–9.
- [57] Thyagarajan A, Jones SM, Calatroni A, Pons L, Kulis M, Woo CS, et al. Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1197–205.
- [58] Factor JM, Mendelson L, Lee J, Nouman G, Lester MR. Effect of oral immunotherapy to peanut on food-specific quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:348–52.
- [59] Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K. Clinical utility of antibodies to α -gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:72–6.
- [60] Tan J, Campbell D, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant: an uncommon entity. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:373.
- [61] Cheikh Rouhou S, Bachouch I, Racil H, Chaouch N, Zarrouk M, Salmi L, et al. Choc anaphylactique à la viande de poulet. *Rev Mal Respir* 2012;29:98–100.
- [62] Iglesias-Souto J, González P, Poza P, Sanchez-Machin I, Matheu V. Evaluating the usefulness of retesting for betalactam allergy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1091–3.
- [63] Picard M, Paradis L, Nguyen M, Bégin P, Paradis J, Des Roches A. Outpatient penicillin use after negative skin testing and drug challenge in a pediatric population. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:160–4.
- [64] Cassir N, Di Marco JN, Poujol A, Lagier JC. Prescriptions inappropriées d'antibiotiques chez l'enfant en médecine de ville : raisons et conséquences. *Arch Pediatr* 2012;19:579–84.
- [65] Caimni S, Sanfiorenzo C, Caimni D, Bousquet PJ, Chiron C, Demoly P. Comprehensive allergy work-up is mandatory in cystic fibrosis patients who report a history suggestive of drug allergy to betalactam antibiotics. *Clin Translat Allergy* 2012;2:10 [5 pages].
- [66] Couto M, Gaspar A, Morais-Almeida M. Selective anaphylaxis to paracetamol in a child. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:163–6.
- [67] Beveridge MG, Polcari IC, Burns JL, Adler A, Hendrickson B, Stein SL. Local vaccine site reactions and contact allergy to aluminium. *Pediatr Dermatol* 2012;29:68–72.
- [68] Milpied B, Ezzedine K, Ohayon-Courtès C, Genillier-Foin N, Peyranat M, Taieb A, et al. Are post-vaccinal persistent itching nodules related to the use of local anesthetic patches? A hypothesis to be confirmed. *Contact Dermatitis* 2012;66:343–4.
- [69] Khaled A, Khari M, Zaouek A, Rameh S, Zermani R, Fazaa B, et al. Post-vaccination morphea profunda in a child. *Pediatr Dermatol* 2012;29:525–7.
- [70] Fung I, Spergel JM. Administration of influenza vaccine to pediatric patients with egg-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1157–9.
- [71] Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA, Green TD, Masnoor D, Sharma H, et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:426–30.
- [72] Martin-Muñoz MF, Fortuni M, Caminoa M, Belver T, Quirce S, Caballero T. Anaphylactic reaction to probiotics: cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:778–84.
- [73] Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Jankulovic-Gavrovic M, Cirkovic Velockovic T, Luigi Valuzzi R, Romano A. Diagnosing multiple drug hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:785–91.
- [74] Köhli-Wiesner A, Stahlberger L, Bieli C, Stricker T, Lauener R. Induction of specific immunotherapy with hymenoptera venoms using ultrarush regimen in children: safety and tolerance. *J Allergy* 2012;790910 [5 pages].
- [75] Zitnik SE, Vesel T, Avcin T, Silar M, Kosnik M, Korosec P. Monitoring honeybee venom immunotherapy in children with the basophil activation test. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:166–72.