



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Existe-t-il un âge en dessous duquel le double aveugle n'est pas nécessaire pour les TPO dans l'allergie alimentaire chez l'enfant ?

Présentée et soutenue publiquement le 28/02/2018 à 18h
au Pôle Formation
Par Claire LALOY-DEGRAEVE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur WALLAERT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur BERKHOUT

Madame le Docteur CHENIVESSE

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur DELEBARRE-SAUVAGE

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des Abréviations

TPO : test de provocation par voie orale

TPO DA : test de provocation par voie orale en double aveugle

ITO : Immunothérapie par voie orale

PAI : Projet d'accueil individualisé

HDJ : Hôpital de jour

React : réaction clinique

Ao u : Angio-œdème ou urticaire

DIA : Douleurs abdominales

Vots : vomissements

POP : Prurit oro-pharyngé

PF : baisse du Peak Flow

YeuxB : « Yeux brillants » : larmoiement

AH : Antihistaminique

BD : Bronchodilatateur de courte durée d'action

Cortico : corticoïdes

Table des matières

1	<u>RESUME.....</u>	1
2	<u>INTRODUCTION</u>	3
2.1	EPIDEMIOLOGIE	3
2.2	PHYSIOPATHOLOGIE	5
2.2.1	REACTION IGE MEDIEE.....	5
2.2.2	REACTION NON IGE MEDIEE	6
2.3	LE DIAGNOSTIC D'ALLERGIE ALIMENTAIRE	7
2.3.1	ANAMNESE.....	7
2.3.2	IGE SPECIFIQUES	8
2.3.3	PRICK-TESTS	8
2.3.4	LES TPO	10
2.3.5	DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	12
2.4	STRATEGIES THERAPEUTIQUES.....	14
2.5	EFFET PLACEBO ET NOCEBO	17
2.6	OBJECTIFS DE L'ETUDE	19
3	<u>MATERIEL ET METHODE.....</u>	21
3.1	POPULATION ETUDIEE	21
3.2	METHODE.....	22
3.2.1	TYPE D'ETUDE.....	22
3.2.2	PREPARATION DU TPO DA	23
3.2.3	DEROULEMENT DU TPO DA.....	25
4	<u>ANALYSES STATISTIQUES.....</u>	26
5	<u>RESULTATS</u>	27
5.1	DESCRIPTION DE LA POPULATION	27
5.2	RISQUE DE REACTION ALLERGIQUE EN FONCTION DE L'AGE.....	29
5.3	COMPARAISON DES REACTIONS SOUS ALLERGENE ET SOUS PLACEBO	31
5.4	INCIDENCE DES REACTIONS SOUS PLACEBO SELON LA SEVERITE DE LA REACTION INITIALE	38
5.5	INCIDENCE DES REACTIONS SOUS PLACEBO SELON LA PRESENCE D'UN ANTECEDENT DE DERMATITE ATOPIQUE	40
6	<u>DISCUSSION.....</u>	43
6.1	COMMENTAIRE DE LA METHODE.....	43
6.2	COMMENTAIRE DES RESULTATS.....	43
6.3	LIMITES ET INTERETS DE L'ETUDE	47

7	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>48</u>
----------	-----------------------------------	------------------

8	<u>ANNEXES.....</u>	<u>51</u>
----------	----------------------------	------------------

ANNEXE 1 : INCIDENCE DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE SELON LE SEXE ET L'AGE : 1487 CAS – CICBAA JUIN 2009	51
--	-----------

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION DE RING ET MESSMER.....	52
--	-----------

ANNEXE 3 : SCORE DE SEVERITE DES REACTIONS, ET INDICATION D'ARRET DES TPO SELON PRACTALL CONSENSUS REPORT(13).....	53
---	-----------

ANNEXE 4 : PROTOCOLE POUR LA PREPARATION DU TPO DA DANS LE SERVICE D'ALLERGOLOGIE DE SAINT VINCENT DE PAUL A LILLE	55
---	-----------

1 Résumé

CONTEXTE : Le TPO en double aveugle est considéré comme le gold standard des tests diagnostiques dans l'allergie alimentaire. Ce type de TPO, en imposant une journée d'hospitalisation supplémentaire aux patients est cependant plus contraignant. On peut s'interroger sur la pertinence du double aveugle chez le jeune enfant, ou chez l'enfant n'ayant jamais présenté de réaction allergique clinique mais dont le bilan allergologique est positif (prick-test et biologie) et qui a été mis en éviction stricte systématique depuis lors.

METHODE : Notre étude monocentrique rétrospective a inclus tous les enfants ayant bénéficié d'un TPO en double aveugle entre janvier 2012 et février 2017 dans le Service d'Allergologie de l'hôpital Saint Vincent de Paul de Lille. L'objectif principal est de déterminer s'il existe un âge en dessous duquel le double aveugle n'est pas nécessaire pour les TPO.

RESULTATS : 175 patients ont été inclus. L'effet de l'âge est non significatif sur le risque de présenter une réaction sous placebo ($p=0,10$). Sous allergène, 91,4% des patients ont présenté au moins une réaction et 71% au moins une réaction objective. Sous placebo, 39,7% des patients ont présenté au moins une réaction et 24% au moins une réaction objective. Parmi les patients ayant réagi sous allergène, le nombre médian de réactions est 4 (IQR : [2 ;6]) et le nombre médian de réactions objectives est 1 (IQR : [1 ; 2]). Parmi les patients ayant réagi sous placebo, le nombre médian de réactions est 2 (IQR : [1 ; 2]) et le nombre médian de réactions objectives est 1 (IQR : [0 ; 1]). Il n'y a pas de différence significative sur la présence d'une réaction sous placebo selon la gravité de la réaction ayant amené l'enfant à la réalisation d'un TPO ($p=0,14$), ou selon la présence d'un antécédent de dermatite atopique ($p=0,75$).

CONCLUSION : Il n'est pas possible de mettre en évidence une sous-population de patients ayant un faible risque de réagir sous placebo et donc qui ne nécessiterait pas de bénéficier d'un test en double aveugle, ce qui renforce la nécessité de le conserver pour tout patient.

2 Introduction

2.1 Epidémiologie

L'allergie alimentaire est une pathologie dont la fréquence est en augmentation depuis plusieurs années. Actuellement, 8% des enfants ont une allergie alimentaire.

Parmi eux, 30,4% ont des allergies alimentaires multiples.

Chez les adultes, la fréquence de l'allergie alimentaire est de 5%.(1,2)

Entre 200 et 250 millions de personnes dans le monde présentent une allergie alimentaire.(3)

Sicherer et al. ont réalisés deux études similaires en 1997 et 2002, permettant de comparer l'évolution des prévalences de l'allergie à l'arachide et aux noix. En 5 ans, chez l'enfant, la prévalence de l'allergie à l'arachide a doublé (de 0,4 à 0,8% $p=0.05$), comme celle de l'allergie aux noix (de 0,6 à 1,2%, $p=0,004$). (4)

Les allergènes les plus fréquents chez les enfants sont le lait de vache, l'œuf de poule et l'arachide (5)

Certaines allergies alimentaires guérissent spontanément. En effet, 60% des allergies aux protéines de lait de vaches guérissent avant 2 ans, et 85% guérissent avant 5 ans. Concernant l'allergie à l'œuf, 50% des enfants guérissent après 2 ans, 66% après 5 ans. Les derniers guérissent entre 5 et 10 ans.

Pour l'arachide, une guérison spontanée est constatée dans 10 à 12% des cas entre 4 et 16 ans, et dans 10 à 20% des cas de façon générale. (6)

Concernant les fruits à coque, la guérison est de 9 à 10% tout venant. (7)

Par ailleurs 31% des allergies alimentaires de l'adulte ont commencé dans l'enfance.(8)

(Annexe 1 : incidence de l'allergie alimentaire selon le sexe et l'âge : 1487 cas – CICBAA juin 2009)

L'éviction était la conduite à tenir la plus fréquente conseillée jusqu'à ces dernières années entraînant frustration et phobie alimentaire par peur des réactions graves.

Chez les enfants, l'éviction peut être responsable d'une forme d'exclusion sociale, notamment à la cantine, lorsque l'enfant ne peut pas manger le même repas que tous ses camarades de classe et est obligé d'amener un panier repas, de manger à une autre table...

C'est pourquoi il est nécessaire que le diagnostic soit posé avec certitude.

2.2 Physiopathologie

Les allergènes alimentaires traversent la muqueuse digestive et entrent en contact avec le tissu lymphoïde de l'intestin, le GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). Ce tissu permet d'éviter la pénétration des agents pathogènes comme les virus, les bactéries ou les parasites. Il joue également un rôle dans la tolérance vis-à-vis des allergènes.

Chez l'enfant, le GALT est considéré comme immature.(8) (9)

2.2.1 Réaction IgE médiée

Dans l'allergie alimentaire, 90% des réactions sont IgE médiées.

Celle-ci correspond à une hypersensibilité immédiate de type I selon la classification de Gell et Coombs.

Lors d'un premier contact avec l'allergène, des lymphocytes T auxiliaires produisent des cytokines IL-4 et IL-5. Ceux-ci stimulent la production d'IgE spécifiques, favorisent la maturation de polynucléaires éosinophiles et recrutent des mastocytes. Il s'agit d'une réaction immunitaire de type Th2.

Puis lors d'une deuxième exposition avec l'allergène, des médiateurs tels que l'histamine, les prostaglandines, ou les leucotriènes, sont libérés par les mastocytes et les basophiles armés, via la stimulation des IgE présents à leurs surfaces. La réaction allergique se manifeste alors cliniquement.

2.2.2 Réaction non IgE médiée

Elle est beaucoup plus rare de façon générale, sans doute sous diagnostiquée, cependant elle est retrouvée pour certains aliments comme le lait notamment.

Elle peut mettre en jeu des IgA, des IgD, des complexes immuns, ou l'immunité cellulaire.(10)

2.3 Le diagnostic d'allergie alimentaire

2.3.1 Anamnèse

L'histoire clinique faisant suspecter l'allergie alimentaire doit être reprise de manière détaillée.

L'aliment suspecté, sa forme, sa quantité doivent être précisés.

Le délai entre l'ingestion ou le contact, et l'apparition des signes cliniques doit être recherché. Les signes cliniques doivent être détaillés, ainsi que la nécessité d'une consultation ou hospitalisation en urgence, et les traitements administrés.

Les antécédents doivent également être précisés. Il est intéressant de rechercher une dermatite atopique, car l'existence de cet antécédent interviendra dans l'interprétation des tests cutanés.

Les manifestations cliniques d'allergies alimentaires peuvent toucher différents systèmes :

- Sur le plan cutané, on peut observer un prurit, de l'urticaire ou un angio-œdème
- Sur le plan ORL, une rhinite, un syndrome oral, un œdème laryngé modéré avec dysphonie peuvent être retrouvés
- Sur le plan ophtalmologique, une conjonctivite peut se manifester.
- Sur le plan respiratoire, l'allergie peut se manifester par une toux, une dyspnée, des sibilants, un bronchospasme.
- Sur le plan digestif, on peut observer des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées.
- Sur le plan hémodynamique, des réactions sévères à type de choc anaphylactique peuvent être observées.(11), (12)

Certaines réactions sont purement subjectives, comme le prurit, le syndrome oral, la dyspnée, les douleurs abdominales, les nausées. Le diagnostic d'allergie alimentaire est donc plus compliqué à poser dans ces situations.(13)

2.3.2 IgE spécifiques

Sur le plan biologique, des dosages d'IgE spécifiques pour un grand nombre d'aliments sont disponibles. Ils sont un argument dans la démarche diagnostique, et permettent le suivi de l'allergie alimentaire.

Ils ne sont pas influencés par la prise d'antihistaminique.

Il faut savoir qu'en réalité, les IgE ne sont pas spécifiques d'un seul épitope. Une IgE peut se lier à différents épitopes de différents allergènes. Donc lors d'un test in vitro, si on retrouve une IgE-réactivité, il peut s'agir d'un croisement avec un autre épitope.

Il faut donc rester prudent pour l'interprétation des résultats d'IgE spécifiques.(14)

Parfois, un dosage des IgE totales peut être utile pour l'interprétation des IgE spécifiques lorsque ceux-ci sont très élevés pour plusieurs allergènes. Il permet de relativiser ces valeurs.(11)

2.3.3 Prick-tests

Les prick-tests sont des tests diagnostiques de réalisation simple : peu douloureux, rapides, peu onéreux.

Ils ont pour objectif de mettre en contact un allergène avec ses IgE spécifiques fixés sur les mastocytes, ce qui entraîne une libération des médiateurs vasoactifs dont le principal est l'histamine. La triade de Lewis associant œdème, érythème et prurit est ainsi déclenchée en quelques minutes au niveau local.

Des témoins positifs d'histamine et codéine sont utilisés. Le dihydrochlorure d'histamine couramment utilisé à une concentration de 10 mg/mL, équivalent à 6mg/mL d'histamine de base teste la réactivité cutanée à l'histamine. Le phosphate de codéine est utilisé à une concentration de 9% et teste la capacité de la peau à libérer l'histamine et ainsi témoigne à la fois la réactivité cutanée et la dégranulation mastocytaire, par ses propriétés d'histaminolibération.(15,16)

La papule doit mesurer au moins 3 mm (>2/3 du témoin positif) pour que le test soit considéré positif.

Des valeurs seuils pour certains aliments et selon l'âge ont également été définies :

Une étude sur l'efficacité diagnostique des tests cutanés pour l'allergie au lait et à l'œuf a permis de calculer la sensibilité des prick-tests pour ces deux allergènes à 92%, la spécificité est de 91%. La valeur prédictive positive est de 35%, et la valeur prédictive négative est de 93%. Dans cette étude, les prick-tests étaient considérés comme positifs si la papule correspondante était supérieure ou égale à 3mm. (17)

Chez les enfants présentant une dermatite atopique, les prick-tests sont souvent positifs, témoignant d'une polysensibilisation sur une peau particulièrement perméable, mais l'allergie n'est confirmée en TPO dans seulement 25 à 30% des cas.(18)

Selon certains auteurs, pour le lait, de 6 mois à 2 ans, le prick-test doit être supérieur ou égal à 6mm pour être considéré comme positif, après 2 ans il doit être supérieur ou égal à 8mm.

Pour l'œuf, la valeur seuil est de 5mm avant 2 ans, et de 7mm après 2 ans.

Pour l'arachide, la valeur seuil est de 4mm avant 2 ans, et de 8mm après 2 ans.

Les antihistaminiques sont à arrêter au moins 5 jours avant la réalisation des prick-tests.

Les prick-tests peuvent être réalisés avec un extrait commercial ou avec l'aliment frais (meilleure sensibilité >95%) (13), (19), (5), (20)

2.3.4 Les TPO

D'une part, en 1950, Mary Loveless, une allergologue de New York a publié 3 articles décrivant l'utilisation du placebo dans des tests de provocation oraux pour le diagnostic de l'allergie alimentaire. (21) (22) (23) développant l'interférence du stress dans le déclenchement des manifestations allergiques.

C'est depuis l'article de Charles May en 1976, étudiant des réactions d'hypersensibilité immédiate à des allergènes alimentaires chez des enfants asthmatiques, que le TPO en double aveugle est considéré comme le gold standard des tests diagnostiques dans l'allergie alimentaire.(24)

D'autre part, vers les années 2005-2006 la notion d'induction de tolérance a commencé à s'installer progressivement en allergologie alimentaire.

Précédemment, l'éviction stricte de l'aliment réalisée de façon systématique, déclenchait parfois l'installation secondaire d'une réelle phobie de celui-ci (notamment en cas de réaction allergique grave ou encore de polysensibilisation alimentaire altérant grandement la qualité de vie).

Chez le jeune enfant, moins conscient du danger, on peut penser que la peur de l'allergène, serait moindre (à moins qu'elle ne soit véhiculée par les parents),

Plus tard, plus il grandit, plus il prend conscience du danger (se rapprochant alors de l'adulte), l'ensemble influençant alors les réactions lors de la réintroduction de l'aliment en TPO.

Ces éléments semblent justifier le recours au double aveugle versus placebo dans la réalisation de TPO.

On considérera le cas particulier des enfants présentant une dermatite atopique et dont les prick-tests sont extrêmement positifs, témoin d'une polysensibilisation parfois sans allergie vraie, entraînant une poly-éviction sans antécédent de réaction clinique allergique. Ces enfants, en poly-éviction et peu allergiques vrais pour la plupart, sont de bons candidats pour une réintroduction en vue d'une libération de l'aliment.

La pratique est la suivante : le TPO, peut être réalisé en ouvert ou en aveugle. Deux types d'aveugle peuvent être réalisés : simple ou double aveugle.

Le simple aveugle se réalise sur une seule journée, le médecin et les infirmières connaissent ce qui est administré au patient, mais le patient ne sait pas s'il reçoit du placebo ou de l'allergène.

En double aveugle, le patient est convoqué 2 jours distincts : durant une journée, il ne reçoit que du placebo, et durant l'autre journée, il ne reçoit que de l'allergène à dose croissante. Ni l'équipe soignante qui s'occupe du patient, ni le patient ne savent durant quelle journée il reçoit le placebo ou l'allergène. (13)

Le but de ce type de TPO est de faire la part des choses entre les réactions subjectives d'une vraie réaction allergique et les réactions subjectives de stress liée à l'hospitalisation, à la prise d'un aliment, à la surveillance, au souvenir d'une réaction sévère, etc...

C'est pourquoi le TPO en double aveugle versus placebo est considéré comme le gold standard des tests diagnostiques dans l'allergie alimentaire.

Il n'existe pas d'âge minimum pour la réalisation d'un TPO chez l'enfant. Néanmoins la Société Française d'Allergie et d'Immunologie Clinique et la Société Pédiatrique de

Pneumologie et d'Allergologie décrivent une moins bonne performance de ces tests avant l'âge de 6 mois, bien que cela ne soit pas une contre-indication absolue.(25)

2.3.5 Démarche diagnostique

2.3.5.1 Sensibilisation vs allergie alimentaire

10 à 20% des patients présentent simplement une sensibilisation vis-à-vis d'un allergène. En effet, ils présentent des IgE spécifiques et/ou des prick-tests positifs pour un allergène, mais sa consommation n'entraîne pas de signe clinique d'allergie. Ils peuvent donc continuer à consommer cet aliment sans problème, il ne s'agit pas d'une allergie alimentaire.

2.3.5.2 Indications du TPO

- Poser le diagnostic d'allergie alimentaire

Lorsque l'histoire clinique n'est pas convaincante, le dosage d'IgE et les prick-tests ne sont pas contributifs, un TPO à visée diagnostique peut être réalisé.

- Déterminer une Tolérance

En l'absence d'histoire clinique évocatrice d'allergie, des prick-tests et des IgE peuvent avoir été réalisés dans le cadre du bilan d'une allergie alimentaire pour un autre allergène, ou dans le cadre d'une dermatite atopique sévère. Si l'aliment n'a jamais été consommé, un TPO peut être proposé afin de faire la différence entre une allergie ou une sensibilisation.

- Pour le suivi d'une immunothérapie par voie orale de l'allergie alimentaire (11)

2.3.5.3 Synthèse diagnostique

Afin de poser le diagnostic d'allergie alimentaire, il faut faire la synthèse de l'anamnèse et des examens complémentaires réalisés : IgE spécifiques, prick-tests et éventuellement TPO dans les conditions requises si un doute persiste.

2.4 Stratégies thérapeutiques

Une fois le diagnostic d'allergie alimentaire posé, deux stratégies thérapeutiques sont possibles. On peut décider d'une éviction stricte de l'allergène, ou si le patient adhère au projet, une immunothérapie par voie orale peut être proposée. Dans les 2 cas, le patient doit garder une trousse d'urgence toujours à disposition en cas d'exposition accidentelle à l'allergène.

En cas d'exposition accidentelle à l'allergène, le patient, ou ses parents et les intervenants scolaires doivent pouvoir réagir de manière adaptée. Ils doivent savoir quel médicament administrer en fonction des signes cliniques présents. Un plan d'action thérapeutique doit être bien expliqué. Le patient, en fonction de son âge, et l'entourage, doivent être formés à la réalisation d'une injection d'adrénaline par stylo injecteur.

La trousse d'urgence, et notamment les dates de péremptions doivent être contrôlées au moins annuellement.

L'ordonnance de trousse d'urgence comprend systématiquement un antihistaminique, des corticoïdes, un broncho-dilatateur de courte durée d'action +/- une chambre d'inhalation selon l'âge et les capacités de l'enfant, et un stylo d'adrénaline.

Pour les enfants, un Projet d'Accueil Individualisé doit être mis en place en partenariat avec l'école, et renouvelé chaque année.

L'éviction nécessite que le patient, et ses parents dans la population pédiatrique, sachent bien identifier l'allergène. Une éducation thérapeutique est nécessaire sur la reconnaissance de l'allergène, la lecture des étiquettes, les différentes formes de présentation possibles.

L'immunothérapie par voie orale est proposée par certains centres d'allergologie, dont le service d'allergologie de Saint Vincent de Paul à Lille.

Un TPO est effectué initialement afin d'évaluer le seuil de tolérance. Puis, à partir de ce seuil, l'équipe soignante propose un protocole de tolérance, que le patient doit suivre pendant 6 mois. Les doses d'allergènes à prendre quotidiennement sont augmentées progressivement durant les 6 mois.

Il reçoit une éducation thérapeutique par rapport à ce protocole. Nous insistons alors sur l'importance d'une bonne observance.

En dehors du protocole, le patient reste en éviction vis-à-vis de l'allergène. Il conserve donc une trousse d'urgence en cas d'exposition accidentelle à l'allergène. Un PAI est également mis en place pour les enfants.

Certains facteurs sensibilisants doivent lui faire suspendre ce protocole : un épisode infectieux, la prise d'AINS ou d'antibiotiques, un effort physique important, un froid ou une chaleur intense, la prise d'alcool.

Dans le cas où il suspend le protocole pendant plus de 5 jours, il doit le reprendre au palier inférieur.

Puis, le patient est revu 6 mois plus tard, pour réévaluation du seuil de tolérance, et réactualisation du protocole de tolérance.

Si le patient atteint une dose prédéfinie d'allergène, sans réaction, il est considéré comme libéré. Il doit alors suivre un protocole d'entretien, à vie, afin d'entretenir sa tolérance vis-à-vis de l'allergène en cause. Le suivi peut alors s'espacer à une fréquence annuelle.

L'ITO est une approche thérapeutique efficace, qui permet d'augmenter le seuil réactogène lors des TPO chez 55% à 80% des patients, selon les études et l'allergène en cause.(3)

Une étude menée dans le service a permis de démontrer l'acquisition d'une tolérance rapide par l'ITO à l'arachide. En effet, 84% des patients ont doublé leur seuil réactogène initiale. 28% ont atteint la quantité maximale d'arachide à 2 ans, et 54% avant 1 an. (26)

2.5 Effet placebo et nocebo

Le terme « placebo » provient du latin « je plairai ».

En 1834, Armand Trousseau était le premier médecin à utiliser le placebo chez ses patients pour comparer l'efficacité d'un médicament.(27)

En 1955, Beecher, sur les données de 15 études cliniques médicamenteuses dans différentes maladies, regroupant 1082 patients, décrit un effet placebo soulageant en moyenne 35% des patients.(28)

Les effets placebo et nocebo sont des effets psychobiologiques résultant d'un contexte thérapeutique global. En effet, différents facteurs entrent en jeu : des facteurs individuels propres au patient, au médecin, et à la relation entre les deux, mais également l'environnement de soins : c'est-à-dire la substance administrée en elle-même (voie d'administration, galénique), et le contexte dans lequel elle est administrée.

Différents mécanismes psychologiques sont impliqués dans la réponse au placebo : les attentes, le conditionnement, l'apprentissage, la mémoire, la motivation, la concentration, la récompense, et la réduction ou l'augmentation de l'anxiété.(29) (30)

La réponse au placebo met en jeu différentes actions neurobiochimiques : un mécanisme d'attente va entraîner une activation dopaminergique, et un mécanisme de conditionnement en lien avec le circuit de la récompense qui implique l'amygdale, l'hippocampe et le noyau accubens, via le processus de mémorisation.

Dans le cas d'une étude sur les antalgiques, la satisfaction liée à la suggestion lors de l'administration du placebo entraîne une libération de dopamine, qui permet une amélioration des symptômes. Elle participe à la composante motivationnelle du circuit de la récompense.

Le système opioïde entre également en jeu dans la réponse au placebo. (27)

Plusieurs études ont montré que l'effet placebo peut être partiellement ou complètement inhibé par la naloxone. (31)

Plus précisément dans cette thèse, l'instauration de placebo par l'intermédiaire d'un test de réintroduction alimentaire en double aveugle est réalisée pour mettre en évidence l'éventuelle responsabilité d'un facteur stress dans la survenue d'une réaction clinique.

2.6 Objectifs de l'étude

Le TPO en double aveugle est considéré comme le gold standard des tests diagnostiques dans l'allergie alimentaire.

Ce type de TPO comporte plusieurs contraintes. Il impose une journée d'hospitalisation supplémentaire en comparaison d'un TPO en simple aveugle, donc des coûts supplémentaires, une journée de congé supplémentaire à prendre pour l'un des parents, parfois une journée d'école en moins pour l'enfant, des trajets supplémentaires. En sachant que le service draine une population qui vient parfois de loin, ces paramètres sont à prendre en compte.

Or, on peut s'interroger sur la pertinence d'un TPO en double aveugle :

- Chez des enfants très jeunes, à priori peu conscients et réceptifs au risque,
- Chez des enfants qui n'ont jamais présenté de réaction allergique à cet allergène non encore ingéré mais dont le bilan est positif (biologie, prick-tests) et qui sont en éviction stricte systématique depuis lors (bilan allergologique réalisé en raison d'une vraie allergie à un autre allergène, ou dans le cadre du bilan d'une dermatite atopique sévère polysensibilisée).

L'impact d'un antécédent de dermatite atopique sur le risque de réactions sous placebo mérite d'être évalué, car nous constatons souvent des phobies alimentaires chez des patients en évictions strictes multiples, en raison d'une polysensibilisation retrouvée sur les prick-tests et la biologie, créée par une perméabilité anormale de la peau aux allergènes. Le stress lors de la réintroduction est donc important chez ces patients, ce qui peut influencer sur le risque de réaction sous placebo. Mais à contrario, on peut imaginer que chez certains patients, l'absence de réaction allergique antérieure au TPO DA peut avoir un effet inverse, soit un effet apaisant.

Les objectifs seront donc répartis comme suit :

- L'objectif principal de cette recherche est de déterminer s'il existe un âge en dessous duquel le double aveugle n'est pas nécessaire pour les TPO.

Les objectifs secondaires sont :

- Evaluer si la sévérité (grade de la réaction) ou l'absence de la réaction initiale influe sur l'incidence des réactions sous placebo
- Evaluer si un antécédent de dermatite atopique influe sur l'incidence des réactions sous placebo. (11)

3 Matériel et Méthode

3.1 Population étudiée

Ont été inclus dans notre étude, les patients de moins de 18 ans ayant bénéficié d'un TPO en double aveugle entre janvier 2012 et février 2017 dans le service d'allergologie de l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille.

Ces patients, avaient été préalablement sélectionnés en consultation et convoqués en HDJ pour des tests allergologiques en vue de l'exploration d'une allergie alimentaire (quel que soit l'allergène), en raison :

- D'histoire clinique positive,
- Ou de prick-tests positifs,
- Ou de biologie positive.

Un courrier recommandé avec accusé de réception leur a ensuite été envoyé, leur offrant le droit de s'opposer à l'utilisation des données de leur dossier médical pour cette étude.

Parmi ces patients, les critères d'exclusion étaient :

- Un âge supérieur à 18 ans,
- Un refus de participer à l'étude,
- La non réception du courrier d'information (changement d'adresse).

3.2 Méthode

3.2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective.

L'accord du Comité Interne d'Ethique de la Recherche de l'établissement a été obtenu.

Les données suivantes ont été recueillies dans les dossiers des patients :

- Age au 1^{er} jour du TPO
- Sexe
- Antécédent de dermatite atopique
- Grade de la réaction clinique initiale antérieure, amenant à la réalisation d'un bilan allergologique, selon la classification de Ring et Messmer (annexe 2 : classification de Ring et Messmer)
- Lors du TPO :
 - Type de réaction le jour « placebo » : cutanée (érythème, urticaire ou angio-œdème), digestive (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées), ORL (rhinite, prurit oro-pharyngé, œdème laryngé, dysphonie), ophtalmologique (conjonctivite, larmoiement), respiratoire (dyspnée, toux, baisse du peak-flow, sibilants), systémique (asthénie, choc anaphylactique)
 - Type de réaction le jour « allergène » : cutanée (érythème, urticaire ou angio-œdème), digestive (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées), ORL (rhinite, prurit oro-pharyngé, œdème laryngé, dysphonie), ophtalmologique (conjonctivite, larmoiement), respiratoire (dyspnée, toux, baisse du peak-flow, sibilants), systémique (asthénie, choc anaphylactique)

- Administration d'un traitement le jour « placebo » et « allergène » : antihistaminique, antalgique, bêta2-mimétique de courte durée d'action, corticoïdes, adrénaline.

Le larmolement oculaire est un signe fréquemment retrouvé sur les fiches d'observations des TPO dans le service. Il s'agit d'un signe précurseur de la conjonctivite que les infirmières ont l'habitude de relever.

3.2.2 Préparation du TPO DA

Selon les recommandations PRACTALL Consensus report (13), le patient est convoqué pour la réalisation de Test de provocation orale lors de 2 journées en hôpital de jour, à minimum 48h d'intervalle. Pendant une journée il ne reçoit que du placebo et pendant la deuxième journée il ne reçoit que de l'allergène.

L'ordre de délivrance du placebo et de l'allergène est fixé le premier jour, par un tirage au sort effectué par une infirmière, qui ne participe pas à la surveillance de l'enfant.

Les antihistaminiques et les bêtabloquants doivent être arrêtés 5 jours avant le test.

L'allergène est mélangé à de la compote ou du yaourt.

Afin de donner l'illusion de la présence d'allergène dans la compote ou le yaourt pour le placebo, des miettes de biscottes mixées finement sont ajoutées (ou des biscuits sans gluten si l'enfant ne mange pas de gluten).

Des pots marqués de A à L sont préparés. Il y a autant de pots pour le jour « placebo », que pour le jour « allergène ».

Pour le jour « allergène », la quantité d'allergène est croissante dans les différents pots, de A à L. (A=5mg, ...)

Pour le jour « placebo » la quantité de miettes de biscotte est également croissante dans les différents pots.

Les préparations ont donc le même aspect.

Un interrogatoire approfondi est réalisé, permettant de détailler l'histoire clinique vis-à-vis de l'allergie, les évictions, la trousse d'urgence, les antécédents, et le traitement de fond. Les examens réalisés au préalable sont contrôlés (prick-tests, et IgE).

Un examen clinique est pratiqué avant le début du test, afin d'éliminer une contre-indication à la réalisation du TPO : une exacerbation de la maladie allergique (décompensation d'asthme, rhinite, un état respiratoire instable), ou une autre pathologie (épisode infectieux par exemple).

Une voie veineuse périphérique est mise en place le matin avant le début du test par un cathéter obturé, afin de pouvoir réagir rapidement en cas de réaction allergique nécessitant un traitement intra-veineux durant la journée.

Le matériel de surveillance et de traitement est immédiatement disponible dans le service.

L'hôpital dispose d'un service de soins continus qui peut accueillir des patients dans l'hypothèse d'une réaction sévère à surveiller.

3.2.3 Déroulement du TPO DA

L'enfant reçoit une dose croissante d'allergène, toutes les 20 minutes.

La surveillance durant le test comprend une prise de tension artérielle, de fréquence cardiaque, la saturation en oxygène, et la mesure du débit expiratoire de pointe. A l'interrogatoire, on recherche des douleurs abdominales, des nausées, un prurit et un syndrome oral. A l'inspection, l'infirmière recherche un érythème, et des papules d'urticaires. Cette surveillance est répétée avant chaque prise pendant toute la durée du test.

L'infirmière alerte le médecin dès qu'un paramètre de surveillance se modifie.

Le test s'arrête lorsqu'un signe objectif de réaction allergique survient, si un signe subjectif intense et persistant ou si plusieurs signes subjectifs apparaissent, ou alors à la fin du test quand le patient a pris toutes les doses initialement prévues. Les auteurs de l'article « PRACTALL consensus report » proposent un score pour évaluer le degré de réponse afin de poser l'indication d'arrêt du test et le résultat positif. (13)

(Annexe 3 : score de sévérité des réactions, et indication d'arrêt des TPO selon PRACTALL consensus report)

La surveillance se prolonge pendant 3 à 4h après la dernière dose, avant de pouvoir autoriser la sortie.

Toutes les informations sur la surveillance, les horaires de prises, les réactions observées, les traitements éventuellement administrés sont consignés sur la fiche de surveillance.

4 Analyses statistiques

Tout d'abord, une analyse descriptive univariée a été réalisée. Les moyennes, écarts-types, médiane, quartiles, minimum et maximum ont été calculés pour l'âge, et l'effectif et la fréquence de chaque modalité pour les variables qualitatives. Des représentations graphiques de ces variables ont été réalisées.

Afin d'estimer le risque de réaction allergique sous placebo ou sous allergène et d'étudier l'impact de l'âge sur ce risque, des modèles logistiques ont été mis en place. L'âge a été transformé par la fonction logarithme, car il est évident que s'il y a un effet de l'âge, il n'est pas linéaire (la différence entre 3 et 4 ans est plus importante qu'entre 16 et 17 ans). La pertinence des modèles a été testée à l'aide du test de Hosmer-Lemeshow. Le risque de réaction (et son intervalle de confiance à 95%) a été estimé en fonction de l'âge et a été représenté.

Le lien entre la gravité de la réaction initiale et la présence d'une réaction sous placebo a été testé à l'aide d'un test du χ^2 . Etant donné le faible nombre de réactions initiales de stade 3 et plus observées (5 patients stade 3, et 0 stade 4), les stades 2 et supérieurs ont été fusionnés. La possible interaction de la gravité de la réaction initiale avec l'âge a été testée à l'aide d'un modèle de régression logistique.

La même approche a été employée pour étudier le lien des antécédents de dermatite atopique avec le risque de réactions sous placebo.

Le seuil de significativité utilisé dans les analyses est de 5%.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R, version 3.4.0 par la cellule biostatistiques du Département de Recherche Médicale du GHICL.

5 Résultats

5.1 Description de la population

Au total 175 patients ont été inclus.

La moyenne d'âge des patients était de 7,5 ans, et la médiane de 7 ans.

Tableau 1 - Analyse descriptive de l'âge.

	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Q25%	Q75%	Min	Max
Age	7.5	4.5	7	4	11	0	17

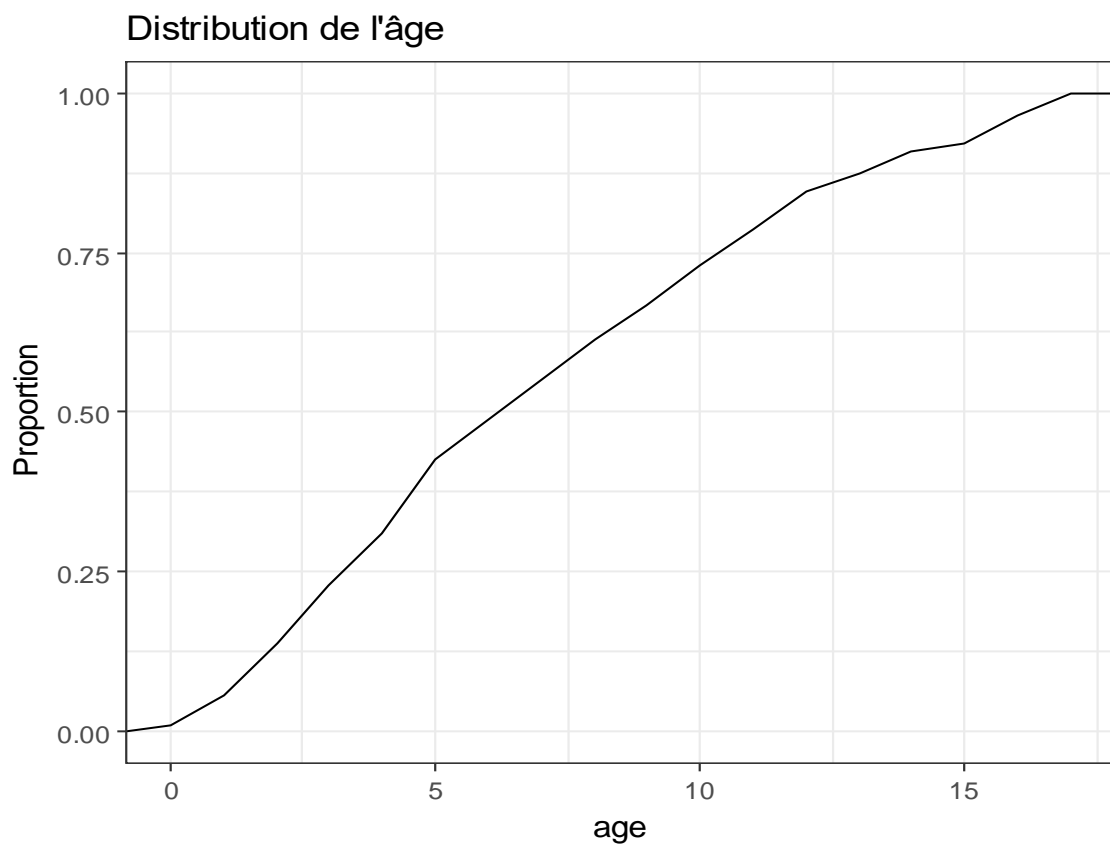


Figure 1 - Répartition de l'âge des patients.

Tableau 2 – Effectif des patients selon leur âge

Age	Effectif
0	2
1	8
2	14
3	16
4	14
5	20
6	11
7	11
8	11
9	9
10	11
11	10
12	10
13	5
14	6
15	2
16	8
17	6

Notre population était constituée de 34,5% de filles.

60,1% des patients avaient un antécédent de dermatite atopique.

Dans notre population, 60 enfants (34.5%) n'avaient pas présenté de réaction initiale avant la réalisation du TPO. La programmation du TPO avait alors été décidé en raison d'un bilan allergologique positif (biologie et prick-tests), réalisé en raison d'une dermatite atopique sévère ou d'une vraie allergie à un autre allergène.

59 patients (33.9%) avaient eu une réaction initiale de grade 1 ; 50 patients (28.7%) une réaction initiale de grade 2 ; et 5 patients (2.9%) une réaction initiale de grade 3.

5.2 Risque de réaction allergique en fonction de l'âge

L'effet de l'âge est non statistiquement significatif sur le risque de présenter une réaction sous placebo ($p=0.10$).

Toutefois on peut observer une tendance où le risque de réaction sous placebo est plus faible chez les plus jeunes, augmentant avec l'âge.

Ce risque est cependant non négligeable, même dans la première année (22%, intervalle de confiance à 95% [9%-46%]).

Il est à signaler que notre population d'enfant de très jeune âge (moins de un an) est moins importante, rendant notre interprétation moins robuste à cet âge.

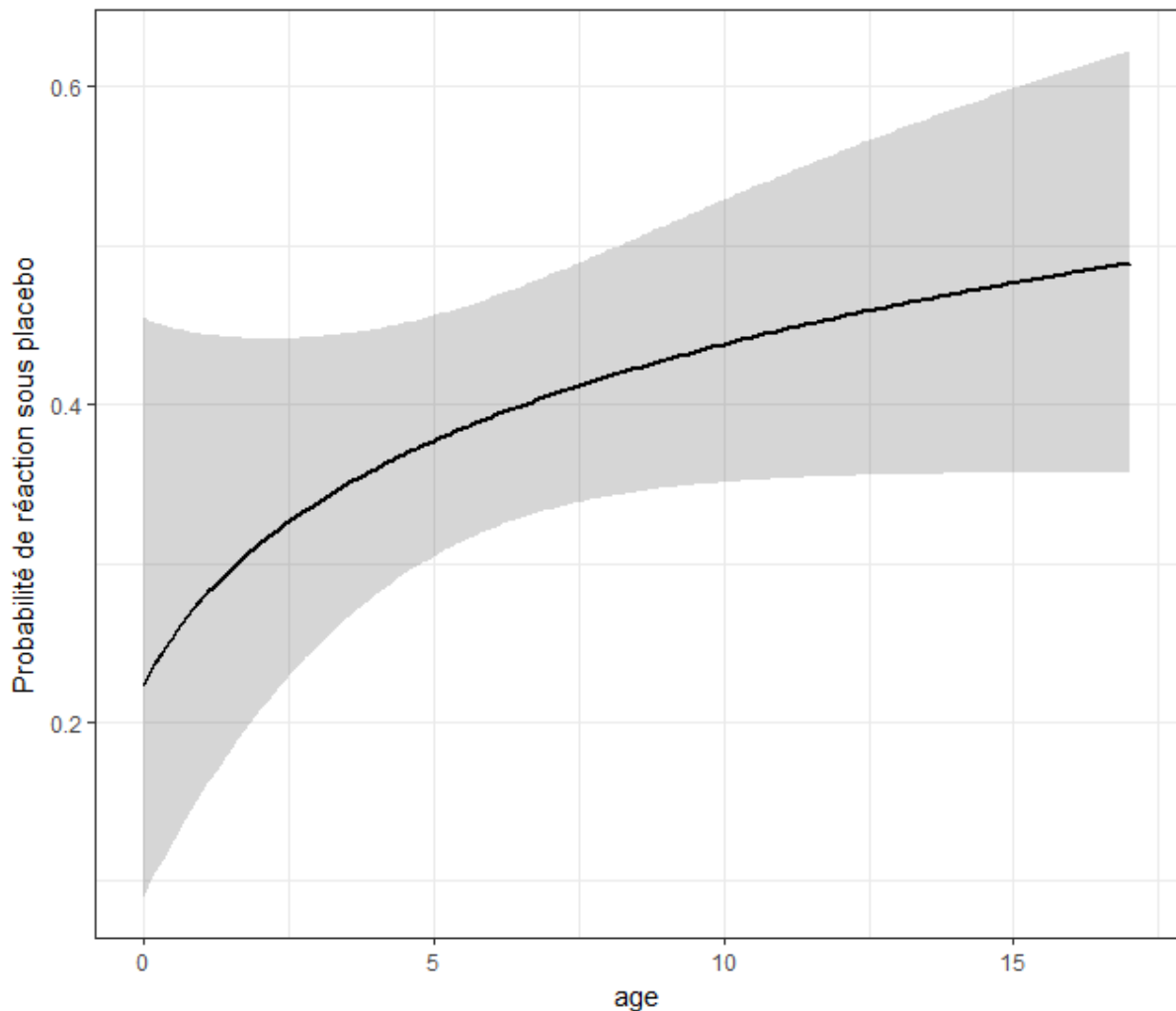


Figure 2 - Risque estimé de déclencher une réaction tout venant sous placebo. La zone grise est l'intervalle de confiance à 95% sur ce risque.

Une deuxième analyse a été effectuée en ne considérant que les réactions **objectives** sous placebo, soit l'érythème, l'angio œdème ou l'urticaire, les vomissements, les diarrhées, la rhinite, la dysphonie, l'œdème laryngée, la toux, la diminution du pic-flow, les sibilants, la conjonctivite, le choc anaphylactique.

Nous avons donc éliminé de cette analyse les réactions subjectives, à savoir les douleurs abdominales, les nausées, le prurit oro-pharyngé, la dyspnée, l'asthénie, et le larmoiement. Sous placebo, 42 patients (24%) ont eu une réaction objective, contre 124 patients (71%) sous allergène. L'effet de l'âge n'est pas significatif sur le risque de réaction objective sous placebo. ($p=0.65$)

Dans la première année, le risque de réaction objective sous placebo est estimé à 20% (intervalle de confiance à 95% [7% ; 44%]).

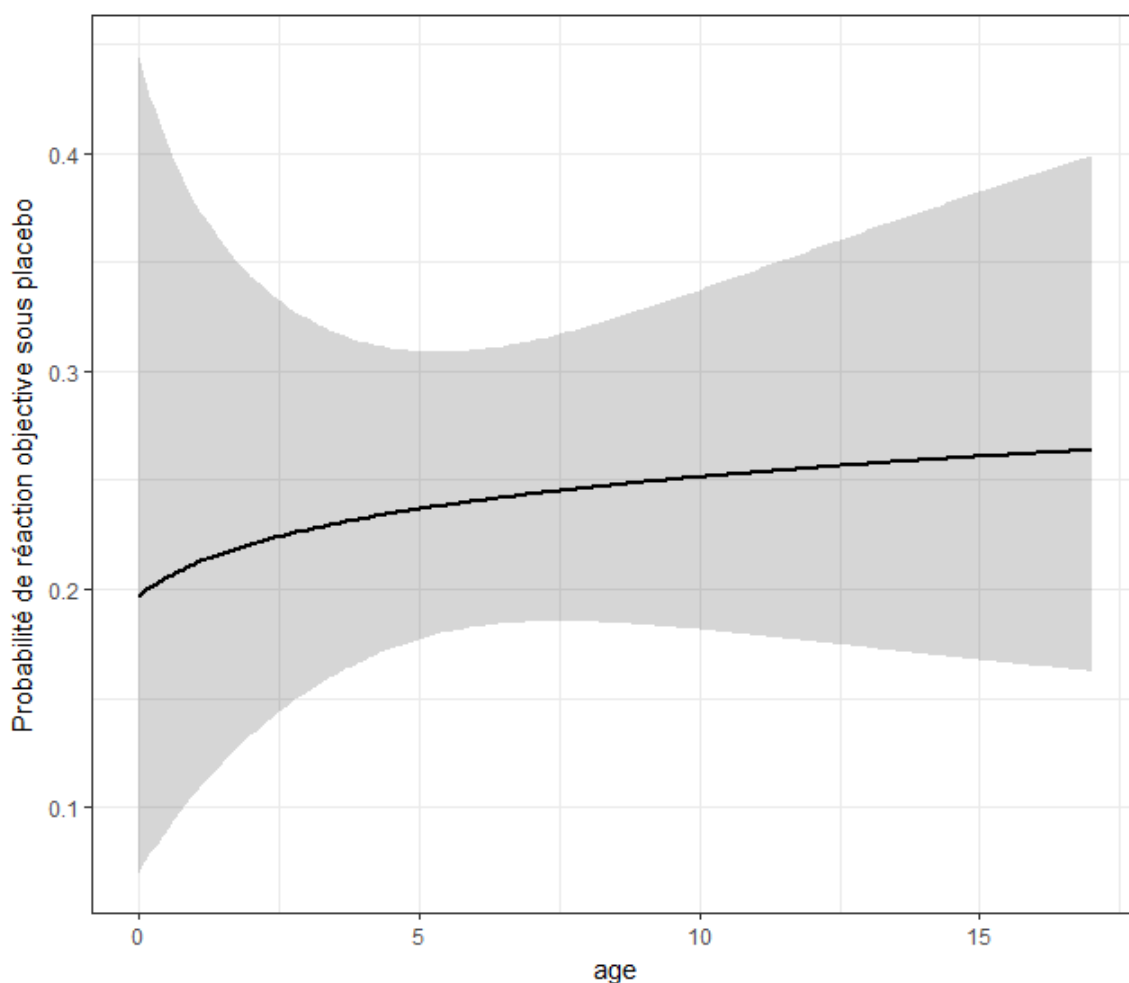


Figure 3 - Risque estimé de déclencher une réaction objective sous placebo.

5.3 Comparaison des réactions sous allergène et sous placebo

De façon générale, sans tenir compte de l'âge :

- **Sous placebo** :
39,7% des patients ont présenté au moins une réaction.
24% des patients ont présenté au moins une réaction objective.
- **Sous allergène** : 91.4% des patients ont présenté au moins une réaction.
71% des patients ont présenté au moins une réaction objective.

Parmi les patients ayant réagi, la proportion de patient ayant eu **au moins une réaction objective** est la suivante :

- **Sous placebo** : 61% des patients (intervalle de confiance à 95% : [48% ; 72%]).
- **Sous allergène** : 78% des patients (intervalle de confiance à 95% : [71% ; 84%]).

Parmi les patients ayant réagi, la proportion de patient ayant eu **au moins une réaction subjective** est la suivante :

- **Sous placebo** : 68% des patients (intervalle de confiance à 95% : [56% ; 79%]).
- **Sous allergène** : 90% des patients (intervalle de confiance à 95% : [84% ; 94%]).

Nous ne pourrions comparer directement les 2 proportions, les ensembles de patients sur lesquels elles sont calculées n'étant pas indépendants.

Parmi les patients ayant fait une réaction sous allergène, le nombre médian de réactions observées est 4 (IQR : [2 ; 6]).

Parmi les patients ayant fait une réaction sous allergène, le nombre médian de réactions objectives observées est 1 (IQR : [1 ; 2]).

Parmi les patients ayant fait une réaction sous allergène, le nombre médian de réactions subjectives observées est 3 (IQR : [1 ; 4]).

Parmi les patients ayant fait une réaction sous placebo, le nombre médian de réactions observées est 2 (IQR : [1 ; 2]).

Parmi les patients ayant fait une réaction sous placebo, le nombre médian de réactions objectives observées est 1 (IQR : [0 ; 1]).

Parmi les patients ayant fait une réaction sous placebo, le nombre médian de réactions subjectives observées est 1 (IQR : [0 ; 1]).

Il existe un chevauchement des réactions entre placebo et allergènes, certains patients manifestant des réactions cliniques sous placebo ET sous allergène.

Lors de leur journée placebo, 7 patients ont eu une réaction pour laquelle un traitement a dû être administré : 2 patients ont reçu un traitement par antihistaminique (1 pour une réaction à type d'érythème et de larmoiement, et 1 autre pour une asthénie et une toux) , 3 enfants ont reçu un antalgique (2 pour des douleurs abdominales, et 1 pour une asthénie), 1 patient a reçu des broncho-dilatateurs inhalés (sans précision sur la fiche du TPO), et 1 enfant a reçu des corticoïdes (pour une toux et une asthénie).

Tableau 3 - Analyse descriptive des réactions lors du TPO placebo et allergène.

		Placebo		Allergène	
Modalité		n	(%)	n	(%)
Réaction globale		69	(39.7%)	159	(91.4%)
Signes objectifs	Erythème	22	(12.6%)	83	(47.7%)
	Angio-œdème ou urticaire	9	(5.2%)	45	(25.9%)
	Rhinite	16	(9.2%)	41	(23.6%)
	Conjonctivite	0	(0%)	15	(8.6%)
	Baisse du Peak Flow	0	(0%)	1	(0.6%)
	Sibilants	0	(0%)	2	(1.1%)
	Toux	8	(4.6%)	25	(14.4%)
	Vomissements	0	(0%)	24	(13.8%)
	Diarrhées	0	(0%)	4	(2.3%)
Signes subjectifs	Prurit oro-pharyngé	23	(13.2%)	73	(42%)
	Dyspnée	0	(0%)	1	(0.6%)
	Larmolement	3	(1.7%)	26	(14.9%)
	Douleur abdominale	13	(7.5%)	93	(53.4%)
	Nausées	4	(2.3%)	18	(10.3%)
	Asthénie	11	(6.3%)	19	(10.9%)
Administration d'un traitement	Anti-histaminique	2	(1.1%)	97	(55.7%)
	Antalgiques	3	(1.7%)	40	(23%)
	Bronchodilatateur inhalé	1	(0.6%)	18	(10.3%)
	Corticoïdes	1	(0.6%)	14	(8%)

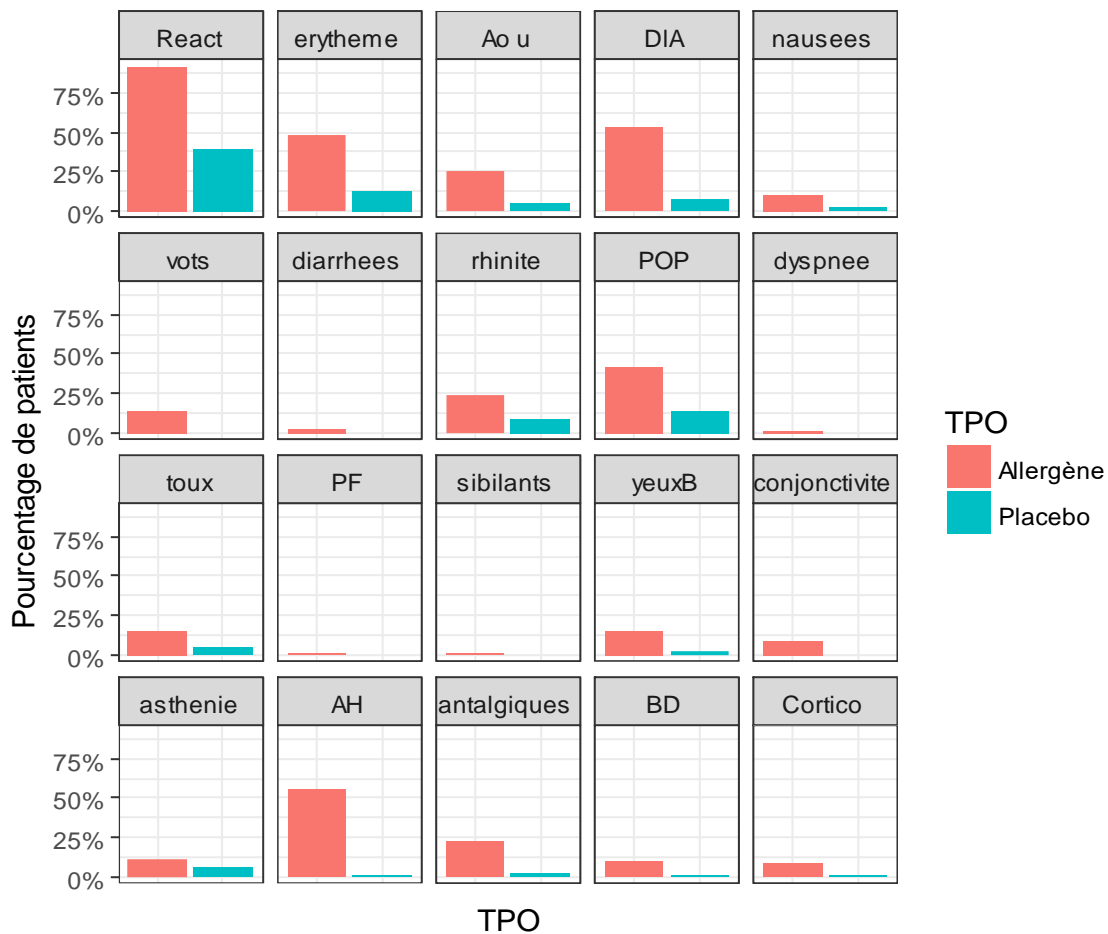


Figure 4 - Comparaison des réactions sous placebo et sous allergène.

Il ressort de façon logique une fréquence plus importante de réactions sous allergènes (91.4%) que sous placebo (39.7%).

Sous Placebo :

- Les signes **objectifs** retrouvés sont les suivants :

L'érythème (12,6%), la rhinite (9,2%), l'angio-œdème ou l'urticaire (5,2%), la toux (4,6%).

- Les signes **subjectifs** retrouvés sont les suivants :

Le prurit oro-pharyngé (13,2%), les douleurs abdominales (7,5%), l'asthénie (6,3%), les nausées (2,3%), le larmoiement (1,7%).

Sous Allergène :

- Les réactions **objectives** retrouvées sont :

L'érythème (47,7%), l'angio-œdème ou l'urticaire (25,9%), la rhinite (23,6%), la toux (14,4%), les vomissements (13,8%), la conjonctivite (8,6%), les diarrhées (2,3%), les sibilants (1,1%), la baisse du peak-flow (0,6%).

- Les réactions **subjectives** retrouvées sont les suivantes :

Les douleurs abdominales (53,4%), le prurit oro-pharyngé (42%), le larmoiement (14,9%), l'asthénie (10,9%), les nausées (10,3%), la dyspnée (0,6%).

On remarque que la première réaction objective observée en fréquence, **aussi bien sous allergène que sous placebo est l'érythème.**

Concernant les réactions subjectives, le prurit oro-pharyngé est le signe subjectif le plus fréquent sous placebo. Sous allergène, c'est le deuxième signe subjectif le plus fréquent, après les douleurs abdominales.

Tableau 4 – comparaison du nombre de réactions objectives et subjectives sous placebo et sous allergène

	Placebo	Allergène
Nombre total de réactions objectives	55	240
Nombre total de réactions subjectives	54	230
Nombre de réactions totales	109	470

En additionnant le nombre absolu de réactions objectives d'une part et subjectives d'autre part, on remarque que leur distribution est quasiment similaire sous placebo et sous allergène.

La présence de l'Allergène, si elle augmente le nombre total de réaction au TPO par rapport à la présence du Placebo, ne semble toutefois pas influencer la répartition en pourcentage des réactions objectives par rapport aux réactions subjectives qui reste d'environ 50/50 dans les deux groupes.

Certaines réactions ne se sont pas produites ni sous allergènes ni sous placebo et ont donc été supprimées des figures 4 et 5 et du tableau 3 : dysphonie, œdème laryngé, choc anaphylactique.

De même aucun patient n'a eu besoin d'un traitement par adrénaline aussi bien lors de l'administration d'allergène que de placebo.

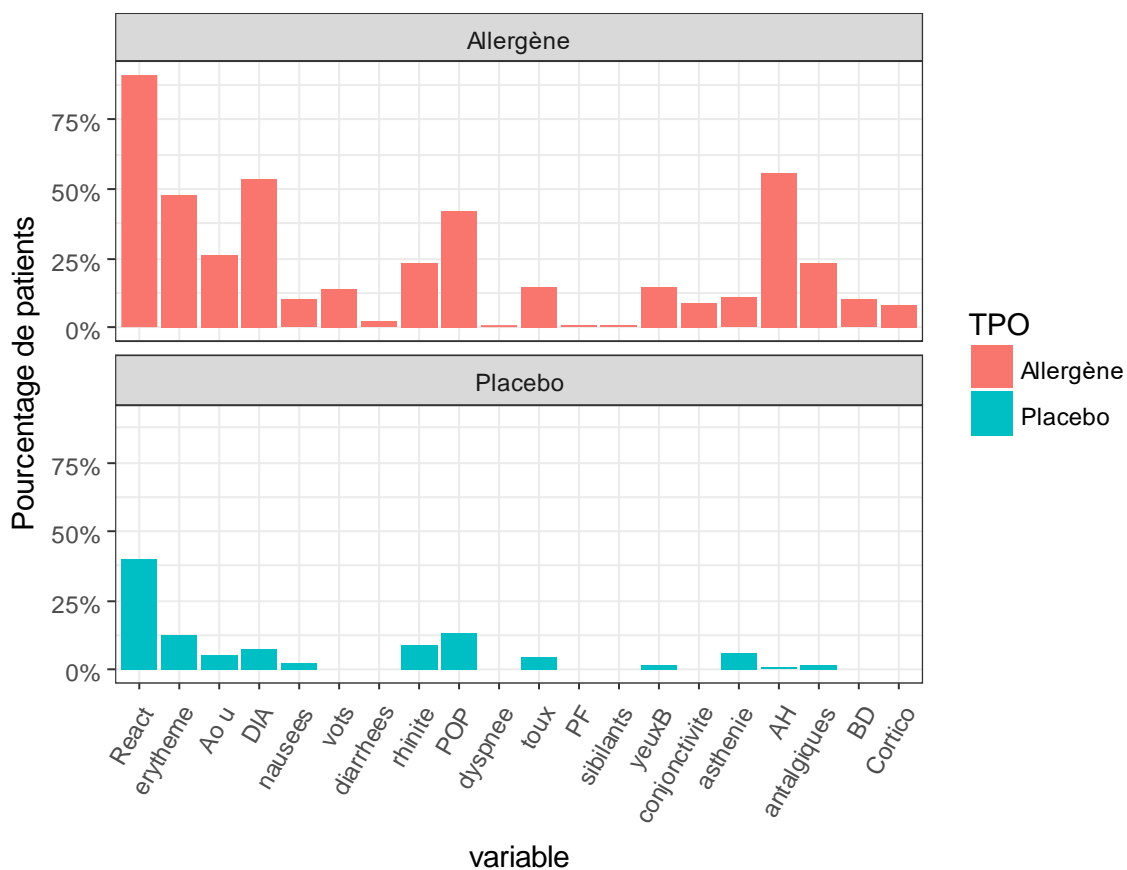


Figure 5 - Comparaison des réactions sous placebo et sous allergène.

Aucune réaction grave (correspondant au stade 3 de la classification de Ring et Messmer : choc, sibilants, diminution du peak flow, vomissements, diarrhées) n’a été observée sous placebo, alors que 27 patients (16%) en ont eu une sous allergène.

Il n’y a aucune réaction de grade 4.

5.4 Incidence des réactions sous placebo selon la sévérité de la réaction initiale

Lorsqu'un enfant a auparavant présenté une réaction allergique sévère, l'ayant amené à la réalisation d'un bilan allergologique et d'un TPO, nous pouvons envisager qu'il soit plus stressé qu'un enfant n'ayant jamais présenté de réaction allergique, ou une réaction moins intense, et donc nous attendre à ce qu'il présente plus de réactions sous placebo. Afin d'évaluer cela, nous avons donc calculé l'incidence des réactions sous placebo selon la sévérité de la réaction initiale.

Chez les patients n'ayant pas réagi sous placebo lors du TPO DA, 32 patients (30.5%) avaient auparavant présentés une réaction de grade 2 et plus les amenant à la réalisation d'un bilan allergologique et d'un TPO ; 31 (29.5%) patients avaient présenté une réaction de grade 1, et 42 patients (40%) n'avaient jamais réagi à l'allergène testé lors du TPO DA.

Chez les patients ayant réagi sous placebo, 23 (33.3%) avaient auparavant présenté une réaction de grade 2 et plus ; 28 patients (40.6%) avaient présenté une réaction de grade 1, et 18 patients (26.1%) n'avaient jamais réagi à l'allergène testé lors du TPO DA.

Il n'y a pas de différence significative sur la présence d'une réaction sous placebo selon la gravité de la réaction initiale. (p=0.14)

Le tableau ci-dessous reprend la répartition de la gravité des réactions initiales en fonction de la réaction ou non lors du TPO contre placebo.

Tableau 5 – réaction sous placebo en fonction de la sévérité de la réaction initiale

	Total	Pas de réaction au placebo	Réaction au placebo
	N (%)	N (%)	N (%)
Pas de réaction initiale	60 (34.5%)	42 (40%)	18 (26.1%)
Grade 1	59 (33.9%)	31 (29.5%)	28 (40.6%)
Grade 2+	55 (31.6%)	32 (30.5%)	23 (33.3%)

5.5 Incidence des réactions sous placebo selon la présence d'un antécédent de dermatite atopique

Lorsqu'un enfant présente une dermatite atopique sévère, le bilan allergologique, met fréquemment en évidence une polysensibilisation à différents allergènes alimentaires. Si l'enfant n'a jamais consommé ces aliments, une éviction de chacun d'eux est cependant mise en place. Celle-ci peut conduire à de véritables phobies alimentaires. Nous nous sommes posés la question de l'influence de ce régime d'évictions souvent multiples sur le stress des enfants et donc l'incidence des réactions sous placebo.

A contrario, on peut également imaginer que ces enfants, n'ayant jamais présenté de réaction allergique à ces allergènes pour lesquels ils sont en évictions peuvent être moins stressés qu'un enfant ayant présenté une réaction allergique sévère.

Afin de déterminer l'impact de cet antécédent, nous avons calculé l'incidence des réactions sous placebo en fonction de la présence d'un antécédent de dermatite atopique.

Chez les patients n'ayant pas réagi sous placebo, 43 (41.3%) présentaient un antécédent de dermatite atopique.

Chez les patients ayant réagi sous placebo, 26 (37.7%) avaient un antécédent de dermatite atopique.

Il n'y a pas de différence significative sur la présence d'une réaction sous placebo si le patient a un antécédent de dermatite atopique. ($p=0.75$) (tableau 6)

De même, il n'y a pas de lien significatif entre l'antécédent de dermatite atopique et le risque de réaction objective, ou subjective, ou grave. (Tableau 7)

De façon concordante avec notre expérience clinique, parmi les patients ayant un antécédent de dermatite atopique, 43% n'ont pas eu de réaction initiale précédant la réalisation du TPO.

Alors que chez les patients n'ayant pas d'antécédent de dermatite atopique, seulement 22% n'avaient pas eu de réaction initiale avant la réalisation du TPO. (Tableau 8)

Ceci est en relation avec la polysensibilisation cutanée pour les allergènes alimentaires rencontrée en dermatite atopique.

Tableau 6 – Réaction au placebo en fonction de la présence d'un antécédent de dermatite atopique (p=0,75)

	Total	Pas de réaction au placebo	Réaction au placebo
	N (%)	N (%)	N (%)
Antécédent de DA	69 (39.9%)	43 (41.3%)	26 (37.7%)
Pas d'antécédent de DA	104 (60.1%)	61 (58.7%)	43 (62.3%)
Données manquantes	1 /	1 /	0 /

Tableau 7 – Réactions objectives, subjectives et graves en fonction de la présence d'un antécédent de dermatite atopique

	Total	Pas d'ATCD de DA	ATCD de DA	p-valeur
Réaction objective sous placebo	42 (24.1%)	15 (21.7%)	27 (26%)	0,65
Réaction objective sous allergène	124 (71.3%)	50 (72.5%)	73 (70.2%)	0,88
Réaction grave sous placebo	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)	/
Réaction grave sous allergène	27 (15.5%)	7 (10.1%)	20 (19.2%)	0,16
Réaction subjective sous placebo	69 (39.7%)	26 (37.7%)	43 (41.3%)	0,75
Réaction subjective sous allergène	159 (91.4%)	66 (95.7%)	92 (88.5%)	0,17

Tableau 8 – Répartition des grades de réaction initiale en fonction de la présence ou non d'un antécédent de dermatite atopique

	Total	Pas d'ATCD de DA	ATCD de DA	p-valeur
Réaction initiale				0,0067
Pas de réaction	60 (34.5%)	15 (21.7%)	45 (43.3%)	
Grade 1	59 (33.9%)	25 (36.2%)	34 (32.7%)	
Grade 2+	55 (31.6%)	29 (42%)	25 (24%)	

6 Discussion

6.1 Commentaire de la méthode

Il est à regretter que 21 patients n'aient pas pu être inclus car ils n'ont pas reçu le courrier recommandé pour des raisons de changement d'adresse (les données les plus anciennes datant de 2012). Cela a donc affaibli la puissance de notre étude.

6.2 Commentaire des résultats

Tout en mettant en évidence une tendance à la diminution des réactions sous placebo en bas âge, notre étude fait apparaître l'absence d'un âge précis en dessous duquel le double aveugle ne serait pas nécessaire.

On constate une tendance à un risque plus faible de réaction sous placebo chez l'enfant plus jeune, cependant **22% des enfants de moins de 1 an ont réagi sous placebo**. Ce résultat est à prendre avec une certaine relativité en raison d'un pool de patient plus restreint en dessous de 1 an.

L'enfant plus jeune, quoique peu subjectif dans ses réactions car peu conscient du danger éventuel présenté par une réintroduction, est sans doute influencé par le stress parental. La réintroduction en double aveugle est donc indiquée même dans le plus jeune âge afin d'obtenir le maximum d'objectivité dans ce test.

Globalement, sans tenir compte de l'âge, les réactions sous placebo sont assez nombreuses (39,7%), mais sont évidemment moins nombreuses que les réactions sous allergènes (91,4%) ce qui reste concordant.

- **Parmi les patients ayant réagi sous placebo :**

Le pourcentage des patients ayant eu au moins une réaction objective est relativement important (61%, intervalle de confiance à 95% [48%,72%]). Alors que nous imaginions que l'administration de placebo pouvait entraîner plutôt des symptômes subjectifs liés au stress de l'hospitalisation et de la peur de l'allergène, cette étude a permis de mettre en évidence une part relativement importante de réactions objectives liées, exclusivement à l'administration de placebo, dans un contexte thérapeutique particulier. Parmi ces réactions objectives, **l'érythème se situe à la première place des réactions objectives aussi bien sous allergène que sous placebo**. Cette constatation relativise la spécificité de ce signe en tant que marqueur d'une réaction allergique. **Il semble nécessaire que ce signe soit accompagné d'autres signes pour lui donner un sens, comme dans les tableaux cliniques observés dans les réactions sous allergènes.**

- **Parmi les patients ayant réagi sous allergènes :**

Le pourcentage de patient qui ont eu au moins une réaction objective est beaucoup plus important (78% intervalle de confiance à 95% [71%,84%]).

On peut donc en conclure que le double aveugle a toute son utilité pour faire la part des choses entre les réactions objectives et subjectives, grâce à la comparaison des 2 TPO (placebo et allergène) chez le même enfant.

Notre étude a permis de montrer que même si les enfants n'ont pas présenté de réaction initiale, un certain nombre réagit quand même sous placebo ce qui montre un intérêt à maintenir le double aveugle dans cette population.

De même, un certain nombre d'enfants atteints de dermatite atopique, et présentant des tests cutanés peu coopératifs (car souvent faussement positifs entraînant des poly-évictions au long cours) a réagi sous placebo. Les TPO en double aveugle sont réalisés chez ces enfants (alors qu'ils n'avaient jamais présenté de réaction initiale) dans un but libérateur. Comme ces patients réagissent sous placebo, on peut supposer que le régime d'éviction semble apporter un stress en créant des phobies alimentaires et induire une inquiétude lors de la réintroduction.

Le double aveugle est donc nécessaire dans cette population, en aidant à faire la part des choses entre les réactions liées au stress et les réactions liées à la prise d'allergène.

En résumé, nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien significatif entre le risque de développer une réaction sous placebo et :

- L'âge du patient,
- Le grade de sévérité de la réaction clinique initiale ayant amené le patient à consulter
- L'antécédent de dermatite atopique du patient

De plus, les résultats montrent que parmi les patients qui réagissent, la proportion de réactions objectives n'est pas plus importante sous allergène que sous placebo.

Cependant les réactions sous allergènes sont plus fréquentes.

Il n'est pas possible de mettre en évidence une sous-population de patients ayant un faible risque de réagir sous placebo et donc qui ne nécessiterait pas de bénéficier d'un test en double aveugle, ce qui renforce la nécessité de le conserver pour tout patient.

En dehors de l'âge, de l'antécédent de dermatite atopique, de la gravité de la réaction initiale, **le stress de l'hospitalisation semble rester le principal pourvoyeur de réaction sous placebo.**

Cependant nous pouvons constater sous allergène un plus grand nombre de réactions totales, réparties presque équitablement entre réactions objectives et subjectives, et **associées une plus grande richesse clinique.**

La différence entre les réactions sous placebo et sous allergène se situe dans la richesse du tableau clinique constitué autant de signes objectifs que de signes subjectifs dans les réactions sous allergènes.

Il est donc important de **bien colliger les signes subjectifs autant que les signes objectifs lors de la réalisation des TPO DA.**

Toutefois cette différence entre les deux tableaux reste trop subtile pour permettre de se passer du placebo.

6.3 Limites et intérêts de l'étude

Une des limites de notre étude est que la proportion d'enfants très jeunes est assez faible dans notre population, reflétant le recrutement de notre service, ce qui a pu entraîner un manque de puissance.

L'intérêt de notre étude est d'évaluer une pratique existante dans le service depuis quelques années, correspondant au gold standard, c'est-à-dire la réalisation des TPO systématiquement en double aveugle, chez tous les enfants pour qui l'indication d'un 1^{er} TPO est posée. Cela a permis de constater que cette méthode est bien justifiée en pratique clinique.

Concernant les éléments descriptifs de notre population, nous avons choisi de recueillir les facteurs qui nous paraissaient susceptibles d'influer sur le risque de réactions sous placebo, à savoir l'âge, l'antécédent de dermatite atopique et le grade de la sévérité initiale. Toutefois, on peut s'interroger sur l'impact d'autres facteurs sur le type de réactions lors des TPO (par exemple l'antécédent d'asthme ou de rhinite allergique).

L'indication des tests cutanés en allergologie dans la dermatite atopique, en dehors de leur réalisation par une équipe rouée à leur interprétation, est à rediscuter en raison des conséquences qu'elle entraîne (éviction non justifiée).

Des études complémentaires pourraient être réalisées.

7 Bibliographie

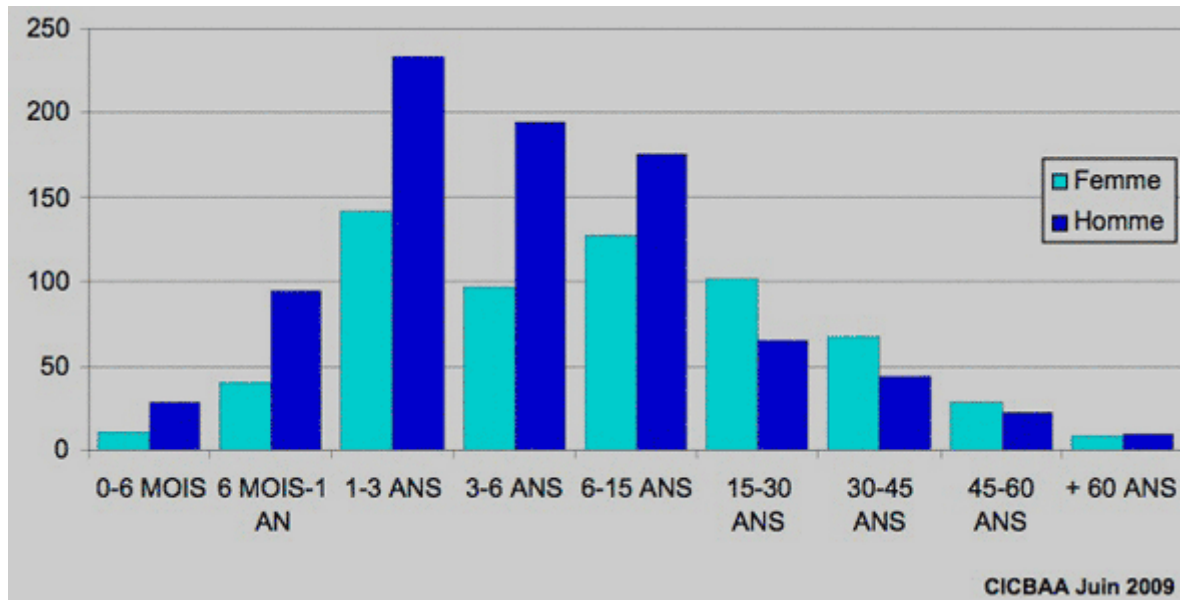
1. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011 Jul;128(1):e9-17.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):291–307; quiz 308.
3. Bonnet B, Vinot PA, Bellier B. Cibles et immunothérapies innovantes dans le traitement de l'allergie alimentaire. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues18770320unassignS1877032017300064](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/revues/18770320unassignS1877032017300064) [Internet]. 2017 Nov 2 [cited 2017 Mar 23]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1103820/resultatrecherche/1>
4. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Dec;112(6):1203–7.
5. Deschildre A, Bonnel C, Thumerelle C, Santos C. Quelles sont les indications d'un test de provocation oral ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2007 Apr;47(3):190–2.
6. Rangaraj S, Ramanathan V, Tuthill DP, Spear E, Hourihane JO, Alfaham M. General paediatricians and the case of resolving peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004 Oct 1;15(5):449–53.
7. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov 1;116(5):1087–93.
8. A Nemni, A Grimfeld, J Just. *l'allergie alimentaire chez l'enfant.pdf*. 2006.
9. Dutau G. Allergies alimentaires : symptômes, éléments du diagnostic et prise en charge. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesgn10-53868](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/revues/10-53868) [Internet]. 2013 Aug 21 [cited 2017 Mar 21]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/829246/resultatrecherche/3>
10. S Nancey, G Boschetti, B Flourié. *allergie et intolerance alimentaire.pdf*. 2013.
11. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug 1;69(8):1008–25.
12. Deschildre A, Rancé F, Santos C, Castelain C. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Conséquences. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2006 Nov;46(7):675–9.

13. Sampson HA, Wijk RG van, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Dec 1;130(6):1260–74.
14. Dosage_IgE_rap.pdf [Internet]. [cited 2017 Jun 20]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_rap.pdf
15. Shtessel M, Tversky J. Reliability of allergy skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Jan 1;120(1):80–3.
16. J.-L. Bourrain. 2-9-2_Tests_cutanes_immediats-Realisation_interpretation.pdf [Internet]. 2009 [cited 2018 Jan 11]. Available from: http://hotep.lyon.inserm.fr/ALLERGOLOGIE_GENERALE/2-9-2_Tests_cutanes_immediats-Realisation_interpretation.PDF
17. Caglayan Sozmen S, Povesi Dascola C, Gioia E, Mastroilli C, Rizzuti L, Caffarelli C. Diagnostic accuracy of patch test in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Aug 1;26(5):416–22.
18. Halbert AR, Weston WL, Morelli JG. Atopic dermatitis: Is it an allergic disease? *J Am Acad Dermatol*. 1995 Dec 1;33(6):1008–18.
19. E Bidat. bilan allergologique d'allergie alimentaire.pdf. 2009.
20. Dutau G. Allergies alimentaires chez l'enfant. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitestmtm-62195](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/990820/resultatrecherche/17) [Internet]. 2015 Jul 24 [cited 2017 May 22]; Available from: <http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/990820/resultatrecherche/17>
21. Loveless MH. Milk allergy: A survey of its incidence; Experiments with a masked ingestion test. *J Allergy*. 1950 Nov 1;21(6):489–99.
22. Loveless MH. Allergy for corn and its derivatives: Experiments with a masked ingestion test for its diagnosis. *J Allergy*. 1950 Nov 1;21(6):500–9.
23. Loveless MH. Cottonseed protein vs. cottonseed oil sensitivity; an objective approach to the diagnosis of food-allergy as applied to cottonseed atopy. *Ann Allergy*. 1950 Feb;8(1):15–22.
24. Charles D. May. objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to food in asthmatic children. *JACI*; 1976.
25. F. Rancé1*, , A. Deschildre2*, , F. Villard-Truc3, , S.A. Gomez3, , E. Paty4, , C. Santos2, et al. oral food challenge in children : an expert review Position paper of the Section of Pediatrics of the French Society of Allergology and Clinical Immunology (SFAIC) and of the Pediatric Society of Pulmunology and Allergology (SP2A) [Internet]. 2009 [cited 2018 Jan 9]. Available from: <http://www.eurallergyimm.com/cont/journals-articles/144/volume-section-pediatrics-french-society-allergology-382allasp1.pdf>

26. Seynave M, Vilain AC, Norberciak L, Delebarre CS. Efficacité de l'immunothérapie orale à l'arachide : 141 patients suivis de 1 à plus de 3 ans. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues18770320v56i3S1877032016000993](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/revues/18770320v56i3S1877032016000993) [Internet]. 2016 Jun 4 [cited 2017 Jun 28]; Available from: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1044428/resultatrecherche/3](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/1044428/resultatrecherche/3)
27. Bardot V, Petron-Bardou C, Airagnes G, Covec GL, Diquet B. Placebo et effet placebo. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitestmtm-49709](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/revues/18770320v56i3S1877032016000993) [Internet]. 2014 Jun 16 [cited 2018 Jan 7]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/902172/resultatrecherche/3>
28. Beecher HK. THE POWERFUL PLACEBO. *J Am Med Assoc.* 1955 Dec 24;159(17):1602–6.
29. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet.* 2010 Feb 20;375(9715):686–95.
30. Chavarria V, Vian J, Pereira C, Data-Franco J, Fernandes BS, Berk M, et al. The Placebo and Nocebo Phenomena: Their Clinical Management and Impact on Treatment Outcomes. *Clin Ther.* 2017 Mar 1;39(3):477–86.
31. Grevert P, Albert LH, Goldstein A. Partial antagonism of placebo analgesia by naloxone. *Pain.* 1983 Jun 1;16(2):129–43.

8 Annexes

Annexe 1 : incidence de l'allergie alimentaire selon le sexe et l'âge : 1487 cas – CICBAA juin 2009



Annexe 2 : classification de Ring et Messmer

Classification de Ring et Messmer

Grades	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux érythème, urticaire, avec ou sans angioedème
II	Atteinte multiviscérale modérée signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux, dyspnée ± signes digestifs
III	Atteinte mono- ou multiviscérale grave collapsus cardio-vasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs Les signes cutanéomuqueux peuvent être absents ou n'apparaître qu'au moment de la restauration hémodynamique.
IV	Arrêt cardiaque

Annexe 3 : score de sévérité des réactions, et indication d'arrêt des TPO selon PRACTALL consensus report(13)

I. SKIN

A. Erythematous Rash- % area involved_____

B. Pruritus

0 = Absent

1 = Mild, occasional scratching

2 = Moderate -scratching continuously for > 2 minutes at a time

3 = Severe hard continuous scratching excoriations

C. Urticaria/Angioedema

0 = Absent

1 = Mild < 3 hives, or mild lip edema

2 = Moderate - < 10 hives but >3, or significant lip or face edema

3 = Severe generalized involvement

D. Rash

0 = Absent

1 = Mild few areas of faint erythema

2 = Moderate areas of erythema

3 = Severe generalized marked erythema (>50%)

II. UPPER RESPIRATORY

A. Sneezing/Itching

0 = Absent

1 = Mild rare bursts, occasional sniffing

2 = Moderate bursts < 10, intermittent rubbing of nose, and/or eyes or frequent sniffing

3 = Severe continuous rubbing of nose and/or eyes, periorcular swelling and/or long bursts of sneezing, persistent rhinorrhea

III. LOWER RESPIRATORY

A. Wheezing

0= Absent

1 = Mild expiratory wheezing to auscultation

2 = Moderate inspiratory and expiratory wheezing

3 = Severe use of accessory muscles, audible wheezing

B. Laryngeal

0= Absent

1 = Mild >3 discrete episodes of throat clearing or cough, or persistent throat tightness/pain

2 = Moderate hoarseness, frequent dry cough

3 = Severe stridor

IV. GASTROINTESTINAL

A. Subjective Complaints

0 = Absent

1 = Mild complaints of nausea or abdominal pain, itchy mouth/throat

2 = Moderate frequent c/o nausea or pain with normal activity

3 = Severe - notably distressed due to GI symptoms with decreased activity

B. Objective Complaints

0 = Absent

1 = Mild 1 episode of emesis or diarrhea

2 = Moderate 2-3 episodes of emesis or diarrhea or 1 of each

3 = Severe >3 episodes of emesis or diarrhea or 2 of each

V. CARDIOVASCULAR/NEUROLOGIC

0 = normal heart rate or BP for age/baseline

1 = mild-subjective response (weak, dizzy), or tachycardia

2 = moderate-drop in blood pressure and/or >20% from baseline, or significant change in mental status.
3 = severe-cardiovascular collapse, signs of impaired circulation (unconscious)

TABLE LEGEND:

GREEN:

- Not usually an indication to alter dosing.
- Not generally sufficient to consider a challenge positive.

ORANGE(scores increasing to orange):

- Caution, dosing could proceed, be delayed, have a dose repeated rather than escalated.
- If clinically indicated, dosing is stopped.
- Symptoms that recur on 3 doses, or persist (e.g., 40 minutes) are more likely indicative of a reaction than when such symptoms are transient and not reproducible.
- 3 or more scoring areas in orange more likely represent a true response.

RED:

- Objective symptoms likely to indicate a true reaction
- Usually an indication to stop dosing.

Annexe 4 : Protocole pour la préparation du TPO DA dans le service d'allergologie de Saint Vincent de Paul à Lille

groupe Hospitalier
de l'Institut Catholique de Lille

Centre d'Allergologie et d'Éducation Thérapeutique de Saint Vincent De Paul (Lille)

Préparation du TPO en Double Aveugle contre placebo

Arachide, fruits à coque

Les étapes 1 à 6 peuvent être réalisées par toutes les personnes du service.

Les étapes suivantes doivent être réalisées par une personne n'assurant pas le suivi du patient.

Matériel : 1 série de pots et leurs plateaux, 1 sachet de petites cuillères en plastique, 3 compotes de pomme, les Krisprolls (ou les Biscuits Sablés Allergo ou les Crac'Form allergo), du sirop de grenadine, 1 seringue de 20 ml, 1 bol, le pilon blanc et le bol en verre, les feuilles de TPODA, 1 enveloppe.

1^{er} JOUR

1. Dans un bol, mélanger de la compote de pomme avec du sirop de grenadine ou du sirop de menthe (pour 1 TPO : environ 3 pots de compote + 20 ml de sirop).
☞ *Le sirop sert à masquer partiellement le goût et la couleur de l'allergène.*
2. Vérifier que le patient consomme régulièrement du blé.
3. Mixer **très finement** des Krisprolls ; **ATTENTION** : pour les patients allergiques au blé, utiliser des Biscuits Sablés Allergo ou des Crac'Form allergo.
☞ *Les miettes servent à masquer l'allergène ou à donner l'illusion qu'il y en a.*
4. Préparer des pots marqués de A à L.
5. Mettre 1 petite cuillère de compote dans chaque pot.
6. Dans les pots A, B et C, mettre quelques miettes (« 1 petite pincée ») de Krisprolls ou équivalent et mélanger. Jeter la cuillère qui a servi au mélange.
7. Prendre les plaquettes d'allergènes dans le haut du réfrigérateur.

8. Effectuer la RANDOMISATION*

D	H	L
C	G	K
B	F	J
A	E	I

- Si 1^{er} jour = placebo :
 - Passer à l'étape 9.
- Si 1^{er} jour = allergène :
 - À l'aide du tableau de correspondance (dernière page du TPO), mettre dans les pots les doses d'allergène correspondant aux lettres en utilisant **une nouvelle cuillère pour chaque dose** et en veillant à la laisser dans le pot → **MAIS ATTENTION** : pour les doses A, B et C, les doses sont tellement petites qu'il faut veiller à les laisser dans la cuillère.
 - Pour les autres doses, bien mélanger pour rendre le mélange homogène.

9. À partir du pot D : avec une nouvelle cuillère et sans toucher le mélange dans les pots, rajouter de la compote en dose croissante.

☞ Ex : pot D = ½ petite cuillère supplémentaire → → → jusqu'au pot L = 5 petites

cuillères.

10. À partir du pot D : incorporer les Krisprolls mixés (ou équivalent) en quantité croissante et bien mélanger.

☞ Ex : pot D = 1 pincée → → → jusqu'au pot L = 2 petites cuillères.

11. Pour les pots avec l'allergène, notamment les pots J, K et L : vérifier l'apparence des mélanges et rectifier la consistance et la couleur afin de ne pas voir la différence avec un placebo.

☞ *Ajouter de la compote si le mélange est trop épais, ajouter du sirop si le mélange est trop clair.*

12. **INDISPENSABLE** : remplir la feuille de randomisation (page 1 du TPO) et la ranger dans le dossier patient sous enveloppe fermée.

13. Remplir la case « Randomisation par » et « Solution préparée par » de la feuille 1^{er} jour du TPO.

14. Remettre les plaquettes d'allergènes, y compris les doses vides, dans le bac en bas du réfrigérateur de façon à ne pas voir de l'extérieur si les doses ont été utilisées ou non.

15. C'est prêt !

*RANDOMISATION :

Le tirage au sort doit être effectué par une personne qui ne participe pas au suivi du patient et peut se faire de façon manuelle :

1^{er} jour = placebo / 2^{ème} jour = allergène OU 1^{er} jour = allergène / 2^{ème} jour = placebo

Centre d'Allergologie et d'Éducation Thérapeutique

Préparation du TPO en Double Aveugle contre placebo

Arachide, fruits à coque

Les étapes 1 à 6 peuvent être réalisées par toutes les personnes du service.

Les étapes suivantes doivent être réalisées par une personne n'assurant pas le suivi du patient.

Matériel : 1 série de pots et leurs plateaux, 1 sachet de petites cuillères en plastique, 3 compotes de pomme, les Krisprolls (ou les Biscuits Sablés Allergo ou les Crac'Form allergo), du sirop de grenadine, 1 seringue de 20 ml, 1 bol, le pilon blanc et le bol en verre, les feuilles de TPODA.

2^{ème} JOUR

1. Dans un bol, mélanger de la compote de pomme avec du sirop de grenadine ou du sirop de menthe (pour 1 TPO : environ 3 pots de compote + 20 ml de sirop).
☞ *Le sirop sert à masquer partiellement le goût et la couleur de l'allergène.*
2. Vérifier que le patient consomme régulièrement du blé.
3. Mixer **très finement** des Krisprolls ; **ATTENTION** : pour les patients allergiques au blé, utiliser des Biscuits Sablés Allergo ou des Crac'Form allergo.
☞ *Les miettes servent à masquer l'allergène ou à donner l'illusion qu'il y en a.*
4. Préparer des pots marqués de A à L.
5. Mettre 1 petite cuillère de compote dans chaque pot.
6. Dans les pots A, B et C, mettre quelques miettes (« 1 petite pincée ») de Krisprolls ou équivalent et mélanger. Jeter la cuillère qui a servi au mélange.
7. Prendre les plaquettes d'allergènes dans le bas du réfrigérateur.
8. Ouvrir l'enveloppe du tirage au sort qui se trouve dans le dossier patient.
 - Si 2^{ème} jour = placebo :
 - Passer à l'étape 9.
 - Si 2^{ème} jour = allergène :
 - À l'aide du tableau de correspondance (dernière page du TPO), mettre dans les pots les doses d'allergène correspondant aux lettres en utilisant **une nouvelle cuillère pour chaque dose** et en veillant à la laisser dans le pot → **MAIS ATTENTION** : pour les doses A, B et C, les doses sont tellement petites qu'il faut veiller à les laisser dans la cuillère.
 - Pour les autres doses, bien mélanger pour rendre le mélange homogène.

D	H	L
C	G	K
B	F	J
A	E	I

9. À partir du pot D : avec une nouvelle cuillère et sans toucher le mélange dans les pots, rajouter de la compote en dose croissante.

☞ *Ex : pot D = ½ petite cuillère supplémentaire → → → jusqu'au pot L = 5 petites*

cuillères.

10. À partir du pot D : incorporer les Krisprolls mixés (ou équivalent) en quantité croissante et bien mélanger.

☞ *Ex : pot D = 1 pincée → → → jusqu'au pot L = 2 petites cuillères.*

11. Pour les pots avec l'allergène, notamment les pots J, K et L : vérifier l'apparence des mélanges et rectifier la consistance et la couleur afin de ne pas voir la différence avec un placebo.

☞ *Ajouter de la compote si le mélange est trop épais, ajouter du sirop si le mélange est trop clair.*

12. **INDISPENSABLE** : garder la feuille de randomisation jusqu'à la levée de l'aveugle, puis à la fin la ranger dans le dossier patient.

13. Remplir la case « Solution préparée par » de la feuille 2^{ème} jour du TPO.

14. Les plaquettes d'allergènes peuvent être rendues à la pharmacie.

15. C'est prêt

AUTEUR : Nom : LALOY-DEGRAEVE

Prénom : Claire

Date de Soutenance : 28/02/2018

Titre de la Thèse : Existe-t-il un âge en dessous duquel le double aveugle n'est pas nécessaire pour les TPO dans l'allergie alimentaire chez l'enfant ?

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Allergologie

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : TPO, Test de Provocation oral, double-aveugle, placebo, réactions sous placebo, allergie alimentaire, allergie alimentaire chez l'enfant, âge minimum

Résumé :

CONTEXTE : Le TPO en double aveugle est considéré comme le gold standard des tests diagnostiques dans l'allergie alimentaire. Ce type de TPO, en imposant une journée d'hospitalisation supplémentaire aux patients est cependant plus contraignant. On peut s'interroger sur la pertinence du double aveugle chez le jeune enfant, ou chez l'enfant n'ayant jamais présenté de réaction allergique clinique mais dont le bilan allergologique est positif (prick-test et biologie) et qui a été mis en éviction stricte systématique depuis lors.

METHODE : Notre étude monocentrique rétrospective a inclus tous les enfants ayant bénéficié d'un TPO en double aveugle entre janvier 2012 et février 2017 dans le Service d'Allergologie de l'hôpital Saint Vincent de Paul de Lille. L'objectif principal est de déterminer s'il existe un âge en dessous duquel le double aveugle n'est pas nécessaire pour les TPO.

RESULTATS : 175 patients ont été inclus. L'effet de l'âge est non significatif sur le risque de présenter une réaction sous placebo ($p=0,10$). Sous allergène, 91,4% des patients ont présenté au moins une réaction et 71% au moins une réaction objective. Sous placebo, 39,7% des patients ont présenté au moins une réaction et 24% au moins une réaction objective. Parmi les patients ayant réagi sous allergène, le nombre médian de réactions est 4 (IQR : [2 ;6]) et le nombre médian de réactions objectives est 1 (IQR : [1 ; 2]). Parmi les patients ayant réagi sous placebo, le nombre médian de réactions est 2 (IQR : [1 ; 2]) et le nombre médian de réactions objectives est 1 (IQR : [0 ; 1]). Il n'y a pas de différence significative sur la présence d'une réaction sous placebo selon la gravité de la réaction ayant amené l'enfant à la réalisation d'un TPO ($p=0,14$), ou selon la présence d'un antécédent de dermatite atopique ($p=0,75$).

CONCLUSION : Il n'est pas possible de mettre en évidence une sous-population de patients ayant un faible risque de réagir sous placebo et donc qui ne nécessiterait pas de bénéficier d'un test en double aveugle, ce qui renforce la nécessité de le conserver pour tout patient.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur WALLAERT

Assesseurs : Monsieur le Professeur BERKHOUT

Madame le Docteur CHENIVESSE

Madame le Docteur DELEBARRE-SAUVAGE