

L'année pédiatrique

Quoi de neuf en allergologie pédiatrique ?



G. DUTAU

Allergologue, pneumologue, pédiatre,
TOULOUSE.

L'année 2020 a été marquée par de nombreuses acquisitions qui, pour certaines, soulèvent presque autant d'interrogations. Elles portent d'abord sur les allergies alimentaires et, par voie de conséquence, l'alimentation du nourrisson et l'immunothérapie par voie orale, ainsi que l'anaphylaxie, la dermatite atopique (DA) et l'asthme. Cette revue, basée sur les choix de l'auteur, ne peut prétendre à l'exhaustivité. Elle se termine par quelques notes, courtes pour la plupart.

Prévention des allergies alimentaires : l'exemple de l'arachide

La plupart des auteurs reconnaissent désormais que les régimes restrictifs pendant la grossesse et l'allaitement ne diminuent pas l'incidence des allergies alimentaires (AA). Pourtant, naguère, ces études ont été nombreuses et une certaine efficacité leur avait même été reconnue. Pour ne citer qu'une d'entre elles, celle de Zeiger *et al.* [1], publiée en 1992, était une étude prospective qui associait des mesures d'éviction alimentaire pendant la grossesse et l'allaitement (ou à défaut privilégiait les hydrolysats de caséine), et retardait la diversification alimentaire. Les auteurs observaient une nette réduction de la dermatite atopique (DA) à l'âge de 1,5 an, tandis que la prévalence des AA était de 4 % dans le groupe

“prévention” contre 16 % dans le groupe “témoin”.

Mais, ayant suivi depuis plus d'une dizaine d'années les résultats successifs de l'étude LEAP (*Learning About Peanut Allergy*), les allergologues furent d'abord étonnés d'apprendre, en 2008, 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 % chez ceux vivant en Israël, soit 11 fois inférieure [2] ! Cette différence considérable s'expliquait par le fait qu'au Royaume-Uni, on préconisait une introduction très différée de l'arachide alors qu'en Israël, selon une habitude culturelle, l'arachide était introduite très précocement dans les biberons sous forme de bouillies.

Ultérieurement, Du Toit *et al.* [3] confirmaient que l'introduction précoce de protéines d'arachide entre les âges de 4 et 11 mois était associée à une réduction significative du risque de développer une AA à l'arachide chez les nourrissons atteints d'eczéma sévère et/ou d'AA à l'œuf. Ainsi, chez 530 nourrissons, la prévalence à l'âge de 5 ans de l'AA à l'arachide était beaucoup plus élevée (13,7 %) dans le groupe “éviction de l'arachide” contre 1,9 % dans le groupe “consommation précoce d'arachide”, soit une différence statistiquement très significative ($p < 0,001$). Rappelons que les auteurs avaient identifié les enfants

à risque d'AA à l'arachide comme étant les nourrissons atteints à la fois d'eczéma sévère et d'AA à l'œuf.

En substance, la physiopathologie de l'AA à l'arachide (**fig. 1**) fait intervenir, au moins, un double mécanisme :

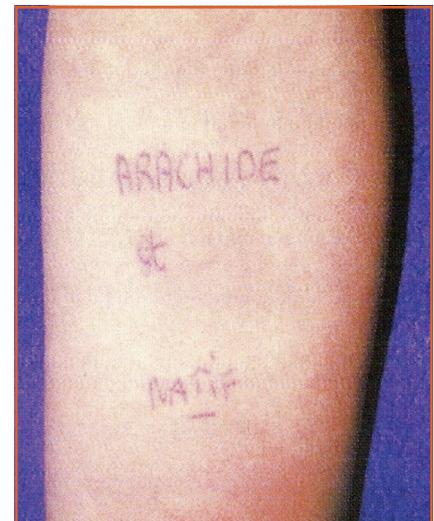


Fig. 1 : Prick tests positifs à l'arachide (arachide fraîche, solution allergénique commerciale).

I L'année pédiatrique

– l'exposition cutanée conduit au développement d'une sensibilisation puis d'une AA *via* la rupture de la fonction barrière de la peau ;
– au contraire, l'exposition orale est promotrice d'une tolérance alimentaire.

Peut-on appliquer les résultats de l'étude LEAP à tous les aliments et à tous les nourrissons ?

Les allergologues ont abandonné les recommandations anciennes [4] qui prônaient l'allaitement au sein exclusif pouvant aller jusqu'à 9 (ou même 12) mois puis une introduction des aliments¹ après l'âge de 6 mois de façon très progressive². Certains auteurs allaient même plus loin en proposant l'introduction très différée, après 10-12 mois, des aliments considérés comme "très allergisants" tels que l'œuf, le poisson, les fruits de mer, le céleri³... Toutefois, d'autres auteurs n'étaient pas du même avis, considérant que ces études comportaient des biais et pâtissaient de l'absence de groupes témoins [5, 6].

Prenant à contrepied les anciennes préconisations, ces données nouvelles ont conduit les allergologues à se poser la question : pourquoi ce qui marche avec l'arachide ne marcherait pas avec les autres aliments ? C'est d'ailleurs ce que pourrait suggérer le titre de l'article de Perkin *et al.* [7] : "Food allergy prevention: more than peanut". Et l'on est revenu aux habitudes des années 1970-1980 où beaucoup de pédiatres préconisaient une diversification précoce,

autour de 4-5 mois... C'est la si fréquente "loi du balancier" [8].

À la question posée ci-dessus, il apparaît que la réponse est probablement "non". Observons, par exemple, que ce qui marche pour l'arachide ne marche pas pour le sésame (fig. 2). En effet, en Israël, l'habitude alimentaire culturelle, donc très répandue, d'introduire très tôt l'arachide dans les biberons des nourrissons est associée à une induction de tolérance alimentaire à l'arachide [2, 3]. Mais cela n'est pas le cas pour le sésame qui, également de façon très culturelle, est introduit de façon précoce dans l'alimentation des nourrissons et des jeunes enfants au Moyen-Orient, qu'il s'agisse d'Israël ou de la plupart des autres pays de la région. En effet, l'introduction du sésame est souvent précoce sous forme de tahina⁴ et, justement, les enfants qui développent des réactions anaphylactiques sévères au sésame sont généralement très jeunes, âgés de moins de 12 mois.

Ainsi, dans une série de référence portant sur 23 patients (ratio homme/femme : 14/9) atteints d'AA IgE-dépendante au sésame [9], la moyenne d'âge d'appari-



Fig. 2 : Graines de sésame.

tion des premiers symptômes était de 11,7 mois. Si les principaux symptômes étaient l'urticaire et/ou l'angio-œdème (60 % des cas), une anaphylaxie était observée chez 7 nourrissons (30 %). De même, dans la série plus importante de Cohen *et al.* [10], parmi 45 patients suivis pendant 6,7 ans et ayant développé une réaction allergique à des aliments contenant du sésame, 76 % d'entre eux avaient développé des symptômes vers l'âge de 2 ans et la moyenne de l'âge d'apparition des premiers symptômes était de 1 an !

La question s'est alors posée de savoir si l'on pouvait introduire précocement plusieurs aliments usuels, comme cela est possible pour l'arachide. C'était le but de l'étude EAT (*Enquiring About Tolerance*) au cours de laquelle 1 303 nourrissons âgés de 3 mois, exclusivement nourris au sein, furent randomisés de façon à recevoir 6 aliments usuels (arachide, œuf cuit, lait de vache, sésame, poissons blancs, blé, groupe "introduction précoce") ou bénéficier d'une diversification après l'âge de 6 mois selon les recommandations habituelles du Royaume-Uni (groupe "introduction standard"). L'objectif principal était de préciser la fréquence aux âges de 1 et 3 ans des AA à un ou plusieurs des 6 aliments introduits précocement [11, 12].

Dans l'analyse en intention de traiter, une AA à un ou plusieurs de ces 6 aliments est apparue chez 42 des 595 participants (7,1 %) du groupe "introduction standard" et chez 37 des 567 (5,6 %) du groupe "introduction précoce" ($p = 0,32$), soit un résultat non significatif.

¹ L'introduction des aliments dans le régime d'un nourrisson qui, idéalement, doit être allaité au sein pendant au moins 6 mois s'appelle la "diversification alimentaire" ou "introduction des aliments solides". En 2016, on dénombrait 68,1 % de nourrissons alimentés au sein, contre 66 % en 2013. www.lllfrance.org/vous-informer/actualites/1825-les-derniers-chiffres-de-l-allaitement-en-france (consulté le 11 septembre 2020).

² Ferguson et Horwood avaient effectué pendant 10 ans une étude prospective comparant la fréquence de la DA à différents âges de l'enfance selon le nombre d'aliments solides introduits avant l'âge de 4 mois. À l'âge de 2 ans, le pourcentage de DA passait de 13,7 % si pas de diversification précoce, à 17 % si 1 à 3 aliments solides introduits avant 4 mois et à 17 % si plus de 4 aliments solides introduits avant 4 mois ($p < 0,05$). De plus, la prévalence cumulée de la DA depuis la naissance jusqu'à l'âge de 10 ans passait de 5,4 % si pas de diversification précoce, à 7,5 % si 1 à 3 aliments solides introduits avant 4 mois et à 12,7 % si plus de 4 aliments solides introduits avant 4 mois ($p < 0,05$).

³ Si certains aliments sont considérés comme plus souvent responsables que d'autres d'allergies alimentaires (arachide, sésame, œufs, fruits de mer), tous peuvent être en réalité allergisants.

⁴ Le tahina (théhina, tahini ou tahiné) est une crème de sésame préparée à partir de graines de sésame broyées avec un peu d'eau jusqu'à l'obtention d'une pâte lisse.

Dans l'analyse per-protocole, la fréquence de l'AA était significativement plus faible dans le groupe "introduction précoce" que dans le groupe "introduction standard" avec 2,4 contre 7,3 % d'AA ($p = 0,01$). De plus, les AA à l'arachide (0 contre 2,5 %, $p = 0,003$) et aux œufs (1,4 contre 5,5 %, $p = 0,009$) étaient moins fréquentes dans le groupe "introduction précoce", résultat en faveur d'une induction de tolérance orale à ces deux aliments. En revanche, aucun effet préventif n'était observé pour le lait, le sésame, le poisson ou le blé [10]. Dans cette étude, le comportement de chaque aliment n'était pas identique vis-à-vis du processus d'induction d'une tolérance alimentaire !

Dans la littérature, il existe plusieurs exemples de résultats discordants sur cette question. Par exemple, si l'étude EAT ne montre pas d'induction de tolérance pour l'introduction précoce du poisson, plusieurs études montrent en revanche que l'introduction précoce de poisson réduit non seulement la fréquence de l'AA au poisson [13], mais aussi la plupart des autres symptômes de l'atopie [13, 14]. D'autres études mettent l'accent sur certains facteurs comme la consommation d'autres aliments (yaourts, pain, céréales, viandes) [15] et même de fromages [16]. Pour interpréter ces nouvelles données, il faudrait tenir compte des expositions microbiennes, de la taille de la famille, du mode de vie, des données environnementales, etc.

En substance, la consommation de 2 g par semaine de protéines d'arachide ou de blanc d'œuf est associée à une prévalence significativement plus faible des AA à ces allergènes qu'une consommation moindre. Comme le soulignent les revues de la littérature de Perkin *et al.* [7], il n'existe pas de consensus pour affirmer que les mécanismes d'induction de la tolérance alimentaire sont les mêmes pour tous les aliments, ce qui est logique au vu des doses, des formes d'administration et des susceptibilités individuelles, entre autres paramètres possibles !

Si le NIAID (*National Institutes of Allergy and Infectious Diseases*) recommande que "*les nourrissons atteints d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf bénéficient d'une introduction de l'œuf et de l'arachide dès l'âge de 4 à 6 mois, après une évaluation par un allergologue entraîné*", en revanche, "*chez les enfants atteints d'eczéma léger à modéré, l'arachide peut être introduite à l'âge de 6 mois, sans recours au spécialiste*" [17].

Mais certains allergologues se posent la question d'une prévention primaire par consommation précoce d'arachide, ainsi que de plusieurs aliments. En d'autres termes, doit-on encourager de façon systématique une introduction précoce des aliments solides ? C'est-à-dire revenir à des conceptions très anciennes, ce qui ne signifie pas erronées.

Il faut enfin souscrire sans réserve à l'opinion de Bidat et Benoist [18] : "*La diversification doit être précoce, sans restrictions, même pour les aliments à risque (allergique), en respectant les habitudes culturelles. Il ne faudrait pas retomber dans les excès des anciennes préconisations empiriques... qui étaient néfastes. Le respect des habitudes culturelles est capital. En France, une diversification précoce entre les âges de 4 et 6 mois est souhaitable, avec introduction des aliments à risque, si ceux-ci sont consommés par la famille, après enquête allergologique chez les enfants à risque. Ces mesures ne sont pas généralisables à d'autres populations.*"

Quelle est la gestion optimale d'une allergie à l'arachide ?

La réponse "immédiate" que l'on pourrait être enclin à donner serait qu'il n'existe pas de gestion optimale de l'AA à l'arachide et qu'il faut adapter cette gestion à chaque enfant/famille.

L'induction de tolérance orale (ITO), réalisée dans un centre spécialisé, est une option du traitement des enfants

atteints d'AA à l'arachide. André-Gomez *et al.* [19] viennent de rapporter une étude observationnelle prospective dite "en vie réelle" portant sur 3 centres (Reims, Namur, Lyon), totalisant 357 enfants âgés de 4 à 7 ans parmi lesquels 264 enfants ont atteint la dose d'entretien de 500 mg d'arachide et 95 autres enfants la dose de 300 mg, cela en 12 à 18 mois, en utilisant soit des produits du commerce contenant de l'arachide, soit de l'arachide "nature". L'objectif principal de cette étude était la description des effets indésirables (EI) et l'objectif secondaire la recherche des facteurs de risque d'EI. Les signes classiques d'une "efficacité biologique" de l'ITO ont été observés avec présence d'IgG4 anti-arachide et augmentation du rapport IgG4/IgE.

Un enfant sur deux a présenté des EI (49,3 %). Parmi eux, 148 ont développé une anaphylaxie, 102 sur 357 patients en hospitalisation de jour (HJ) et 46 en dehors de l'HJ [19]. La lecture attentive des résultats montre que le total des anaphylaxies survenues en HJ et hors HJ était de 9 anaphylaxies de grade 4, 44 de grade 3, 45 de grade 2 et 24 de grade 1. Dans l'ensemble, 74 enfants (20,7 %) ont eu besoin d'une injection d'adrénaline, le plus souvent en HJ (84 %). Les autres effets secondaires étaient digestifs tels que des douleurs abdominales récidivantes (10 cas) et une œsophagite à éosinophiles (3 cas). Le stress, un dégoût ou une lassitude sont survenus chez 53 patients, responsables de 49 abandons. Mais, toutes causes confondues, parmi les 357 patients, le nombre des abandons a été de 95 (27,5 %). La population des enfants avec EI n'était pas différente de celle des enfants sans EI en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et les comorbidités. Les données cliniques prédictives d'EI étaient la taille de la réaction cutanée au *prick test* à l'arachide et la présence d'un asthme, en particulier au cours de la phase de maintenance. Au plan biologique, une IgE réactivité vis-à-vis de r Ara h1, r Ara h2 et r Ara h3 était plus

L'année pédiatrique

élevée dans le groupe avec EI que dans le groupe sans EI.

Un encadrement étroit des patients et de leur famille par les spécialistes hospitaliers est indispensable. Les auteurs souhaitent la réalisation d'études encore plus larges en vie réelle et insistent sur le fait que la décision d'entreprendre une ITO sous-entend une décision partagée, c'est-à-dire un consentement éclairé. Notons enfin qu'un comité consultatif de la FDA (*Food and Drug Administration*) a donné un avis favorable à ce protocole d'ITO à l'arachide dénommé AR101 et développé par Aimmune Therapeutics⁵.

Une revue récente de Vickery *et al.* [20] est consacrée aux traitements actuels et futurs de l'allergie à l'arachide.

L'ITO est efficace, en particulier dans une étude portant sur 554 patients âgés de 4 à 55 ans qui réagissaient à une dose de 100 mg d'arachide au cours du TPODA (test de provocation en double aveugle) : à l'issue d'une ITO avec une dose d'entretien de 300 mg, 67 % des patients pouvaient tolérer au moins 600 mg d'arachide au cours du TPODA contre seulement 4 % chez les témoins ($p < 0,0001$) [21]. L'immunothérapie par d'autres voies (sublinguale et épicutanée) est moins avancée et ses résultats sont inférieurs à ceux de l'ITO.

De nouvelles approches thérapeutiques sont en cours mais, selon Vickery *et al.* [20], "*certaines d'entre elles seront dépassées quelques semaines après que ces lignes auront écrites*" ! Ces approches peuvent utiliser :

- des protéines modifiées de façon à être moins "allergisantes" et mieux tolérées (allergènes recombinants r Ara h1,

- r Ara h2 et r Ara h3 modifiés par la substitution d'acides aminés au niveau du site de fixation des IgE ou par substitution/addition d'hydroxyde d'alumine) ;
- l'association de probiotiques à l'ITO ;
- diverses "herbes chinoises" ;
- des vaccins à base d'ADN codant pour Ara h1 et h3 induisant une réponse préférentielle de type th1 (étude ASP0992) ;
- des traitements adjuvants par les anti-IgE ;
- des adjuvants (glucopyranose lipid A) de l'immunothérapie sublinguale (ITSL).

Pour certains patients, l'éviction stricte de l'arachide reste le seul moyen disponible. En dehors des rares patients sensibles à une dose infime d'arachide, pour lesquels un régime strict est conseillé, le rapport bénéfice/risque est en faveur de la prescription d'un régime adapté à la dose déclenchante [22].

En substance, il n'existe pas, actuellement, de gestion optimale de l'AA à l'arachide, mais les travaux se multiplient, ce qui suggère que l'ITO n'est pas le *gold standard* du traitement.

Extension de ces réflexions à l'immunothérapie orale aux aliments autres que l'arachide ?

La tendance globale des allergologues a été d'étendre les indications de l'ITO à de nombreux aliments : lait, œuf, blé, fruits, etc., mais est-ce une bonne idée ? Bidat et Benoist [23] mettent en garde avec justesse envers cette pratique généralisée : "*Encore à ses balbutiements, l'ITO est parfois présentée par les centres experts en allergie alimentaire comme une pratique régulière pour toutes les formes*

d'AA, y compris pour les aliments à risque comme l'arachide ou les fruits à coque, ce qui peut laisser croire que l'ITO peut être envisagée par tous les médecins ayant à gérer une AA". Et les auteurs s'expriment ainsi après avoir cité Pajno [24] dont la sentence introductive – "*Est modus in rebus*" (il faut de la mesure en toutes choses), Horace, *Sermones* I, 1, 106-107 –, alors qu'il est un des promoteurs de l'ITO, témoigne de son opinion réservée : identifier d'abord les aliments éligibles à l'ITO.

Bidat et Benoist [23] proposent alors quelques éléments de réflexion, parmi lesquels :

- se soucier uniquement de la qualité de vie des enfants et non de celle des parents ou de la satisfaction du médecin ;
- ne pas oublier que, pour le moment, des ITO se font sous la responsabilité des médecins qui les pratiquent, en dehors des recommandations, avec un risque légal potentiel en cas d'accident pour les médecins isolés qui les pratiquent en dehors des centres experts ;

- l'ITO à l'arachide est réalisable dans 79 % des cas parmi 270 patients suivis pendant 8,5 ans, mais au prix de 63 réactions anaphylactiques ayant nécessité l'injection d'adrénaline et de symptômes gastro-intestinaux chez 101 patients⁶ ;

- une pratique raisonnée de l'ITO ne concerne que certains patients, après détermination du phénotype et de l'endotype de leur AA ;

- l'ITO au lait cuit et à l'œuf cuit sont facilement réalisables mais sous couvert d'une surveillance prolongée comme pour toute ITO ;

- pour les autres aliments, tout dépend de la demande des patients ;

- au vu les recommandations actuelles, l'ITO est toujours sous l'entière responsabilité du médecin prescripteur, pour un patient bien informé [23, 25].

⁵ francais.medscape.com/voirarticle/3605316 (consulté le 12 septembre 2020).

⁶ Le résumé n'indique pas les informations données par Wasserman *et al.* [25] : "*À chaque parent et à chaque enfant, il est précisé que le traitement de l'allergie à l'arachide est l'éviction de l'arachide et l'apprentissage du traitement des réactions pouvant survenir suite à une prise accidentelle. Il est expliqué que l'ITO à l'arachide n'est pas recommandée dans les directives sur la prise en charge des allergies alimentaires. Les informations portent aussi sur le caractère non prouvé du traitement par ITO à l'arachide, l'expérience clinique limitée, l'incertitude des résultats à long terme (désensibilisation par rapport à tolérance), ainsi que sur le risque d'anaphylaxie et d'œsophagite à éosinophiles. Suite à ces données, un document de consentement éclairé est signé.*"

Pour mémoire, en partant du constat que plus de 30 % des individus atteints d'AA sont allergiques à plus d'un aliment, une étude de phase I basée sur des TPODA montrant une allergie à une dose cumulée de 182 mg d'arachide, d'autres noix d'arbres, de lait, d'œuf et même de sésame (!) a cherché à savoir si une ITO groupée à tous ces aliments était réalisable. Il y avait 40 patients, parmi lesquels 15 étaient uniquement allergiques à l'arachide et 25 multi-allergiques [26]. Il fallait plus de temps pour atteindre la dose d'entretien chez les multi-allergiques (plus de 4 mois en moyenne, $p < 0,0001$). La fréquence des EI était semblable dans les deux groupes (3,3 et 3,7 %).

Une "ITO multiple" est réalisable "dans des centres experts disposant d'un personnel entraîné". Observons que la majorité des allergologues estime que le seul traitement de l'allergie au sésame, presque toujours définitive, est basée sur une éviction stricte sous couvert d'adrénaline auto-injectable [26].

Fréquence de l'association d'une allergie au sésame et à d'autres noix d'arbres prouvée par les tests de provocation

L'arachide, les noix d'arbres (*nuts*) et les graines de sésame sont les trois aliments le plus souvent responsables de réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital. La prévalence des AA à l'arachide et aux *nuts* a augmenté de 1,4 à 2,1 % aux États-Unis et à 2,1 % au Royaume-Uni au cours des 30 dernières années (fig. 3).

La fréquence des réactions croisées était uniquement estimée sur des données rétrospectives, mais Brought *et al.* [27] viennent de publier une estimation basée sur des TPO. Il s'agit de la *Pronuts study*, portant sur 122 enfants âgés de 0 à 16 ans ayant une AA au moins à une noix d'arbres ou au sésame, qui ont bénéficié de TPO successifs aux autres fruits à



Fig. 3 : Allergie associée arachide + sésame.

coque. Globalement 60,7 % des enfants (74/122) avaient une AA à l'arachide, aux *nuts* et au sésame. Il existait des variations géographiques, l'AA à l'arachide étant plus fréquente à Londres, les AA à la pistache et à la noix de cajou plus fréquentes à Genève, les AA à la noisette et à la noix de pécan plus fréquentes à Valence (Espagne). Les enfants les plus âgés avaient le plus souvent des AA associées.

En général, l'attitude des allergologues est de conseiller une éviction de tous les fruits à coque chez un patient qui a une AA à une seule noix. Cette étude montre qu'il est utile de faire des TPO successifs pour savoir quels fruits peuvent être tolérés [27], mais il faut accepter une longue procédure.

Le syndrome d'activation mastocytaire : une nécessaire clarification

Le syndrome d'activation mastocytaire (SAM) est un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par des symptômes cliniques secondaires aux effets systémiques des médiateurs libérés par les mastocytes activés. Les symptômes associés au SAM peuvent être légers, modérés, graves ou même mortels [28].

Ce syndrome comporte trois principales situations :

- le SAM primaire, comprenant la mastocytose et le syndrome d'activation mastocytaire monoclonal ou SAMM (MMCAS pour *Monoclonal Mast Cell Activation Syndrome*);
- le SAM secondaire;
- le SAM idiopathique.

Le marqueur le plus spécifique de l'activation mastocytaire est la tryptase, qui est augmentée si elle est supérieure à 11,4 ng/mL, mais il existe d'autres marqueurs comme les métabolites de l'histamine, de la prostaglandine D_2 et du leucotriène C_4 [28].

La définition du SAM repose sur 3 critères :

- des symptômes épisodiques multisystémiques compatibles avec l'activation des mastocytes;
- une réponse appropriée aux médicaments qui agissent contre l'activation des mastocytes;
- une augmentation d'un marqueur lié à l'activation des mastocytes (dans le sérum ou l'urine) au cours d'une période symptomatique par rapport aux valeurs de référence du patient [29].

Une élévation significative de la tryptase a été définie comme au moins une augmentation de 20 % et de plus de 2 ng/mL en valeur absolue par rapport à son taux sérique basal [30]. Ainsi, si le taux basal de tryptase était de 5 ng/mL, une augmentation à 10 ng/mL lors d'une réaction est évocatrice d'un SAM selon le calcul : $5 \text{ ng/mL} + 20 \% (1 \text{ ng/mL}) + 2 \text{ ng/mL (absolu)} = 8 \text{ ng/mL}$, donc chaque valeur supérieure à 8 ng/mL est considérée comme SAM.

Pour clarifier les éléments de ce syndrome complexe et en faciliter le diagnostic, Valent *et al.* [31] ont proposé un algorithme : le patient étant cliniquement stabilisé, le médecin examine les causes possibles et évalue les critères d'activation mastocytaire (AM). Lorsque les symptômes sont sévères et épi-

L'année pédiatrique

sodiques, la probabilité d'AM est assez élevée. Les critères de consensus du SAM sont ensuite appliqués pour confirmer l'implication d'une mastocytose cutanée. Les critères de SAM peuvent également être appliqués lorsque les symptômes sont moins sévères et/ou atypiques. Cependant, chez la plupart de ces patients, les critères de SAM ne sont pas remplis. Dans une étape suivante, la cause sous-jacente est examinée. À cette phase du bilan, il est important de dépister plusieurs troubles sous-jacents, en particulier la mastocytose et l'allergie. Pour la mastocytose, les critères sont des lésions cutanées typiques, un taux de tryptase sérique constamment élevé et la détection de KIT D816V dans les cellules sanguines périphériques. En fonction de la pathologie sous-jacente, le SAM est classé dans l'une des 3 situations évoquées ci-dessus : primaire (clonal), secondaire (le plus souvent à une allergie IgE-dépendante) et idiopathique. Chez les patients ayant un SAM clonal, le diagnostic final peut être une mastocytose cutanée ou un SAM monoclonal.

Pour faciliter le diagnostic de l'activation des mastocytes, les auteurs donnent deux tableaux (**tableaux I et II**). Ces discussions sont l'affaire de spécialistes, principalement des immunologistes, auxquels il faut se référer en cas de suspicion de SAM.

■ Brèves

1. L'introduction précoce entre 1 et 2 mois d'une préparation à base de lait de vache prévient l'APLV [32]

504 nourrissons ont été randomisés en 2 groupes : 242 ont ingéré au moins 10 mL d'une préparation (formule) au lait de vache (FLV), équivalent à 150 mg de protéines de lait de vache (PLV, groupe ingestion), et 249 n'en ont pas pris (groupe éviction). Le pourcentage d'allergie aux protéines du lait de vache (APLV), confirmée par TPO à l'âge de 6 mois, a été de 2/242 soit 0,8 % dans le premier groupe

Symptômes épisodiques aigus	Typiques d'AM	SAM probable
Urticaire	++	+
Flush	+	±
Prurit	+	±
Angio-œdème	+	+
Obstruction nasale	±	-
Prurit nasal	±	-
Wheezing	+	±
Œdème laryngé	±	±
Voix rauque	±	-
Céphalées	±	-
Syncope (hypotension)	±	++
Tachycardie	±	+
Douleurs abdominales	±	±
Diarrhée	±	±

Tableau I : Symptômes cliniques typiquement associés à une activation mastocytaire locale ou systémique (d'après [30], modifié).

Symptômes d'activation mastocytaire	Médiateurs chimiques pertinents
Instabilité vasculaire, hypotension Tachycardie, hypotension syncope, anaphylaxie	Histamine, LTC ₄ , LTE ₄ , PGD ₂ , VEGF, PAF, TNF-alpha
Augmentation de la perméabilité vasculaire Œdème de divers organes	Histamine, VEGF, LTC ₄ LTE ₄ , PAF
Céphalées et nausées	Histamine
Fièvre, frissons	TNF-alpha
Urticaire, prurit, flush	Histamine, VEGF
Sécrétion de mucus	Histamine, protéases, PGD ₂ , LTC ₄
Obstruction nasale, wheezing	Histamine
Hypersécrétion gastrique	Histamine
Douleurs et crampes abdominales	Histamine, LTC ₄ , PAF
Diarrhée	Histamine

Tableau II : Effets cliniques des médiateurs libérés au cours du syndrome d'activation mastocytaire (d'après [30], modifié). LT : leucotriènes ; PGD : prostaglandines ; PAF : platelet activating factor ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; TNF : tumor necrosis factor.

et de 17/249 soit 6,98 % dans le second ($p < 0,001$). Les enfants ont été encouragés ensuite à continuer l'alimentation au sein jusqu'à l'âge de 6 mois. L'ingestion quotidienne d'une FLV est de nature à prévenir l'APLV et cela n'interfère pas sur l'alimentation au sein.

2. Caractéristiques des réadmissions à l'hôpital pour les enfants atteints d'anaphylaxies par allergie alimentaire

Les enfants admis à l'hôpital pour anaphylaxies par allergie alimentaire (AAA) ont un risque élevé de mortalité et leurs réadmissions à l'hôpital sont associées à un risque accru de décès [33]. L'étude de Cheng *et al.* [34] montre que le taux des réadmissions hospitalières est rare, de 1,1 % au cours de l'année suivante. Les aliments étroitement associés à un risque de réadmission sont les graines et les diverses *nuts* [34]. Il est possible que cela soit lié au fait que le sésame ne figure pas sur la liste des aliments concernés par une obligation de mention sur l'étiquetage (*Food Allergen Labeling and Consumer Product Act*). Toutefois, la fréquence des réexpositions accidentelles au sésame (15,9 %) et à l'arachide (12,4 %) est la même, mais l'adrénaline est sous-utilisée au cours de l'AA au sésame [34]. Par ailleurs, la plus grande fréquence des réadmissions pendant les week-ends suggère un défaut d'informations des patients par les médecins, ainsi qu'un manque de vigilance des adolescents pendant cette période de la semaine.

3. GINA 2019 chez les enfants et les adolescents [35]

Par rapport à la précédente actualisation (2015), le GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2019 ne recommande plus les B2CA d'action rapide (salbutamol, terbutaline) pour soulager les symptômes. Il préconise qu'aux paliers 1 et 2, les enfants et les adolescents (ainsi que les adultes) reçoivent l'association fixe formotérol + budésonide à la demande, sans traitement de fond. Cette option est

supérieure aux B2CA seuls car la crise d'asthme (obstruction bronchique) repose à la fois sur un bronchospasme et sur une inflammation bronchique. Aux stades 3 à 5, l'association fixe corticoïde inhalé ([CI] budésonide) + for-

POINTS FORTS

- Les régimes restrictifs pendant la grossesse et l'allaitement ne diminuent pas l'incidence des AA.
- Les nourrissons atteints d'eczéma sévère et/ou d'allergie à l'œuf doivent bénéficier d'une introduction de l'œuf et de l'arachide dès l'âge de 4 à 6 mois, après une évaluation par un allergologue entraîné. En revanche, l'arachide peut être introduite à l'âge de 6 mois, sans recours au spécialiste chez les enfants atteints d'eczéma léger à modéré.
- Les résultats de l'étude LEAP ne sont pas systématiquement applicables à tous les aliments et à tous les nourrissons.
- Une pratique raisonnée de l'ITO pour les divers aliments où elle est possible ne concerne que certains patients, après détermination du phénotype et de l'endotype de leur AA.
- Au vu des recommandations actuelles, l'ITO est toujours réalisée sous l'entière responsabilité du médecin prescripteur, pour un patient bien informé.
- Prouvée par les TPO, l'association d'une allergie au sésame, à l'arachide et à d'autres noix d'arbre est fréquente, surtout chez les enfants les plus âgés.
- Le SAM regroupe des pathologies caractérisées par des symptômes secondaires aux effets systémiques des médiateurs libérés par les mastocytes actifs, les symptômes pouvant être légers, modérés, graves ou même mortels.
- L'introduction précoce, entre 1 et 2 mois, d'une préparation (formule) à base de lait de vache peut prévenir l'APLV.
- Les enfants admis à l'hôpital pour anaphylaxie par AA ont un risque élevé de mortalité et leurs réadmissions à l'hôpital sont associées à un risque accru de décès.
- Au cours des allergies aux fruits de mer, il faut distinguer les AA IgE-dépendantes et non IgE-dépendantes incluant le syndrome d'entérocolite par ingestion de protéines, plusieurs types de réactions toxiques associées aux biotoxines marines et aux parasites, les intolérances alimentaires et même des infections.
- Parmi plusieurs espèces de poisson, la morue, le saumon, le lieu noir (ou colin) et le hareng sont les espèces les plus allergisantes et qui ont entre elles le plus de réactions croisées.

motérol est le traitement de secours préconisé pour les patients recevant un traitement de fond par budésonide/formotérol ou dipropionate de bécloéthasone/formotérol. Pour le cas particulier des enfants de 6-11 ans, au stade 3,

I L'année pédiatrique

l'association B2LA + CI à faible dose est privilégiée, une autre option étant les CI à dose moyenne.

4. Gestion de l'allergie aux fruits de mer [36]

Une intéressante revue concerne les allergies aux fruits de mer, parmi lesquelles il faut distinguer les AA IgE-dépendantes et non IgE-dépendantes incluant le syndrome d'entérocolite lié à l'ingestion de protéines, plusieurs types de réactions toxiques associées aux biotoxines marines (par exemple la scombroidose) et aux parasites (par exemple *Anisakis*), les intolérances alimentaires et même des infections. Les fruits de mer comprennent les crustacés (crustacés et mollusques) et les poissons. La prévalence de l'AA aux fruits de mer est estimée autour de 3 % et celle aux poissons à 1 %.

Parmi 9 espèces de poisson identifiées, la morue, le saumon, le lieu noir (ou colin) et le hareng sont les espèces les plus allergisantes et ont entre elles des réactions croisées [37]. En revanche, le flétan, la plie, le thon et le maquereau semblent avoir un moindre potentiel allergisant [37]. Si les adultes sont les plus généralement affectés, les enfants peuvent aussi présenter une AA aux fruits de mer.

Le diagnostic nécessite une anamnèse détaillée couplée à un bilan allergologique minutieux (*prick tests* et dosages d'IgE sériques spécifiques). Dans certains cas sélectionnés par un allergologue spécialisé en allergologie alimentaire, un TPO peut être indispensable. La prise en charge est basée sur une éviction stricte du ou des fruits de mer en cause en fonction des données cliniques et de l'étude des allergies croisées, nécessitant une éducation du patient et de sa famille, en particulier dans le cas des poissons pour éviter des restrictions inutiles. Il faut prescrire de l'adrénaline (deux stylos auto-injecteurs) pour le traitement d'urgence des anaphylaxies et leur prévention.

5. Anaphylaxies et adrénaline

Ce sujet est traité depuis plusieurs années mais nécessite toujours des mises au point car les médecins, médecins de premier recours et même spécialistes de l'urgence tardent à s'approprier les recommandations internationales et même nationales !

BIBLIOGRAPHIE

1. ZEIGER RS, HELLER S, MELLON MH *et al.* Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomized study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol*, 1992;3:110-127.
2. DU TOIT G, KATZ Y, SASIENI P *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.
3. DU TOIT G, ROBERTS G, SAYRE PH *et al.* Randomized trials of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*, 2015;372:803-813.
4. FERGUSSON DM, HORWOOD LJ. Early solid food diet and eczema in childhood: a 10-year longitudinal follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*, 1994;5:44-47.
5. KRAMER MS, MOROZ B. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent atopic eczema? *J Pediatr*, 1981;98:546-550.
6. ZUTAVERN A, BROCKOW I, SCHAAF B *et al.* 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.
7. PERKIN MR, TOGIAS A, KOPLIN J *et al.* Food allergy prevention: more than peanut. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:1-13.
8. DUTAU G, LAVAUD F. Les modalités de la diversification alimentaire : "la loi du balancier". *Rev Fr Allergol*, 2019;59:309-310.
9. DALAL I, BINSON I, LEVINE A *et al.* The pattern of sesame hypersensitivity among infants and children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2003;14:312-316.
10. COHEN A, GMODBERG M, LEVY B *et al.* Sesame food allergy and sensitization in children: the natural history and long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007;18:217-223.
11. PERKIN MR, LOGAN K, MARRS T *et al.*; EAT study Team. Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:1477-1486.e8.
12. PERKIN MR, LOGAN K, TSENG A *et al.* Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med*, 2016;374:1733-1743.
13. KULL I, BERGSTRÖM A, LILJA G *et al.* Fish consumption during the first year of life and development of allergic disease during childhood. *Allergy*, 2006;61:1009-1015.
14. OIEN T, SCHELVAAG A, STORRO O *et al.* Fish consumption at one year of age reduces the risk of eczema, asthma and wheeze at six years of age. *Nutrients*, 2019;11:1969.
15. RODUIT C, FREI R, BÜCHELE G *et al.* Development of atopic dermatitis according to age of onset and associated with early-life exposure. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:130-136.
16. RODUIT C, FREI R, DEPNER M *et al.* Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1056-1064.
17. GREENHAWT MI. The National Institutes of Allergy and Infectious Diseases sponsored guidelines on preventing peanut allergy: A new paradigm in food allergy prevention. *Allergy Asthma Proc*, 2017;38:92-97.
18. BIDAT E, BENOIST G. Prévention des allergies alimentaires : la diversification en 2019. *Rev Fr Allergol*, 2019;59:341-345.
19. ANDRÉ-GOMEZ S, BULTEAU C, SABOURAUD-LECLERC D *et al.* Effets indésirables et abandon de l'induction de tolérance orale à l'arachide : expérience en vie réelle dans 3 centres pédiatriques (Lyon, Reims et Namur). *Rev Fr Allergol*, 2020;59:118-120.
20. VICKERY BP, EBISAWA M, SHREFFLER WG *et al.* Current and future treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;7:357-365.
21. PALISADE Group of Clinical Investigators; VICKERY BP, VEREDA A, CASALE TB *et al.* AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med*, 2018;379:1991-2001.
22. FEUILLET-DASSONVAL C, AGNE PSA, RANCÉ F *et al.* Le régime d'éviction chez les enfants allergiques à l'arachide. *Arch Pédiatr*, 2006;13:1245-1241.
23. BIDAT E, BENOIST G. Immunothérapie orale aux aliments (ITO) pour une pratique raisonnée. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:559-565.

L'année pédiatrique

24. PAJNO G, CASTAGNOLI R, MURARO A *et al.* Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: there is a measure in everything to proper proportion of therapy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:415-422.
25. WASSERMAN R, HAGUE AR, PENCE DM *et al.* Real-world experience with peanut oral immunotherapy: lessons learned from 270 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:418-426.
26. BÉGIN P, WINTERROTH LC, DOMINGUEZ T *et al.* Safety and feasibility of oral immunotherapy to multiple allergens for food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014;10:1.
27. BROUGHT HA, CAUBET JC, MAZON A *et al.* Defining challenge-proven coexistent nut and sesame seed allergy: A prospective multicenter European study. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;145:1231-1239.
28. PASSIA E, JANDUS P. Syndrome d'activation mastocytaire. *Rev Méd Suisse*, 2018;14:742-745.
29. AKIN C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:349-355.
30. VALENT P, AKIN C, AROCK M *et al.* Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012;157:215-225.
31. VALENT P, ALIN C, BONADONNA P *et al.* Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:1125-1133e.
32. SAKIHARA T, OTSUJI K, ARAKAKI Y *et al.* Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2020. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.021.
33. TURNER PJ, JERSCHOW E, UMASUNTHAR T *et al.* Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017;5:1169-1178.
34. CHENG BT, FISHBEIN AB. Patterns of hospital readmission in children with food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:1420-1422.
35. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019, 199 pages.
36. DAVIS CM, GUPTA RS, AKTAS ON *et al.* Clinical management of seafood allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:37-44.
37. VAN DO T, ELSAYED S, FLORVAAG E *et al.* Allergy to fish parvalbumins: studies on the cross-reactivity of allergens from 9 commonly consumed fish. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;116:1314-1320.

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