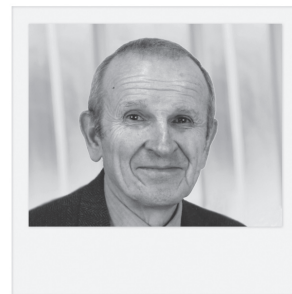


L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Quoi de neuf en allergologie pédiatrique ?



→ **G. DUTAU**
Allergologue – Pneumologue
– Pédiatre

Les nouveautés en matière d'allergologie pédiatrique ont été nombreuses au cours de l'année écoulée. Les thèmes retenus concernent : les recommandations en matière d'allergie à l'arachide, le syndrome de Lucie Frey ou syndrome du nerf auriculo-temporal, une actualisation du syndrome d'entérocologie induite par les protéines alimentaires, les effets de la prescription précoce d'hydrolysats de protéines sur les symptômes d'allergie au bout de 15 ans, les effets préventifs de la consommation précoce d'arachide entre 4 et 11 mois chez l'enfant normal et chez l'enfant atopique, l'actualisation du GINA (*Global Initiative for Asthma*) faite en 2015.

D'autres acquisitions auraient pu être développées (risques allergiques liés à l'entomophagie, réactions allergiques pendant les vacances et les voyages, développement des inductions de tolérance orale aux aliments, etc. Elles pourront éventuellement faire l'objet de courts résumés sous la forme de téléx dans des éditions ultérieures.

Allergie à l'arachide et aux fruits à coque : recommandations pour la pratique

En un peu plus de 30 ans, l'allergie à l'arachide est devenue la plus fréquente des allergies alimentaires (AA).

En 2015, Anagnostou et Clark [1] ont publié des recommandations sur la prise en charge de l'allergie à l'arachide, actualisant les critères du diagnostic, la prévention primaire, l'éducation du patient et de sa famille, les risques de réactions accidentelles, la conduite à tenir vis-à-vis des fruits à coque, l'étiquetage, les risques à l'école et en voyage.

1. Données épidémiologiques

Depuis 1997, la fréquence de l'AA à l'arachide et aux fruits à coque a considérablement augmenté chez les enfants et les adolescents, mais pas chez les adultes, ce qui suggère l'intervention de facteurs favorisants récents touchant en particulier le mode de vie et les habitudes alimentaires. La prévalence de l'AA à l'arachide chez les enfants et les adolescents jusqu'à 18 ans est passée de 0,4 % (1997) [2] à 0,8 % (2002) [3] puis 1,4 % (2007) [4], soit une multiplication par 3,5 en 11 ans [4]. Dans l'île de Wight, la fréquence de l'AA cliniquement prouvée a été confirmée chez les enfants de 4 ans, passant de 0,5 % en 1989 à 1 % en 1994-1996 [5]. Chez ces mêmes enfants, la fréquence des sensibilisations IgE-dépendantes à l'arachide a même triplé, passant de 1,1 % à 3,3 % [5].

2. Critères du diagnostic

Le diagnostic de l'AA à l'arachide est basé sur l'association de symptômes

cliniques évocateurs et sur la positivité des *prick tests* (PT) et du dosage des IgE. Les symptômes sont ceux de l'allergie immédiate IgE-dépendante (urticaire, angioedème, nausées, vomissements, douleurs abdominales, *wheezing*, difficultés respiratoires) survenant rapidement après l'ingestion¹. Le sérum des individus normaux, ne présentant aucun symptôme clinique d'allergie, peut contenir des IgE dirigées contre les allergènes d'arachide, constatation qui, à elle seule, ne peut constituer un critère de diagnostic. En cas de doute ou de discordance entre les symptômes cliniques et les résultats des dosages d'IgE, un test de provocation par voie orale (TPO) doit être envisagé.

Toutefois, depuis quelques années, le diagnostic est facilité par le dosage des IgE contre divers allergènes de l'arachide (Ara h1 à Ara h11), ce qui peut permettre d'éviter les TPO. Ainsi, la positivité du dosage des IgE contre Ara h2 – une protéine majeure de stockage, résistante à la fois à la chaleur et à la digestion – constitue un critère très important, précis et spécifique pour

¹ Des symptômes comparables peuvent survenir après le contact ou l'inhalation de particules allergéniques d'arachide.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

affirmer le diagnostic. Les patients ayant une allergie typique à l'arachide ont des IgE contre Ara h2 et Ara h6. L'IgE-réactivité des allergiques à l'arachide est cependant soumise à d'importantes variations géographiques.

En pratique clinique, la valeur diagnostique des biopuces et du dosage des IgE contre les allergènes recombinants permet :

- de différencier “sensibilisation” et “allergie vraie” ;
- d'estimer la gravité de l'AA ;
- d'évaluer son risque de persistance.

À titre d'exemples, la présence d'IgE dirigées contre rAra h1, rAra h2 et rAra h3 (protéines de stockage stables à la chaleur et en milieu digestif) est associée à des symptômes sévères. Inversement, la présence d'IgE contre rAra h8 (protéine PR-10 détruite pas la chaleur et la digestion), souvent associée à une allergie au pollen de bouleau, traduit des réactions légères de type syndrome d'allergie orale (SAO), voire ne s'accompagne d'aucun symptôme. D'autres situations sont possibles en fonction du contexte géographique ou des habitudes alimentaires. Enfin, le TPO permet d'évaluer le seuil réactogène, c'est-à-dire la quantité d'allergènes pour laquelle les symptômes apparaissent, ce qui permet de formuler le traitement en fonction des risques supposés.

3. Éducation

L'éducation du patient et de sa famille porte sur les points suivants :

- comment reconnaître une situation à risque ;
- se méfier en dehors du domicile (repas pris au restaurant) ;

- répéter les gestes à faire en cas d'urgence ;
- lutter contre l'ostracisme envers l'adrénaline ;
- avoir un plan d'action écrit [6].

La trousse de l'allergique à l'arachide doit contenir des antihistaminiques, des bêta2-stimulants, de l'adrénaline injectable par voie IM². Les indications des stylos auto-injecteurs d'adrénaline sont : une anaphylaxie antérieure, des symptômes significatifs après l'ingestion de quantités faibles (traces) d'arachide, un asthme associé, un accès difficile aux soins.

Le syndrome de Lucie Frey : un diagnostic différentiel de l'allergie alimentaire

L'AA est devenue tellement fréquente que tout érythème survenant au cours ou au décours d'un repas fait systématiquement évoquer ce diagnostic, souvent sans réflexion... Comme d'autres collègues, durant toute une carrière, l'auteur de cette revue n'a observé qu'une seule fois un syndrome de Lucie Frey (ou syndrome du nerf auriculotemporal, ou syndrome des flushs gustatifs) [7]³. Rappelons brièvement que ce dysfonctionnement du nerf auriculotemporal est caractérisé par l'apparition d'un flush et d'une sensation de chaleur faciale, accompagnés parfois de sudation, dans le territoire du nerf auriculotemporal, branche mandibulaire du nerf trijumeau (*fig. 1*).

Blanc *et al.* [8] viennent de publier une importante étude nationale, multicentrique, rétrospective et descriptive sur le syndrome de Lucie Frey.



FIG. 1 : Flush gustatif unilatéral gauche : éruption en bande de 2 à 3 cm de large s'étendant de la commissure labiale à la région auriculotemporale au moment des repas, puis régressant en quelques minutes. Absence de sueurs et de douleur (autorisation parentale).

Les auteurs ont réuni 48 cas, 35 unilatéraux et 13 bilatéraux. Les symptômes apparaissent au cours du repas, quelques secondes après l'absorption des aliments, en général lorsque commencent la diversification et l'alimentation solide, vers l'âge de 5-6 mois. Les aliments acides et épicés sont souvent en cause, mais pas seulement. Dans cette série, une sudation locale n'était associée que dans 10 % des cas.

Cette étude montre que les symptômes sont moins diffus dans les formes unilatérales, avec plus souvent une extension jugale et prétragienne et moins souvent une localisation temporale. Fait important : alors que ce diagnostic est facile – c'est un diagnostic d'interrogatoire et d'inspection – il n'a été effectué du premier coup que dans 20 % des cas, conduisant à des régimes d'exclusion inappropriés. Le diagnostic est plus souvent porté par les pédiatres allergologues (63 %) et aussi plus tôt par ces derniers : 3 mois après le début des symptômes par les allergologues, alors que la médiane est de 13 mois dans la littérature [8].

² En situation d'extrême urgence, l'injection IM d'adrénaline doit être faite à travers le pantalon, en particulier chez l'adolescent (âge à risque d'anaphylaxie).

³ La description du syndrome auriculotemporal est généralement attribuée à Lucja (Lucie) Frey, née en 1889 à Lwów (Pologne) et morte en 1943 dans le ghetto de cette ville sous l'occupation nazie. C'est elle qui, la première, a décrit de façon complète le “syndrome des sueurs gustatives” chez un soldat polonais blessé par un boulet ayant entraîné une infection parotidienne. Toutefois, avec honnêteté intellectuelle, elle attribua la première description de ce syndrome à Kakub Lpisztat et à Samuel Godflam, qui rapportèrent en 1922 un cas de sueurs localisées survenant pendant les repas. La première description de ce syndrome a également souvent été attribuée à Duphenix en 1757.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Plusieurs observations antérieures ou des courtes séries avaient montré la fréquence des lésions du nerf auriculotemporal induites par une délivrance instrumentale par application de forceps ou de spatules. Cette étude le confirme en montrant que la délivrance instrumentale est significativement associée à la forme unilatérale du syndrome comparée à la forme bilatérale (OR: 29; IC 95 % : 3,99-311,58; $p < 0,001$) (**fig. 2**). Pour les auteurs, les formes bilatérales, sans rapport avec un traumatisme néonatal et postnatal, sont réellement "idiopathiques".

Toutes formes confondues, les symptômes diminuent ou disparaissent le plus souvent: 57 % de régressions et 20 % de guérison. Toutefois, les symptômes persistent sans changement dans 23 % des cas. La régression des symptômes est plus fréquente dans les formes unilatérales (OR: 6,60; IC 95 % : 1,23-44,04; $p < 0,016$), observée dans 69 % des cas à un âge médian de 27 mois. En revanche, la guérison est plus fréquente dans les formes bilatérales (OR: 0,05; IC 95 % : 0-0,38; $p = 0,01$), observée dans 58 %, à un âge médian de 8 mois. À noter la possibilité de formes bilatérales familiales accréditant la possibilité d'un dysfonctionnement congénital du nerf auriculotemporal [9]. Cette étude souffre de quelques biais liés à sa nature rétros-

pective, d'où la possibilité d'une sous-estimation de sa fréquence qui reste inconnue.

Logiquement, des études prospectives devraient voir le jour pour préciser, en particulier, le rôle inducteur des différents modes de délivrance instrumentale. Le caractère bénin du syndrome de Lucie Frey est confirmé ainsi que l'inutilité de toute thérapeutique, en particulier diététique.

Le syndrome d'entérococolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA): encore et toujours...

Le SEIPA⁴ est une forme particulière d'AA non IgE-dépendante, survenant surtout chez les nourrissons⁵. Les symptômes, aigus ou chroniques, surtout digestifs, sont principalement des vomissements répétés, en jet, débutant plus d'une heure après l'ingestion de l'aliment en cause. Les symptômes aigus sévères, responsables d'un choc hypovolémique, sont souvent confondus avec un choc anaphylactique ali-

mentaire et traités inutilement par l'adrénaline par voie intramusculaire (IM), alors que le seul traitement efficace est la réhydratation intraveineuse (IV). Les critères du diagnostic, initialement établis par Powell (**tableau I**) [10, 11] ont été complétés par Sicherer (**tableau II**) [12].

Dans la revue de la littérature de Bidat *et al.* [13, 14], les symptômes varient selon l'aliment causal, lait de vache ou aliments solides. En dehors des vomissements (24 % pour le lait et 93 % pour les aliments solides), ce sont la diarrhée (29 % et 41 %), les rectorragies macroscopiques ou microscopiques (8 % et 6 %), une léthargie (5 % et 31 %), une déshydratation avec ou sans acidose (13 % et 17 %), un tableau de type infectieux (6 % et 26 %), un retard de croissance (11 % et 0 %) et une méthémoglobinémie transitoire (1,5 % et 0 %). Une hospitalisation peut être nécessaire (13 % à 36 %) [14]. La forme aiguë est surtout observée avec les aliments solides; la forme subaiguë ou chronique avec agitation, reflux gastro-œsophagien, selles molles est principalement observée avec le lait de vache



FIG. 2 : Traces d'application de ventouses et de forceps à la naissance (autorisation parentale).

1. L'âge au moment du diagnostic initial est inférieur à 9 mois.
2. L'exposition répétée aux protéines alimentaires incriminées entraîne des symptômes gastro-intestinaux de SEIPA en l'absence d'autres pathologies.
3. On observe une absence de réactions d'allergie IgE-dépendante.
4. L'éviction des protéines alimentaires entraîne la disparition des symptômes.
5. La réintroduction des protéines alimentaires en cause provoque un tableau typique de SEIPA dans un délai de 4 heures.

TABEAU I : Critères diagnostiques du SEIPA selon Powell [10, 11].

1. Les symptômes débutent habituellement au cours du premier mois de vie, associés à un retard de croissance.
2. Les symptômes disparaissent après l'éviction des aliments en cause (lait et/ou soja).
3. Les symptômes réapparaissent au bout de 2 heures après la réintroduction de ces protéines alimentaires avec augmentation des polynucléaires neutrophiles.
4. La sensibilité à ces aliments disparaît habituellement à l'âge de 3 ans.

TABEAU II : Critères diagnostiques du SEIPA selon Sicherer [12].

⁴ L'acronyme anglais est FPIES (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome).

⁵ Le SEIPA peut survenir aussi chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et même l'adulte.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

et les protéines de soja. Ces réactions apparaissent souvent tôt dans le premier mois de la vie, et régressent sous un régime d'exclusion strict [13, 14].

Le diagnostic, trop souvent effectué avec retard car le SEIPA est largement méconnu, est basé sur les symptômes cliniques et sur le test d'éviction-réintroduction (TPO) de l'aliment suspecté. L'exploration allergologique à la recherche d'une IgE-réactivité à l'aliment (PT et dosage d'IgE) est habituellement négative. Les critères de positivité du TPO sont la survenue de vomissements, d'une diarrhée, de sang dans les selles, de leucocytes et d'éosinophiles dans les selles, d'une polynucléose neutrophile sanguine (> 3500 éléments/mm³).

Les études publiées au cours des dernières années et les 81 cas réunis à Paris (Necker-Enfants malades) et à Nice (Lenval) montrent que la liste des aliments en cause est longue: poisson, œuf, volailles, bœuf, crevette, légumineuses, brocoli, etc. [14-16]. Toutefois, dans la majorité des cas (50 %), le SEIPA est dû au lait de vache et/ou de soja. L'âge médian du premier symptôme est de 4 mois et celui du diagnostic de 10 mois, en moyenne à la troisième réaction. 23 enfants (28 %) avaient été admis en réanimation [4]. Le traitement des formes sévères associe un remplissage vasculaire et une corticothérapie [14-16]. Le seul traitement est l'exclusion de l'aliment [14, 16]. Dans la série de Blanc *et al.* [16], 21 patients avaient acquis une tolérance alimentaire à un âge médian de 34 mois [16].

Le SEIPA est dû à une réaction d'hyper-sensibilité à médiation cellulaire. L'antigène alimentaire stimulerait les cellules mononucléées sanguines avec production d'IgG et d'IgA. Il existerait aussi une augmentation de la production de TNF-alpha (*Tumor necrosis factor*), entraînant une hyperperméabilité intestinale [13].

Le SEIPA peut être suivi d'une allergie alimentaire IgE-dépendante. En 2014, Caubet *et al.* [17] – rapportant l'expérience de 10 années de suivi du SEIPA basée sur 48 cas confirmés par TPO – ont observé que, parmi les enfants ayant des IgE dirigées contre le lait de vache, le phénotype immunologique passait du SEIPA à une allergie IgE-dépendante chez 41 % d'entre eux au cours de l'évolution. Ces formes, parfois dénommées "SEIPA atypiques", sont surtout observées chez les enfants âgés de plus de 9-12 mois au moment du diagnostic. Dans un futur proche, un ajustement des critères de diagnostic de Powell et Sicherer semble nécessaire.

L'étude GINI : les symptômes d'allergie 15 ans après la prescription précoce d'hydrolysats de protéines

L'étude GINI (*German Infant Nutritional Intervention study*) a été mise en place il y a une vingtaine d'années pour évaluer les éventuels effets préventifs des différents hydrolysats de protéines chez les enfants à haut risque allergique par comparaison au lait de vache [18].

Entre septembre 1995 et juillet 1998, 2 252 nourrissons ayant des antécédents familiaux d'allergie au premier degré (mère, père, frères et sœurs biologiques) ont reçu l'une des quatre formules suivantes: lait de vache (LDV), formules à hydrolyse partielle (FHP), formules à hydrolyse extensive (FHE) ou hydrolysats extensifs de caséine (HEC). Le risque allergique était retenu si au moins un membre de la famille nucléaire était atteint, l'allergie étant validée par un diagnostic médical précis. L'étude était effectuée en double aveugle, les mères étant encouragées à allaiter leurs enfants pendant au moins 4 mois, et si possible 6 mois, sans aucune restriction alimentaire pendant la lactation. Les formules de substitution étaient utilisées pendant les 4 pre-

miers mois uniquement si l'allaitement au sein exclusif n'était pas possible. Les résultats intermédiaires ont été publiés au bout de 1, 6 et 10 ans.

Les résultats principaux devaient évaluer l'incidence cumulée de 3 à 15 ans et la prévalence de 11 à 15 ans de la rhinite allergique et de l'eczéma entre 11-15 ans. Les résultats secondaires portaient sur la fréquence des sensibilisations utilisant le dosage des IgE. L'analyse statistique était basée sur le calcul des *odds ratio* (OR) et l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %).

Les résultats enregistrés ont été très variables:

- entre 11 et 15 ans, la prévalence cumulée de l'asthme a été plus faible dans le groupe HEC par rapport au groupe LDV (4,9 vs 9,9 %) (OR: 0,49; IC 95 %: 0,26-0,89);
- l'incidence cumulée de la rhinite allergique a été plus faible dans le groupe HEC ainsi que sa prévalence cumulée dans le groupe FHP (OR: 0,49; IC 95 %: 0,26-0,89);
- l'incidence cumulée de l'eczéma était réduite dans le groupe FHP (OR: 0,75; IC 95 %: 0,59-0,96) et dans le groupe FHE (OR: 0,60; IC 95 %: 0,46-0,77);
- la prévalence cumulée de l'eczéma de 11 à 15 ans était plus basse dans le groupe FHE (OR: 0,42; IC 95 %: 0,23-0,79) [18].

Au total, des effets préventifs sur l'eczéma antérieurement rapportés, observés pour les formules FHE et FHP, se sont maintenus jusqu'à l'adolescence. De plus, en fin de suivi, des effets sur la fréquence de l'asthme ont été observés avec les formules FHE en accord avec les résultats spirométriques. En revanche, l'utilisation de l'une ou l'autre de ces formules n'a pas été associée à une réduction de la fréquence des sensibilisations IgE-dépendantes. La conclusion de cette longue étude, portant sur un nombre important de nourrissons, montre que les effets sont

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

très variables au bout de 15 ans, significatifs pour l'eczéma et l'asthme avec les formules à hydrolyse poussée [18].

Il est possible et souhaitable d'introduire, dès l'âge de 4 mois, tous les aliments y compris les plus allergisants comme l'arachide

Jusqu'au début des années 2000, la prévention primaire de l'AA reposait sur l'introduction différée des aliments potentiellement allergisants (lait de vache, œuf de poule, poisson, céleri, arachide, etc.). En 2006, l'ACAAI (*American College of Allergy, Asthma and Immunology*) recommandait les âges optimaux suivants pour l'introduction des aliments **chez le nourrisson à risque allergique**: lait de vache (12 mois), œuf (24 mois), arachide, noix diverses, poisson et fruits de mer (après 36 mois) [19]. **Chez tous les enfants de la population générale**, l'ACAAI préconisait d'introduire les aliments solides après 6 mois et, pour les aliments potentiellement allergisants (œuf, arachide, poisson, fruits de mer), de le faire avec prudence, en commençant par de petites quantités, en évitant de donner des aliments mixés sans s'être assuré que chaque ingrédient était toléré [19].

À l'inverse de ces préconisations, plusieurs études ont ensuite suggéré que l'introduction de ces aliments (lait de vache, œuf, poisson, arachide) devait se faire dans une fenêtre d'opportunité située entre 4 et 6 mois (plus près de 4 que de 6 mois), car cette introduction était associée à un moindre risque allergique par rapport à l'introduction différée après 6-12 mois [20, 21].

Le constat le plus surprenant a été celui de Du Toit *et al.* [22] qui, en 2008, ont montré que la prévalence de l'AA à l'arachide était de 1,85 % chez les enfants juifs vivant au Royaume-Uni et de seulement 0,17 % en Israël, soit

11 fois inférieure ! Cette différence considérable a été attribuée à l'éviction précoce de l'arachide au Royaume-Uni, alors qu'en Israël l'arachide était introduite très précocement sous forme de bouillies dans les biberons. Ce résultat était conforme à l'hypothèse du groupe de G. Lack pour qui la consommation précoce d'allergène (ici l'arachide) est capable d'induire la tolérance alimentaire, alors que le contact cutané (crèmes, topiques) ou l'inhalation d'allergènes (pollens, particules de cuisson) sont inducteurs d'allergies.

Les questions posées étaient alors de deux types :

- Faut-il vraiment introduire précocement les aliments chez l'enfant sans risque allergique, pour parler simplement l'enfant normal sans antécédent allergique prouvé dans la famille nucléaire (mère, père, frères ou sœurs) ?
- Faut-il même, chez le nourrisson atopique, tenter d'introduire précocement des aliments potentiellement allergisants pour éviter qu'il ne devienne allergique à ces aliments ?

>>> L'étude EAT (*Enquiring About Tolerance*) [23] porte sur 1303 nourrissons âgés de 3 mois, exclusivement nourris au sein, randomisés en deux groupes : poursuite de l'allaitement maternel exclusif jusqu'à 6 mois et introduction précoce de 6 aliments (arachide, lait de vache, sésame, poisson, blé) avec poursuite de l'allaitement au sein.

À l'âge de 3 ans, la fréquence de l'AA à l'un ou l'autre des aliments introduits précocement n'était pas statistiquement différente dans les deux groupes : 7,1 % (introduction précoce) vs 5,6 % (allaitement au sein exclusif). On notera que tous les nourrissons avaient eu des PT avant l'entrée dans l'étude : ceux dont le PT positif avait été suivi d'un TPO également positif ont été exclus. Surtout, près de la moitié (42,8 %) des enfants du groupe "introduction précoce" avaient eu des diffi-

cultés à suivre l'étude contre 92,9 % dans le groupe "sein exclusif". Une analyse perprotocole ne tenant compte que des nourrissons "qui n'avaient pas eu trop de difficultés à suivre l'étude" montrait une plus faible fréquence des AA à l'arachide (0 % vs 2,5 % ; $p = 0,003$) et à l'œuf (1 % vs 5,5 % ; $p = 0,009$). Ce sont des résultats mitigés. Mais, à notre avis, l'étude mérite d'être reprise en éliminant certains biais, en facilitant l'adhésion au protocole par la promotion d'études ne portant que sur un seul aliment.

>>> L'étude LEAP (*Learning Early About Peanut Allergy*) [24] porte sur 640 nourrissons présentant une allergie à l'œuf et/ou une dermatite atopique sévère, âgés de 4 mois (au moins) à 11 mois (au plus) au moment de la randomisation. Le PT à l'arachide était positif (> 4 mm) chez 76 nourrissons, les autres ayant un PT négatif ou intermédiaire (1 à 4 mm) ; mais, parmi ces derniers, les 6 qui avaient un TPO positif à l'arachide ont été exclus. Le groupe "introduction précoce de l'arachide" consommait 6 grammes de protéines d'arachide, trois fois par semaine, jusqu'à l'âge de 5 ans où ils ont bénéficié d'un TPO à l'arachide. Finalement, **la prévalence de l'AA à l'arachide a été de 13,7 % dans le groupe qui avait évité de consommer de l'arachide contre 1,9 % dans celui qui en avait consommé précocement ($p < 0,001$), soit une réduction du risque allergique de 6,2 fois !**

Il fallait savoir si les enfants qui avaient consommé précocement de l'arachide avaient été **désensibilisés** (tolérance d'une plus grande quantité d'arachide avec risque de la perdre si la consommation d'arachide était interrompue), ou s'ils avaient une **tolérance à l'arachide** (acquisition d'une tolérance orale même après arrêt prolongé des prises d'arachide). **L'étude LEAP-ON (extension de l'étude princeps LEAP) [25] a consisté à arrêter l'arachide chez tous les enfants pendant 1 an : l'AA à**

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

L'arachide a été moins fréquente dans le groupe consommant précocement cette protéine (4,6 % vs 18,6 % ; $p < 0,001$). Ce résultat est en faveur d'une acquisition de la tolérance orale, même s'il est parfois difficile de distinguer entre "désensibilisation" (ce qui n'est pas un mauvais résultat mettant à l'abri des réactions suivant une ingestion accidentelle) et "tolérance vraie".

Il est donc possible et souhaitable d'introduire, dès l'âge de 4 mois, **chez l'enfant normal** tous les aliments y compris ceux qui sont réputés les plus allergisants (lait, œuf, arachide, poisson, blé, etc.). **Pour ceux qui ont une allergie précoce ou sont à risque d'en avoir une (atteints de dermatite atopique ou ayant des antécédents familiaux allergiques), les études LEAP et LEAP-ON montrent que la consommation précoce d'arachide – de 4 mois (au moins) à 11 mois (au plus) jusqu'à l'âge de 60 mois – réduit le risque de développer une AA à l'arachide.**

Cette recommandation doit être validée et organisée par les comités d'experts en nutrition, et non être effectuée de façon "sauvage". Toutefois, devant ces résultats, Gruchalla et Sampson [26] pensent qu'il faut modifier les recommandations et de faire des PT à l'arachide à chaque nourrisson âgé de 4 à 8 mois. Si le résultat du PT est négatif, l'enfant doit être placé sous un régime comportant 2 grammes de protéines d'arachide trois fois par semaine pendant au moins 3 ans. Si le PT montre une légère positivité (entre 1 et 4 mm), un TPO à l'arachide est nécessaire en milieu spécialisé ; les enfants non réactifs doivent alors commencer un régime comportant des protéines d'arachide.

Mise au point de 2015 du GINA chez les enfants de moins de 5 ans

Depuis sa création, le GINA a fait l'objet de plusieurs mises au point. Celle de 2015 est importante pour les enfants de moins de 5 ans, chez lesquels les symptômes d'asthme sont différents par rapport à ceux des autres âges de la vie.

1. Symptômes et diagnostic

Les symptômes sont surtout le *wheezing* (sifflements thoraciques audibles à distance sans l'aide du stéthoscope), la respiration courte, la striction thoracique et la toux, en particulier à l'effort et à la respiration d'air froid. Des **exacerbations**⁶ peuvent survenir même si l'enfant reçoit un traitement antiasthmatique. Si l'asthme n'est pas contrôlé, ces épisodes sont graves et peuvent être fatals chez certains enfants à risque.

Les symptômes sont aggravés par les infections virales, l'exposition aux allergènes (acariens, pollens, blattes), l'inhalation passive de fumée de tabac, l'effort physique et le stress. Un *wheezing* peut survenir au cours d'affections autres que l'asthme, en particulier les viroses respiratoires, les corps étrangers bronchiques, la mucoviscidose, la dyskinésie ciliaire primitive, etc.

À cet âge, on ne dispose d'aucun test d'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) fiable. C'est pourquoi le GINA 2015 recommande un test thérapeutique qui associe, pendant au moins 2-3 mois, un bêta-2-stimulant de courte durée d'action (B2CA) et des doses régulières de corticoïdes inha-

lés (CI). Le diagnostic d'asthme est conforté si ce "test thérapeutique" est positif, et surtout si l'état clinique de l'enfant s'aggrave lorsque le traitement est arrêté.

L'asthme de l'enfant âgé de moins de 5 ans peut être traité avec efficacité et un bon contrôle peut être obtenu dans la plupart des cas. Lorsque le contrôle est satisfaisant, les patients n'ont pas de symptômes pendant le jour et la nuit, n'ont besoin que d'une faible quantité de médicaments de secours, ont une activité physique normale et n'ont pas d'exacerbations. Les symptômes suggérant le diagnostic d'asthme sont représentés sur le **tableau III**.

Dans cette tranche d'âge, les **formes cliniques sont de modérées** (symptômes < 10 jours durant les infections ORL, 2 à 3 épisodes/an, absence de symptômes entre les épisodes) **à sévères** (symptômes > 10 jours durant les infections ORL, > 3 épisodes/an sévères avec aggravation nocturne, présence de symptômes entre les épisodes tels que toux, *wheezing*, gêne respiratoire pendant les jeux ou le rire, atopie⁷ ou antécédents familiaux d'asthme).

2. Traitement et contrôle

Le traitement est basé sur une approche par paliers. Les doses des médicaments de fond (CI) sont ajustées à la hausse ou à la baisse pour contrôler les symptômes et diminuer le risque d'exacerbations. Le niveau de contrôle est estimé en fonction de quatre critères⁸ :

– symptômes journaliers durant plus de quelques minutes, plus d'une fois par semaine ;

⁶ Une exacerbation (anciennement en France "attaque d'asthme" ou "état de mal asthmatique") est une aggravation aiguë ou subaiguë des symptômes d'asthme.

⁷ Le diagnostic allergologique de l'asthme fait appel à l'interrogatoire, l'examen clinique (eczéma, signe de Dennie-Morgan, signe du salut de l'allergique), la positivité des PT (induration > 3 mm) et celle du dosage des IgE (> 0,50 kUA/mL). Une atopie existe chez la plupart des enfants asthmatiques, mais son absence n'élimine pas le diagnostic d'asthme.

⁸ Ces critères sont plus stricts que ceux des asthmatiques plus âgés (cf. *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention for Adults and Children Older than 5 Years*, Global Initiative For Asthma, Updated, 2015).

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Toux	Toux récidivante ou persistante non productive qui peut s'aggraver la nuit, à l'exercice, au rire, aux cris, à l'exposition à la fumée de tabac, accompagnée le plus souvent de <i>wheezing</i> .
<i>Wheezing</i>	Récidivant, peut survenir la nuit, provoqué par les mêmes facteurs déclenchants que la toux, en particulier la pollution de l'intérieur et de l'extérieur des maisons.
Difficultés respiratoires	Respiration difficile et courte. Facteurs déclenchants : exercice, rire, cris. Fatigue rapide pendant la marche ou à l'alimentation.
Réduction de l'activité	L'enfant ne joue pas et ne court pas avec la même intensité que les autres enfants.
Antécédents familiaux	Autres allergies (dermatite atopique, rhinite allergique). Antécédents d'asthme dans la famille nucléaire (parents, frères et sœurs).
Test thérapeutique	Une dose faible de CI et un B2CA entraînent une amélioration pendant 2-3 mois.
CI : corticoïdes inhalés ; B2CA : bêta-2 agonistes de courte durée d'action.	

TABLEAU III : Symptômes suggérant le diagnostic d'asthme chez l'enfant de moins de 5 ans.

Médicaments	Dose journalière totale basse (mcg)
Dipropionate de béclométhasone (HFA)	100
Budésonide (aérosols pressurisés + chambre d'inhalation)	200
Nébulisations de budésonide	500
Propionate de fluticasone (HFA)	100
Ciclénoside (HFA)	AMM à partir de 12 ans
Furoate de mométasone	Aucune étude au-dessous de 4 ans
Acétonide de triamcinolone	Aucune étude au-dessous de 4 ans
NB : Il ne s'agit pas d'un tableau d'équivalence. Une dose basse est définie comme n'étant pas associée à des effets cliniques indésirables au cours d'essais évaluant la sécurité des médicaments. Gaz pulseur : HFA (hydrofluoroalkane).	

TABLEAU IV : Doses journalières minimales de CI recommandées chez l'enfant âgé de 5 ans et moins.

– limitation des activités due à l'asthme (courir ou jouer)⁹ ;
 – tout réveil nocturne ou toux par asthme ;
 – nécessité de prendre un traitement de secours plus d'une fois par semaine. L'asthme est bien contrôlé s'il n'existe aucun de ces symptômes, partiellement contrôlé s'il en existe un ou deux, non

contrôlé s'il existe trois à quatre de ces symptômes.

À partir du palier 2, un traitement de fond est nécessaire dans 4 cas :

– les symptômes suggèrent un asthme et le patient n'est pas contrôlé ;
 – les épisodes de *wheezing* sont fréquents (3 ou plus en une saison) ;

– les épisodes sont moins fréquents (1 à 2 par saison), mais ils sont sévères ;
 – le diagnostic d'asthme est douteux et les inhalations de B2CA doivent être répétées fréquemment, par exemple plus de 1-2 fois/semaine (considérer le traitement du palier 2).

Le **tableau IV** indique la conduite à tenir au cours des différents paliers.

Avant 5 ans, la préférence va aux aérosols pressurisés, associés à une chambre d'inhalation munie d'un masque facial. Une minorité d'enfants, incapables de se servir d'une chambre d'inhalation, doivent utiliser un nébuliseur. Si un nébuliseur est nécessaire, il faut utiliser un tube prolongateur pour éviter que le contact du corticoïde avec les yeux.

>>> Palier 1 : bêta-2-agonistes à la demande. Pour tous les enfants qui ont présenté des épisodes de *wheezing*, il faut prescrire des B2CA. Cependant, ils peuvent être inefficaces ou partiellement efficaces chez certains enfants.

>>> Palier 2 : traitement de fond + B2CA à la demande. Les enfants de 5 ans et moins qui sont dans l'une des quatre situations indiquées ci-dessus. Le traitement de fond par CI à raison d'une faible dose quotidienne est l'option de choix. Il doit être prescrit au moins 3 mois pour obtenir un bon contrôle. Les autres options sont : les antileucotriènes, pour les jeunes enfants avec asthme persistant ; CI de façon intermittente, mais après avoir utilisé l'association CI + B2CA à la demande.

>>> Palier 3 : traitement de fond additionnel + B2CA à la demande. Lorsque les symptômes ne sont pas correctement contrôlés au bout de 3 mois par une dose faible de CI, il est proposé de doubler leur dose¹⁰. Avant d'effectuer

⁹ Par comparaison avec l'activité des enfants normaux de même âge.

¹⁰ Des traitements associant CI + B2LA sont proposés chez des enfants de moins de 5 ans. Le GINA rappelle que le *corpus* des données concernant les B2LA n'est pas suffisamment consistant pour les recommander dans cette tranche d'âge.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

ce *stepping up*, il faut rechercher les diagnostics alternatifs et vérifier les techniques d'inhalation.

>>> Palier 4: demandé d'un avis d'expert. Lorsque les symptômes ne sont pas bien contrôlés par les médicaments du palier 3, le meilleur traitement n'est pas bien défini, il faut donc demander un avis d'expert. Toutefois, il faut considérer l'option "augmentation des doses de CI + antileucotriène".

Les doses journalières minimales de CI recommandées chez l'enfant âgé de 5 ans et moins sont représentées sur le **tableau IV**.

3. Surveillance de l'évolution

À chaque visite, le GINA 2015 recommande d'évaluer le contrôle de l'asthme et de rechercher l'existence de facteurs de risque. Il faut mesurer la taille de l'enfant au moins une fois par an. Chez ces jeunes enfants, la possibilité de rémissions de l'asthme nécessite une réévaluation régulière du traitement, par exemple tous les 3-6 mois. Les variations de l'asthme sont également associées à d'autres facteurs, en particulier saisonniers, ce qui implique que le traitement peut être allégé ou arrêté quelque temps¹¹.

Si le traitement est arrêté, il faut revoir l'enfant au bout de 3 à 6 mois pour savoir si des symptômes sont réapparus ou non. Si oui, le traitement doit être repris¹². Il faut rédiger un plan d'action précis pour les parents et les gardiens, détaillant les signes d'aggravation, les médicaments à prendre en cas de rechute, quand et comment revoir les référents médicaux.

Si le contrôle est mauvais et si des exacerbations persistent malgré 3 mois de traitement de fond, il faut vérifier si la technique d'inhalation est correcte; si l'adhésion au traitement est bonne; s'il existe des facteurs de risque ignorés (exposition au tabac, aux allergènes); si les symptômes sont bien dus à l'asthme ou à une autre affection (prendre l'avis d'un spécialiste).

Bibliographie

- ANAGNOSTOU K *et al.* The management of peanut allergy. *Arch Dis Child*, 2015;100: 68-72.
- SICHERER SH *et al.* Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;103:559-562.
- SICHERER SH *et al.* Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*, 2003;112:1203-1207.
- SICHERER SH *et al.* US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;125:1322-1326.
- GRUNDY J *et al.* Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;110:784-789.
- ROSSIGNOL B *et al.* Une notice à l'usage du patient bénéficiant d'un stylo d'adrénaline. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2004;36:101-103.
- DUTAU G *et al.* Le syndrome de Lucie Frey et ses variantes (syndrome des flushs gustatifs unilatéraux). Revue à propos d'une observation pédiatrique. *Rev Fr Allergol*, 2006;46:721-725.
- BLANC S *et al.* Frey syndrome. *J Pediatr*, 2016; 174:211-217.e2.
- SETHURAMAN G *et al.* Familial auriculo-temporal nerve (Frey) syndrome. *Pediatr Dermatol*, 2009;26:302-305.
- POWELL GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr*, 1978;93:553-560.
- POWELL G. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Comp Ther*, 1986;12:28-37.
- SICHERER SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000;30:S45-S49.
- BIDAT E *et al.* Syndrome d'entérococolite induit par les protéines alimentaires. Une forme méconnue d'allergie alimentaire. <http://www.allergienet.com/enterocolite-protéines-alimentaires-allergies/> (consulté le 25 juillet 2016) PubMed.
- BIDAT E *et al.* Syndrome d'entérococolite induit par les protéines alimentaires : nouvelle observation et revue de la littérature. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:701-705.
- PÉTRUS M *et al.* Syndrome d'entérococolite induite par les protéines de poisson. Trois nouvelles observations. *Rev Fr Allergol*, 2014;54:394-396.
- BLANC S *et al.* Le syndrome d'entérococolite induite par les protéines alimentaires : une série française de 81 enfants. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:212 (Ali-2).
- CAUBET JC *et al.* Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:382-389.
- VON BERG A *et al.* Allergic manifestations 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – The GINI study. *Allergy*, 2016;71:210-219.
- FIOCCHI A *et al.* Adverse Reactions to Foods Committee; American College of Allergy, Asthma and Immunology Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. Adverse Reactions to Foods Committee, American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006;97:10-20.
- ZUTAVERN A *et al.* LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics*, 2008;121:e44-e52.
- ZUTAVERN A *et al.* LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics*, 2006;117:401-411.
- DU TOIT G *et al.* Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;122:984-991.
- PERKIN MR *et al.* Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med*, 2016;374:1733-1743.
- DU TOIT G *et al.* Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *New Engl J Med*, 2015;372:803-813.
- DU TOIT G *et al.* Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med*, 2016; 374:1435-1443.
- GRUCHALLA RS *et al.* Preventing peanut allergy through early consumption—ready for prime time? *N Engl J Med*, 2015;372:875-877.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

¹¹ Il ne faut pas associer la bonne saison à une période idéale pour l'asthmatique : en été, l'asthmatique reste asthmatique. L'allègement ou l'arrêt du traitement antiasthmatique pendant l'été est une décision individuelle à résoudre au cas par cas. C'est l'un des facteurs de la récurrence de l'asthme de la rentrée ou "asthme de septembre".

¹² Ces indications de périodes (3 à 6 mois) peuvent évidemment être raccourcies si l'état clinique l'exige.