



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2**  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2013**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**L'ETUDE DU SYMPTOME « OREILLES ROUGES »**  
**COMME SIGNE CLINIQUE PRECOCE**  
**D'UNE REACTION ALLERGIQUE ALIMENTAIRE SEVERE**  
**LORS DE LA REALISATION DE TESTS DE PROVOCATION ORALE**

**Présentée et soutenue publiquement le 26 novembre 2013 à 10 heures**  
**au Pôle Formation de la Faculté de Médecine**  
**Par Nicolas DUTERTE**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur WALLAERT**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur GOTTRAND**  
**Monsieur le Professeur MARTINOT**  
**Madame le Docteur SAUVAGE**

**Directeur de Thèse : Madame le Docteur LASEK**

## SOMMAIRE

I. INTRODUCTION .....	3
1. L'allergie.....	4
1.1. Définitions : hypersensibilités, allergie et atopie.....	4
1.2. Physiopathologie .....	6
1.3. Maladies allergiques .....	7
1.3.1. Origine multifactorielle.....	7
1.3.2. Manifestation immédiate : anaphylaxie .....	8
1.3.3. Manifestations retardées .....	11
2. L'allergie alimentaire.....	15
2.1. Épidémiologie de l'allergie alimentaire .....	16
2.2. Physiopathologie de l'allergie alimentaire .....	17
2.3. Présentation clinique.....	18
2.3.1. Les manifestations d'hypersensibilité immédiate.....	18
2.3.2. Les manifestations retardées .....	20
2.4. Démarche diagnostique dans l'allergie alimentaire .....	21
2.4.1. L'interrogatoire .....	22
2.4.2. L'examen clinique .....	22
2.4.3. Le temps allergologique.....	23
2.4.3.1. Première étape : établir la sensibilisation à un allergène.....	23
2.4.3.2. Deuxième étape : affirmer l'allergie alimentaire .....	25
2.5. Moyens thérapeutiques dans l'allergie alimentaire.....	28

2.5.1. Régime d'éviction .....	28
2.5.2. Immunothérapie par voie orale .....	28
2.5.3. Education thérapeutique .....	30
2.5.4. Contrôle des maladies allergiques associées .....	30
2.5.5. Les urgences dans l'allergie alimentaire .....	31
II. MATERIEL ET METHODE .....	32
1. Matériel.....	32
2. Méthode.....	32
3. Objectifs .....	35
4. Analyse statistique.....	35
III. RESULTATS .....	38
IV. DISCUSSION .....	46
1. Description de la population étudiée .....	46
2. Objectif principal .....	47
3. Objectifs secondaires.....	49
V. CONCLUSION.....	54
VI. ABREVIATIONS.....	56
VII. BIBLIOGRAPHIE .....	57
VIII. ANNEXES.....	63

## **I. INTRODUCTION**

La prévalence de l'allergie alimentaire est en augmentation depuis plusieurs années dans les pays développés passant d'environ 2% de la population pédiatrique en 1995 à 4,7% en 2006 [1]. Elle représente actuellement un problème de santé publique majeur pour lequel un réseau d'allergovigilance a été mis en place [2].

L'allergie alimentaire fait partie des nombreuses manifestations cliniques de la « marche atopique ». Elle est parfois de diagnostic difficile et peut être très sévère avec un risque mortel.

Notre étude s'intéresse à un signe clinique original les « oreilles rouges ». Le service d'allergologie de l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille consacre une part importante de son activité d'hôpital de jour à la réalisation de test de provocation orale (TPO) dans le cadre du diagnostic ou du suivi d'enfants allergiques alimentaires.

Cette expérience clinique et pratique a permis l'observation d'un signe clinique particulier et original «les oreilles rouges ». L'équipe soignante a constaté que ce signe était précoce, fréquent et le plus souvent associé à une réaction sévère d'allergie alimentaire lors des TPO. L'objectif principal de notre étude est donc de déterminer si le signe clinique « oreilles rouges » est un signe précoce et prédictif d'une réaction allergique alimentaire sévère.

Dans un premier temps, notre travail présentera les mécanismes physiopathologiques, l'épidémiologie et les manifestations cliniques de l'allergie et plus particulièrement la manifestation la plus grave de l'allergie : l'anaphylaxie.

Dans un second temps, nous détaillerons les aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de l'allergie alimentaire avant de présenter notre étude.

# 1. L'allergie

## 1.1. Définitions : hypersensibilités, allergie et atopie

La réaction d'hypersensibilité est définie en 2001 par l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI) comme « l'ensemble des symptômes ou des signes objectivement reproductibles, provoqués par l'exposition à un stimulus précis, à une dose tolérée par des sujets normaux » [3].

Depuis 1968, la classification de GELL et COOMBS classe les réactions d'hypersensibilité en 4 types en fonction des mécanismes immunologiques.

Type	Dénomination	Effecteurs	Mécanisme	Pathologies principales
I	Hypersensibilité immédiate	Ig E spécifiques Mastocytes, PNB et PNEo tissulaires	Pontage Ig E spécifiques et antigène qui active les cellules effectrices et libération de médiateurs	- Anaphylaxie - Allergie respiratoire - Urticaire aiguë
II	Hypersensibilité par cytotoxicité	Ig G et Ig M Complément	Réaction antigène-anticorps qui active le complément entraînant la lyse cellulaire	Cytopénies médicamenteuses
III	Hypersensibilité semi-retardée	Ig G et Ig M Complément PNN et médiateurs	Formation de complexes immuns circulant à l'origine des lésions tissulaires	Pneumopathie d'hypersensibilité Maladies à complexes immuns circulants : vascularite, glomérulonéphrite
IV	Hypersensibilité retardée	Lymphocytes T	Cytokines pro inflammatoires libérées par les lymphocytes T sensibilisés	Eczémas de contact Maladie cœliaque

*PN : Polynucléaires Basophiles ; PNE : Polynucléaires Eosinophiles ; PNN : polynucléaires neutrophiles*

*Tableau I : Classification de Gell et Coombs.*

Cependant, depuis la révision de la nomenclature de l'EAACI de 2001, validée par l'Académie américaine d'allergologie asthme et immunologie clinique en 2004, cette classification a été remise en question, notamment en raison de l'avancée des connaissances immunologiques depuis 40 ans. Ainsi, la nouvelle nomenclature se fonde sur la physiopathologie et les manifestations cliniques (figure 1) [3].

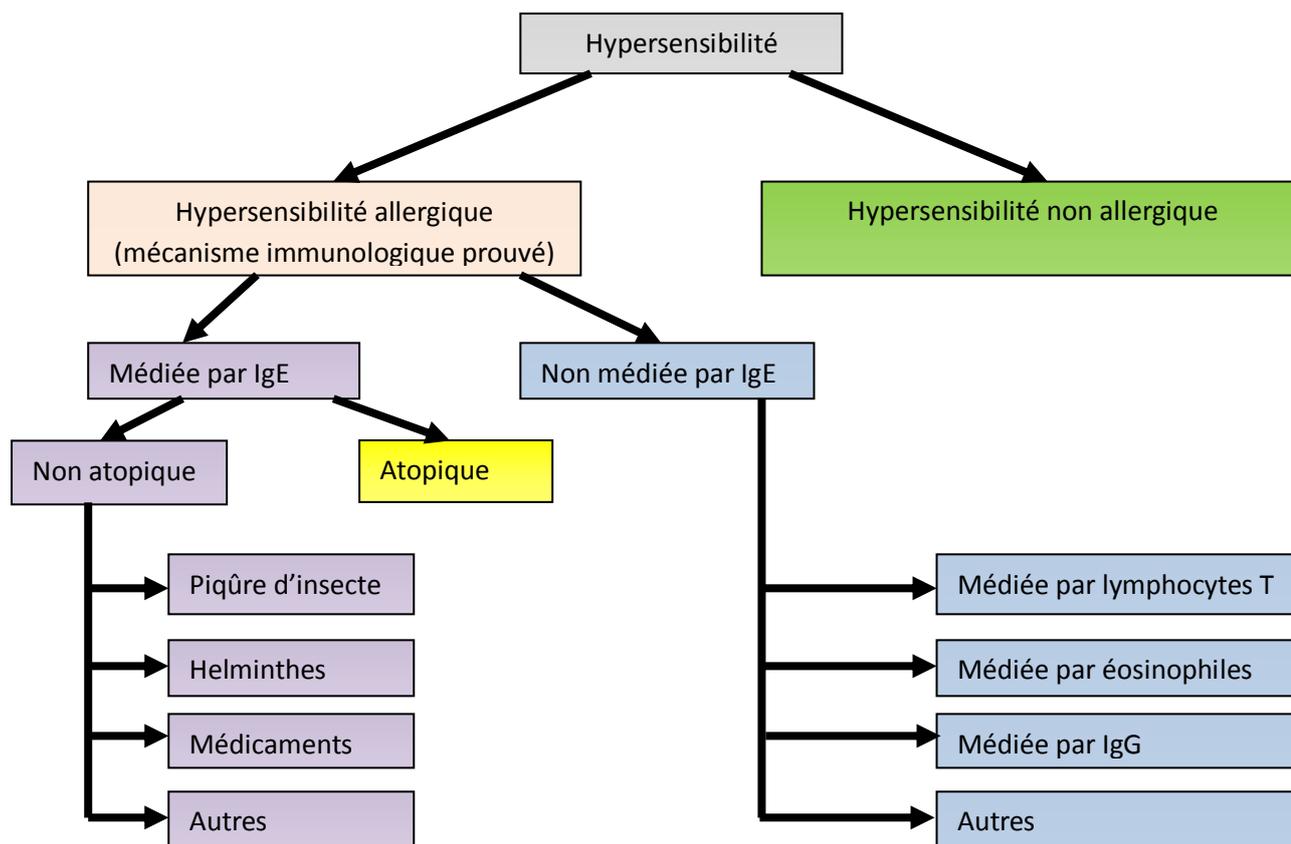


Figure 1 : Algorithme détaillé des mécanismes des manifestations cliniques d'hypersensibilité d'après [3].

**L'allergie** est donc définie comme une réaction d'hypersensibilité initiée par un mécanisme immunologique.

Ce mécanisme est médié soit par des Immunoglobulines de sérotype E (IgE) ou plus rarement G (IgG), soit par des cellules (lymphocytes T, polynucléaires éosinophiles).

Ce mécanisme est déclenché après le premier contact avec l'allergène, c'est la sensibilisation [3].

**L'atopie** est la tendance individuelle ou familiale à produire des IgE en réponse à de petites doses d'antigènes, habituellement protidiques, et à développer un symptôme typique tel que l'asthme, la rhinoconjonctivite ou l'eczéma [3].

La réunion d'un trait clinique atopique et de la preuve immunologique (dosage des Immunoglobulines, prick test) est indispensable pour faire le diagnostic de maladie atopique.

Ces traits cliniques varient en fonction de l'âge et se succèdent dans le temps, définissant la marche atopique [4] qui est propre à chaque individu.

## 1.2. Physiopathologie

La réaction allergique IgE médiée se déroule classiquement en deux temps [5] :

- **La réaction immédiate** qui se caractérise par des phénomènes liés à la libération rapide d'histamine par les mastocytes.

Ces phénomènes sont de nature :

- vasculaires à l'origine de l'œdème, l'érythème et l'exsudation ;
  - neurologiques à l'origine d'éternuements, de toux et du prurit ;
  - contraction du muscle lisse à l'origine du bronchospasme.
- **La réaction tardive** caractérisée par une inflammation pouvant être entretenue par les expositions, même non déclenchantes, aux allergènes. Cette inflammation résulterait de la libération des médiateurs mastocytaires néo-formés qui sont à l'origine de l'afflux et de la « pré-activation » des cellules effectrices secondaires.

Ces cellules sont essentiellement des polynucléaires éosinophiles qui sont sensibilisées à leur tour à l'allergène par des IgE. Ces cellules effectrices secondaires libèrent d'autres médiateurs cellulaires et des cytokines pro-inflammatoires qui entretiennent l'inflammation allergique.

A terme, la production de ces cytokines et médiateurs détruisent les cellules épithéliales favorisant la production de fibrose.

### 1.3. Maladies allergiques

#### 1.3.1. Origine multifactorielle

Des facteurs individuels et environnementaux sont à prendre en considération pour chaque patient [6] :

##### Facteurs individuels :

- L'âge ;
- Le terrain atopique, il a ainsi été démontré qu'un enfant atopique avait un risque plus élevé de développer un asthme ou une rhinite saisonnière ;
- Des facteurs génétiques, la prédisposition familiale est clairement démontrée. Par exemple, Marenholz et al. démontrent que des mutations du gène de la filaggrine prédisposent aux phénotypes impliqués dans la dermatite atopique [7].

##### Facteurs environnementaux :

- L'exposition allergénique. Celle-ci a été considérablement modifiée durant ces dernières décennies. Ainsi, l'amélioration de l'isolation des habitations favorise la prolifération d'acariens, de certaines moisissures et autres allergènes. Cela augmente la « pression environnementale » sur le sujet atopique, favorisant ainsi le développement des maladies allergiques ;
- Les irritants, essentiellement la pollution et le tabagisme passif jouent le rôle d'adjuvant de la réaction allergique. Plusieurs études ont démontré le lien entre pollution urbaine et allergie [6] ;
- Le régime alimentaire qui a subi aussi de très nombreuses modifications ces dernières décennies. L'apparition d'aliments « exotiques », comme l'arachide ou le soja, ayant un pouvoir allergénique élevé, est une des raisons avancées à l'augmentation spectaculaire des allergies alimentaires ces trente dernières années. C'est pourquoi l'étude des habitudes alimentaires est essentielle chez chaque patient ;

- Le mode de vie est aussi à prendre en compte. En effet, le mode de vie rural ou l'exposition précoce aux pathologies infectieuses de la petite enfance seraient protecteurs vis-à-vis des maladies allergiques.

### 1.3.2. Manifestation immédiate : anaphylaxie [5], [8]

- L'épidémiologie de l'anaphylaxie est difficile à évaluer en raison notamment de la classification internationale des maladies CIM-10 peu précise dans ce domaine. Elle oscillerait entre 10 et 50 pour 100 000 personnes selon les pays et les études.
- La définition retenue par l'EAACI et la *World Allergy Organization* est une réaction d'hypersensibilité systémique grave, potentiellement fatale avec une symptomatologie multisystémique [3].
- Sur le plan physiopathologique, on fait cependant la distinction entre réaction anaphylactique d'origine allergique et les réactions anaphylactoïdes non immunologiques par activation mastocytaire directe ou par des facteurs issus de l'activation du complément.

La réaction anaphylactique résulte de la libération massive d'histamine après activation IgE médiée des mastocytes.

L'histamine a de nombreux effets qui sont à l'origine des symptômes observés :

- Au niveau vasculaire : vasodilatation et augmentation de la perméabilité capillaire ;
  - Au niveau cardiaque : diminution de la conduction auriculo-ventriculaire et tachycardie ;
  - Contraction des muscles lisses ;
  - Stimulation de la sécrétion de mucus au niveau des épithéliums ;
  - Chimiotactisme et activation des leucocytes.
- Les critères cliniques et la prise en charge de l'anaphylaxie ont fait l'objet de recommandations émises par l'EAACI en 2007 [9] et elles ont été réactualisées en 2011 par la *World Allergy Organization* [10].

Critères cliniques pour le diagnostic de l'anaphylaxie : d'après [9]

L'anaphylaxie est hautement probable sur la **présence d'au moins un des trois critères suivants** :

**(1)** Début rapide (quelques minutes à plusieurs heures) de signes qui atteignent la peau, les muqueuses ou les deux (prurit ou rash généralisé, urticaire, œdème des lèvres ou de la langue) ET au moins un des signes suivants :

- Gène respiratoire (dyspnée, sifflements, toux laryngée, hypoxémie, baisse DEP)
- Chute de la tension artérielle ou association de symptômes de défaillance d'organes

**(2)** Deux ou plus des signes suivants apparaissant rapidement après une exposition à un probable allergène pour le patient (quelques minutes à quelques heures)

- Atteinte du tissu cutanéomuqueux
- Gène respiratoire
- Chute de la tension artérielle ou association de symptômes de défaillance d'organes
- Symptômes digestifs persistants (douleurs abdominales, vomissements)

**(3)** Chute de la tension artérielle rapidement après une exposition à un allergène du patient

- Nourrissons et enfants : hypotension ou chute de la pression artérielle systolique de plus de 30%, à interpréter selon l'âge\*
- Adultes : pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou chute de plus de 30% par rapport à la valeur de base

\* Chez l'enfant l'hypotension artérielle systolique (hypo TAS) est définie par :

- TAS < 70 mmHg entre 1 et 2 ans
- TAS < 70 mmHg + [2 fois l'âge] entre 1 et 10 ans
- TAS < 90 mmHg entre 11 et 17 ans

Cette classification regroupe toutes les manifestations cliniques de l'anaphylaxie. On citera tout de même les réactions anaphylactiques potentiellement létales [11] :

- L'asthme aigu grave qui associe une tachypnée extrême à l'origine d'une cyanose et d'une fatigue musculaire très rapide. Il s'y associe aussi des signes de choc. Le délai moyen de survenue de l'arrêt cardiaque et/ou respiratoire est de 30 minutes après le début des symptômes.

- Le choc anaphylactique où le collapsus est au premier plan avec hypotension majeure à l'origine du désamorçage de la pompe cardiaque puis de l'arrêt en l'absence de traitement.

- L'œdème laryngé se présente comme une dyspnée inspiratoire subite avec sensation d'étouffement. Le prurit laryngé et une dysphonie sont des signes précoces qui doivent alerter les parents et le clinicien.

- Sur le plan thérapeutique, la conduite à tenir sera adaptée au stade de gravité et dans tous les cas une surveillance est nécessaire. En effet, la réaction peut être prolongée secondairement une fois le processus anaphylactique engagé.

Le traitement de première intention de l'anaphylaxie est l'adrénaline intramusculaire, qui n'a aucune contre-indication absolue. Les autres thérapeutiques ne sont à considérer qu'ensuite [9]-[10].

Les recommandations de prescription de l'adrénaline auto-injectable sont d'après l'EAACI [9] :

Indications absolues :

- antécédents de réaction allergique anaphylactique grave ;
- anaphylaxie induite par l'exercice ;
- anaphylaxie idiopathique ;
- allergie alimentaire et asthme persistant.

Indications relatives :

- toute réaction avec de faibles quantités d'allergène ;
- réaction antérieure modérée à l'arachide ou aux fruits à coques ;
- réaction allergique alimentaire chez l'adolescent.

Le rapport bénéfice risque est largement en faveur de cette prescription. L'administration est plus efficace si elle est précoce. Cette prescription est encore à ce jour insuffisante selon les études récentes [12]- [13].

L'éducation du patient est essentielle afin qu'il reconnaisse les situations à risque où l'auto injection d'adrénaline est nécessaire. Son utilisation doit aussi être enseignée.

Il est préconisé d'injecter l'adrénaline par voie intra-musculaire à la face antéro-latérale de la cuisse plutôt que par voie sous-cutanée en raison d'une biodisponibilité plus rapide et de concentrations plasmatiques plus homogènes [14].

L'adrénaline existe en stylo auto-injectable (ANAPEN ® et JEXT ® en France) avec 2 posologies uniques 0,15 mg en pédiatrie pour un poids sous les 20 kg et 0,30 mg pour les poids supérieurs à 20 kg et l'adulte.

Les doses d'adrénaline y sont relativement faibles et elles sont adaptées au premier traitement d'urgence en attendant la prise en charge médicale qui jugera de la suite de la conduite à tenir thérapeutique.

Les stylos auto-injectables sont disponibles en officine de ville, ils sont faciles d'emploi et peuvent se conserver à température ambiante.

Il faut aussi expliquer le traitement et ses effets au patient et insister sur le fait qu'il a démontré sa supériorité face à l'abstention thérapeutique jusqu'à l'arrivée des secours [12].

Des documents relatifs à l'utilisation de l'ANAPEN ou JEXT sont en annexe.

### 1.3.3. Manifestations retardées

Les principales manifestations retardées de l'allergie telles qu'elles apparaissent lors de la « marche atopique » classique :

- **La dermatite atopique [15]**

Il s'agit d'une dermatite érythémateuse et prurigineuse inflammatoire chronique qui évolue par poussées d'eczéma aigu sur fond de xérose cutanée permanente. Elle touche surtout le nourrisson et l'enfant. Elle est très souvent associée à l'atopie.

Cependant, la dermatite atopique ne correspond pas à une allergie alimentaire. Elle se développe sur le même terrain atopique et au même temps dans la marche atopique, ce qui explique que ces deux manifestations cliniques soient souvent associées en pratique.

On estime que 15 à 25% des enfants seraient atteints de dermatite atopique dans les pays d'Europe du Nord.

Elle résulterait de l'association de facteurs génétiques, immunologiques et d'anomalies constitutives ou induites de la barrière épidermique.

Les principes du traitement reposent sur [16] :

- les soins émollients afin de restaurer la barrière épidermique ;
- les dermocorticoïdes lors des poussées. La corticophobie est souvent un frein majeur du traitement des poussées de dermatite atopique et l'éducation des parents est essentielle dans ce domaine ;
- Exceptionnellement les traitements immunosuppresseurs.

- **L'asthme allergique**

L'asthme est la pathologie chronique la plus fréquente en pédiatrie. Le retard diagnostique est encore majeur à ce jour et même diagnostiqué, il est souvent sous traité. En effet, 40 % des enfants asthmatiques manquent l'école en raison de leur asthme une fois par an, alors que seulement 5 % des asthmes sont considérés comme difficile à traiter [17].

Les mécanismes allergiques IgE dépendant jouent un rôle dans 80% des asthmes infantiles [18].

La prévalence de l'asthme, selon la phase I de l'étude ISAAC en France, est de 9,3% à 6,7% chez les enfants de 6 à 7 ans et pour les adolescents de 10,5% à 15,1% selon les centres [18].

Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, dans laquelle de nombreuses cellules sont impliquées, entraînant des symptômes récidivants de sifflement, d'essoufflement et de toux.

Le traitement de fond de l'asthme est essentiel et vise le contrôle total de l'asthme, il repose quelque soit l'âge sur [19] :

- Les traitements médicamenteux : les Corticostéroïdes Inhalés (CSI) avec des posologies et des moyens d'administration adaptés à l'âge. En cas d'insuffisance de résultat, l'association aux Béta 2 mimétiques de longue durée d'action est possible ;

Il existe d'autres molécules réservées aux asthmes difficiles à équilibrer malgré une bonne observance telles que la théophylline, les anti-leucotriènes ou les anti-IgE (omalizumab) ;

- la prise en charge des facteurs aggravants par des mesures environnementales ;
- l'éducation thérapeutique.

- **La rhinite allergique [20]**

Il s'agit d'une inflammation de la muqueuse nasale d'origine allergique. Les études épidémiologiques aboutissent à des prévalences variant de 1 à 40% pour la rhinite intermittente.

Sur le plan clinique, les signes sont le prurit nasal, la rhinorrhée, les éternuements et l'obstruction nasale.

Le traitement repose sur :

- l'éviction allergénique ;
- le traitement médicamenteux : anti histaminiques par voie générale et en seconde intention, les cromones par voie nasale. La prescription de corticoïdes est possible en cas de symptômes très importants ;
- L'immunothérapie spécifique si l'éviction de l'allergène est impossible et en cas de rhinite persistante

- **Allergies oculaires [21], [22]**

Elle toucherait 15 à 20% de la population générale européenne au cours de la vie.

La grande majorité des mécanismes immunologiques impliqués sont IgE dépendants. Chez le sujet sensibilisé, l'allergène se dissout dans le film lacrymal.

Les formes les plus fréquentes et notamment en population pédiatrique sont la conjonctivite allergique saisonnière et la conjonctivite allergique chronique. En pratique, si les symptômes durent plus de 6 semaines, on parlera de conjonctivite allergique chronique.

Les signes cliniques les plus fréquents sont le prurit oculaire, le larmoiement et la rougeur oculaire. La rhinite est très fréquemment associée.

En cas d'autres symptômes comme une photophobie, les troubles de la vision ou des douleurs intenses, le diagnostic doit être remis en question.

## 2. L'allergie alimentaire

L'allergie alimentaire IgE dépendante est actuellement définie comme la tendance individuelle ou familiale à produire des IgE en réponse à de petites doses d'antigènes, habituellement protidiques, et à développer un symptôme typique tel que l'asthme, la rhinoconjonctivite ou l'urticaire [3].

L'allergie alimentaire IgE dépendante s'intègre aux hypersensibilités alimentaires

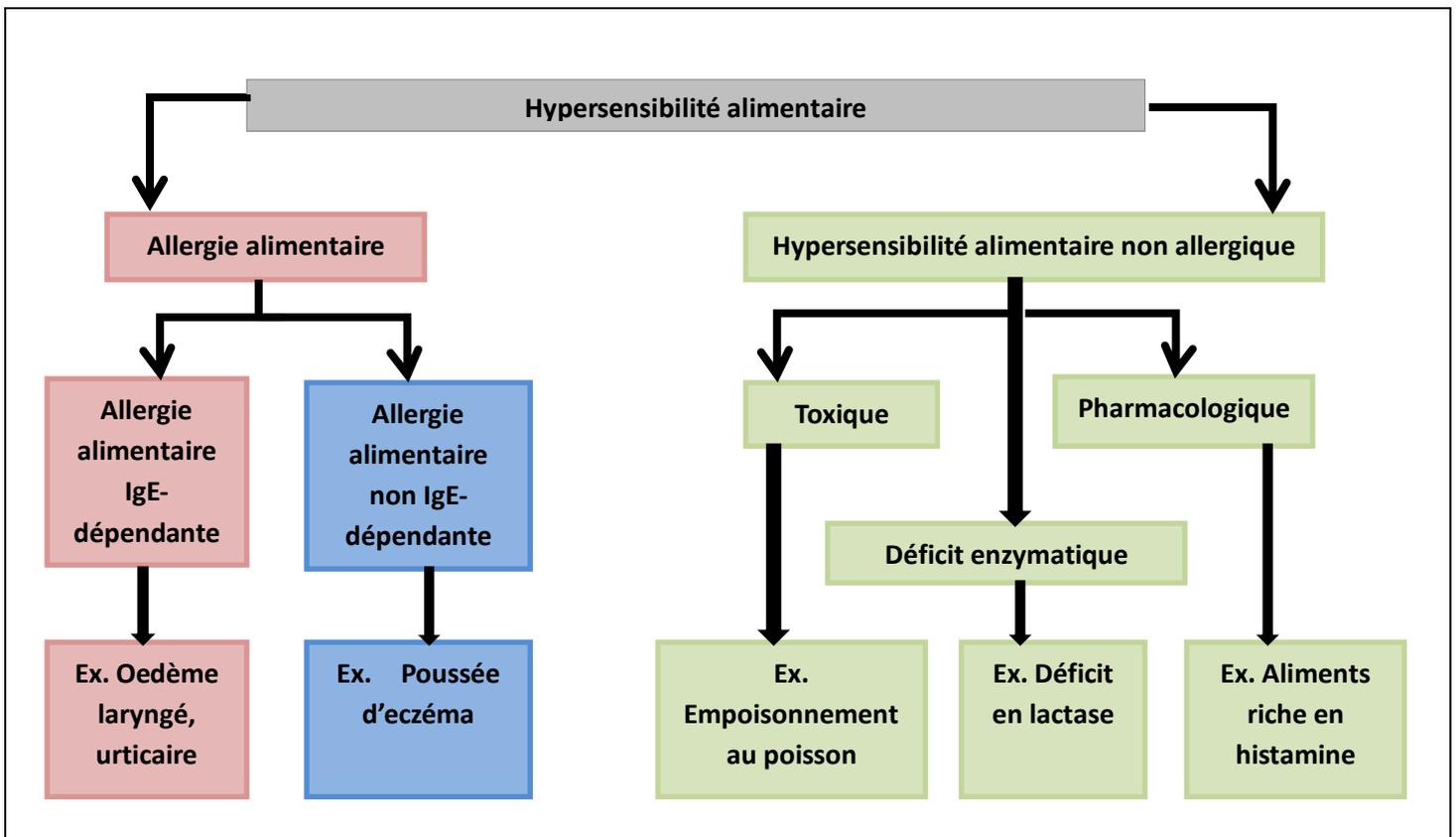


Figure 2 : Classification des hypersensibilités alimentaires. Tiré de [37] et adapté d'après Johansson [23] et Niggemann [24].

## 2.1. Épidémiologie de l'allergie alimentaire

La prévalence de l'allergie alimentaire est estimée à 4,7% en France dans la population pédiatrique [1].

La répartition des allergènes en cause évolue selon l'âge.

Allergènes	0–1 an	1–3 ans	3–15 ans	Adultes
Oeuf	77,5 %	69,6 %	24,3 %	6,3 %
Lait	29,2 %	25,6 %	7 %	3,5 %
Arachide	19,7 %	37,6 %	49,3 %	10,1 %
Fruits à coque	2,7 %	4,4 %	10,2 %	15,7 %
Légumineuses	0,6 %	4,4 %	13,4 %	5,9 %
Poisson	0,6 %	5 %	10 %	3,1 %
Prunoïdées	0 %	0 %	0 %	31,3 %
Avocat, banane, châtaignes, kiwis	0,6 %	1,3 %	5,3 %	22,6 %
Apiacées	0 %	0 %	1,7 %	16,4 %
Blé, céréales	6,1 %	6,4 %	2,7 %	13,2 %

Tableau II : Allergènes alimentaires les plus fréquents chez l'enfant et chez l'adulte (données du CICBAA d'après des observations réalisées auprès de 974 enfants et 284 adultes) [25].

De plus, de nouveaux allergènes sont en pleine émergence en raison des modifications de comportements alimentaires notamment les allergènes issus des laits de brebis et de chèvre.

La prévalence de l'anaphylaxie sévère est en progression rapide et la tranche des 0 à 4 ans pourrait être la plus concernée.

Cependant, la prévalence des allergènes en cause dans l'anaphylaxie sévère est différente de celle des allergies alimentaires. Ainsi, en 2007, en France, les allergènes du groupe des fruits à coque (noix de cajou, pistache, noix de pécan...) étaient responsables de 18% des anaphylaxies

sévères déclarées au Réseau Allergovigilance et suivaient l'arachide responsable de 11,5% des anaphylaxies [1].

## 2.2. Physiopathologie de l'allergie alimentaire [26], [27], [28]

L'allergie alimentaire résulterait du déséquilibre entre la réaction allergique du sujet atopique et les mécanismes de tolérance orale.

- **La réaction allergique chez le sujet atopique** résulte de désordres génétiques à l'origine d'anomalies des lymphocytes T régulateurs entraînant un déséquilibre de l'activité des populations de lymphocytes T auxiliaires (*T helper* ou Th) au profit des lymphocytes Th2. Cela se traduit par une modification de sécrétion des cytokines qui sont responsables de la production excessive d'IgE spécifiques dirigées contre des allergènes naturels de l'environnement.

Ces allergènes sont des protéines issues de la dégradation par le tractus digestif et l'allergénicité d'un aliment n'est pas due à un constituant unique mais à différentes protéines qui elles-mêmes comportent de nombreuses structures moléculaires immunoréactives appelées épitopes.

- **La tolérance orale** traduit l'absence de réaction aux antigènes inoffensifs, intacts ou partiellement digérés, qui arrivent à passer la barrière muqueuse intestinale et rencontrent le tissu lymphoïde associé à l'intestin (*Gut Associated Lymphoid Tissue*). Ces mécanismes sont multiples.

Dans un premier temps, le tractus digestif forme une barrière aux moyens physico-chimiques : pH extrêmes, matériel enzymatique de la lumière intestinale, sels biliaires, structure histologique en cryptes de l'épithélium intestinal, mucus intestinal. Le but étant de détruire les pathogènes et dégrader les protéines et autres classes chimiques en vue de leur absorption ou non.

Dans un second temps, parmi les protéines dégradées, certaines seront présentées au GALT qui est le principal effecteur de l'immunité :

- innée par l'intermédiaire des cellules Natural Killer, des leucocytes, des macrophages et des cellules épithéliales ;

- acquise par l'intermédiaire des IgA sécrétoires, des lymphocytes intra-épithéliaux et les plaques de Peyer.

Chez le patient atopique, ces protéines sont reconnues comme des allergènes après sensibilisation, ce qui aura pour effet le déclenchement d'une réaction d'hypersensibilité immédiate à l'origine des divers tableaux cliniques.

Chez le nourrisson, l'immaturation de la muqueuse digestive et du système immunitaire intestinal réduisent l'efficacité de cette barrière. Ainsi, l'activité optimale enzymatique s'acquiert au cours des premiers mois et le système IgA sécrétoire n'est complètement mature qu'à l'âge de 4 ans, ce qui pourrait expliquer que les allergies alimentaires sont plus fréquentes chez l'enfant de bas âge. L'acquisition de la tolérance orale avec l'âge expliquerait que la grande majorité des enfants guérissent des symptômes avec l'âge. En effet, après 30 ans, la majorité des allergies débutées dans l'enfance ont disparu [25].

Cependant, de nombreux mécanismes restent encore à déterminer tels que le rôle des IgA, car il a été démontré qu'un déficit en IgA n'augmente pas le risque d'allergie alimentaire, l'action des lymphocytes régulateurs ou le rôle synergique de la micro-flore synergique.

### **2.3. Présentation clinique**

Les manifestations cliniques de l'allergie alimentaire sont variables. Elles vont évoluer et se modifier avec l'âge. Aucune de ces manifestations n'est spécifique de l'allergie alimentaire, ce qui rend le diagnostic parfois difficile et la preuve immunologique indispensable.

On distingue deux types de manifestations liées à l'allergie alimentaire :

- Les manifestations aiguës d'hypersensibilité immédiate ;
- Les manifestations retardées.

#### **2.3.1. Les manifestations aiguës d'hypersensibilité immédiate [25]**

- Les *douleurs abdominales aspécifiques* sont souvent associées à des vomissements. Parfois, une diarrhée survient quelques heures après le début des douleurs et le plus souvent l'enfant est très irritable.

- *Le syndrome oral de LESSOF* qui comporte un prurit bucco pharyngé retrouvé chez le grand enfant le plus souvent au décours d'une désensibilisation pollinique.

- *L'urticaire aiguë ou récidivante* est fréquente. Il s'agit d'une manifestation immédiate de l'allergie de type anaphylactique au stade de gravité le plus faible. La lésion est une plaque oedématisée à bords nets fugaces, migratrice et prurigineuse.

*- L'anaphylaxie dans l'allergie alimentaire [11]*

Bien que l'allergie alimentaire soit trois fois plus fréquente dans la population pédiatrique que dans la population adulte, les réactions anaphylactiques sont plus rares chez l'enfant.

Cependant, l'étude australienne de Poulos et al.[29] et l'étude britannique de Morrith et al.[30], portant sur une population pédiatrique de 1994 à 2004, montrent que l'anaphylaxie alimentaire a augmenté d'un facteur 5 avec une augmentation plus importante dans la tranche d'âge des 0 à 4 ans.

Ainsi, les données du réseau d'allergo-vigilance en 2007 notent aussi une augmentation de l'anaphylaxie sévère dans la population pédiatrique (tranche des 0 à 4 ans essentiellement) qui atteindrait 48% de l'ensemble des cas d'anaphylaxies chez l'enfant.

	Avant 1 an	1 à 3 ans	3 à 6 ans	6 à 15 ans
Incidence du choc anaphylactique	3,40%	5,00%	6,40%	17,80%

*Tableau III : L'incidence du choc anaphylactique dépend de l'âge d'après les données du CICBAA, auprès de 974 enfants connus comme allergiques alimentaires [25].*

Les allergènes en cause dans les réactions anaphylactiques sévères déclarées au Réseau d'allergovigilance sont les fruits à coques (26,4%), l'arachide (24,5%) et le lait (16,3% avec dans le

détail deux tiers des cas imputés au lait de vache et un tiers des cas imputés au lait de chèvre ou brebis).

La première cause de décès par réaction anaphylactique sévère reste cependant l'asthme aigu grave chez l'enfant (96% des cas) [31]. Les allergènes en cause dans l'asthme aigu grave entre 2 et 33 ans sont l'arachide dans 63% des cas et les fruits à coque dans 31% des cas [32].

Dans toutes les études sur le sujet, les décès survenaient en très grande majorité chez des sujets asthmatiques [11].

Facteurs de risque d'anaphylaxie dans l'allergie alimentaire [33] :

- L'asthme est le principal facteur de risque d'allergie alimentaire sévère, d'où l'importance du contrôle parfait de l'asthme chez un enfant ayant ces deux traits.
- Le type d'allergène ainsi les allergènes les plus fréquemment en cause lors de réactions anaphylactiques sont en France, en 2007, au premier rang, les fruits à coques (18%) et au second rang, l'arachide (11,5%) [5].
- Prise de médicaments surtout l'aspirine chez l'enfant, mais aussi les bêtabloquants ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- L'effort physique.
- La consommation d'aliments hors du domicile en raison de la moindre maîtrise de ce qui est contenu dans le repas, mais aussi l'inattention des patients qui ont tendance à oublier leur trousse d'urgence.
- Les habitudes culturelles sont à prendre en compte car certains régimes alimentaires seront plus à risque que d'autres en fonction de l'allergène en cause.
- L'âge, la période de l'adolescence est plus à risque.

### 2.3.2. Les manifestations retardées [25]

Les manifestations retardées sont parfois associées à l'allergie alimentaire mais peuvent avoir une évolution indépendante de l'allergie alimentaire :

- *L'eczéma atopique* apparaît précocement dès les premiers mois en cas d'allergie au lait de vache. Dans ce cas il est souvent associé à un retard de croissance et des troubles digestifs.

Elle est présente dans 80% des tableaux cliniques d'allergie alimentaire avant 1 an, 75% entre 1 et 3 ans et 4% après 15 ans.

- *Le reflux gastro-oesophagien du nourrisson* peut être à la fois cause et conséquence de l'allergie et seule la guérison après régime d'éviction fait le diagnostic.

- *L'œsophagite à éosinophiles* qui se traduit par un reflux gastro-oesophagien réfractaire au traitement.

- *La constipation opiniâtre* qui peut caractériser une allergie aux protéines de lait de vache.

- *L'asthme* peut parfois être associé à l'allergie alimentaire le plus souvent dans le cadre d'allergie croisée avec des pneumallergènes documentés par le bilan allergologique. Cependant, des cas d'asthme guéri par un régime d'éviction notamment dans l'allergie à la cacahuète ont été décrits.

- *La rhinoconjonctivite* est fréquente essentiellement dans l'allergie à l'arachide

#### **2.4. Démarche diagnostique dans l'allergie alimentaire**

La démarche diagnostique en allergologie doit être systématique, rationnelle et rigoureuse :

- un premier temps clinique avec l'interrogatoire et l'examen clinique afin d'évaluer la présomption d'allergie alimentaire ;
- un second temps allergologique qui repose sur des tests cliniques et des dosages biologiques afin de déterminer s'il y a sensibilisation à l'allergène ;
- Un troisième temps qui vise à affirmer l'allergie alimentaire ;

Les examens paracliniques en allergologie ont un coût élevé et leur prescription est réglementée par la nomenclature des actes de biologies médicales [34] ;

Leur interprétation est parfois délicate et il est nécessaire qu'ils soient réalisés à bon escient par des médecins expérimentés.

#### 2.4.1. L'interrogatoire

Il doit être policier à la recherche de toute une série de caractéristiques évoquant l'allergie alimentaire [35]

- Les antécédents d'atopie familiale. En effet, 66,7% des enfants ayant une allergie alimentaire ont une atopie familiale d'après les données du CICBAA.
- Le rythme des manifestations. Le caractère diurne ou post-prandial aggrave la suspicion.
- L'association des symptômes touchant plus d'un organe cible.
- Manifestation d'anaphylaxie à l'effort.
- Asthme sans sensibilisation aux pneumallergènes.
- Particularités alimentaires telles que la consommation d'aliments rares ou exotiques.
- Dégoût alimentaire de l'enfant.

#### 2.4.2. Examen clinique

Il recherche essentiellement des signes et symptômes évocateurs d'allergie alimentaire.

A l'issue de l'interrogatoire et de l'examen clinique, il doit se dégager une forte présomption d'allergie alimentaire qui engage la poursuite des investigations.

Dans ce cas, il est fortement conseillé d'envisager une consultation allergologique spécialisée afin d'organiser la réalisation de prick-tests en première intention associés à la tenue d'un journal permettant l'enquête alimentaire.

### 2.4.3. Le temps allergologique

#### 2.4.3.1. Première étape : établir la sensibilisation à un allergène

- *L'enquête alimentaire*

Durant une semaine, le patient note les menus de ses repas et le rythme de survenue des symptômes. Cela permet de repérer des allergènes rares ou masqués et de repérer les habitudes alimentaires de l'enfant.

- *Les prick-tests* [35], [36]

Ils témoignent d'une sensibilisation IgE dépendante.

Les prick-tests constituent la méthode de référence en pratique courante. La technique est simple, facile, rapide, d'interprétation aisée et bien acceptée par les enfants car peu douloureuse.

Ils consistent en des piqûres épidermiques réalisées à la face antérieure du bras ou dans le dos. Le risque de réaction généralisée est infime de l'ordre de 0,005%.

Ils peuvent être réalisés à tout âge.

L'allergène est injecté, mélangé le plus souvent à une solution saline neutre. Plusieurs allergènes peuvent être testés en fonction des données recueillies précédemment.

L'allergène injecté est issu d'allergène industriel ou il est dit natif lorsqu'il est préparé par celui qui fait le prick-test.

L'interprétation est faite après 20 minutes et elle repose sur l'apparition ou non d'une papule. La papule est ensuite mesurée et cette mesure est utilisée pour l'interprétation.

La comparaison est faite avec un test témoin ne contenant pas d'allergène qui doit rester négatif sauf en cas de dermographisme.

Les prick-tests ont une excellente valeur prédictive négative (97%) c'est-à-dire que pour un prick-test négatif à un allergène la probabilité qu'il s'agisse d'un faux négatif n'est que de 3% [35].

- *Test biologiques*

Il n'est parfois pas possible de débiter le temps allergologique par une consultation allergologique où sont réalisés les prick-tests.

Dans ce cas, il n'est pas recommandé aux médecins qui suspectent l'allergie de doser les IgE totales dont l'apport est faible et le coût élevé.

Ils peuvent avoir recours aux tests de dépistage avant de rétrécir le champ de recherche.

- Les Tests de dépistage [34]

Ils ont valeur d'orientation vers une allergie ou plutôt une sensibilisation d'origine alimentaire ou respiratoire. Ils ne permettent pas de savoir à quel allergène contenu dans le mélange est sensible l'enfant. En cas de résultats négatifs, une sensibilisation à un allergène manquant au mélange ne peut pas être exclue.

- Le dosage unitaire des IgE spécifiques d'un allergène [36]

La demande doit être orientée par les informations recueillies précédemment.

Leur performance diagnostique est excellente à condition que les mesures soient effectuées selon une méthode validée.

A chaque allergène correspond un ou plusieurs dosages d'IgE spécifique.

La spécificité et la sensibilité des dosages sont très bonnes.

De plus, la corrélation entre le dosage des IgE spécifiques et les tests cutanés(prick test) est excellente pour certains allergènes notamment l'arachide, le lait de vache, l'œuf de poule.

Ces allergènes sont les plus communs dans l'allergie alimentaire et il a pu être défini des valeurs seuils au-delà desquelles la réalisation du test de provocation orale (TPO) ne serait plus indispensable.

Dans l'exemple de l'allergie à l'arachide, l'association de prick-tests positifs au-delà de valeurs seuils (papule supérieure à 8mm après 2 ans et à 4 mm avant 2 ans) et de dosage d'IgE spécifique supérieur à 14 kUi/L oriente fortement vers le diagnostic d'allergie alimentaire à l'arachide. [37]

Ces interprétations et l'absence de réalisation du TPO sont encore débattues à l'heure actuelle. En effet, ces valeurs seuils sont très variables selon l'âge, la population étudiée et l'allergène en cause et elles n'ont pas été définies pour tous les allergènes testés.

- Le dosage des allergènes recombinants [36], [38]

Contrairement à l'allergène natif issu de l'aliment en cause, l'allergène recombinant est une séquence d'acide aminé cloné sur des bactéries ou des levures. Cette séquence isolée correspond précisément à la protéine de l'aliment reconnue par les IgE.

Leur apport dans le diagnostic de la sensibilisation à un allergène alimentaire est variable selon l'allergène.

La taxonomie des allergènes recombinants est simple. Dans l'exemple de l'allergie à l'arachide on les nomme « r ara h X » où :

- « r » signifie recombinant ;
- « ara » signifie les 3 premières lettres du genre ici arachis ;
- « h » pour l'espèce ici hypogaea ;
- « X » correspond à un chiffre signifiant l'ordre de découverte.

Les allergènes recombinants sont très utiles dans l'allergie à l'arachide (r ara h) et leur recherche en pratique est courante. La spécificité et la sensibilité des allergènes recombinants dans le cas de l'allergie à l'arachide sont très bonnes.

#### 2.4.3.2. Deuxième étape : Affirmer l'allergie alimentaire

- *Test de provocation labial [36]*

Il est simple et rapide d'utilisation, ce qui en fait une technique intéressante chez le jeune enfant. Cependant, la faible sensibilité du test impose la réalisation du TPO en cas de réponse négative.

- *Test de provocation orale* [37], [39]-[41] [66]

Il s'agit d'un test d'ingestion de l'aliment dans le but de reproduire les symptômes cliniques en respectant la chronologie et la quantité d'aliment nécessaire pour provoquer les symptômes.

Leur réalisation est standardisée et peut être réalisée en simple ou double aveugle. La réalisation en double aveugle permet d'éviter l'apparition de symptômes liés au stress.

Le TPO est à l'heure actuelle la méthode de référence du diagnostic dans l'allergie alimentaire.

Le TPO est le seul test qui permet de différencier la simple sensibilisation de l'allergie.

Le TPO permet de répondre à trois demandes [39] :

- Poser le diagnostic d'allergie alimentaire s'il est positif ;
- Définition de la dose réactogène qui déclenche les symptômes ;
- Evaluer la tolérance à un aliment chez un enfant sensibilisé ou antérieurement allergique dans le cadre des protocoles de tolérance orale.

Les contre indications à la réalisation du TPO sont [37] :

- Age inférieur à 6 mois ;
- Maladie chronique ou en poussée ;
- Asthme non contrôlé ;
- Réaction anaphylactique récente à un aliment avec tests allergologiques concordants ;
- Réalisation d'un TPO à un fruit ou un légume responsable d'un syndrome oral avec allergie pollinique associée durant la saison de pollinisation de ce pollen. Dans ce cas précis, le risque de réaction sévère est trop élevé ;
- Consentement non obtenu.

Les TPO sont réalisés dans un service spécialisé apte à prendre en charge les réactions sévères et à assurer la sécurité des patients (mesures de sécurité et personnel soignant) [39].

Ces mesures de sécurité sont indispensables, car il n'existe aujourd'hui aucun facteur prédictif de réaction sévère au TPO [39][42] en dehors de l'asthme [32][33].

Méthode : le patient ingère des doses progressivement croissantes de l'allergène toutes les 20 à 30 minutes [39].

L'aliment testé est préparé sur place selon le mode de préparation consommé habituellement par le patient. En effet, l'allergénicité d'un aliment peut être modifiée par le mode de préparation [39].

Dans les cas où l'allergène est préparé à partir d'un aliment directement dans le service où se déroule le TPO, on parle alors d'allergène natif.

Les lyophilisats et gélules ne sont plus conseillés chez l'enfant [39].

Pour que la réalisation du TPO soit correcte, un certain nombre d'aspects pratiques doivent être réunis [39] :

Avant le test :

- Régime d'éviction de l'allergène testé depuis au moins 2 semaines ;
- Arrêt de traitements interférant comme les anti-histaminiques ;
- Etat clinique est stable.

Le jour du test :

- Hospitalisation prévue en hôpital de jour ;
- A jeûn ;
- Recueil du consentement ;
- Pose d'une voie veineuse périphérique ;
- Vérification du protocole de provocation, des protocoles de prise en charge en cas de réactions sévères ;
- Test débuté après examen clinique et avis médical.

On considère que le TPO est positif si une réaction clinique de type réaction allergique immédiate est déclenchée. On arrête alors le test et on reporte la dose cumulée d'allergène ingérée afin de définir la dose réactogène.

La conduite à tenir en cas de réactions sévères de type anaphylactique doit être adaptée à la sévérité et le type de symptômes. Les protocoles mis en place dans les services font référence aux recommandations de prise en charge de l'anaphylaxie de la *World Allergy Organization* de 2011. [10].

## **2.5. Moyens thérapeutiques dans l'allergie alimentaire**

### **2.5.1. Régime d'éviction [43]**

Il a longtemps représenté le seul traitement préventif dans l'allergie alimentaire et reste encore le traitement de référence.

Il consiste en la suppression de l'aliment incriminé de l'alimentation du patient. Cela nécessite une bonne connaissance des produits sur le marché.

L'aide d'une diététicienne peut être précieuse dans certains cas où les parents et l'enfant doivent être entraînés à la lecture des étiquettes situés sur les produits.

Concernant les enfants d'âge scolaire, un Plan d'Accueil Individualisé (PAI) devra être mis en place afin que l'enfant puisse recevoir une alimentation adaptée et qu'il puisse recourir en cas de besoin à la trousse d'urgence.

### **2.5.2. Immunothérapie par voie orale [44], [45], [46]**

Elle repose sur les protocoles de tolérance orale aux aliments.

En effet, le régime d'éviction stricte est difficile pour les patients et le risque d'ingérer l'allergène est toujours présent, provoquant souvent un climat d'anxiété familiale autour de l'alimentation. Certaines études ont même émis l'hypothèse du côté délétère de ce régime qui pourrait provoquer une sursensibilisation.

C'est donc depuis une dizaine d'années que ces protocoles ont commencé à voir le jour et il s'agit d'une thérapeutique extrêmement prometteuse.

Ils ont principalement été étudiés chez l'enfant avec de bons résultats pour divers allergènes.

Sont concernés les patients ayant une réelle altération de la qualité de vie par rapport à leur allergie alimentaire. On considère que les enfants présentant de grande difficulté à suivre le régime d'éviction et souhaitant manger de l'aliment incriminé sont les meilleurs candidats.

Les auteurs restent partagés quant à la mise en place de tels protocoles chez les patients ayant fait des réactions sévères car, dans leur cas, la mise en route est risquée alors que ce sont ces patients qui en tirent le plus grand bénéfice.

Dans un premier temps, la dose réactogène du patient est évaluée en hospitalisation lors d'un TPO.

Ensuite, le protocole est débuté à doses infra-réactogènes. Les paliers sont augmentés à domicile ou à l'hôpital selon des délais déterminés au cas par cas.

Il peut être utile de contrôler le seuil réactogène par un TPO en cours de protocole afin d'évaluer l'évolution du patient.

Après la phase d'ascension des doses journalières, une seconde phase dite « d'entretien » est mise en place.

Les objectifs sont eux aussi progressifs puisque dans un premier temps, c'est la désensibilisation qui est visée, puis la tolérance partielle, et enfin totale. C'est-à-dire un niveau de tolérance qui ne contraint pas le patient à surveiller son alimentation dans la vie de tous les jours.

Il s'agit de protocoles nécessitant l'adhésion totale de l'enfant et son entourage. Les protocoles en « flash » ont été abandonnés car trop dangereux. Aujourd'hui, les protocoles durent plusieurs mois ou années.

Dans l'étude d'Iliescu C et al présentant les résultats de l'administration d'un protocole d'immunothérapie orale personnalisée, on observe un doublement de la dose réactogène chez 65% des patients après une durée médiane de 7,9 mois. Il est intéressant de noter que dans cette étude, les doses journalières d'allergène étaient apportées par des biscuits du commerce à l'arachide selon un schéma prédéfini par le médecin [47].

De plus, le suivi et l'éducation thérapeutique de ces enfants sont essentiels en milieu spécialisé par des allergologues.

Un traitement adjuvant par anti IgE peut être proposé avec l'omalizumab mais son utilisation est encore très limitée à l'heure actuelle.

Des études sont encore en cours afin d'aboutir à une standardisation des méthodes et une harmonisation des pratiques sur le suivi de ces patients et l'entretien de la tolérance acquise parfois difficile pour des aliments qui ne sont pas consommés quotidiennement.(arachide et fruits à coque par exemple).

### 2.5.3. Education thérapeutique [48]

L'allergie alimentaire a un retentissement psychosocial important à l'origine d'une altération de la qualité de vie en partie liée au stress généré par la peur d'une erreur alimentaire responsable d'un accident anaphylactique aigu.

Pour cela, il est impératif que l'enfant et sa famille ne se trompent pas dans la vie quotidienne.

Le rôle de l'éducation thérapeutique est donc d'aider ces patients à acquérir et maintenir les compétences nécessaires à la gestion de leur allergie au quotidien.

Pour cela, un Groupe de Réflexion en Education Thérapeutique au sujet de l'Allergie Alimentaire a été créé (GRETAA). Il a émis un document référentiel en 2007 afin de définir les compétences nécessaires au patient selon son âge et pour sa famille.

Ce référentiel est en accord avec les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2007 concernant l'éducation thérapeutique des patients.

Il s'agit d'un temps long mais essentiel du suivi allergologique.

Ce référentiel est situé en annexe.

### 2.5.4 Contrôle des maladies allergiques associées

L'asthme doit être contrôlé du mieux possible, car il a été démontré qu'un asthme non contrôlé majore le risque de réaction allergique sévère d'origine alimentaire en cas d'exposition à l'allergène.

### 2.5.5 Les urgences dans l'allergie alimentaire

Le traitement de l'urgence repose sur un protocole d'urgence remis aux parents et expliqués aux parents et à l'enfant.

Il repose sur la prise en charge de l'anaphylaxie selon les recommandations actuelles de la *World Allergy Organization*.

L'adrénaline est le traitement de première ligne.

Chaque enfant ayant déjà fait une réaction anaphylactique grave et même selon certains auteurs, chaque enfant ayant un TPO positif, doit avoir une trousse d'urgence contenant un stylo auto-injectable d'adrénaline adapté au poids de l'enfant [49].

Les études démontrant la sous utilisation de ces thérapeutiques sont nombreuses et il est indispensable de prescrire ce type de médicament aux enfants à risque [49].

## **II. MATERIEL ET METHODE**

### **1. Matériel**

Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée dans le service d'allergologie de l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille entre Décembre 2010 et Juin 2013.

Les informations étaient recueillies par les médecins allergologues du service lors de chaque TPO réalisé.

Les patients et leurs parents étaient informés de la réalisation de l'étude et le consentement éclairé était recueilli lors de la consultation allergologique avant la réalisation du TPO.

### **2. Méthode**

#### ▪ Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle non interventionnelle.

Les critères d'inclusion à cette étude étaient :

- L'âge inférieur à 18 ans ;
- Les conditions de réalisation du TPO étaient réunies ;
- L'absence de contre-indication à la réalisation du TPO.

L'étude a été menée auprès d'enfants qui venaient en hôpital de jour pour la réalisation de TPO, soit à visée diagnostique, soit dans le cadre du suivi de leur maladie sans que ce type d'information n'ait été recueilli.

Les allergènes testés étaient par ordre de fréquence décroissante : arachide, noisette, œuf, lait de vache, noix de cajou, pistache, sésame, amande, blé, bœuf, poulet, volaille, moutarde, petit pois.

Lors de la réalisation du TPO, les règles de réalisation ont été respectées et il s'agissait dans tous les cas d'allergène natif, car la préparation de l'allergène ingéré était réalisée sur place.

Un sous groupe a été étudié, composé d'enfants ayant eu un TPO réalisé en double aveugle. Dans ce cas, deux TPO étaient réalisés chez le même enfant lors de deux hospitalisations

différentes. L'un était réalisé avec le placebo et l'autre avec l'allergène. Cette donnée n'était connue du patient et de l'équipe soignante qu'à la fin du test.

- *Informations recueillies*

Les informations étaient recueillies lors du passage de l'enfant en hôpital de jour après consentement des parents. Le recueil était ensuite anonymisé. En aucun cas la prise en charge de l'enfant n'a été modifiée pour satisfaire l'étude.

La fiche de recueil des informations est située en annexe.

Dans la première partie du recueil, il était noté les signes cliniques observés lors de la surveillance du TPO.

Les signes cliniques qui étaient répertoriés dans notre recueil sont issus de la classification d'Astier et al.

Le signe clinique des « oreilles rouges » a été ajouté dans le cadre de notre étude compte tenu de son observation en pratique. Nous prenions en considération le signe des « oreilles rouges » s'il était bilatéral et en l'absence d'autre étiologie. Ces étiologies sont listées en annexe.

De plus, l'ordre d'apparition des symptômes était reporté. Deux symptômes ne pouvaient pas occuper la même position.

La classification d'ASTIER et al. a été choisie car elle permettait de déterminer la gravité de la réaction en 5 grades en cas de réaction allergique provoquée par le TPO grâce à des signes cliniques simples et objectifs.

GRADES	SYMPTOMES
Grade 0	Absents
Grade I	- douleurs abdominales simples avec résolution spontanée - urticaire < 10 papules - eczéma - rhino-conjonctivite
Grade II	1 organe atteint : - douleurs abdominales nécessitant une thérapeutique médicamenteuse - urticaire généralisée - angio-œdème sans atteinte laryngée - Asthme modéré : simple toux et/ou chute du DEP de 20%
Grade III	2 organes atteints
Grade IV	- 3 organes atteints <b><u>ou</u></b> - crise d'asthme nécessitant une thérapeutique médicamenteuse <b><u>ou</u></b> - œdème laryngé <b><u>ou</u></b> - Hypotension artérielle
Grade V	Atteinte cardio-respiratoire nécessitant une admission en soins intensifs

Tableau IV : Classification d'ASTIER et Al.

Dans la seconde partie, il était noté les informations issues du dossier médical du patient à savoir : les antécédents personnels d'atopie (dermatite atopique, asthme, rhinoconjonctivite et urticaire) et familiaux d'atopie, les taux d'IgE totaux et de l'allergène recombinant r Arah2 dans les cas où l'arachide était l'allergène en cause, le résultat des prick-test.

En cas de TPO négatif, il n'y avait évidemment aucun symptôme reporté et la seconde partie était recueillie avec la même méthode.

### **3. Objectifs**

#### Objectif principal :

- Déterminer si le signe clinique « oreilles rouges » est un signe précoce et prédictif d'une réaction allergique sévère selon la classification d'ASTIER et al. quelque soit l'allergène testé lors du test de provocation orale.

#### Objectifs secondaires :

- Déterminer s'il existe un lien entre la dose réactogène à l'allergène et la gravité ;
- Déterminer s'il existe un lien entre le taux de recombinant rArah 2 et la gravité dans le sous groupe des enfants allergiques à l'arachide ;
- Déterminer si les antécédents d'asthme, d'urticaire et de dermatite atopique sont des facteurs de risque de réaction sévère dans l'allergie alimentaire.

### **4. Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée avec les logiciels MATLAB et Microsoft EXCEL.

#### Description de la population :

Des rapports du nombre de cas sur le nombre total ont été effectués.

Des calculs de moyenne et d'écart type ont été réalisés.

### Objectif principal :

Une analyse de variance multivariée a été effectuée avec le logiciel MATLAB.

Dans un premier temps, l'ensemble des TPO positifs ont été pris en compte quelque soit la gravité et l'allergène afin de réaliser un tableau de contage.

Une première analyse de variance a été réalisée afin de vérifier que les distributions des effectifs au sein des groupes de gravité étaient statistiquement équivalentes, ce qui permet ensuite d'établir un tableau disjonctif. Cela permet de réaliser une analyse de variance afin de vérifier si l'hypothèse stipulant que les oreilles rouges sont le signe d'une réaction allergique grave est statistiquement pertinent.

Le résultat de ce test permet de calculer la « valeur p », c'est-à-dire la probabilité de rejeter à tort l'hypothèse « oreilles rouges et gravité de la réaction allergique sont liées ».

Le même procédé a été utilisé pour déterminer la précocité d'apparition du symptôme dans la réaction allergique.

### Objectifs secondaires :

- Une analyse de variance a été utilisée selon le même procédé pour évaluer le lien entre la gravité et la dose réactogène.

- Une analyse de variance a été utilisée selon le même procédé pour évaluer le lien entre la gravité et le taux de rArah 2 dans le sous groupe des enfants effectuant un TPO où l'allergène était l'arachide. Une répartition arbitraire en différents seuils de rArah 2 a été nécessaire pour la réalisation du test afin d'éviter les données linéaires.

Les données étaient donc regroupées en six classes selon le taux de rArah 2 :

- inférieure à 0,10 kUi/L;
- de 0,10 à 10 kUi/L;
- de 10 à 50 kUi/L;
- de 50 à 90 kUi/L;
- de 90 à 100 kUi/L;
- supérieur à 100 kUi/L.

- Des tests du Chi 2 ont été utilisés pour étudier le lien entre la sévérité de la réaction et la présence d'antécédents personnels d'asthme, de dermatite atopique et d'urticaire.

### III. RESULTATS

#### Description de la population :

Notre étude comptait 237 TPO et 133 TPO ont été positifs contre 104 négatifs.

Il y avait 166 garçons pour 71 filles.

La moyenne d'âge est de 77,6 mois+/- 46,36 mois, soit 6,47 ans+/-3,4ans dans tout l'effectif.

Nous avons constaté 43 réactions où le signe clinique « oreilles rouges » était présent.

Aucune réaction de grade V selon la classification d'Astier n'a été constatée dans notre étude.

	Effectif (n)	Antécédents Personnels d'atopie positifs (en %)*	Antécédents familiaux d'atopie présents (en %)*	Prick tests positifs (en %)*
TPO négatifs	104	94 (soit 90,4%)	73 (soit 70,2%)	76** (soit 74,5%)

\* pourcentage exprimant le rapport du nombre de réponses positives sur le nombre total de TPO négatifs

\*\* Dans 2 cas, l'information concernant les prick-test était absente et le pourcentage a été calculé sur un effectif de 102 patients.

*Tableau V : Informations recueillies au sujet des enfants ayant un TPO négatif.*

Le tableau ci-dessous regroupe les données descriptives de l'effectif ayant un TPO positif et un détail en fonction des grades de gravité.

	Effectif (n)	Antécédents personnels d'atopie positifs (%)*	Antécédents familiaux d'atopie positifs (%)*	Prick test positifs (%)*
Grade I	47	44 (93,6 %)	31 (65,9%)	40 (85,1%)
Grade II	36	33 (91,7%)	27 (75%)	33 (91,7%)
Grade III	36	34 (94,4%)	27 (75%)	34 (94,4%)
Grade IV	14	12 (85,7%)	13 (92,8%)	13 (92,8%)
TPO positif	133	123 (92,4%)	98 (73,6%)	120 (93,0%) **

\* pourcentage exprimant le rapport du nombre de réponses positives sur le nombre total de TPO positifs

\*\*Dans 4 cas, le résultat des prick-test n'était pas connu le rapport a donc été effectué sur un total de 129 ( 2 cas de grade 1, 1 cas de grade 2 et 1 cas de grade 3)

*Tableau VI : Informations recueillies au sujet des enfants ayant un TPO positif et détails en fonction du grade de gravité.*

Le tableau VII présente les effectifs pour chaque allergène testé ainsi que les résultats obtenus au TPO.

<i>Allergène</i>	<i>Total</i>	<i>TPO négatif</i>	<i>TPO positif</i>	<i>Grade I</i>	<i>Grade II</i>	<i>Grade III</i>	<i>Grade IV</i>	<i>Moyenne d'âge (écart-type)</i>
<i>ARACHIDE</i>	<i>124</i>	<i>52</i>	<i>72</i>	<i>23</i>	<i>18</i>	<i>21</i>	<i>10</i>	<i>7,69(3,75)</i>
<i>ŒUF</i>	<i>29</i>	<i>9</i>	<i>20</i>	<i>8</i>	<i>8</i>	<i>4</i>	<i>0</i>	<i>4,17(3,64)</i>
<i>LAIT DE VACHE</i>	<i>23</i>	<i>13</i>	<i>10</i>	<i>5</i>	<i>2</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>2,04(1)</i>
<i>NOISETTE</i>	<i>37</i>	<i>17</i>	<i>20</i>	<i>10</i>	<i>2</i>	<i>7</i>	<i>1</i>	<i>6,87(3,2)</i>
<i>NOIX DE CAJOUX</i>	<i>9</i>	<i>3</i>	<i>6</i>	<i>0</i>	<i>4</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>6,33(2,62)</i>
<i>PISTACHE</i>	<i>3</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	
<i>AMANDE</i>	<i>2</i>	<i>2</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	
<i>BLE</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	
<i>VOLAILLE</i>	<i>2</i>	<i>2</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	
<i>MOUTARDE</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	
<i>BOEUF</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	
<i>SESAME</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	
<i>POULET</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	
<i>PETITS POIS</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	
<i>TOTAUX</i>	<i>237</i>	<i>104</i>	<i>133</i>	<i>47</i>	<i>36</i>	<i>36</i>	<i>14</i>	

*La moyenne d'âge n'a été calculée que lorsque l'effectif était supérieur à 3.*

*Tableau VII : Répartition et présentation des résultats des TPO selon l'allergène testé.*

*Sous groupe des TPO réalisé en double-aveugle.*

Au sein de notre effectif, 50 TPO ont été réalisés en double aveugle. Dans ce cas, 2 TPO à deux moments distincts ont été réalisés chez le même enfant. Cela concernait donc 25 enfants et l'arachide était le seul allergène testé.

Au sein de ce sous groupe, 21 TPO ont été positifs et 29 TPO ont été négatifs.

Dans notre étude, seul 1 TPO a été positif après ingestion du placebo et il s'agissait d'une réaction de grade 1.

Nous avons constaté l'apparition de 12 signes des « oreilles rouges » et 0 dans le groupe placebo.

Objectif principal :

Le tableau de contage ci-dessous permet d'évaluer les liens entre :

- l'apparition du symptôme « oreilles rouges » et la gravité ;
- l'apparition du symptôme « oreilles rouges » et la chronologie d'apparition du symptôme.

	Absence d' « OR »	« OR » apparues en 1ère position	« OR » apparues en 2 <sup>ème</sup> position	« OR » apparues en 3 <sup>ème</sup> position	« OR » apparues en 4 <sup>ème</sup> position	TOTAL
Grade I	44	1	2	0	0	47
Grade II	30	4	1	1	0	36
Grade III	13	13	9	1	0	36
Grade IV	3	6	4	0	1	14

*Tableau VIII : Tableau de contage de l'ordre d'apparition ou non du signe des « oreilles rouges » (« OR ») en fonction de la gravité.*

- *Lien entre la gravité de la réaction et l'apparition du symptôme « oreilles rouges » :*

L'analyse de variance multivariée retrouve une valeur  $p = 0,0257$  pour l'évaluation du lien statistique de la distribution du symptôme « oreilles rouges » en fonction du grade de gravité. Le lien étant statistiquement fort, il a pu être affirmé que les distributions étaient équivalentes.

Il a donc pu être réalisé une seconde analyse de variance multivariée à partir d'un tableau disjonctif de cas qui retrouve une valeur  $p = 0,0025$ . Cela traduit un lien statistiquement fort entre la gravité et l'apparition du symptôme « oreilles rouges ».

Cette donnée associée à la répartition du symptôme en fonction des grades de gravité permet de conclure à la très forte corrélation entre l'apparition du symptôme « oreilles rouges » et un grade de gravité élevé.

- *Lien entre l'apparition du symptôme « oreilles rouges » et la précocité d'apparition du symptôme.*

L'analyse de variance multivariée donne une valeur  $p = 0,7129$  pour l'évaluation du lien statistique de la distribution du symptôme « oreilles rouges » en fonction de son ordre d'apparition.

Le test employé ne nous permet pas de déterminer un lien statistique significatif entre la précocité du symptôme et son apparition.

Cependant, dans notre étude, le symptôme « oreilles rouges » a été observé dans 43 TPO positifs et dans le détail, on observait que le symptôme est apparu en première position dans 24 TPO sur 43 soit 55,8% des cas et apparu en deuxième position dans 16 TPO sur 43 soit 37,2% des cas.

Le symptôme est apparu après la deuxième position dans 7% des cas.

Lorsque ce symptôme n'apparaissait pas en première position, il était en revanche toujours le premier symptôme objectivable par l'examineur. En effet, dans les 19 TPO positifs, les symptômes précédents les oreilles rouges étaient :

- dans 9 cas des douleurs abdominales ;
- dans 3 cas une toux ;
- dans 5 cas une urticaire ;
- dans 2 cas un bronchospasme.

Objectifs secondaires :

- *Déterminer s'il existe un lien entre la dose réactogène à l'allergène et la gravité*

Valeur p après l'analyse de variance  $p = 0,878$

Il n'y a donc pas dans notre étude de lien statistique entre la gravité et le seuil de réaction à l'allergène.

- *Déterminer s'il existe un lien entre le taux de l'allergène recombinant r Arah 2 et la gravité dans le sous groupe de l'allergène « arachide »*

Dans ce sous groupe, 124 TPO ont été réalisés dont 72 TPO positifs et 52 TPO négatifs.

Le taux de l'allergène recombinant r arah2 n'a pas pu être recueilli au moment de la réalisation du test dans 5 cas.

Valeur p après l'analyse de variance  $p = 0,999$

Il n'y a donc pas dans notre étude de lien statistique entre la gravité de la réaction et le taux du recombinant r Arah 2 dans le sous groupe de l'allergène arachide

- *Déterminer si l'asthme, l'urticaire et la dermatite atopique sont des facteurs de risque de réaction sévère dans l'allergie alimentaire*
  - Sévérité et antécédent personnel d'asthme

	Antécédent d'asthme présent	Antécédent d'asthme absent	TOTAL
Réaction grade 1	20	27	47
Réaction grade 2	22	14	36
Réactions grade 3 et 4	34	16	50
TOTAL	76	57	133

**$p = 0,034$**

*Tableau IX : Tableau de contingence entre la présence d'un antécédent personnel d'asthme et le grade de sévérité.*

La valeur p calculée par le test du khi deux est de  $p= 0,034$  inférieure à  $p= 0,05$  fixée pour un risque  $\alpha=5\%$ .

On conclut donc à ce risque de 5% que l'asthme et la gravité des réactions présentent un lien statistiquement significatif.

Lors des 50 réactions de grades 3 et 4, 34 étaient asthmatiques soit 68% contre 61% dans les réactions de grade 2 et 42% dans réactions de grade 1.

Les résultats du khi 2 et l'analyse de nos données nous permettent d'affirmer qu'il existe un lien statistiquement significatif entre la présence d'un antécédent d'asthme et la sévérité des réactions.

○ Sévérité et antécédent personnel d'urticaire

	Antécédent d'urticaire présent	Antécédent d'urticaire absent	Total
Réactions de grade I et II	13	70	83
Réactions de grade III et IV	8	42	50
Total	21	112	133

**$p= 0,84$**

*Tableau X : Tableau de contingence entre la présence d'un antécédent personnel d'urticaire et le grade de sévérité.*

La valeur p calculée par le test du khi deux est de  $p= 0,84$  supérieure à  $p= 0,05$  fixée pour un risque  $\alpha=5\%$ .

On conclut donc à ce risque de 5% que l'urticaire et la gravité des réactions ne présentent pas de lien statistiquement significatif.

○ Sévérité et antécédent personnel de dermatite atopique

	Antécédent de dermatite atopique présent	Antécédent de dermatite atopique absent	Total
Réactions de grade I et II	65	18	83
Réactions de grade III et IV	36	14	50
Total	101	32	133

**p= 0,53**

*Tableau XI : Tableau de contingence entre la présence d'un antécédent personnel de dermatite atopique et le grade de sévérité.*

La valeur p calculée par le test du khi deux est de p= 0,53 supérieure à p= 0,05 fixée pour un risque alpha=5%.

On conclut donc à ce risque de 5% qu'un antécédent de dermatite atopique et la gravité des réactions ne présentent pas de lien statistiquement significatif.

## **IV. DISCUSSION**

### **1. Description de la population étudiée**

Dans notre étude, il s'agit bien d'une population pédiatrique, car la moyenne d'âge est de 6,47 ans+/-3,4ans.

Nous avons effectué 237 TPO dont 104 ont été négatifs et 133 positifs. Concernant les antécédents des patients, on remarque des proportions similaires dans les deux sous-groupes avec plus de 90% d'enfants ayant un antécédent d'atopie et plus de 70% d'enfants ayant un terrain familial atopique. Ces données sont comparables à celle de la littérature [1], [50], [51].

Le temps allergologique a été respecté. Ainsi, 93% des enfants ayant un TPO positif avaient des prick-tests positifs contre 74,5% des enfants ayant eu un TPO négatif.

Dans le sous groupe d'enfants ayant eu les TPO en double aveugle, nous avons constaté l'apparition de 12 signes des « oreilles rouges » parmi les 29 TPO positifs. Le signe n'est jamais apparu avec le placebo. Dans notre étude, le signe n'apparaît pas pour un même enfant si le placebo est délivré. Cependant, cette observation concerne uniquement 25 patients de notre étude et uniquement avec l'allergène « arachide ».

Cette méthode du TPO en double aveugle est actuellement la méthode de référence [39] dans les études cliniques, mais présente certaines difficultés d'organisation pour les services dont l'activité est déjà très importante.

Les allergènes testés sont ceux de la population pédiatrique, puisque l'on retrouve l'arachide (n=124), l'oeuf de poule (n=29), le lait de vache (n=23) et les fruits à coques (n=51) en grande majorité. Les données épidémiologiques françaises récentes de DA Moneret-Vautrin et al [1] et F Rancé et al [52] retrouvent le même type de répartition.

Cependant, il est important de signaler l'apparition de nouveaux allergènes émergents dans la population pédiatrique.

Ces allergènes sont très souvent mis en évidence lors de l'enquête allergologique faisant suite à une réaction anaphylactique. On citera à titre d'exemple des cas de réaction à la noix de macadamia [53] ou au lait de brebis [54] ou au sésame.

Ils témoignent de la plus grande diversité alimentaire de la population et pose le problème des tests de dépistage fréquemment utilisés en ville dans lesquels ce type d'allergène n'est pas dépisté [34]. Cela permet de réaffirmer l'importance de la consultation allergologique et de l'interrogatoire dans le diagnostic de l'allergie alimentaire.

Notre étude concernait donc bien une population pédiatrique et les allergènes testés étaient bien ceux impliqués majoritairement dans les réactions allergiques sévères.

## **2. Objectif principal**

Notre étude a été initiée à la suite d'une observation clinique chez une patiente. En effet, une patiente ayant une réaction sévère lors de la réalisation d'un TPO a présenté un érythème localisé au niveau d'un lambeau de greffe de peau dont l'origine initiale était la face postérieure du pavillon de l'oreille.

Cette observation a confirmé une impression clinique.

Ensuite, l'attention portée aux oreilles des enfants lors de la réalisation de TPO a conduit à émettre l'hypothèse que ce phénomène facilement observable était non seulement relié à la gravité de la réaction à venir, mais aussi qu'il apparaissait très rapidement dans la marche des symptômes.

Notre étude a donc été mise en place afin de vérifier cette hypothèse.

Les résultats démontrent une très forte corrélation entre la gravité et l'apparition du symptôme ( $p = 0,0025$ ). On peut donc affirmer d'après les résultats de notre étude qu'il s'agit d'un signe de gravité d'une réaction allergique alimentaire chez l'enfant lors de la réalisation d'un TPO.

On ne retrouve pas de données semblables dans la littérature car ce signe n'a pas été étudié.

Les TPO sont des tests qui permettent de reproduire les mécanismes allergiques dans l'allergie alimentaire en programmant l'ingestion d'allergène selon des protocoles bien définis [39], [47]. On peut donc affirmer que les réactions provoquées sont semblables à celles qui surviennent hors du cadre des TPO.

Cependant, les réactions d'anaphylaxie telles qu'elles sont décrites dans les recommandations de la *World Allergy Organization* s'accompagnent déjà d'un grand cortège de symptômes et y ajouter le signe des « oreilles rouges » pourrait présenter peu d'intérêt.

C'est le caractère précoce et facilement observable de ce symptôme qui nous a particulièrement intéressés dans cette étude.

Les résultats de l'analyse de variance ne montrent pas de lien statistiquement fort ( $p = 0,7129$ ) dans notre étude. Les raisons probables sont essentiellement le faible effectif de réactions avec oreilles rouges (43 cas) et la dispersion des données concernant la position d'apparition du symptôme au sein de l'effectif.

Or, dans le détail, on observait que le symptôme est apparu en première position dans 24 TPO sur 43 soit 55,8% des cas et apparu en deuxième position dans 16 TPO sur 43, soit 37,2% des cas.

Le symptôme est apparu après la deuxième position dans 3 cas, soit 7% des cas.

On signalera que dans les 19 cas où le symptôme n'apparaît pas en première position, le symptôme précédent était dans 9 cas des douleurs abdominales qui ne sont pas toujours un signe très objectif. En effet, l'enfant peut être stressé par le TPO et le dégoût alimentaire lié à l'allergène peut être perçu comme une douleur. Dans le sous groupe des enfants ayant eu des TPO en double aveugle, nous avons eu un TPO positif avec le placebo. La réaction était de grade I et il s'agissait de douleurs abdominales.

La précocité du symptôme semble donc se dégager dans notre étude sans qu'un lien statistiquement significatif ne soit mis en évidence. L'étude de l'apparition de ce symptôme dans un plus grand nombre de cas s'avère nécessaire.

Ce symptôme est donc très intéressant car il est extrêmement simple à repérer par l'entourage (parents, amis ou personnels scolaires ayant un enfant avec un PAI lié à une allergie alimentaire).

On sait que le stress généré par l'allergie alimentaire est très important et va avoir un fort retentissement sur la qualité de vie des enfants [55].

Le rôle de l'éducation thérapeutique est essentiel dans cette pathologie de plus en plus courante et dans laquelle les accidents anaphylactiques graves ne cessent d'augmenter chaque année chez l'enfant [1], [25], [56].

Dans les recommandations du GRETAA [48] on note parmi les compétences nécessaires l'acquisition de la conduite à tenir en cas de réactions allergiques graves.

Ce type de symptôme simple à percevoir et prédictif de la réaction à venir pourrait s'avérer utile en pratique tant pour les parents que pour le personnel soignant.

Cependant, il faut veiller à ce que ce symptôme soit bien assimilé et ne soit pas mal interprété. En effet, le signe des « oreilles rouges » n'est pas spécifique des réactions allergiques sévères. Notre étude s'est attachée uniquement à montrer sa sensibilité.

On peut les observer dans d'autres pathologies ou situations cliniques que l'on peut facilement diagnostiquer par un interrogatoire et un examen clinique bien conduit. Ces étiologies sont en annexe.

Sur le plan physiopathologique, l'explication de ce phénomène pourrait résulter de la coordination de plusieurs éléments présents au moment de la réaction allergique immédiate. Nous avançons ces éléments qui restent théoriques en l'absence de données expérimentales dans la littérature :

- Richesse du réseau vasculaire du pavillon de l'oreille. Il est composé de deux courants, l'un antérieur issu de l'artère temporale superficielle et l'autre postérieure issu de l'artère auriculaire postérieure [75],
- La structure anatomique du pavillon de l'oreille particulière avec un épithélium cutané très fin qui est en contact direct avec les structures fibrocartilagineuses du pavillon [75].
- La physiopathologie de la réaction d'hypersensibilité immédiate à l'origine d'une libération massive d'histamine et d'autres médiateurs. Ces substances vont avoir un effet vasodilatateur à l'origine de l'érythème.

La connaissance de ce symptôme correctement interprété pourrait permettre une prise en charge plus précoce des réactions anaphylactiques survenant en ville.

En effet, il a été démontré que la prise en charge des réactions anaphylactiques par l'entourage était encore imparfaite. Le stylo auto-injectable d'adrénaline est encore fortement sous utilisé même s'il est correctement prescrit [49].

### **3. Objectifs secondaires**

- Concernant le lien entre la gravité et la dose réactogène.

Nous n'avons dans notre étude pas mis en évidence de lien significatif.

Cette analyse souffre de trop nombreux biais car les doses réactogènes sont difficilement comparables selon les allergènes. De plus, nous ne savions pas dans notre recueil s'il s'agissait d'un TPO à visée diagnostique ou dans le cadre du suivi d'un patient pour lequel un protocole de tolérance orale était en cours.

Dans le cas particulier de l'allergie à l'arachide, cette analyse aurait pu être menée. Cependant, cette absence d'information concernant la présence ou non d'un protocole de tolérance orale n'aurait pas permis d'interpréter correctement les résultats.

En effet, le but des protocoles de tolérance orale aux aliments ou immunothérapie orale est l'obtention d'une tolérance au moins partielle aux aliments [44], [46]. Dans le service d'allergologie de l'hôpital Saint Vincent de Paul, ces protocoles sont très fréquemment mis en place. Ils sont réévalués en hôpital de jour d'allergologie à intervalle régulier afin d'ajuster ce protocole.

Ainsi, l'augmentation de la dose réactogène est un objectif du traitement puisque cette dose représente la quantité minimale nécessaire pour déclencher une réaction [39], [44], [51].

Dans le cas particulier de l'allergie à l'arachide, les protocoles de tolérance orale ont de bons résultats [47], [57]. Les risques liés à la mise en place de ces protocoles notamment de réactions anaphylactiques sont à envisager au cas par cas.

La détermination de la dose réactogène a son intérêt en pratique car elle va orienter la conduite à tenir avec le patient.

Différents auteurs se sont attachés à définir et déterminer le concept de dose minimale déclenchante [58]-[61]. Dans l'étude de Flinterman et al cette dose n'était pas corrélée avec la sévérité de la réaction, la taille de la réponse au prick test ou la valeur des IgE spécifiques [61].

Cependant, la connaissance de cette dose permet de donner une information plus concrète au patient. Ainsi, on pourra lui permettre de consommer certains aliments dont l'étiquette indique contenir des traces d'arachide sans risque si la dose minimale déclenchante le permet.

Cela permet de diminuer le stress lié au risque de réaction grave chez les sujets allergiques alimentaires [55] et le retentissement sur la qualité de vie qui est parfois fortement altéré comme l'a montré l'étude de Wassenberg et al. [62][63].

A l'inverse, une dose déclenchante très basse doit amener à la prudence et des mesures de prévention de l'anaphylaxie peuvent être mises en place même chez les patients n'ayant jamais eu d'épisode anaphylactique. Ce sujet reste débattu car cette dose n'est pas corrélée à la sévérité des réactions [61].

Dans tous les cas, un patient ayant fait un épisode anaphylactique doit posséder un dispositif d'adrénaline auto-injectable et savoir quoi faire en cas de réaction grave [12].

Toutes les études actuelles confirment la sous utilisation de l'adrénaline en traitement de premier recours alors que la balance bénéfice/ risque penche considérablement en faveur du traitement [56][64][65][66].

Les raisons les plus fréquentes de la non-délivrance de ce traitement sont l'absence de reconnaissance des signes de gravité, la non-disponibilité de stylos auto-injectables d'adrénaline et la crainte de l'injection [56].

En effet, le risque de récurrence parfois grave est élevé. L'étude de Fleisher et al s'est intéressée au devenir des enfants ayant été diagnostiqués allergique alimentaire sur 3 ans. Il en ressort que sur les 512 enfants inclus, 367 ont rapporté une ou plusieurs réactions. L'erreur était imputable dans 50% des cas aux parents, 15% des cas à l'enfant et dans 35% des cas à une tierce personne de l'entourage [56].

Ces résultats montrent l'importance de renforcer l'éducation de l'entourage de l'enfant allergique.

- Concernant la détermination du lien entre le taux de l'allergène recombinant r Arah 2 et la gravité dans le sous groupe de l'allergène « arachide »

Ce sous groupe comprenait 124 TPO et il s'agissait de l'allergène ayant l'effectif le plus important.

L'allergie à l'arachide tient une place particulière car elle est fréquente, elle a tendance à persister à l'âge adulte dans 90% des cas [51], elle est potentiellement grave car elle est responsable de 11,5% des réactions graves juste derrière les fruits à coques [25].

L'apport des allergènes recombinants dans le diagnostic de l'allergie à l'arachide est important. Ils sont nombreux et beaucoup d'études sont actuellement menées afin de mettre en avant la signification en pratique de la présence de ces allergènes.

Dans l'étude d'Astier et al, la positivité du taux de r Arah2 avait une sensibilité de 99% et une spécificité de 97% pour affirmer l'allergie à l'arachide [67].

Les différentes études concernant l'apport des allergènes recombinants dans l'allergie à l'arachide démontrent significativement que les allergènes recombinants r arah 1, r arah2 et r arah3 sont les allergènes recombinants majeurs de l'allergie à l'arachide. Leur positivité associée à la positivité des IgE sériques spécifiques de l'arachide auraient une très bonne valeur prédictive positive d'une allergie à l'arachide [68][69][70].

Enfin selon Dang et al, le taux de r arah2 serait le meilleur critère de discrimination entre les sujets sensibilisés et les sujets allergiques [68].

Le lien entre les allergènes recombinants et la gravité de l'allergie a aussi été étudié.

Selon Astier et al, la positivité des taux de rarah1, r arah2 et r ara h3 constituerait non seulement un critère de gravité de l'allergie mais abaisserait aussi la dose réactogène déclenchant la réaction allergique de façon significative [67][71]. Cependant, ces résultats ne sont pas toujours retrouvés dans d'autres études [70][72] et le lien entre les résultats des dosages d'allergènes recombinants et le risque anaphylactique n'a donc pas été formellement démontré.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de liens entre la gravité des réactions et le taux de r arah2.

- Concernant le lien entre les antécédents d'asthme, d'urticaire et de dermatite atopique et la gravité des réactions allergiques

Dans notre étude, il a été retrouvé un lien significatif entre la présence d'un antécédent d'asthme et la gravité des réactions ( $p=0,034$ ). En revanche, ce lien n'a pas été retrouvé pour la dermatite atopique et l'urticaire.

Ces résultats rejoignent les données de la littérature. En effet, l'asthme est un facteur de gravité connu depuis de nombreuses années [33][73][74].

Chez ces enfants asthmatiques, la plus grande prudence est donc nécessaire lors de la réalisation du TPO.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'études reliant la gravité de l'allergie alimentaire à un antécédent d'urticaire chez les patients.

La dermatite atopique est très fréquemment associée à l'allergie alimentaire. Cependant, nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude reliant la gravité des réactions allergiques alimentaires immédiates à la présence d'un antécédent de dermatite atopique.

## V. CONCLUSION

L'allergie alimentaire est à ce jour un problème de santé publique majeur. Les réactions anaphylactiques dues aux allergènes alimentaires sont en constante augmentation et cette augmentation est plus rapide dans la population pédiatrique que chez l'adulte.

Les recommandations de prise en charge de l'anaphylaxie ont d'ailleurs été réactualisées par la *World Allergy Organization* en 2011 ce qui témoigne des préoccupations à ce sujet.

Cependant, les diverses études concernant la prise en charge de ces réactions démontrent de grandes lacunes. Un effort d'éducation des patients associé à une meilleure connaissance du risque anaphylactique par les médecins accompagnant ces enfants paraît indispensables.

Nous avons pu mettre en évidence dans notre étude que le signe clinique des « oreilles rouges » était fortement lié à la gravité des réactions allergiques immédiates dans l'allergie alimentaire de l'enfant. Ce signe apparaît précocement dans un grand nombre de cas dans notre étude. Cependant, d'autres études sur un plus grand nombre de cas permettraient de mettre en évidence de façon statistique le caractère précoce du signe.

Ce signe nous semble intéressant car il est simple à enseigner aux parents et encadrants d'enfants allergiques. Il peut donc être expliqué lors des consultations d'éducation thérapeutique dont un des objectifs est la reconnaissance des situations d'urgence. Il est important de bien expliquer ce signe et notamment d'écarter les autres étiologies d'oreilles rouges.

D'autre part, notre étude n'a pas permis de conclure que la dose réactogène du TPO ou le taux d'allergène recombinant r ara h2 dans le sous groupe d'enfants allergiques à l'arachide étaient liés ou non à la gravité de la réaction allergique.

Ces questions devront être posées dans d'autres études avec une méthodologie plus adaptée, notamment sur le recrutement des patients et le suivi des données étudiées.

En effet, la recherche de facteurs prédictifs de la gravité des réactions allergiques est essentielle. L'immunothérapie orale se développe de plus en plus par la mise en place de protocoles de tolérance orale et la connaissance de tels facteurs permettrait d'adapter la prise en charge du patient.

Dans l'hypothèse où une dose réactogène faible ou un taux de r ara h2 élevé sont des facteurs de gravité des réactions, il serait tout à fait légitime de prendre de grandes précautions dans la mise en place d'un protocole de tolérance orale. On pourrait aussi envisager de prescrire systématiquement de l'adrénaline en stylo auto-injectable en fonctions de ces valeurs.

Actuellement, ces facteurs sont encore débattus et de nombreuses études sont en cours.

L'allergie alimentaire n'est donc pas une pathologie bénigne. Diverses études ont démontré que la qualité de vie des enfants souffrant d'allergie alimentaire était très altérée. Le risque d'anaphylaxie existe bien quelque soit l'âge et l'allergène en cause.

Les récentes avancées diagnostiques et précisément l'apport des allergènes recombinants ne permettent pas encore de se passer du « gold standard » du diagnostic de l'allergie alimentaire que sont les tests de provocation orale.

Sur le plan thérapeutique, l'immunothérapie orale et l'éducation thérapeutique ont des résultats très encourageants. Cette prise en charge allergologique globale pourrait permettre à l'avenir de faire baisser le risque anaphylactique chez les patients suivis.

Enfin, notre étude a permis de mettre en évidence un signe clinique de gravité dont la précocité devra être affirmée dans des études ultérieures.

## **VI. ABREVIATIONS**

CICBAA :	Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire
EAACI :	Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique
GALT :	Gut Associated Lymphoid Tissue
GRETAA :	Groupe de réflexion en éducation thérapeutique au sujet de l'allergie alimentaire
HAS :	Haute Autorité de Santé
IgA :	Immunoglobulines de sérotype A
IgE :	Immunoglobulines de sérotype E
IgG :	Immunoglobulines de sérotype G
PAI :	Plan d'accueil individualisé
TPO :	Test de provocation orale

## VII. BIBLIOGRAPHIE

- [1] D-A Moneret Vautrin, Epidémiologie de l'allergie alimentaire, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2008 Mars ; numéro 48 p171-178
- [2] Dubuisson C, La vieille S, Martin A, Rapport de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 2002 Janvier.
- [3] P Meyer, H.B Co Minh, P Demoly Révision de la nomenclature des termes en allergologie, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2003 Mars ; Numéro 43 p278-280
- [4] D-A Moneret Vautrin, G Kanny, M Morisset, Chapitre 1. Maladies atopiques et maladies allergiques Dans : D-A Moneret Vautrin, G Kanny, M Morisset. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. Paris : édition Masson ; 2006. p 3-12
- [5] C Ponvert, Chapitre 4. Les réactions d'hypersensibilité : classification et physiopathologie Dans : P.Scheinmann, J De Blic Allergologie pédiatrique Paris Médecines sciences Flammarion ; 2007 p 35-37
- [6] U Wahn, Chapitre 2. La marche atopique Dans : P.Scheinmann, J De Blic Allergologie pédiatrique Paris Médecines sciences Flammarion ; 2007 p 17-24
- [7] I Marenholz, R Nickel, F Ruschendorf et al Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march, J Allergy Clin Immunol, 2006, 118: p866-871
- [8] K Scherer, A Helbling, AJ Bircher, Anaphylaxie clinique, facteurs déclenchants et aggravants, Forum médical suisse, 2011 ; 11(25) :p 430-433
- [9] A.Muraro, G.Roberts, A.Clark et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology, Allergy 2007 June: 62: 857-871
- [10] E Simons et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2011; 127:593-602
- [11] D-A Moneret Vautrin, Chapitre 34. Choc anaphylactique par allergie alimentaire Dans: P.Scheinmann, J De Blic Allergologie pédiatrique Paris Médecines sciences Flammarion ; 2007 p 260-264

- [12] C Karila, Prise en charge des urgences en allergologie pédiatrique, Revue française d'allergologie, 2013 ; Numero 53: p188-191
- [13] AF Santos, G Lack, Food allergy and anaphylaxis in pediatrics: update 2010-2012, *Pediatr Allergy Immunol*, 2012 Dec 23: 698-706
- [14] FE Simons, First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113: 837-844.
- [15] Collège des enseignants en dermatologie, Chapitre13 La dermatite atopique Dans *Dermatologie* 4ème édition 2008 Paris Masson: p 124-136
- [16] Société Française de Dermatologie Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant, Conférence de consensus 2004 octobre
- [17] Liard R, Renon D, Tonnel AM. Etude AIRE (Asthma Insights and reality in Europe) : les asthmatiques en Europe. Paris, Elsevier, 2001.
- [18] Raffard M., Partouche H. Allergologie en pratique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 2-0093, 2008.
- [19] ANAES, Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents, Recommandations pour la pratique clinique 2004 Septembre disponible sur [has-sante.fr](http://has-sante.fr)
- [20] Rufin P, Chapitre 19 la rhinite allergique chez l'enfant Dans : P.Scheinmann, J De Blic *Allergologie pédiatrique* Paris Médecines sciences Flammarion ; 2007 p 162-166
- [21] Fauquert J-L, Chapitre 21 allergie oculaire Dans : P.Scheinmann, J De Blic *Allergologie pédiatrique* Paris Médecines sciences Flammarion ; 2007 p 179-182
- [22] Marmouz F, Allergie oculaire de l'enfant : impact sur la qualité de vie et retentissement psychologique, Revue française d'allergologie, 2013 ; Numero 53: p284-287
- [23] Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force *Allergy* 2001 ; 56 : 813-824
- [24] Niggemann B., Rolinck-Werninghaus C., Mehl A et al, Controlled oral food challenges in children: when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005 ; 60 : 865-870

- [25] D-A Moneret Vautrin, G Kanny, M Morisset, Chapitre 3. Allergie alimentaire chez l'enfant : connaître, dépister, suivre l'évolution Dans : D-A Moneret Vautrin, G Kanny, M Morisset. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. Paris : édition Masson ; 2006.p44
- [26] D-A Moneret Vautrin, G Kanny, M Morisset, Chapitre 2. Allergies alimentaires : généralités Dans : D-A Moneret Vautrin, G Kanny, M Morisset. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. Paris : édition Masson ; 2006.p13-17
- [27] Wal JM, Allergies alimentaires : mécanismes physiopathologiques, identification des allergènes alimentaires, Nutrition Clinique et Métabolisme, 2004 Mars; 18 p15-19
- [28] Dupont C Mécanismes physiopathologiques de l'allergie alimentaire, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 1997, 37(5) p1048-1051
- [29] Poulos LM, Waters AM, Corell and al. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in australia 1993-1994 to 2004-2005 J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 878-884
- [30] Moritt J, Aszkenasy M The anaphylaxis problem in children: community management in a UK Natl Health Serv Dist Public Health 2000; 114:456-459
- [31] Pumphrey R Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2004, 4: 285-290
- [32] Bock SA, Munoz-furlong A, Sampson HA Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. J Allergy Clin Immunol, 2001, 107: 191-193
- [33] Dutau G, Rancé F, Facteurs de risque de l'allergie alimentaire sévère, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2007 47 : 102-109
- [34] Chabane H, Bilan allergologique, La revue du praticien médecine générale, 2013 mars; 27 :243-248
- [35] D-A Moneret Vautrin, G Kanny, M Morisset, Chapitre 5. Diagnostic de l'allergie alimentaire Dans : D-A Moneret Vautrin, G Kanny, M Morisset. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. Paris : édition Masson ; 2006.p 61-77

- [36] Deschildre A, Paty E, Rancé F, Scheinmann P, Chapitre 10. Enquête allergologique chez l'enfant Dans: P. Scheinmann, J De Blic Allergologie pédiatrique Paris Médecines sciences Flammarion ; 2007 p 77-87
- [37] F Vilard-truc et al. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Sélection des patients, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2006 ; 46: 610-624
- [38] Pauli G les allergènes recombinants : leur apports en allergologie en 2006, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2007; 47: 72-79
- [39] Santos C et al. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Réalisation, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2006 ; 46: 659-669
- [40] Fauquert J.-L. et al. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Interprétation, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2006 ; 46: 670-674
- [41] Deschildre A. et al. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Conséquences, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2006 ; 46: 675-679
- [42] Perry T, Matsui E, Conover-Walker M et al. Risk of oral food challenges, J Allergy Clin Immunol, 2004; 114:1164-168
- [43] D-A Moneret Vautrin, G Kanny, M Morisset, Chapitre 6. Conduites thérapeutiques Dans : D-A Moneret Vautrin, G Kanny, M Morisset. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. Paris : édition Masson ; 2006.p 94
- [44] Jarlot-Chevaux S, Hosotte M, Kanny G, Protocoles de tolérance orale aux aliments : pour qui, pourquoi, comment ?, Revue française d'allergologie 2013; 53 :243-247
- [45] D-A Moneret Vautrin, G Kanny, M Morisset, Chapitre 6. Conduites thérapeutiques Dans : D-A Moneret Vautrin, G Kanny, M Morisset. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. Paris : édition Masson ; 2006.p 99-102
- [46] Sabouraud-Leclerc D, L'immunothérapie au cours de l'allergie alimentaire: l'état des lieux en 2013, Revue française d'allergologie 2013; 53: 20-31

- [47] Iliescu C, Sauvage C, Decoster A et al. L'enfant allergique à l'arachide : une approche thérapeutique personnalisée, *Revue française d'allergologie* 2013; 53: 5-10
- [48] Le Pabic et al. Education thérapeutique en allergie alimentaire. Les compétences à acquérir par les enfants et les familles, *Revue française d'allergologie* 2009; 49: 239-243
- [49] Tetu L, Didier A. La trousse d'urgence en allergologie, *Revue française d'allergologie* 2007; 47: S32-S35
- [50] Rona RJ, Summers C, Gislason D et al. The prevalence of food allergy: a meta analysis, *J Allergy Clin Immunol*, 2007 Sep;120:638-646
- [51] Guenard-bilbaut L, D-A Moneret Vautrin, Papadopoulos A, Allergie à l'arachide en France : premiers résultats de l'étude pilote du programme MRABEL: « approche intégrée pour l'évaluation du risque et des coûts/bénéfices liés aux allergènes alimentaires », *Revue française d'allergologie* 2012; 52: 509-514
- [52] Rance F, Grandmottet X, Grandjean H, Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 167-172
- [53] Robert-Sullerot I, D-A Moneret Vautrin, Anaphylaxie à la noix de macadamia (*Macadamia integrifolia*) à propos de deux cas, *Revue française d'allergologie* 2013
- [54] Rodriguez del Rio P, Sanchez-Garcia S, Escudro C et al. Allergy to goat's and sheep's milk in a population of cow's milk allergic children treated with oral immunotherapy, *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 128-132
- [55] Wassenberg J, Bergmann M, Quel stress pour les allergiques ?, *Revue française d'allergologie* 2013 ; 53 : 192-194
- [56] Fleischer DM, Perry TT, Atkins D et al, Allergic reactions to foods in preschool-ages children in a prospective observationnal food allergy study, *Pediatrics* 2012 ; 130 :25-32
- [57] Nurmatov U, Venderbosch I, Devereux G et al, Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy, *Cochrane Database syst Rev* 2012 Sep; 12:9
- [58] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G et al, Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double blind or single blind placebo-controlled oral challenges, *Clin Exp Allergy*, 2003; 33:1046-1051

- [59] Taylor S, Hefle S, Bindslev-Jensen C et al Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much?, *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 109:24-30
- [60] Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature?, *Allergy*, 2002; 57:741-746
- [61] Flinterman AE, Pasmans SG, Hoekstra MO et al, Determination of no-observed-adverse-effect levels and eliciting doses in a representative group of peanut-sensitized children, *L Allergy Clin Immunol*, 2006; 117:448-454
- [62] Factor JM, Mendelson L, Lee J et al, Effect of oral immunotherapy to peanut on food-specific quality of life, *Ann Allergu Asthma Immunol*, 2012; 109:348-352
- [63] Wassenberg J, Cochard MM, Dunn Galvin A et al, Parent perceived quality of life is age-dependent in children with food allergy, *Pediatr Allergy Immunol*, 2012 ; 23 : 412-419
- [64] Noimark L, Wales J, Du Toit G et al, The use of adrenaline autoinjections by children and teenagers, *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 284-292
- [65] Macadam C, Barnett J, Roberts G et al, What factors affects the carriage of epinephrine auto-injections by teenagers? *Clin Translat Allergy* 2012; 2: 3-10
- [66] Cavani M, Berti I, Fiocchi A et al, Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 754-760
- [67] Astier C, Morisset M, Roitel O et al, Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 118: 250-256
- [68] Dang TD, Tang M, Choo S et al, Increasing the accuency of peanut allergy diagnosis by using Ara h2, *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 23: 1056-1063
- [69] Glaumann S, Nopp A, Johansson SGO et al, Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, IgE sensitization in peanut sensitized children, *Allergy*, 2012; 67: 242-247
- [70] Hong X, Caruso D, Kumar R et al, IgE, but not IgG4, antibodies to Arah2 distinguish peanut allergy from asymptomatic peanut sensitization, *Allergy*, 2012; 67:1538-1546
- [71] Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C et al, Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 125: 191-197

- [72] Sveremark-Ekström E, Hultgren ER, Borres MP et al, Peanut sensitization during the first 5 years of life is associated with elevated levels of peanut specific IgG, *Pediatr Allergy Immunol*, 2012; 23: 1538-1546
- [73] Bock SA, The incidence of severe adverse reactions to food in Colorado, *J Allergy Clin Immunol*, 1992; 90:683-685
- [74] Roberts G, Patel N, Kevi-Schaffer FL et al, Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 112: 168-174
- [75] Dhillon R.S, East C.A Chapitre 1: L'oreille Dans: Dhillon R.S, East C.A *Oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale*. Paris : édition campus illustré Elsevier Masson 2008 p2-33

## VIII. ANNEXES

### ANNEXE I

## Questionnaire ETUDE « OREILLES ROUGES »

### TPO :

-Aliment :

- Positif / Négatif

- Seuil réactogène

- Signes cliniques :

Ordre d'apparition

- Vomissements	1 - 2 - 3 - 4 - 5
- Douleurs abdominales	1 - 2 - 3 - 4 - 5
- Toux	1 - 2 - 3 - 4 - 5
- Bronchospasme	1 - 2 - 3 - 4 - 5
- Rhinoconjonctivite	1 - 2 - 3 - 4 - 5
- Urticaire	1 - 2 - 3 - 4 - 5
- Angioedème	1 - 2 - 3 - 4 - 5
- Anaphylaxie	1 - 2 - 3 - 4 - 5
- Oreilles rouges	1 - 2 - 3 - 4 - 5

### Antécédents personnels :

- Asthme

- Dermatite atopique

- Rhinoconjonctivite allergique

- Urticaire

### Antécédents familiaux d'atopie

### Bilan :

- Prick test      Positifs / Négatifs
- Taux Ig E spécifiques =
- Recombinants    R arah2 =

## ANNEXE II

Plan d'action en cas d'urgence document disponible sur allergienet.com

Signes d'appel	Conduite à tenir
Démangeaisons, boutons comme des piqûres d'ortie, plaques rouges	Anti-histaminique * =
Yeux rouges, gonflés et/ou éternuements, écoulement du nez	
Gonflement des lèvres, du visage ou d'une partie du corps sans difficulté à respirer	
Douleurs abdominales et/ ou vomissements, sans malaise (Si douleurs abdominales intenses : Anapen®/Jext®)	
Toux Respiration difficile Sifflements	Bronchodilatateur =  Si nécessaire toutes les 5 minutes en l'attente des secours d'urgence. Eventuellement rajouter * :
Toux rauque, voix modifiée, Difficultés à parler Asphyxie, étouffement	** ANAPEN®/JEXT® à effectuer suivant la notice, et appel du 15
Aggravation, accélération, association des signes ** malgré les traitements précédents OU Malaise avec : - démangeaisons et/ou - gêne respiratoire et/ou - douleurs abdominales et/ou - nausées, vomissements	Etendre le patient et surélever les jambes à 45°  ** ANAPEN®/JEXT® à effectuer suivant la notice, puis appel du 15

\* Un corticoïde oral (par exemple Solupred® ou Celestène®) peut compléter le traitement d'une réaction allergique mais ne doit pas être donné seul car il agit avec retard

\*\* Par exemple, l'association d'urticaire et d'un autre signe (douleur abdominale et/ou gêne respiratoire, ...) ne cédant pas ou s'aggravant avec l'anti histaminique et le bronchodilatateur nécessite l'injection d'Anapen®/Jext®.

L'injection d'Anapen®/Jext® implique une surveillance médicale car des traitements complémentaires sont parfois utiles.

L'Anapen®/Jext® peut être renouvelé en absence de réponse 5 à 10 minutes après la première injection.

**NE PAS HESITER A UTILISER L'ANAPEN®/JEXT® ,**

Date :

Signature et cachet du médecin

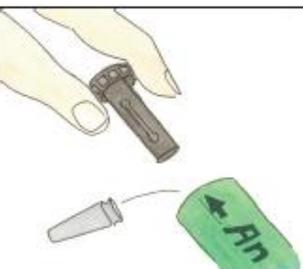
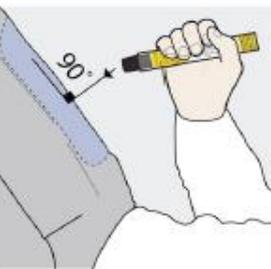
### ANNEXE III

Plan d'action en cas d'urgence document disponible sur [allergienet.com](http://allergienet.com)

Allergie à :

### Plan d'action en cas d'urgence

Drs E. Biat, C. Feuillel, Version 21/05/2013

<p>Aggravation, accélération, association des signes et/ou malaise, étouffement, perte de connaissance</p> <p>↓</p> <p><b>ANAPEN</b></p>				 <p><b>MAINTENIR</b> 10 secondes</p> 
<p>Aggravation, accélération, association des signes et/ou malaise, étouffement, perte de connaissance</p> <p>↓</p> <p><b>JEXT</b></p>	<p>Retirer le bouchon jaune</p> 	<p>Placez l'extrémité noire du stylo injecteur sur le côté de la cuisse</p> 	<p>Appuyez jusqu'à entendre un clic. Tenez l'injecteur en place pendant 10 secondes</p>  <p><b>10 SECS</b></p>	<p>Contactez les urgences 15 ou 112 (à l'étranger)</p> <p>Indiquez : « mon enfant est allergique à : Il a reçu une injection d'adrénaline, JEXT . »</p> <p>Contactez les parents Père : Mère :</p>

L'injection de Jext/Anapen ne présente pas de danger

**IL NE FAUT PAS HESITER A UTILISER LE JEXT/ANAPEN.**

## ANNEXE IV

Référentiel de compétences d'auto-soin et d'adaptation de l'enfant et de ses parents dans l'allergie alimentaire. Figure issue de [48]

		OBJECTIFS PEDAGOGIQUES À TRAITER DANS LES SEANCES D'EDUCATION THERAPEUTIQUE			
COMPETENCES		Enfant <6 ans (maternelle)	6-10 ans (primaire)	> 11 ans (collège + lycée)	Parents
Compétences	Faire connaître ses besoins S'exprimer, Informar son entourage	Dire que l'on a une allergie alimentaire Nommer les aliments auxquels on est allergique Montrer son allergène Exprimer ses émotions et ses difficultés	Dire que l'on a une allergie alimentaire Nommer les aliments auxquels on est allergique Exprimer ses émotions et ses difficultés Avertir l'entourage des risques liés à son allergie Expliquer la trousse d'urgence à l'entourage Expliquer la maladie et les évictions alimentaires	Dire que l'on a une allergie alimentaire Nommer les aliments auxquels il est allergique Exprimer ses propres émotions et ses difficultés Avertir l'entourage des risques liés à cette allergie Expliquer la trousse d'urgence et à son enfant Expliquer la maladie et les évictions alimentaires	
	Comprendre S'expliquer	Faire le lien entre aliment et risque	Faire le lien entre aliment et risque de réaction allergique	Citer les aliments interdits et les noms équivalents Comprendre les mécanismes de l'AA Comprendre l'action du traitement et ses indications Comprendre les résultats du bilan allergologique	
Repérer Analyser Mesurer*		Reconnaître les signes d'allergie Connaître son ou ses référents Repérer les aliments interdits Connaître l'existence de la trousse d'urgence	Reconnaître les signes d'allergie Connaître et repérer les signes annonciateurs et les signes de gravité Repérer les aliments interdits Identifier les facteurs aggravants (asthme, alcool, effort, drogue...) Connaître les médicaments de sa trousse d'urgence Identifier les situations à risque (cantine, sorties de classe, goûter anniversaire, école, restaurant...)	Reconnaître les signes d'allergie Connaître et repérer les signes annonciateurs et les signes de gravité Repérer les aliments interdits Identifier les facteurs aggravants (asthme, alcool, drogue, effort...) Connaître les médicaments de la trousse d'urgence Identifier les situations à risque (école, sorties, fêtes, restaurant...)	
	Faire face décider*	Prévenir un adulte référent	Prévenir un adulte référent	Face à une réaction allergique, appeler à l'aide (si besoin le SAMU) et utiliser la trousse d'urgence, en fonction des signes.	Réagir face à une situation urgente, utiliser la trousse d'urgence, appeler le SAMU en fonction des signes
Resoudre un problème*		Repérer les aliments interdits à partir de la lecture des étiquettes Savoir où est la trousse d'urgence	Repérer les aliments interdits à partir de la lecture des étiquettes Savoir où se trouve sa trousse d'urgence Connaître le n° du SAMU (15) Choisir un repas sans allergènes	Repérer les aliments interdits à partir de la lecture des étiquettes Savoir où se trouve la trousse d'urgence Connaître le n° du SAMU (15) Confier son enfant en toute sécurité	
Pratiquer faire*		Découvrir l'Anapen trainer Inhaler correctement un B2 avec l'aide d'un adulte	Manipuler l'Anapen trainer Inhaler correctement un B2	Injecter l'Anapen Faire prendre à l'enfant son B2	
Adapter réajuster*		Refuser un aliment interdit ou inconnu en toute circonstance	Refuser un aliment interdit ou inconnu en toute circonstance	Refuser un aliment interdit ou inconnu en toute circonstance	Respecter les évictions en toute circonstance Composer un repas équilibré sans allergène Vérifier la date de péremption de l'ANAPEN et des médicaments Assurer le suivi médical allergologique
Utiliser les ressources Faire valoir ses droits			Solliciter l'aide d'un référent (médecin, diététicienne, psychologue) Trouver l'information : internet, associations... Faire valoir ses droits dans le milieu scolaire et extra scolaire (application du PAI)	Savoir solliciter l'aide d'un référent (médecin, diététicienne, psychologue) Savoir où trouver de l'information : internet, associations... Faire valoir les droits de l'enfant à recevoir des soins en milieu scolaire et extra scolaire Demander un PAI	

GRETA : Groupe de Réflexion en Education Thérapeutique dans l'Allergie Alimentaire (groupe de travail composé de professionnels de santé et de l'Association Asthme & Allergies)  
Objectifs de sécurité

## Etiologies des oreilles rouges

Le plus souvent le symptôme est unilatéral et la douleur est présente au premier plan.

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent le diagnostic.

Les principales étiologies sont :

- Causes infectieuses locales : otite externe, périchondrite, furoncle.
- Causes traumatiques : othématome, contusion simple.
- Pathologies cutanées : psoriasis, eczéma, allergie de contact.
- Causes de vasoconstriction ou vasodilatation réactionnelles (froid, stress, émotion, fièvre)
- Causes plus rares :

- + Syndrome de Raynaud peut atteindre les oreilles

- + Le syndrome de l'oreille rouge est une pathologie neurologique rare qui associe une céphalée hémicranienne à une douleur à type de brûlure avec un erythème unilatérale d'une oreille. La physiopathologie de ce syndrome reste très mal connue.

**Auteur :** DUTERTE Nicolas

**Date de soutenance :** 26 Novembre 2013

**Titre de la thèse :**

L'étude du symptôme « oreilles rouges » comme signe clinique précoce d'une réaction allergique alimentaire sévère lors de la réalisation des tests de provocation orale.

**Thèse – Médecine – Lille 2013**

**Cadre de classement :** DES Médecine générale

**Mots-clés :** Allergie alimentaire, enfants, test de provocation orale, anaphylaxie, oreilles rouges.

**Résumé**

**Contexte :** L'allergie alimentaire de l'enfant est une pathologie dont l'incidence est en augmentation constante. L'anaphylaxie d'origine alimentaire est également de plus en plus fréquente chez l'enfant. Le service d'allergologie de l'hôpital Saint-Vincent de Paul à Lille a remarqué un signe clinique, les « oreilles rouges », qui semblait être un signe précoce et lié à la gravité des réactions allergiques observées lors de la réalisation de test de provocation orale (TPO). Ces TPO représentent la méthode de référence du diagnostic d'allergie alimentaire. L'objectif principal de notre étude est de vérifier si le signe des « oreilles rouges » est un signe précoce et de sévérité de réactions allergiques lors des TPO. Les objectifs secondaires sont d'évaluer le lien entre la gravité des réactions et le seuil déclenchant du TPO, le taux de l'allergène recombinant r ara h2 dans le sous groupe d'enfants allergiques à l'arachide et les antécédents personnels d'asthme, d'urticaire et de dermatite atopique.

**Méthode :** Étude observationnelle descriptive réalisée dans le service d'allergologie de l'hôpital saint Vincent de Paul à Lille par l'équipe soignante lors de la réalisation de TPO entre décembre 2010 et juin 2013. La sévérité des réactions était jugée d'après la classification de Astier et al et les signes étaient reportés en fonction de leur ordre d'apparition. Les résultats du bilan allergologique étaient reportés.

**Résultats :** 237 TPO ont été réalisés dont 137 TPO positifs et 43 TPO où le signe des « oreilles rouges » était perçu. L'analyse de variance a révélé un fort lien statistique ( $p=0,0025$ ) entre la sévérité des réactions et l'apparition du signe des « oreilles rouges ». Dans notre étude, le signe apparaît en première ou deuxième position dans 93% des cas. Notre étude a retrouvé un lien significatif ( $p=0,034$ ) entre la gravité des réactions et l'antécédent d'asthme. Aucun lien n'a été retrouvé dans notre étude concernant les autres objectifs secondaires.

**Conclusion :** Le signe des « oreilles rouges » est un signe précoce et de gravité de la réaction allergique lors de la réalisation de TPO chez l'enfant dans notre étude. L'anaphylaxie d'origine alimentaire étant de plus en plus fréquente chez l'enfant, ce signe des « oreilles rouges » pourrait être utile aux équipes soignantes encadrant la réalisation des TPO ainsi qu'à l'entourage d'enfants allergiques afin de reconnaître et faire face précocement aux réactions allergiques sévères.

**Composition du jury**

**Président :** Monsieur le Professeur WALLAERT

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur GOTTRAND, Monsieur le Professeur MARTINOT, Madame le Docteur SAUVAGE et Madame le Docteur LASEK (directrice de thèse)