



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie 59 (2019) 350–358

Revue de la littérature

Allergies alimentaires sévères de l'enfant

Severe food allergies in children

D. Sabouraud-Leclerc^{a,*}, E. Bradatan^{a,b}

^a Service de pédiatrie A, hôpital américain, 47, rue Cognacq-Jay, 51100 Reims, France

^b Centre hospitalier régional de Namur, 185, avenue Albert 1^{er}, Namur, Belgique

Reçu le 14 décembre 2018 ; accepté le 15 janvier 2019

Disponible sur Internet le 26 février 2019

Résumé

Cette revue a pour but de décrire les principaux facteurs de sévérité d'une allergie alimentaire qu'ils soient dus à la nature et/ou à la présentation de l'allergène à l'organisme ou à l'importance du terrain atopique de l'enfant associés à la présence ou non de cofacteurs pouvant favoriser une réaction allergique sévère. Des phénotypes de sévérité liés à l'individu et/ou aux allergènes sont alors décrits. Bien connaître ces facteurs de sévérité permet une prise en charge personnalisée, encadrée par l'éducation thérapeutique dans le but d'améliorer la qualité de vie de ces patients à haut risque anaphylactique et de leur proposer éventuellement un traitement.

© 2019 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Allergies alimentaires sévères ; Anaphylaxie ; Allergènes ; Comorbidités atopiques ; Cofacteurs ; Phénotypes de sévérité

Abstract

The purpose of this review is to describe the main severity factors in food allergies, whether occurring naturally or following presentation of the allergen to an area of atopy in children, and whether or not associated with cofactors likely to promote severe allergic reaction. Severity phenotypes associated with the individual and/or allergens are described. A good knowledge of these severity factors enables personalised treatment to be given, together with patient education to secure improved quality of life in this population at high risk for anaphylaxis, as well as allowing therapy to be proposed in certain cases.

© 2019 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Severe food allergies; Anaphylaxis; Allergens atopic comorbidities; Cofactors; Severity phenotypes

1. Introduction

La sévérité d'une allergie alimentaire dépend à la fois de la nature et de la quantité des allergènes en cause, de facteurs liés à l'individu (importance du terrain atopique) et de la présence ou non de cofacteurs favorisant une réaction allergique sévère.

Connaître les phénotypes de sévérité de l'allergie alimentaire de l'enfant permet ainsi de guider au mieux la prise en charge de l'enfant allergique alimentaire, avec conseils adap-

tés et personnalisés (régime d'éviction, indication d'une trousse d'urgence, proposition ou pas d'une induction de tolérance orale alimentaire), encadrés par l'éducation thérapeutique.

2. Qu'est ce qu'une « allergie alimentaire sévère » ?

Les auteurs s'accordent pour définir l'allergie alimentaire (AA) sévère comme une allergie à risque d'anaphylaxie mettant en jeu le pronostic vital [1–3].

Cependant, fort heureusement, la majorité des anaphylaxies alimentaires ne se terminent pas tragiquement, car plus de 80 % patients récupèrent spontanément même en dehors d'injection d'adrénaline ou de toute intervention médicale par sécrétion

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : dsabouraud@chu-reims.fr (D. Sabouraud-Leclerc).

endogène de catécholamines [4]. De plus, compte-tenu de la faible incidence des décès, la plupart des patients à haut risque anaphylactique ne vont jamais développer de réactions fatales même en cas d'exposition à l'allergène [5].

Pourtant des décès peuvent survenir et sont imprévisibles. Il reste très difficile de repérer les patients à haut risque de décès, car il n'existe pas de marqueurs fiables liés à l'allergène ou à l'individu suffisants pour prévenir de ce risque, si ce n'est qu'un antécédent d'anaphylaxie sévère constitue un facteur de risque de récurrence [3,6]. Toutes les anaphylaxies exposent donc à un risque vital potentiel avec nécessité d'une éducation à l'éviction alimentaire et d'une trousse d'urgence avec plan d'action [3,4,7].

Dans cet article nous n'évoquons pas le syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA) qui peut également être responsable de tableaux sévères.

3. Quelques données épidémiologiques

La prévalence autorapportée de l'AA en Europe chez l'enfant est estimée de 6 à 8 % [8,9]. Elle a augmenté parallèlement à l'augmentation des anaphylaxies sévères. On parle actuellement d'une véritable « épidémie » des allergies alimentaires chez le jeune enfant avec de plus en plus d'allergies précoces et pré-occupantes à l'arachide et/ou aux fruits à coques (FAC). Aux États-Unis, la prévalence de l'allergie à l'arachide est maintenant estimée, selon les études entre 4,6 et 6 % des enfants, tandis qu'en Grande-Bretagne elle serait de 1,3 à 2,5 % [10–13]. Pour les FAC, la prévalence des allergies confirmées par un test de réintroduction orale varie de 0,5 % en Europe à 2,3 % en Australie [14].

Les principaux aliments responsables d'anaphylaxie sévère et impliqués chez l'enfant sont l'œuf et le lait de vache avant 2 ans, la noix de cajou et la noisette avant 6 ans et l'arachide à tout âge [15,16].

En Europe, l'incidence globale de l'anaphylaxie est estimée de 1,5 à 7,9 cas pour 100 000 personnes par an et la prévalence à 0,3 % [17]. L'anaphylaxie est de plus en plus fréquente, comme le montrent Turner et al., au cours des dix dernières années au Royaume-Uni, et plus encore chez l'enfant, notamment avant cinq ans [6]. Elle touche préférentiellement les garçons avant l'âge de 10–15 ans puis le sex-ratio s'inverse. Si l'incidence de l'anaphylaxie a augmenté 3 fois plus vite chez l'enfant qu'aux autres âges, le taux de mortalité, tous âges confondus, n'a pas augmenté, restant inférieur à 1 pour 1 million d'habitants [17].

4. Les facteurs de sévérité liés aux allergènes

4.1. Des allergènes à haut risque léthal

Sur les 10 décès d'enfants déclarés au Réseau d'allergo-vigilance (RAV) entre 2002 et 2018, 4 concernent des laits (2 vache et 2 chèvre) et 3 de l'arachide et pour un cas chacun la noix de cajou, l'escargot et le soja [16].

Bock, en 2001 et 2007, a publié une série de 32 décès par anaphylaxie alimentaire dont 15 concernaient des enfants et adolescents de 3 à 18 ans (12 de plus de 12 ans). Les allergènes en cause étaient 7 fois l'arachide, 6 fois des fruits à coque (2 noix,

1 noix du Brésil, 1 noix de Pécan, 1 pistache et 1 noix non identifiée), 1 lait et 1 poisson [18,19].

La sévérité des réactions allergiques est ainsi hautement corrélée à la nature des protéines en cause.

4.2. Allergènes végétaux

4.2.1. Les protéines de stockage

Parmi les protéines végétales, l'arachide, la noix de cajou, la noisette, le sésame sont connues pour causer des réactions cliniques très sévères, voire létales, via les protéines de stockage.

La connaissance des allergènes moléculaires a permis d'identifier les familles moléculaires responsables de la réaction allergique. Pour les allergènes végétaux, les symptômes cliniques sont graduellement de plus en plus sévères pour les familles suivantes : CCD ou *cross reactive carbohydrate determinants*, profilines, PR10 (Bet v 1-like), protéines de transfert lipidique (LTP) et protéines de stockage. Ce potentiel de sévérité est dû à la fois à la structure des protéines et à leur caractère labile (thermosensible) ou pas [20].

Les protéines de stockage sont retrouvées essentiellement dans l'arachide, les fruits à coque (FAC), les légumineuses (lupin, soja, pois, lentilles, fèves), des graines (dont le sésame) et des céréales. Les superfamilles des prolamines (albumine 2S), et celle des cupines (globulines 7/8S ou vicilines, globulines 11S ou légumineuses, germes) sont des familles de protéines de stockage à très haut potentiel de sévérité.

Le dosage des IgE spécifiques (IgE sp) aux différents allergènes recombinants permet de préciser le profil de sévérité de l'allergie en objectivant ou pas des sensibilisations aux protéines de stockage (rAra h 1, 2, 3, 6 pour l'arachide, nGly m 5 et 6 pour le soja, rAna o 3 pour la noix de cajou. . .).

4.2.2. Des profils allergiques différents d'un pays à l'autre

L'étude de Véréda, en 2011, portant sur des patients allergiques à l'arachide montre que les anaphylaxies sont beaucoup plus fréquentes aux États-Unis (62 % des patients) et en Espagne (41 %) où les sensibilisations sont liées respectivement aux protéines de stockage (rAra h 2) et aux LTP (rAra h 9) alors qu'en Suède où la sensibilisation aux PR10 (rAra h 8) prédomine via les pollens de bouleau, les réactions à l'arachide se limitent en général à un syndrome d'allergie orale [21]. De même, l'étude Europrevall, reportant 423 cas d'allergie à la noisette provenant de 12 pays européens, et étudiant les résultats des tests de réintroduction orale réalisés en double insu (légers à modérés ou sévères) a précisé les profils de sévérité de l'allergie à la noisette selon la sensibilisation aux protéines de stockage ou aux PR10. Les patients présentant des symptômes sévères sont ceux qui sont significativement sensibilisés aux protéines de stockage Cor a 9 et Cor a 14, alors que les patients sensibilisés à Cor a 1 (PR10) par le biais d'une allergie aux pollens de bouleau (nord de l'Europe) n'ont que des symptômes légers [22].

4.2.3. La noix de cajou, riche en protéines de stockage et à haut risque d'anaphylaxie

Les allergènes majeurs de la noix de cajou sont des protéines de stockage : Ana o 1, Ana o 2 et Ana o 3 (vicilines, légumineuses

et albumines 2S). La sensibilisation à Ana o 3 semble être le marqueur le plus fiable, retrouvée dans plus de 80 % des sérums de patients allergiques à la noix de cajou [23]. L'augmentation de la production de noix de cajou (multipliée par 10 en 50 ans), la mondialisation de l'alimentation et les habitudes culturelles alimentaires (apéritifs, diversité des produits alimentaires proposés dans l'industrie agro-alimentaire) participent certainement à l'augmentation des ces allergies chez les très jeunes enfants ayant un terrain atopique. De plus, la noix de cajou peut entraîner des réactions encore plus sévères que pour l'arachide [24,25].

4.2.4. Les lipid transfert protein (LTP)

Elles sont capables de provoquer des réactions allergiques sévères du fait de leur structure protéique et de leur caractère thermorésistant. On les retrouve dans de très nombreux végétaux. Les allergies aux LTP sont fréquentes dans les pays méditerranéens où l'on consomme beaucoup de fruits (pêches) riches en LTP [26]. Le principal marqueur d'une allergie aux LTP est le recombinant de la pêche, rPru p 3. On peut également doser les IgE sp des LTP de l'arachide (rAra h9), de la noisette (rCor a 8). . . La sensibilisation aux LTP se fait principalement par voie alimentaire, mais aussi par voie respiratoire, en contexte de consommation de cannabis (par les parents ou proches), végétal riche en LTP.

4.2.5. Les PR10

À l'inverse, les PR10 (pathogenesis related protein ou Bet v 1-like) protéines de défense végétale, thermosensibles, sont connues pour se limiter le plus souvent à un syndrome d'allergie orale. On en trouve dans les fruits de la famille des rosacées (pomme, cerise, pêche, prune. . .), dans la noisette (rCor a 1), l'arachide (r ara h 8), les apiacées (carotte, céleri, fenouil, persil. . .). La sensibilisation se fait par voie respiratoire via les pollens de bétulacées, riches en PR10. Des réactions anaphylactiques sévères sont cependant possibles en présence de cofacteurs [27].

4.3. Allergènes d'origine animale

Si l'allergie au lait de vache guérit en général dans les premières années de vie, il est important de savoir repérer tôt les enfants capables d'évoluer vers une allergie persistante au lait et à haut risque anaphylactique, voire de décès [28–30]. Ainsi, une sensibilisation persistante aux caséines, fréquemment associée à des allergies respiratoires (asthme) est un marqueur d'allergie sévère. Une forte sensibilisation à l'alpha-lactalbumine est aussi un marqueur d'allergie persistante [31,32].

De même, l'allergie au lait de chèvre, par le biais d'une forte sensibilisation aux caséines, est à haut potentiel anaphylactique et à risque léthal.

4.4. La quantité d'allergène déclenchante ?

La relation entre la quantité d'allergène et la sévérité de la réaction est complexe. Les études épidémiologiques sont peu contributives, les études avec tests de réintroduction en milieu

hospitalier ne permettent pas d'évaluer les cofacteurs présents dans la « vraie vie » [33,34].

Des décès sont décrits après exposition à de très faibles quantités d'allergènes (baiser fatal, contamination, inhalation) d'allergènes, mais aussi après absorption de quantités notables d'allergènes [5,35,36]. Il n'y a pas de quantité standard d'allergènes permettant de prévoir l'intensité d'une réaction. La dose déclenchante capable d'entraîner une réaction sévère est variable d'un allergène à un autre [37]. Il y a des allergènes à haut potentiel anaphylactique pour une dose faible (protéines de stockage) et d'autres à potentiel anaphylactique si dose élevée (lait de soja et PR10) ou cofacteurs (PR10) [27,38].

La quantité d'allergènes déclenchant la réaction allergique varie aussi d'un individu à un autre, selon l'importance de sa sensibilisation, de son terrain atopique et de l'existence de cofacteurs (effort, médicaments, stress, période pollinique si allergie. . .). Par ailleurs, pour un même individu, cette dose déclenchante peut varier d'un test de réintroduction orale (TRO) à l'autre [39]. À noter l'absence de données sur la « dose déclenchante » à rapporter au poids du patient (mg/kg) qui devrait être différente entre enfants et adultes !

Ballmer-Weber et al., ont utilisé un protocole de réintroduction orale commençant à 0,003 mg de protéines et n'ont pas constaté de réactions sévères ni avec l'arachide, la noisette, le céleri, le poisson ou la crevette pour les petites doses, par contre, les symptômes sont apparus à des doses plus importantes [40].

De même, l'équipe de Nancy, a repris 286 patients allergiques à l'arachide, ayant bénéficié de tests de provocation orale en double insu (TPODA) entre 1991 et 2008, selon 3 protocoles de progression choisis en fonction de l'histoire clinique et des résultats du bilan allergologique (0,1 à 44,4 mg ; 5 à 965 mg ; 10 à 7110 mg). Ils n'ont jamais constaté de réactions sévères avec le protocole de progression 1 (0,1 mg à 40 mg) où les signes digestifs prédominaient. De plus, dans cette population, le fait d'avoir des antécédents de réaction sévère n'était pas associée à une dose déclenchante faible. Cette dose déclenchante variait 0,5 mg à 8 ou 10 g de protéines d'arachide selon les patients avec une dose déclenchante ou « eliciting dose » (ED) de 7,3 mg de protéines d'arachide pour 5 % des patients et de 14,4 mg pour 10 % des patients [41].

Rolinck Werninghaus et al., publient plus de 800 TRO, débutés à des doses de 3 à 5 mg de protéines (ED10), et réalisés chez de tout jeunes enfants (moyenne d'âge 1,2 ans) pour l'œuf, le lait de vache, le soja et le blé. Ils reportent des réactions sévères à toutes les doses, surtout pour le lait et l'œuf et chez des enfants à fort terrain atopique (polyallergies, asthme, eczéma, fortes sensibilisations) [42].

Dans une étude récente, concernant des enfants allergiques à l'arachide, le TRO est poursuivi, malgré l'apparition de symptômes légers. Trois types de réactions sont décrits. Un 1^{er} groupe de patients présente d'emblée de l'anaphylaxie ; dans le second groupe, les patients présentent de l'anaphylaxie au fur et à mesure que la dose augmente ; dans le dernier groupe les patients n'atteignent pas l'anaphylaxie malgré l'augmentation des doses [43]. On regrette, cependant, dans cette publication, de ne pas avoir les données du bilan allergologique (taille des tests cutanés, titre des IgE sp et des IgE dirigées contre les recombinants)

pour les comparer aux types de réactions. Ainsi Hourihane, dès 2005, sur une étude de TPODA à l'arachide montrait que les patients (40 dont 23 enfants) ayant les titres d'IgE sp élevés à l'arachide étaient ceux le plus à risque de réaction sévère [44]. Codreanu et al., en 2011, montraient aussi que les patients ayant les seuils de réactivité à l'arachide les plus bas étaient ceux dont les IgE sp à rAra h 2 étaient les plus élevées et encore plus si cela s'associait à des taux d'IgE sp r Ara h1 et h3 élevés [45].

L'ensemble de ces études suggère finalement qu'une réaction sévère peut avoir lieu quelle que soit la dose, et qu'il n'y a pas encore de facteurs pouvant prédire de façon certaine la sévérité d'une réaction [3,39,42].

4.5. Mode de présentation de l'allergène

La cuisson, les procédés industriels peuvent diminuer l'allergénicité en détruisant les épitopes conformationnels (cuisson, brunissage, rôtissage, acidité par diminution du Ph, adjonction d'enzymes), alors que les épitopes séquentiels ne sont forcément pas touchés. Les réactions entre les protéines, les matières grasses et les sucres peuvent diminuer aussi l'allergénicité au niveau de la matrice alimentaire en modifiant les allergènes et retardant leur absorption [46].

4.5.1. Présence d'une matrice alimentaire ou non

En l'absence de matrice, la réaction peut être très rapide, voire immédiate [47]. La matrice dans laquelle est véhiculée l'allergène joue un rôle important, pouvant retarder les symptômes ou les masquer. Ainsi en étudiant des adultes allergiques à l'arachide, bénéficiant de TRO répétés avec des concentrations croissantes en matières grasses, les quantités d'arachide pour obtenir une réaction sont plus fortes et les réactions plus sévères (anaphylaxie) quand le vecteur est riche en matières grasses (lié à un retard à l'absorption de l'arachide) [48,49]. La présence d'épices dans la matrice peut, par contre, masquer des symptômes attribués à tort aux épices (prurit buccal, etc. . .) et retarder la reconnaissance de l'anaphylaxie. Quand du blé est incorporé à une matrice contenant du lait ou de l'œuf, il est montré que cela réduit in vitro la liaison aux allergènes, indépendamment de l'effet cuisson [50].

La matrice dans laquelle l'allergène est contenu peut donc affecter la cinétique d'absorption de l'allergène, retarder l'apparition des symptômes, minimiser des symptômes initialement légers, augmenter la quantité consommée à l'insu du patient et aggraver la réaction [48,51].

4.5.2. Cuisson

Le chauffage peut diminuer l'allergénicité en détruisant les épitopes conformationnels, c'est l'exemple du lait de vache et de l'œuf que la majorité des enfants allergiques au lait de vache et œuf tolèrent quand ils sont cuits à haute température [46]. De même, la noisette est mieux tolérée sous forme cuite que crue.

À l'inverse, la cuisson peut amplifier la structure protéique (arachide grillée, caséines) et augmenter l'allergénicité. Ainsi le grillage de l'arachide, par glycation (réaction de Maillard) induit la formation d'agrégats de Ara h 2 plus résistants à la digestion gastrique et induisant une meilleure liaison aux IgE spécifiques.

Cela explique que l'arachide grillée soit plus allergisante que l'arachide bouillie.

La cuisson, en dénaturant les PR10, thermosensibles, permet que l'allergène soit absorbé sans difficulté sous forme cuite (compotes ou tartes aux pommes par exemple) alors qu'il n'est pas toléré sous forme crue. À l'inverse les LTP, thermorésistantes ont le même potentiel d'allergénicité crues ou cuites [20].

4.5.3. Voie d'administration de l'allergène et sévérité

Des réactions anaphylactiques sévères, voire létales sont décrites après contact avec l'allergène par voie orale, mais aussi par inhalation (lait, crevettes, poisson. . .) et par procuration, « the fatal kiss », à l'occasion d'un baiser avec une personne venant de consommer des cacahuètes par exemple [28,35]. Par contre, les réactions de contact, souvent manuportée (l'adulte qui mange des cacahuètes et touche l'enfant allergique, le contact avec de l'œuf cru), toujours impressionnantes pour la famille se limitent en général à une urticaire de contact.

5. Les facteurs de sévérité liés au patient

5.1. Importance de la sensibilisation

Le facteur le mieux étudié est probablement le niveau d'IgE spécifiques (avec l'apport des recombinants dirigés contre des épitopes spécifiques) qui, cependant, n'est pas toujours corrélé avec la sévérité de la réaction (histoire clinique, TRO) [6].

Pour l'arachide, une polysensibilisation aux recombinants r ara h 1, h 2 et h 3 est un facteur de sévérité et ce d'autant plus que les valeurs sont élevées [45]. Pour le lait des taux élevés d'IgE sp aux caséines sont également un facteur de risque de réaction clinique sévère et de persistance de l'allergie [32].

Cependant, actuellement, pour le clinicien, il n'y a pas de biomarqueur spécifique pouvant prédire le risque d'une réaction allergique sévère dans la vraie vie ou lors d'un test de réintroduction orale. De nombreuses inconnues persistent.

Pour déterminer la capacité d'un allergène à déclencher une réaction allergique sévère au niveau des cellules effectrices de l'hôte (mastocytes, basophiles), on évoque également l'abondance ou pas de ces cellules dans les tissus, leur capacité à dégranuler dépendant aussi des interleukines 4 et 9, de leur affinité pour les récepteurs, de la présence ou pas d'IgG spécifiques de l'aliment bloquantes, de l'interaction entre le système nerveux central et périphérique avec les mastocytes, ect. . . mais probablement aussi d'autres facteurs encore mal connus et non accessibles au clinicien [3,52].

5.2. Les comorbidités atopiques

5.2.1. Un « haut » profil atopique

En pratique clinique, les enfants à haut terrain atopique sont souvent ceux qui sont le plus susceptibles de développer des allergies alimentaires sévères en suivant la marche atopique (dermatite atopique, AA, asthme, rhinite allergique). Cela est bien illustré dans l'étude de Graif, où la prévalence de l'AA, son association aux maladies atopiques et à la sévérité de l'asthme a été étudiée chez 11 171 adolescents de 13/14 ans par questionnaires.

De façon significative, les adolescents allergiques alimentaires avaient de l'asthme, des rhinites allergiques et/ou de l'eczéma alors que les non-allergiques alimentaires n'en avaient pas [53]. D'autres études confirment l'importance du terrain atopique comme un facteur de sévérité de l'AA. Ainsi, dans une série turque de 315 enfants de 2 à 19 ans ayant des AA dont 50 % des allergies multiples (œuf, lait, noisette, arachide, noix, lentilles et blé), on constate que l'anaphylaxie est plus fréquente (OR à 5,4) en cas d'allergies multiples et en cas d'asthme associé (OR à 2,3) [54]. Dans l'étude rétrospective de Summers et al. portant sur 1094 patients dont 831 enfants, allergiques à l'arachide et/ou aux FAC, avoir des comorbidités atopiques sévères multiplie par 3,8 le risque d'œdème laryngé en cas de rhinite allergique sévère, par 7 le risque de bronchospasme en cas d'asthme sévère et par 3 le risque de malaise en cas d'eczéma sévère. De façon intéressante, dans cette étude, on remarque aussi que ni le niveau des IgE totales, ni celui des IgE sp ou la taille des tests cutanés ne sont corrélés avec la sévérité de l'anaphylaxie [55,56].

5.2.2. La rhinite allergique

Il a été montré que les réactions allergiques aux pollens sont plus importantes en fin qu'en début de saison pollinique, avec des doses d'allergènes plus faibles, c'est l'effet « priming ». Il semble y avoir aussi un effet « pollens » par hyperactivation du système immunitaire pour les AA. Ainsi une étude de 128 enfants allergiques alimentaires, allergiques ou pas aux pollens, montre que les accidents anaphylactiques sont nettement plus fréquents chez des enfants allergiques aux pollens en saison pollinique que sur le reste de l'année [57].

De même la sévérité du syndrome d'allergie orale peut augmenter pendant la période pollinique et celle-ci est une saison à risque au début d'une induction de tolérance orale (ITO) à l'arachide chez les patients allergiques aux pollens [58].

5.2.3. L'asthme

Les études rétrospectives d'anaphylaxies sévères et létales identifient l'asthme comme facteur majeur de risque. Ainsi, au cours des séries de décès par AA on trouve 69 à 100 % d'asthme préexistant [6]. Mais toutes les anaphylaxies sévères, voire mortelles ne sont pas liées à de l'asthme puisque, dans l'étude United Kingdom Fatal Anaphylaxis Register (UKFAR), la plupart des patients décédés par AA n'avaient pas eu d'exacerbation de leur asthme les jours qui précédaient l'accident fatal [59]. D'autres facteurs que l'asthme sont donc impliqués et ce d'autant plus que l'anaphylaxie alimentaire sans asthme associé est fréquente. Et si, jusqu'à 50 % des enfants allergiques alimentaires ont un asthme associé, la plupart d'entre eux n'auront jamais d'accident fatal. Donc l'asthme n'est pas à lui seul un facteur prédictif d'anaphylaxie fatale, mais il importe d'obtenir un bon contrôle de l'asthme et de rechercher et traiter une hyperréactivité bronchique en cas d'AA [6].

5.3. L'âge

L'anaphylaxie augmente en fréquence chez le nourrisson [60]. En l'absence de signes cutanés, elle est souvent sous-diagnostiquée, les signes cliniques pouvant être non spécifiques :

signes digestifs, irritabilité, malaise. En cas de doute diagnostique il peut être intéressant de doser la tryptasémie. Ces accidents anaphylactiques sévères sont le plus souvent dus au lait, au moment du sevrage [16,30].

Les adolescents et jeunes adultes sont les plus à risque d'anaphylaxie létale [15,33,61].

L'adolescence est l'âge des comportements à risques, avec sentiment de toute puissance : « je suis capable de repérer un aliment contenant de l'arachide en le goûtant et donc je ne risque pas d'avoir une réaction », difficultés à accepter les contraintes de l'éviction en groupe (repas à l'extérieur, restaurant), absence de port de la trousse d'urgence, mauvais contrôle de l'asthme par inobservance du traitement de fond et déni ou refus de la maladie [62]. La prise d'alcool favorise aussi le risque allergique, d'une part, en altérant les perceptions de l'individu vis-à-vis de l'allergène et d'autre part, par ses effets propres (vasodilatation avec augmentation de la perméabilité intestinale et passage accru d'allergènes dans la circulation).

6. Rôle des cofacteurs

6.1. Effort

L'effort est le cofacteur le plus fréquemment retrouvé en cas d'anaphylaxie alimentaire, mais plus souvent chez l'adulte que chez l'enfant. Le réseau d'allergo-vigilance a colligé 222 cas d'anaphylaxie alimentaire induite par l'effort (AAIE) entre 2002 et 2015 sur 1710 déclarations (13 % des cas), majoritairement liés à la prise de blé. Chez l'enfant de moins de 16 ans, les AAIE sont beaucoup plus rares puisqu'il n'y a que 65 cas d'allergie alimentaire avec cofacteurs mentionnés sur les 758 cas pédiatriques déclarés, soit 3 % des cas, et plus volontiers chez l'adolescent que le jeune enfant [16].

En cas d'induction de tolérance orale (ITO) à un allergène alimentaire, l'effort est un des facteurs de risque favorisant une réaction anaphylactique, d'où l'importance de la prise d'allergène à distance de toute activité physique et à un moment calme [58,63]. L'effort augmente la perméabilité intestinale et la rapidité de l'ingestion de l'allergène exposant à une plus grande quantité d'allergènes. De plus, il augmente la libération de médiateurs (sérotonine, bradykinines et endorphines) et leur action sur le canal calcique [33].

Dans notre expérience, les adolescents à haut niveau sportif qui ont de base un rythme cardiaque lent et une pression sanguine basse ont un risque d'accident grave plus marqué en cas d'anaphylaxie.

6.2. Médicaments

L'aspirine et les AINS (inhibiteurs de cox) sont des cofacteurs d'anaphylaxie, en augmentant la perméabilité intestinale, la rapidité du passage des allergènes et leur quantité arrivant dans la circulation systémique [33]. Leur utilisation est donc déconseillée en cas d'ITO [58].

6.3. Infections

Les maladies infectieuses ont une influence comparable à celle de l'effort et induisent une dégranulation mastocytaire [64]. Ainsi, en cas d'ITO, les épisodes infectieux favorisent aussi les réactions anaphylactiques.

6.4. Stress

Il est connu pour favoriser les réactions allergiques en cours de TRO, voire en ITO, mais son effet reste très individu-dépendant, et l'importance du stress nécessaire pour induire une réaction, impossible à quantifier.

6.5. Température

Les douches chaudes, l'exposition au soleil l'été, une chaleur ambiante importante (canicule !) sont aussi des facteurs de risque d'anaphylaxie en contexte d'ITO par vasodilatation cutanée induite par la chaleur [58,63,64].

6.6. Autres cofacteurs pouvant contribuer à la sévérité de l'AA

Des difficultés de compréhension ou des problèmes de langage peuvent être un frein au respect de l'éviction alimentaire et favoriser l'accident allergique. De même une prise en charge inadéquate, que ce soit par le patient ou par le système de soins (absence de plan d'action, retard à l'injection d'adrénaline) peuvent aggraver la réaction allergique et ses conséquences.

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) a toute sa place dans la prise en charge de l'AA en reprenant les consignes d'éviction (lecture des étiquettes obligatoire, jamais de consommation si la composition n'est pas connue, application de la réglementation INCO).

En cas d'accident, les patients devront être capables d'utiliser rapidement le stylo auto-injecteur d'adrénaline selon le plan d'action et la trousse d'urgence devra toujours être à portée de l'enfant. Il sera également nécessaire d'obtenir d'un bon contrôle de l'asthme par une observance sans faille du traitement de fond. L'idéal sera d'étendre cette ETP à toute personne qui aura en charge l'enfant (milieu familial, amical, personnel éducatif à l'école, structures de loisirs...) [65–67].

7. La sévérité d'une AA reste imprévisible

De très nombreux facteurs contribuent donc à la sévérité de l'AA, l'étude rétrospective de Pettersson et al. (2018), s'appuyant sur 864 TPODA positifs réalisés entre 2002 et 2017 chez 734 enfants AA de 0,3 à 18 ans dont 59,4 % garçons (38,7 % d'arachide, 20,4 % de lait de vache, 17,3 % de noix de cajou, 12,3 % d'œuf et 11,3 % de noisette) a essayé de déterminer des facteurs de sévérité selon l'importance du terrain atopique (dermatite atopique, asthme, rhinoconjonctivite), l'histoire initiale, la taille des tests cutanés, la valeur des IgE sp et le résultat du TPODA (classé de 0 à 5 selon Astier). Les auteurs concluent que la sévérité de la réaction est largement imprévisible : le fait

d'avoir une dose déclenchante faible (ED) n'est pas corrélé avec la sévérité de l'accident. Cependant, l'âge (adolescent), le lait de vache (si taille des tests cutanés et IgE sp caséine élevées) et la noix de cajou ainsi que la présence d'une dermatite atopique apparaissent comme des facteurs de gravité dans leur étude [68].

8. Quelques phénotypes de sévérité chez l'enfant

8.1. Allergie à l'arachide

L'étude Mirabel sur 696 enfants allergiques à l'arachide, a permis de définir 3 types de phénotypes d'enfants allergiques par des études en cluster. En découlent 2 phénotypes de sévérité (touchant en majorité des filles). Le plus sévère (62 enfants) avec la dose réactogène moyenne la plus faible (112 mg de protéines d'arachide) concerne des enfants ayant des comorbidités atopiques (rhinite allergique, dermatite atopique, asthme) et un niveau moyen d'IgE sp rAra h 2 à 43 kU_A/L. Le deuxième phénotype (123 enfants) concerne des enfants ayant une allergie à l'arachide isolée, très peu de comorbidités atopiques, un niveau moyen d'IgE sp rAra h 2 de 34 kU_A/L et une dose réactogène moyenne basse (235 mg) [69].

8.2. Allergie à l'arachide et/ou FAC et/ou légumineuses

L'étude de Cousin et al., portant sur 317 enfants allergiques à l'arachide ayant bénéficié de TPODA, retrouve 137 enfants avec une allergie associée aux fruits à coques et/ou aux légumineuses. L'étude en cluster identifie 3 groupes de patients [69]. Le phénotype de sévérité le plus marqué correspond aussi à des enfants très atopiques avec un groupe de 72 patients (55,6 % de filles) ayant une allergie sévère à l'arachide : dose réactive au TPODA moyenne de 41,5 mg de protéines d'arachide, des taux élevés d'IgE sp rAra h 2 (valeur moyenne de 81,3 kU_A/L), de rAra h 1 (62,3 kU_A/L), et de rAra h 3 (33,7 kU_A/L), avec pour la plupart de l'asthme (80,6 %) et une rhinite allergique (90,3 %). Un tiers de ces patients (31,9 %) présentent des allergies croisées aux FAC et/ou légumineuses [70]. Dans cette étude, la dermatite atopique est identifiée comme le facteur de risque principal d'allergies croisées aux FAC/légumineuses chez les enfants allergiques à l'arachide. Cela conforte les résultats de la méta-analyse de Tsakok et al. montrant la dermatite atopique comme facteur précédant l'apparition des AA et évoquant le rôle de la barrière cutanée dans la genèse des AA [71].

8.3. Allergies persistantes au lait de vache, lait de chèvre

Les données du RAV et des registres de décès par anaphylaxie alimentaire montrent que l'allergie persistante au lait de vache est une allergie à haut risque anaphylactique, voire de décès au fur et à mesure que l'enfant grandit [16,17,28,29,72,73]. Il est donc très important de repérer tôt ces nourrissons et enfants dans le but de mettre précocement en place une ITO au lait de vache qui permettra d'augmenter leur seuil de réactivité à l'allergène et de les protéger de l'anaphylaxie. De même, l'allergie au lait

de chèvre, par le biais d'une forte sensibilisation aux caséines, est à haut potentiel anaphylactique et à risque léthal [74,75].

8.4. Syndrome des allergies alimentaires multiples

Ainsi, avoir des comorbidités atopiques et des AA multiples est un phénotype de sévérité à haut risque d'accident anaphylactique nécessitant dans l'idéal une prise en charge spécialisée, au mieux pluridisciplinaire (médecins, diététicienne, psychologue...) encadrée par de l'ETP. Dans notre pratique, nous rencontrons de plus en plus de très jeunes enfants atopiques atteints non seulement d'AA au lait de vache et à l'œuf (qui en règle générale guérissent au fur et à mesure que l'enfant grandit), mais aussi à l'arachide et à de nombreux fruits à coque présents dans l'alimentation des adultes, voire au sésame. Ces enfants sont à haut risque anaphylactique et posent le problème de leur avenir (qualité de vie ?) et de leur prise en charge (proposition de multiples immunothérapies ?). Les allergologues se doivent de réfléchir à une prévention de ces allergies, probablement par introduction précoce de ces aliments dès 4 mois dans l'alimentation du nourrisson, s'appuyant sur les résultats de l'étude Leap, accompagnée d'une prévention et/ou d'un traitement précoce et actif de l'eczéma [76].

9. Prise en charge des AA sévères

À partir des phénotypes à risque d'AA sévère, selon les allergènes (arachide, fruits à coques, graines et laits persistants), l'existence ou pas de comorbidités atopiques associées (asthme, eczéma, rhinite, multiples AA), la prise en charge de l'enfant et sa famille sera réalisée dans un souci de médecine personnalisée et centrée sur le patient (la médecine des 4P : prédictive, préventive, personnalisée et participative) [77].

Ces enfants à phénotype de sévérité vont bénéficier de la prescription d'une trousse d'urgence avec stylo auto-injecteur d'adrénaline accompagnée d'un plan d'action. La mise en place d'un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) à l'école sera fortement conseillée, le régime d'éviction sera adapté au patient (autorisation ou pas des formes cuites de l'allergène, éducation à la lecture des étiquettes), une immunothérapie sera proposée ou non (avec dans l'avenir support éventuel par des biothérapies). En cas de comorbidités atopiques associées, il est indispensable aussi de contrôler un eczéma, de l'asthme et/ou une rhinite allergique.

Ces mesures seront encadrées par une ETP renouvelée au minimum à chaque consultation avec l'allergologue, le but étant d'éviter l'accident anaphylactique sévère et de permettre aux enfants et familles de mieux vivre cette (ou ces) allergies alimentaires [65–67].

10. Conclusion

Bien connaître les multiples facteurs de sévérité d'une AA, en s'appuyant sur les phénotypes de sévérité décrits permet une prise en charge optimale de l'enfant et de sa famille, dans le but

de protéger l'enfant de l'accident anaphylactique, de proposer ou pas une immunothérapie et d'améliorer sa qualité de vie.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69(8):1026–45.
- [2] Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res* 2011;31(1):61–75.
- [3] Dubois AEJ, Turner PJ, Hourihane J, Ballmer-Weber B, Beyer K, Chan C-H, et al. How does dose impact on the severity of food-induced allergic reactions, and can this improve risk assessment for allergenic foods? Report from an ILSI Europe Food Allergy Task Force Expert Group and Workshop. *Allergy* 2018;73(7):1383–92.
- [4] Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy* 2012;42(2):284–92.
- [5] Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Hodes M, Turner PJ, Gore C, Habibi P, et al. Incidence of fatal food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2013;43(12):1333–41.
- [6] Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, Boyle RJ, Chan C-H, Clark AT, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy* 2016;71(9):1241–55.
- [7] Turner PJ, Boyle RJ. Food allergy in children: what is new? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17(3):285–93.
- [8] Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69(8):992–1007.
- [9] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):41–58.
- [10] Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TAE, Workman L, Sordillo JE, Gillman MW, et al. Peanut allergy prevalence among school-age children in a US cohort not selected for any disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(3):753–5.
- [11] 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;128(1):e9–17.
- [12] Venter C, Hasan Arshad S, Grundy J, Pereira B, Bernie Clayton C, Voigt K, et al. Time trends in the prevalence of peanut allergy: three cohorts of children from the same geographical location in the UK. *Allergy* 2010;65(1):103–8.
- [13] Perkin MR, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Craven J, Flohr C, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(5) [1477.e8–1486.e8].
- [14] Weinberger T, Sicherer S. Current perspectives on tree nut allergy: a review. *J Asthma Allergy* 2018;11:41–51.
- [15] Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4) [1128.e1–1137.e1].
- [16] Renaudin J-M, Beaumont P, Sabouraud D, Dumond P, Liabeuf V, Tscheller S, et al. Anaphylaxie alimentaire sévère : données recueillies par le Réseau d'allergo-vigilance[®] (2002–2017) et allergènes émergents. *Rev Fr Allergologie* 2017;57(7):e3–7.
- [17] Pouessel G, Deschildre A. Anaphylaxie de l'enfant. *Rev Fr Allergologie* 2017;57(8):558–66.

- [18] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):191–3.
- [19] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):1016–8.
- [20] Pauli G. Allergènes végétaux alimentaires identifiés (en dehors de l'arachide). *Rev Fr Allergologie* 2011;51(1):56–62.
- [21] Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, Ibañez MD, Cuesta-Herranz J, van Odijk J, et al. Peanut allergy: clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):603–7.
- [22] Datema MR, van Ree R, Asero R, Barreales L, Belohlavkova S, de Blay F, et al. Component-resolved diagnosis and beyond: multivariable regression models to predict severity of hazelnut allergy. *Allergy* 2018;73(3):549–59.
- [23] Robotham JM, Wang F, Seamon V, Teuber SS, Sathe SK, Sampson HA, et al. Ana o 3, an important cashew nut (*Anacardium occidentale* L.) allergen of the 2S albumin family. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1284–90.
- [24] Clark AT, Anagnostou K, Ewan PW. Cashew nut causes more severe reactions than peanut: case-matched comparison in 141 children. *Allergy* 2007;62(8):913–6.
- [25] Johnson J, Malinowski A, Alving K, Lidholm J, Borres MP, Nordvall L. Ten-year review reveals changing trends and severity of allergic reactions to nuts and other foods. *Acta Paediatr* 2014;103(8):862–7.
- [26] Fernández-Rivas M. Fruit and vegetable allergy. *Chem Immunol Allergy* 2015;101:162–70.
- [27] Sabouraud-Leclerc D, Bradatan E. Des PR10 pas si anodines : à propos de quelques cas pédiatriques. *Rev Fr Allergologie* 2017;57(6):437–41.
- [28] Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy* 2004;59(6):668–9.
- [29] Levy MB, Goldberg MR, Nachshon L, Tabachnik E, Katz Y. Lessons from cases of mortality due to food allergy in Israel: cow's milk protein should be considered a potentially fatal allergen. *Isr Med Assoc J* 2012;14(1):29–33.
- [30] Sabouraud-Leclerc D, Liabeuf V, Hoppé A, Guénard L, Chabbert-Broué A, Renaudin J-M, et al. Anaphylaxie sévère au lait de vache : à propos de 55 cas déclarés au Réseau d'allergo-vigilance entre 2002 et 2012. *Rev Fr Allergologie* 2014;54(6):423–7.
- [31] Garnier L, Bienvenu F. Tests biologiques diagnostiques dans l'allergie au lait de vache. *Rev Fr Allergologie* 2017;57(7):494–8.
- [32] Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr* 2012;161(3) [482.e1–487.e1].
- [33] Smith PK, Hourihane JO, Lieberman P. Risk multipliers for severe food anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2015;8(1):30.
- [34] Hompes S, Dölle S, Grünhagen J, Grabenhenrich L, Worm M. Elicitors and co-factors in food-induced anaphylaxis in adults. *Clin Transl Allergy* 2013;3(1):38.
- [35] Steensma DP. The kiss of death: a severe allergic reaction to a shellfish induced by a good-night kiss. *Mayo Clin Proc* 2003;78(2):221–2.
- [36] Maloney JM, Chapman MD, Sicherer SH. Peanut allergen exposure through saliva: assessment and interventions to reduce exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(3):719–24.
- [37] Eller E, Hansen TK, Bindslev-Jensen C. Clinical thresholds to egg, hazelnut, milk and peanut: results from a single-center study using standardized challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(5):332–6.
- [38] Jacquenet S, Moneret-Vautrin D-A, Parisot L, Rame J-M, Saint-Cast M-C, et al., Saint-Martin F, et al. Anaphylaxies sévères au lait de soja médiées par Gly m 4 : une augmentation d'incidence ? Enquête du réseau allergo-vigilance. *Rev Fr Allergologie Immunol Clin* 2008;48(6):456–8.
- [39] van Erp FC, Knulst AC, Meijer Y, Gabriele C, van der Ent CK. Standardized food challenges are subject to variability in interpretation of clinical symptoms. *Clin Transl Allergy* 2014;4(1):43.
- [40] Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Beyer K, Defernez M, Sperrin M, Mackie AR, et al. How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(4):964–71.
- [41] Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RWR, Sheffield D, Morisset M, Dumont P, et al. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol* 2010;48(3):814–9.
- [42] Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B, Grabenhenrich L, Wahn U, Beyer K. Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting allergen dose and allergen-specific IgE. *Allergy* 2012;67(7):951–7.
- [43] Turner PJ, Wainstein BK. Crossing the threshold: can outcome data from food challenges be used to predict risk of anaphylaxis in the community? *Allergy* 2017;72(1):9–12.
- [44] Hourihane JO, Grimshaw KEC, Lewis SA, Briggs RA, Trewin JB, King RM, et al. Does severity of low-dose, double-blind, placebo-controlled food challenges reflect severity of allergic reactions to peanut in the community? *Clin Exp Allergy* 2005;35(9):1227–33.
- [45] Codreanu F, Collignon O, Roitel O, Thouvenot B, Sauvage C, Vilain A-C, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154(3):216–26.
- [46] Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(3):234–7.
- [47] Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics* 1998;102(1):e6.
- [48] Grimshaw KEC, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JOB. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction – a case series. *Clin Exp Allergy* 2003;33(11):1581–5.
- [49] Pettersson ME, Koppelman GH, Schins AMM, van Ginkel CD, Flokstrade Blok BMJ, Kollen BJ, et al. Greater severity of peanut challenge reactions using a high-fat vs low-fat matrix vehicle. *Clin Exp Allergy* 2018;48(10):1364–7.
- [50] Kato Y, Oozawa E, Matsuda T. Decrease in antigenic and allergenic potentials of ovomucoid by heating in the presence of wheat flour: dependence on wheat variety and intermolecular disulfide bridges. *J Agric Food Chem* 2001;49(8):3661–5.
- [51] van Odijk J, Ahlstedt S, Bengtsson U, Borres MP, Hulthén L. Double-blind placebo-controlled challenges for peanut allergy the efficiency of blinding procedures and the allergenic activity of peanut availability in the recipes. *Allergy* 2005;60(5):602–5.
- [52] Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:17098.
- [53] Graif Y, German L, Livne I, Shohat T. Association of food allergy with asthma severity and atopic diseases in Jewish and Arab adolescents. *Acta Paediatr* 2012;101(10):1083–8.
- [54] Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Tuncer A, Sekerel BE, et al. Phenotypes of IgE-mediated food allergy in Turkish children. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(6):47–55.
- [55] Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3) [632.e2–638.e2].
- [56] Wölbling F, Biedermann T. Anaphylaxis: opportunities of stratified medicine for diagnosis and risk assessment. *Allergy* 2013;68(12):1499–508.
- [57] Vetander M, Helander D, Flodström C, Ostblom E, Alfvén T, Ly DH, et al. Anaphylaxis and reactions to foods in children – a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy* 2012;42(4):568–77.
- [58] Moneret-Vautrin D-A, Petit N, Parisot L, Dumont P, Morisset M, Beau-douin E, et al. Efficacité et sécurité des protocoles de tolérance à l'arachide (immunothérapie orale). Étude pilote sur 51 patients. *Rev Fr Allergologie* 2010;50(5):434–42.
- [59] Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):1018–9.
- [60] Simons FER, Sampson HA. Anaphylaxis: unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(5):1125–31.
- [61] Brown SGA, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5) [1141.e5–1149.e5].

- [62] Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30(8):1144–50.
- [63] Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(2):292–300 [300.e1-97].
- [64] Metz M, Maurer M. Mast cells – key effector cells in immune responses. *Trends Immunol* 2007;28(5):234–41.
- [65] Sabouraud-Leclerc D, Frère S, Anton M, Bocquel N, Castelain C, Cordebar V, et al. Comment faire de l'ETP en individuel : l'exemple de l'asthme et de l'allergie alimentaire chez l'enfant. *Rev Fr Allergologie* 2013;53(3):326–30.
- [66] Le Pabic F, Sabouraud D, Castelain C, Anton M, Bocquel N, Broué-Chabbert A, et al. Éducation thérapeutique en allergie alimentaire. Les compétences à acquérir par les enfants et les familles. *Rev Fr Allergologie* 2009;49(3):239–43.
- [67] Sabouraud-Leclerc D, Le Pabic F, Castelain C. Chapitre 23 — Éducation thérapeutique en allergie alimentaire de l'enfant. In: Just J, Deschildre A, Beaudouin E, editors. *Allergies alimentaires*. Paris: Elsevier Masson; 2017. p. 261–70 [Consulté le 9 décembre 2019. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294749315000232>].
- [68] Pettersson ME, Koppelman GH, Flokstra-de Blok BMJ, Kollen BJ, Dubois AEJ. Prediction of the severity of allergic reactions to foods. *Allergy* 2018;73(7):1532–40.
- [69] Just J, Elegbede CF, Deschildre A, Bousquet J, Moneret-Vautrin DA, Crepet A, et al. Three peanut-allergic/sensitized phenotypes with gender difference. *Clin Exp Allergy* 2016;46(12):1596–604.
- [70] Cousin M, Verdun S, Seynave M, Vilain A-C, Lansiaux A, Decoster A, et al. Phenotypical characterization of peanut allergic children with differences in cross-allergy to tree nuts and other legumes. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(3):245–50.
- [71] Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4):1071–8.
- [72] Pouessel G, Claverie C, Labreuche J, Dorkenoo A, Renaudin J-M, Eb M, et al. Fatal anaphylaxis in France: analysis of national anaphylaxis data, 1979–2011. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(2) [610.e2-612.e2].
- [73] Pouessel G, Turner PJ, Worm M, Cardona V, Deschildre A, Beaudouin E, et al. Food-induced fatal anaphylaxis: from epidemiological data to general prevention strategies. *Clin Exp Allergy* 2018;48(12):1584–93.
- [74] Bidat E. L'allergie au lait de chèvre ou de brebis. *Rev Fr Allergologie* 2010;50(3):128–31.
- [75] Bidat E, Raghani J, Couderc L. Lait de chèvre, lait de brebis : devenir et prise en charge. *Rev Fr Allergologie* 2016;56(3):220–2.
- [76] du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Lawson K, Sever ML, Bahnson HT, et al. Allergen specificity of early peanut consumption and effect on development of allergic disease in the Learning Early About Peanut Allergy study cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(4):1343–53.
- [77] Deschildre A, Lejeune S, Cap M, Flammarion S, Jouannic L, Amat F, et al. Food allergy phenotypes: the key to personalized therapy. *Clin Exp Allergy* 2017;47(9):1125–37.