

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en allergologie pédiatrique ?



G. DUTAU

Allergologue – Pneumologue – Pédiatre

L'année 2017 a été marquée par plusieurs avancées concernant le diagnostic et la gestion de l'asthme et des allergies, en particulier les allergies alimentaires (AA), surtout les formes sévères. Les acquisitions nouvelles concernent l'épidémiologie, les mécanismes physiopathologiques, les signes et syndromes cliniques nouveaux, le diagnostic et les orientations thérapeutiques actuelles.

Augmentation de la fréquence des anaphylaxies alimentaires

Les estimations de la prévalence de l'AA sont surtout basées sur deux types d'enquêtes, téléphoniques et transversales. La fréquence de l'AA se situe autour de 3 % dans la population générale, mais ce pourcentage sous-estime probablement la réalité.

En Australie, la prévalence de l'AA est supérieure à celle des États-Unis ou du Royaume-Uni, estimée à environ 3 % chez les enfants de 1-2 ans [1]. Fait préoccupant, l'incidence de l'anaphylaxie a augmenté plus vite chez l'enfant que dans les autres tranches d'âge, surtout avant l'âge de 3-5 ans [2]. Chez les enfants âgés de moins de 5 ans, la fréquence de l'anaphylaxie aux aliments a été multipliée par 2 aux États-Unis (entre 2000 et 2009) et par 5 en Australie (entre 1994 et 2005) mais, heureusement, la mortalité n'a pas augmenté [2].

Chez l'enfant, l'anaphylaxie est majoritairement liée aux aliments, alors que chez les adultes, elle est due aux venins d'hyménoptères et aux médicaments. La gravité de l'AA dépend de plusieurs facteurs, en

particulier l'âge (adolescence), les comorbidités (surtout l'asthme et l'eczéma), les allergènes en cause (arachide et fruits à coque) mais tous les aliments peuvent être responsables d'une AA grave ou d'une anaphylaxie. Les garçons sont préférentiellement atteints au-dessous de 15 ans, le *sex-ratio* s'inversant par la suite avec prédominance féminine. 10 à 20 % des anaphylaxies de l'enfant surviennent en milieu scolaire. Il faut se souvenir que les symptômes des anaphylaxies alimentaires sont atypiques chez les jeunes enfants [3].

Épigénétique et allergies

L'épigénétique, selon un terme créé au XIX^e siècle et revisité en 1942 par Conrad Hal Waddington (1905-1975)¹, étudie les influences de l'environnement de nos cellules sur l'expression des gènes [4]. Le génome humain a été complètement séquencé et cartographié entre 1990 et 2004. Le génome est l'ensemble de nos chromosomes et de leurs gènes, 10 % d'entre eux (seulement) codant pour des protéines.

L'épigénétique analyse les changements susceptibles de modifier l'expression des gènes sans mutation de l'ADN. Ces changements héréditaires mais aussi réversibles, se transmettent en dehors des gènes. L'épigénétique se situe au croisement de plusieurs disciplines : génétique, biologie du développement, environnement, écologie et évolution des organes [4].

Les modifications de l'environnement ont augmenté les risques de prédisposition vis-à-vis des maladies allergiques et aussi pour de nombreuses affections dysimmunitaires (en particulier auto-immunes). Plusieurs facteurs liés au mode de vie peuvent altérer l'expression des gènes *via* des modifications épigénétiques. Certaines différences périnatales de la fonction immunitaire incluant les cellules T régulatrices (Treg) et la réponse immunitaire innée reflètent probablement des modifications de l'environnement maternel. Des découvertes récentes suggèrent que le rôle des récepteurs des motifs moléculaires associés aux pathogènes ou PAMP (pour *Pathogen-associated molecular patterns receptors*), comme les récepteurs Toll-like (TLR), est déterminant au cours de la

¹ Waddington est le promoteur de l'assimilation génétique. Le phénotype d'un individu peut se modifier en réponse à des facteurs environnementaux particuliers et, au bout de plusieurs générations, il devient encodé dans la génome. Il est alors partie intégrante du génome en dehors de l'influence du facteur qui l'a provoqué. Ces caractères acquis devenus héréditaires ne peuvent être induits que pendant la phase de développement de l'individu et non pendant sa vie adulte.

L'année pédiatrique

vie prénatale et néonatale précoce pour façonner le système immunitaire.

Holloway et Prescott [5] ont individualisé plusieurs sortes de gènes qui interviennent dans la pathogénie de l'asthme, en particulier :

- des gènes impliqués dans la modulation directe d'une réponse aux expositions environnementales (en particulier les gènes codant pour la réponse aux polysaccharides ou pour des enzymes détoxifiantes qui modulent les effets de l'exposition aux polluants et à la fumée de tabac) ;
- des gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale à la surface des muqueuses ;
- des gènes qui agissent en modifiant la progression de la maladie, la fréquence des exacerbations (etc.).

Les événements précoces du début de la vie exposent au développement de l'asthme et d'allergies diverses en particulier l'exposition materno-fœtale à différents facteurs toxiques en particulier le tabagisme² et aux agents oxydants, la composition du microbiote intestinal maternel et fœtal, l'alimentation maternelle, l'exposition à certains agents microbiens ("effets anti-allergiques" de la vie précoce à la ferme), les altérations de la barrière cutanée (déficit en filaggrine) qui favorisent les allergies certains allergènes comme l'allergie à l'arachide, l'obésité maternelle, le stress, etc.

À la fois les modifications apportées aux histones et la méthylation de l'ADN peuvent être induites par des expositions environnementales telles que la fumée de tabac et par des modifications de l'environnement précoce, par exemple la nutrition maternelle, ces change-

ments pouvant durer pendant plusieurs décennies. À terme, ces études auront des conséquences sur la prévention des maladies allergiques³ [6,7].

Définition de l'anaphylaxie

La fréquence des réactions allergiques sévères est en progression partout dans le monde en rapport avec l'épidémie d'allergies (de toutes sortes) observée au cours des 30 dernières années. La réalité de cette épidémie – qui a concerné tous les types d'allergènes (mais surtout les aliments) et tous les âges (mais surtout les enfants, les adolescents et les jeunes adultes) – a été amplement démontrée [1,9,10].

La définition classique de l'anaphylaxie est simple : présence de symptômes cutanéomuqueux (prurit de la paume des mains et de la plante des pieds, puis généralisé, flush, érythème, urticaire, angio-œdème, conjonctivite) associés à un ou plusieurs des symptômes suivants touchant :

- l'appareil respiratoire (rhinite, œdème de la langue et du pharynx, gêne laryngée ou respiratoire) ;
- le tube digestif (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) ;
- l'appareil cardio-vasculaire (troubles de la conscience, état pré-syncope, pression sanguine < 10 mmHg, troubles du rythme cardiaque) ;
- et d'autres organes (contractions utérines, convulsions, perte de connaissance, coma) [10-12].

Les principales caractéristiques de ces symptômes étaient d'avoir en commun leur soudaineté (survenue en quelques

minutes), la rapidité de leur progression, une corrélation entre la brutalité du début et la gravité du tableau clinique. Après quelques heures d'amélioration, l'anaphylaxie peut être biphasique avec récurrence des symptômes le plus souvent graves, parfois mortels, [13], ce qui a conduit à recommander une hospitalisation systématique des patients atteints d'anaphylaxie avant d'autoriser leur sortie des unités d'urgence, même si cette préconisation a été discutée par la suite. Des définitions plus précises ont été proposées par les sociétés savantes, en particulier en 2014 par l'EAACI (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) (**tableau I**) [14]. La SFMU (Société française de médecine d'urgence) vient de transposer ces recommandations en langue française [15]⁴.

L'étude de Rudders a montré que le diagnostic d'anaphylaxie pouvait être délicat chez les jeunes enfants où les symptômes d'anaphylaxie sont différents ou atypiques [9]. Parmi 605 enfants, vus aux urgences pour anaphylaxie, 191 enfants âgés de moins de 2 ans avaient plus souvent un prurit, une urticaire et des vomissements, alors que les autres, plus âgés, en particulier des adolescents, présentaient plus souvent un *wheezing* ou un stridor [9]. Les adolescents signalaient aussi des symptômes subjectifs tels que "*gêne pour avaler*" ou "*difficulté pour respirer*" (9).

Réactions allergiques et symptômes particuliers

À côté des allergies alimentaires IgE-médiées qui débutent en quelques minutes à moins de 2 heures après l'ex-

² Il existe une interaction entre l'exposition à la fumée de tabac et une variation génétique qui détermine la susceptibilité à la maladie. Les observations selon lesquelles le tabagisme des grand-mères augmente le risque d'asthme chez leurs enfants et chez leurs petits-enfants représentent des arguments en faveur du concept d'effets épigénétiques trans-générationnels au cours des maladies allergiques. Ces faits sont encore étayés par l'étude de modèles animaux

³ Les points-clés d'une revue récente sont triples : l'asthme et les allergies, maladies complexes, sont liées à des facteurs génétiques et environnementaux sur un organisme en plein développement ; les processus épigénétiques (méthylation de l'ADN en particulier) ont la capacité de réguler les processus génétiques et de développement en réponse aux signaux environnementaux, ces mécanismes pouvant contribuer à la pathogénie des maladies allergiques ; la méthylation de l'ADN a été identifiée avant l'apparition de la maladie et au cours de celle-ci, ce qui suggère que les mécanismes épigénétiques peuvent contribuer à la création de la maladie et à son activité symptomatique ultérieure.

⁴ Un numéro de la RFA (*Revue française d'allergologie*) entièrement consacré à l'anaphylaxie paraîtra à la fin de l'année 2017.

L'année pédiatrique

* Une pression systolique basse chez l'enfant est définie par des valeurs inférieures à 70 mmHg (de 1 mois à 1 an), et inférieures à (70 mmHg + [2 x âge]) de 1 à 10 ans, et inférieure à 90 mmHg de 11 à 17 ans.

L'anaphylaxie est hautement probable lorsque l'un quelconque des 3 critères suivants est présent :

1. Début aigu de symptômes (au bout de quelques minutes ou heures) avec atteinte de la peau, des muqueuses, ou les deux (par exemple prurit généralisé, prurit ou flush, gonflement de des lèvres, de la langue et de la luvette ET AU MOINS UN DES SYMPTÔMES SUIVANTS :

- Difficultés respiratoires (par exemple : dyspnée, wheezing-bronchospasme, stridor, diminution du DEP, hypoxie)
- Diminution de la pression sanguine ou symptômes de dysfonctionnement organique, par exemple hypotonie (collapsus), syncope, incontinence.

2. Deux ou plus des signes suivants survenant rapidement après l'exposition du patient à un allergène probable quelques minutes à quelques heures plus tôt.

- Atteinte des tissus cutanés et muqueux (par exemple : urticaire généralisée, prurit-flush, gonflement des lèvres, de la langue et de la luvette.
- Difficultés respiratoires (par exemple : dyspnée, wheezing-bronchospasme, stridor, diminution du DEP, hypoxie)
- Diminution de la pression sanguine ou symptômes associés : hypotonie (collapsus), syncope, incontinence.
- Symptômes gastro-intestinaux persistants (par exemple douleurs abdominales à type de crampes, vomissements)

3. Diminution de la pression sanguine après l'exposition à un allergène connu du patient quelques minutes ou heures plus tôt.

- Nourrissons ou enfants : pression sanguine basse (spécifique de l'âge) or diminution supérieure à 30 % de la pression systolique*
- Adultes : pression systolique inférieure à 90 mmHg ou diminution supérieure à 30 % des valeurs habituelles du patient

Tableau 1 : Critères cliniques du diagnostic de l'anaphylaxie.

position à l'allergène (par ingestion, mais aussi par contact ou inhalation), il existe des symptômes, en particulier digestifs, qui peuvent être des diagnostics différentiels ou bien s'associer ou succéder à une AA IgE-dépendante

1. Symptômes digestifs

Dans les formes non IgE-dépendantes ou partiellement IgE-dépendantes, on peut observer des symptômes digestifs apparemment banaux et/ou non spécifiques : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, reflux gastro-œsophagien (RGO), constipation [16,17]. Chez les nourrissons, il faut éliminer des troubles de l'oralité, une intolérance au gluten [16]. Il faut aussi rechercher les œsophagites à éosinophiles (plus de 15 éosinophiles/champ aux biopsies étagées), les proctites et proctocolites (rectocolites hémorragiques à éosinophiles), l'entéropathie allergique, rare, avec infiltration à éosinophiles variable

et localisée à l'intestin grêle), et le SEIPA (syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires) [17]⁵.

2. Syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires

Mieux connu depuis peu [18,19] le SEIPA a fait l'objet d'une étude prospective portant sur 13 019 nouveau-nés (de la naissance jusqu'à 2 ans) qui a estimé son taux de prévalence à 0,34 % (44 cas pour 13 019 nouveau-nés) [19].

Les points-clés du SEIPA [20] sont les suivants :

- des vomissements répétés et profus surviennent 1 à 3 heures après l'ingestion de l'aliment causal, associés à une léthargie et à une pâleur (mais 30 % des patients présentent une diarrhée plus tardive, 6 à 8 heures après l'ingestion) ;

⁵ Ou FPIES pour "Food protein-induced enterocolitis syndrome".

- un choc pseudo-septique existe dans 15 % des cas ;

- si le lait de vache et le soja sont les deux principaux aliments déclencheurs, d'autres ont été rapportés comme la pomme de terre, le poulet, les poissons, des champignons, etc. ;

- les patients atteints de SEIPA ont souvent des antécédents familiaux d'atopie ;
- le diagnostic, clinique, est basé sur le test de provocation par voie orale, mais celui-ci n'est pas recommandé si le patient a présenté plus de deux réactions typiques ;

- il n'existe pas de biomarqueur spécifique ;

- le traitement est basé sur la réhydratation, l'ondansétron (Zophren) s'est révélé efficace, les corticoïdes sont discutés ;

- l'éviction de l'aliment en cause est indispensable remplacé par une formule de substitution pour le lait de vache ou le soja (formes à hydrolyse extensive) ;

- la guérison des SEIPA au lait ou au soja est plus rapide que celle des SEIPA dus aux aliments solides. Bien que le SEIPA soit considéré comme une affection non-IgE dépendante, des IgEs anti-aliments ont été détectées aux cours de SEIPA dits "atypiques" ;

- une proportion non négligeable de SEIPA évolue vers une allergie IgE dépendante [20].

3. Syndrome "cannabis-fruits-légumes"

Connue depuis longtemps, l'allergie au cannabis (*Cannabis sativa*) peut se manifester à la suite de la manipulation des graines ou lors de l'exposition au pollen de la plante. Depuis quelques années, on observe une augmentation du nombre d'allergies croisées entre le cannabis et certains fruits (pêche, cerise, noisette, agrumes) ou légumes (tomate). Le principal allergène du cannabis est Can s 3 (protéine de transfert lipidique) responsable de ces réactions croisées qui ont été également décrites avec les céréales, les boissons alcoolisées (bière), le latex, le tabac [21]. Les réactions sont souvent sévères, mais un syndrome d'allergie orale (SAO) est possible.

4. Syndrome “poisson-poulet”

Les individus ayant une AA au poisson, peuvent être allergiques à une seule espèce de poissons ou à plusieurs en raison des homologies entre les parvalbumines des poissons (Gad d 1). Toutefois, l'exploration allergologique permet de détecter le (ou les) poisson (s) en cause. Les poissons comportent d'autres allergènes : émolases, aldolases, gélatine (collagène de poisson). Il existe des réactions croisées entre le poisson et les fruits de mer, le poisson et la chair de grenouille (parvalbumines), les poissons et leurs œufs (saumon), le poisson et les volailles [22]. Une étude portant sur 36 patients, 29 allergiques au poisson et à la viande de poulet, et 67 uniquement allergiques à la viande de poulet, a montré la possibilité d'une AA croisée au poisson chez les allergiques à la viande de poulet [22,23]. Les allergènes croisés sont Gal d 8 (parvalbumine), Gal d 9 (émolase) et Gal d 10 (aldolase). Deux cas ont été décrits chez deux enfants âgés de 12 et 16 ans, allergiques à la viande de volailles (dinde, canard, poulet) et à la chair de poisson [24]. Les allergènes croisés peuvent varier selon les patients, dans ce dernier cas Gal d 5 (albumine) et/ou Gal d 8 (parvalbumine) [24].

5. Entomophagie et allergies

La consommation d'insectes et de leurs larves est présentée comme une solution aux problèmes posés par l'augmentation de la population mondiale et par la diminution des ressources. Traditionnellement de nombreuses populations sont entomophages. On dénombre plus de 2 000 insectes comestibles dans le monde [25]. Parmi 155 patients ayant des signes d'allerg

gie, 27 patients étaient suspects d'AA à des criquets comestibles, 19 (70,37 %) étaient sensibilisés et 8 (29,62 %) étaient cliniquement allergiques à ces insectes. Les symptômes les plus fréquents étaient le SAO (6/8), l'urticaire (4/8), des vomissements, un œdème du visage, une dyspnée et une anaphylaxie (chacun de ces 4 symptômes une fois sur 8). Parmi ces 27 patients suspects, 8 soit 29 % avaient une véritable AA aux criquets comestibles [26].

Éléments du diagnostic : nouvelles orientations

1. Critères classiques et diagnostic allergologique moléculaire

Les critères classiques du diagnostic de l'allergie ne sont pas fondamentalement remis en cause. Ils sont basés sur l'interrogatoire, l'examen clinique, les tests cutanés d'allergie – principalement les prick tests aux aliments frais ou congelés (PT) pour l'AA –, les dosages conventionnels des IgE sériques spécifiques (IgEs).

Toutefois, depuis une quinzaine d'années, les caractérisations et le clonage des allergènes a permis d'améliorer les conditions du diagnostic par deux approches : le “**diagnostic allergologique moléculaire (DAM)**” et le “**diagnostic résolu par les composants allergéniques (DRCA)**” (de l'anglais “*Component-Resolved Diagnosis*” ou “CRD” dans la littérature anglo-saxonne) qui ont été permis par les techniques de génomique-et de protéomique. Dans le cadre imparti à cette revue, nous ne pouvons que définir succinctement le DAM⁶ et le DRCA⁷ [27,28].

2. Tests de provocation par voie orale ou tests biologiques ?

Depuis plus de 20 ans, les allergologues se demandent s'il existe des “alternatives” aux tests de provocation par voie orale (TPO) car ils consomment beaucoup de temps et nécessitent un personnel spécialisé, un environnement médical et paramédical adaptés. De plus, ils ne sont pas sans risque.

Ont été successivement proposés :

- le test de provocation labial (TPL) ;
- la détermination de valeurs seuils des IgEs dirigées contre les principaux allergènes alimentaires au-dessus desquelles les TPO ont toutes les chances d'être positifs (90 %, 95 %, 100 %) ;
- la taille de la papule induire par les prick-tests (PT) ;
- la combinaison PT + tests épicutanés positifs. Les espoirs suscités par ces “alternatives” ont été largement déçus !

Finalement, le TPO reste indispensable : il faut prévoir sa réalisation en fonction du phénotype prévisible de l'AA que l'on va explorer :

- TPO à progression très lente et à faible doses chez les patients à haut risque ;
- TPO réduit à une ou deux doses élevées chez les patients à faible risque [29].

En effet, l'une des acquisitions des dernières années, pour l'AA et d'ailleurs aussi pour les autres expressions des allergies est la diversité des phénotypes : – sensibilisations et allergies vraies (et leurs formes de passage) ;

- mono-allergies et poly-allergies ;
- AA à guérison précoce et AA persistantes ;
- AA isolée et AA associée à une ou des comorbidités comme l'asthme, la

⁶ Après avoir caractérisé, purifié et produit les allergènes majeurs et mineurs d'un extrait allergénique naturel, on peut étudier le “profil de sensibilisation des individus allergiques” en mesurant l'aptitude des composants allergéniques à réagir avec leurs IgEs. En prenant l'exemple de l'arachide, les composants allergéniques utilisés pour mesurer cette IgE-réactivité sont des allergènes naturels purifiés (par exemple nAra h 1) ou des allergènes recombinants (par exemple rAra h1). La lettre “n” désigne un allergène naturel et “r” un allergène recombinant. Pour plusieurs AA, ces dosages permettent d'estimer : son phénotype (symptômes mineurs ou majeurs), sa capacité à persister ou non.

⁷ Le DRCA est basé sur le fait que les allergènes d'origine animale et végétale possèdent des allergènes communs appartenant à diverses familles, même si ces allergènes (surtout végétaux) sont de familles taxonomiquement différentes. Le DRCA permet d'expliquer les réactions croisées et leur pertinence clinique.

L'année pédiatrique

dermatite atopique, la rhinite allergique ;
– AA et syndrome dermo-respiratoire.

Le TPO ne peut être remplacé par des “alternatives” car il oriente la prise en charge de l'AA, en particulier vers une induction de tolérance orale (ITO) en milieu spécialisé [29].

Aspects thérapeutiques

1. Traitements symptomatiques

L'adrénaline (épinéphrine) est le traitement de première intention de l'anaphylaxie [30,31]. Au début de l'année 2017, Sicherer et Simons ont mis à jour leurs recommandations de 2007 au vu des nouvelles acquisitions sur l'adrénaline et les dispositifs auto-injecteurs : **l'adrénaline est le seul traitement de première ligne de l'anaphylaxie**. Les recommandations générales sur le diagnostic de l'anaphylaxie et son traitement de première intention ne sont pas toujours bien comprises par la communauté médicale. Au début d'un épisode d'anaphylaxie, les médecins, même expérimentés, sont le plus souvent incapables de prévoir si cet épisode restera modéré ou s'il s'aggravera rapidement. Le dosage de la tryptase sérique, qui doit être effectué au cours de l'épisode d'anaphylaxie, fournit un argument important pour le diagnostic d'anaphylaxie IgE-dépendante et peut également permettre de détecter une mastocytose sous-jacente.

Les points forts de l'article cité ci-dessus sont les suivants [30] :

- l'adrénaline (épinéphrine) est le traitement de choix de première intention de tous les patients présentant des symptômes d'anaphylaxie ;
- injectée rapidement, elle est presque toujours efficace permettant de diminuer les risques d'aggravation, la fréquence des hospitalisations et celle des décès ;
- les autres traitements (anti-H1, corticoïdes, bêta2-agonistes de courte durée d'action [B2CA], perfusions veineuses) ne sont pas des traitements de première

POINTS FORTS

- L'incidence de l'anaphylaxie a augmenté plus vite chez l'enfant que dans les autres tranches d'âge, surtout avant l'âge de 3-5 ans, mais la mortalité n'a pas progressé.
- L'anaphylaxie est surtout due aux aliments chez les enfants, alors que chez les adultes, elle est surtout due aux venins d'hyménoptères et aux médicaments.
- La gravité de l'AA dépend de l'âge (jeunes enfants, adolescents), des comorbidités (asthme et eczéma) et des allergènes en cause (arachide).
- Les modifications de l'environnement ont augmenté la fréquence des maladies allergiques. Des changements survenant de façon précoce dans la vie, en particulier chez le fœtus, peuvent modifier l'expression des gènes sans mutation de l'ADN.
- Ces événements précoces du début de la vie sont, en particulier, l'exposition materno-fœtale au tabagisme et aux agents oxydants, les modifications du microbiote intestinal maternel et fœtal, l'alimentation maternelle, l'exposition à certains agents microbiens (vie précoce à la ferme), les altérations de la barrière cutanée (déficit en filaggrine), l'obésité maternelle, le stress, etc.
- Le SEIPA est considéré comme une affection non-IgE dépendante (soja, lait, poisson, volailles, pomme de terre, etc.), mais il existe des SEIPA “atypiques” où des IgEs anti-aliments ont été détectées et une proportion non négligeable de SEIPA évolue vers une allergie IgE dépendante.
- Certaines “nouveauautés” sont constituées par les syndromes d'allergies croisées (“cannabis-légumes-fruits” et “poisson-volailles”). Un chapitre récent de l'allergologie est l'AA aux insectes comestibles et à leurs larves.
- Il n'existe pas réellement d'alternative, en particulier biologique, aux TPO qui restent irremplaçables pour le diagnostic. Ses modalités, en particulier la progression des doses, dépendent du phénotype de l'AA.
- Au début d'un épisode d'anaphylaxie, les médecins, même expérimentés, sont le plus souvent incapables de prévoir si cet épisode restera modéré ou s'il s'aggravera rapidement.
- Au cours d'un épisode d'anaphylaxie, le dosage de la tryptase sérique est utile au diagnostic rétrospectif d'allergie IgE-dépendante.
- Le traitement de première intention de toutes les anaphylaxies est l'adrénaline IM injectée dans la face antérolatérale de la cuisse principalement avec des dispositifs auto-injecteurs (aiguille suffisamment longue pour une injection véritablement intramusculaire).
- L'ITO reste l'élément central du traitement curatif.

intention, mais doivent être mis en œuvre après l'injection d'adrénaline en fonction des symptômes, en particulier les B2CA ;

– lorsque l'anaphylaxie survient dans un contexte médical (hospitalier), l'adrénaline est prescrite à la dose de 0,01 mg/kg à la dose maximale de 0,3 mg chez un enfant prépubère et de 0,5 mg chez un adolescent par injection IM à la face antéro-latérale de la cuisse (partie moyenne du muscle vaste externe)⁸ [30].

L'adrénaline (épinéphrine) est le traitement en première intention de tous les patients présentant des symptômes d'anaphylaxie :

– injectée rapidement, elle est presque toujours efficace permettant de diminuer les risques d'aggravation, ainsi que la fréquence des hospitalisations et celle des décès ;

– les autres traitements (anti-H1, corticoïdes, B2CA, perfusions veineuses) ne sont pas des traitements de première intention, mais doivent être mis en œuvre après l'injection d'adrénaline – il faut apprendre aux patients les symptômes et la prise en charge de l'anaphylaxie, ainsi qu'à leur entourage, aux gardiens d'un enfant et aux intervenants en milieu scolaire et périscolaire ;

– lorsque l'anaphylaxie survient dans la communauté, les stylos auto-injecteurs d'adrénaline sont préférables à l'adrénaline recueillie dans une seringue : les doses sont de 0,15 mg (jusqu'à 30 kg de poids) et de 0,30 mg (au-dessus de 30 kg). Les enfants pesant de 7,5 kg à 25 kg peuvent recevoir 0,15 mg, même si cette dose n'est pas idéale pour les enfants pesant moins de 15 kg ;

– la prescription d'adrénaline s'intègre dans le cadre d'un plan écrit qui doit être adapté tous les ans : il doit contenir les numéros de téléphone de l'urgence et des structures capables de fournir une aide urgente (unités spécialisées) ;

– les enfants ayant présenté un épisode

d'anaphylaxie doivent bénéficier d'une évaluation spécialisée par un allergologue-pédiatre (avec rendez-vous écrit dans le 4 semaines qui suivent, au maximum).

Compte-tenu des recommandations actuelles sur l'utilisation de l'adrénaline, les antihistaminiques H1 et les corticoïdes sont destinés essentiellement aux formes légères d'AA, par exemple à type de SAO.

2. Induction de tolérance orale

Les modalités de l'ITO sont largement discutées :

- pour quels aliments ;
- avec quelle présentation de l'aliment ;
- initiation systématique à l'hôpital ou non ?
- pour les AA sévères ou non ? Les réponses ne sont pas univoques pour certaines de ces questions [32-35].

Faut-il toujours initier l'ITO à l'hôpital ?

Les arguments "pour" sont plus convaincants que les "contre", mais des nuances existent en fonction de l'aliment, car il est difficile de comparer les AA à l'œuf ou au lait d'une part, et les AA à l'arachide et aux fruits à coque comme la noisette, d'autre part.

Aliments cuits : l'introduction des aliments cuits (lait, œuf) est utile au début de l'ITO dans certaines formes (sévères). Une étude montre que 70 % des enfants tolèrent bien l'œuf ou le lait cuit ce qui permet d'accélérer leur guérison [34].

AA sévères (dose réactogène très basse prouvée par TPO) : peut-on "tenter" de réaliser une immunothérapie par voie orale [35] ? Cette attitude, prônée par certains peut être discutée en pratique courante, mais fait l'objet d'études cliniques. Pour l'instant, les consensus internationaux actuels ne recommandent pas

l'immunothérapie dans toutes les formes d'AA, *a fortiori* les AA sévères. Dans les AA sévères (AA à l'arachide), certains traitements peuvent être associés à l'ITO comme les anti-IgE (omalizumab) et même certains probiotiques [34].

Conclusion

Comme au cours des années précédentes, l'année 2017 a été marquée par plusieurs avancées, mais, à notre avis, la plus importante en pratique concerne l'adrénaline et l'anaphylaxie. Dans un futur proche, les découvertes sur les liens entre l'épigénétique et les allergies devraient permettre de mieux individualiser les phénotypes de ces maladies, de prévoir des stratégies préventives et, à terme, des traitements mieux ciblés.

BIBLIOGRAPHIE

1. CUSTOVIC A. Epidemiology of allergic diseases. In : RE O'Hehir, ST Holgate, Sheikh A : Middleton's Allergy Essentials, 8th Edition, Elsevier, 2017, pp. 51-72.
2. POULOS LM, WATERS AM, CORRELL PK *et al.* Trends in hospitalisations for anaphylaxis, angioedema and urticaria in Australia 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120: 878-884.
3. RUDDERS SA, BANERJI A, CLARK S *et al.* Trends in pediatric emergency department visits for food-induced anaphylaxis. *J Allergol Clin Immunol*, 2011;158:385-388.
4. Épigénétique. <http://www.synergie-lyoncancer.fr/glossaire/epigenetique> (consulté le 29 août 2017).
5. HOLLOWAY JW, PRESCOTT SL. The origins of allergic diseases. In : RE O'Hehir, ST Holgate, Sheikh A : Middleton's Allergy Essentials, 8th Edition, Elsevier, 2017;29-50.
6. LOVINSKY-DESIR S, MILLER RL. Epigenetics, asthma, and allergic diseases : a review of the latest advancements. *Curr Allergy Asthma Rezp*, 2012;12:211-220.
7. DEVRIES A, VERCELLI D. Epigenetics in allergic diseases. *Curr Opin Pediatr*, 2015;27:719-723.
8. POULOS LM, WATERS AM, CORRELL PK *et al.* Trends in hospitalisations for ana-

⁸ En raison de la variabilité du volume musculaire de la cuisse, des stylos auto-injecteurs ayant une aiguille suffisamment longue pour que l'injection soit véritablement intramusculaire sont indispensables.

L'année pédiatrique

- phylaxis, angio-edema and urticaria in Australia 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120:878-884.
9. RUDDERS SA, ARIAS SA, CAMARGO JR CA. Trends in hospitalizations for food-induced anaphylaxis in US children. 2000-2009. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:960-962.
 10. KLEIN JS, YOCUM MW. Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol*, 1995;95:637-638.
 11. YOCUM MW, BUTTERFIELD JH, KLEIN JS *et al.* Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104:452-456.
 12. NOÉ E, VILA L, IRIARTE J *et al.* Anaphylaxis should be considered to be a potential cause of stuporous state. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1999;9:335-336.
 13. DOUGLAS DM, SUKENICK E, ANDRADE WP *et al.* Biphasic systemic anaphylaxis: an inpatient and outpatient study. *J Allergy Clin Immunol*, 1994;93:977-985.
 14. MURARO A, ROBERTS G, WORM M *et al.* EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2014;69:1026-1045.
 15. GLOAGUEN A, CESAREO E, VAUX J *et al.* Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). *Ann Fr Med Urgence*, 2016;6:342-364.
 16. LACHAUX A. Exploration des manifestations digestives de l'allergie alimentaire de l'enfant. *Rev Fr Allergol*, 2017;57:116-117.
 17. NOWAK-WĘGRZYN A, KATZ Y, MEHR SS *et al.* Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:1114-1124.
 18. BIDAT E, CHAABANE, CHEVALLIER B *et al.* Syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires : nouvelle observation et revue de la littérature. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:701-705.
 19. KATZ Y, GOLDBERG MR, RAJUAN N *et al.* The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:647-653.
 20. CAUBET JC. Syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA) et manifestations digestives de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol*, 2017;57:136-137.
 21. DECUYPER II, EBO DG. Le syndrome cannabis-fruits/légumes : quoi de neuf en 2017 ? *Rev Fr Allergol*, 2017;57:150-151.
 22. KUEHN A, CODREANU-MOREL F, LEHNERS-WEBER C *et al.* Le syndrome poisson-poulet : une nouvelle allergie croisée. *Ref Fr Allergol*, 2017;57:206-207.
 23. KUEHN A, CODREANU-MOREL F, LEHNERS-WEBER C *et al.* Cross reactivity to fish and chicken meat – a new clinical syndrome. *Allergy*, 2016;71:1772-1781.
 24. BENABES-JEZRAOUI B, LEDUC V, LALLEMAND K *et al.* Deux cas d'allergie aux viandes de volailles (canard, dinde, poulet) avec possible réactivité croisée avec le poisson. *Rev Fr Allergol*, 2017;57:226.
 25. BARRE A, CAZE-SUBRA S, GIRONDE C *et al.* Entomophagie et risque allergique. *Rev Fr Allergol*, 2014;54:315-321.
 26. HAMIDOU T, MAIZOUMBOU DA, LAOULMI S *et al.* Allergie et sensibilisation aux criquets *Ornithacris cavroisi* dans la communauté urbaine de Niamey : à propos de 27 cas. *Rev Fr Allergol*, 2017;57:227.
 27. BIENVENU J, ROUZAIRE P, BIENVENU F. Les allergènes moléculaires : évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:186-191.
 28. LAVAUD F, DUTAU G. Actualités sur les allergènes recombinants en allergologie. Numéro spécial. OPA pratique, 2017.
 29. MICHAUD B, AMAT F, BOURGOIN-HECK M *et al.* Peut-on remplacer un test de provocation orale par un test biologique ? *Rev Fr Allergol*, 2017;57:114-115.
 30. SICHERER SH, SIMONS FE; Section on Allergy and Immunology, American Academy of Pediatrics. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics*, 2017;139. Epub, 2017.
 31. SICHERER SH, SIMONS FE. Section on Allergy and Immunology, American Academy of Pediatrics. Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics*, 2007;119:638-646.
 32. DELEBARRE-SAUVAGE C, SEYNAVE M, VILAIN AC. Les ITO alimentaires doivent toujours être initiées à l'hôpital: POUR (controverses). *Rev Fr Allergol*, 2017;57:152-154.
 33. PAYOT F. Les ITO alimentaires doivent toujours être initiées à l'hôpital : CONTRE (controverses). *Rev Fr Allergol*, 2017;57:155-156.
 34. JUCHET A, CHABBERT-BROUÉ A, MARTIN-BLONDEL A *et al.* Aliments cuits, quel intérêt pour l'immunothérapie ? *Rev Fr Allergol*, 2017;57:189-192.
 35. BIDAT E, BENOIST G. Exposition ou exclusion allergénique dans l'allergie alimentaire sévère : prise en charge et immunothérapie dans cette population. *Rev Fr Allergol*, 2017;57:140-145.

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