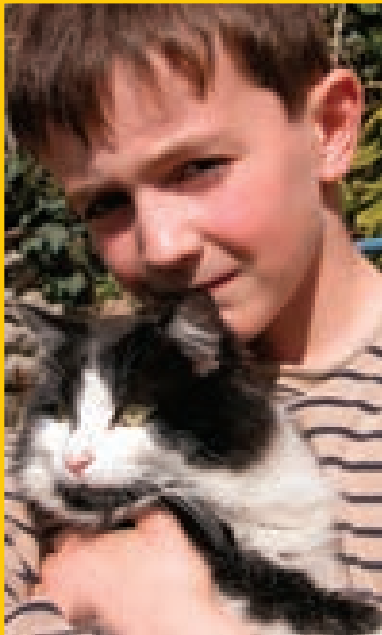


Allergie pédiatrique

Coordonnateurs :

Frédéric Bérard, Gabriel Bellon, Alain Lachaux, Jean-François Nicolas



Hôpitaux de Lyon



Université Claude-Bernard-Lyon I



Les séminaires de la Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon sont organisés chaque année dans le cadre de la formation médicale continue des Hospices Civils de Lyon. L'allergie chez l'enfant qui est le thème de ce séminaire est un problème important de santé publique, puisqu'on estime que cette maladie concerne ou concernera un jour 20% des enfants nés depuis le début du XXI^e siècle.

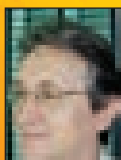
Cet ouvrage collectif reprend les notions les plus récentes de la recherche et de la prise en charge clinique en allergologie pédiatrique, notions indispensables aux médecins, chercheurs et professionnels de la santé impliqués dans cette thématique.

Un ouvrage collectif rédigé par

S. A. ANDRÉ-GOMEZ • M.-C. ASTIER • G. BELLON • F. BÉRARD • F. BIENVENU •
J. BIENVENU • P. DEVILLER • A. GRIMFELD • I. GUILLOT • L. GUILLOUX • A. HENNINO • J. JUST •
A. LACHAUX • M. MAESTRACCI • B. MORTEMOSQUE • J.-F. NICOLAS • A. NOIRET • A. NOSBAUM •
F. PAYOT • C. PONVERT • F. RANCÉ • M. RODIERE • J.-F. STALDER • F. VILLARD-TRUC



Frédéric Bérard



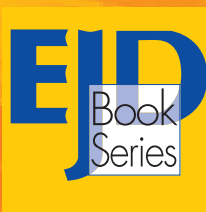
Gabriel Bellon



Alain Lachaux



Jean-François Nicolas



www.jle.com

Allergie pédiatrique

Compte rendu du Séminaire 2005

organisé par les Hospices Civils de Lyon
avec le concours de
l'Université Claude-Bernard Lyon-I,
l'Unité INSERM 503
« Immunobiologie fondamentale et clinique »
et l'IFR 120 « BioSciences Lyon-Gerland »

Faculté de Médecine
CHU Lyon-Sud
24 mai 2005



EJD Books series Editors :

Jean-François Nicolas

Jean Thivolet

ISBN 2-7420-0579-X

Éditions John Libbey Eurotext

127, avenue de la République

92120 Montrouge, France

Tél. : 01 46 73 06 60

e-mail : contact@jle.com

<http://www.jle.com>

John Libbey Eurotext Limited

42-46 High Street

Esher

KT109QY

United Kingdom

© John Libbey Eurotext, 2005

Nous remercions vivement pour leur aide à la tenue de la réunion
et à l'édition de ce livre : Rosemarie Belitrand, Hélène Pasquale, Jenny Messenger,
Raphaèle Camacho et Marie Vescovali.

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du Droit de Copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

Sommaire

1. Physiopathologie de l'allergie chez l'enfant <i>A. Nosbaum, A. Hennino, I. Guillot, J.-F. Nicolas, F. Bérard</i>	1
2. Allergie alimentaire chez l'enfant <i>F. Rancé</i>	7
3. Asthme de l'enfant et allergies <i>A. Grimfeld, J. Just</i>	13
4. L'enfant allergique à l'école <i>A. Lachaux, F. Payot, M.-C. Astier</i>	29
5. Les vaccinations chez l'allergique <i>C. Ponvert</i>	43
6. Allergie oculaire de l'enfant <i>B. Mortemousque</i>	57
7. Allergie au médicament chez l'enfant <i>F. Villard-Truc</i>	71
8. L'urgence thérapeutique chez l'enfant allergique : situations et réponses <i>M. Rodiere, M. Maestracci</i>	85
9. Utilité des tests biologiques chez l'enfant allergique <i>F. Bienvenu, F. Villard-Truc, A. Noiret, S. A André-Gomez, F. Payot, A. Lachaux, G. Bellon, P. Deviller, L. Guilloux, J. Bienvenu</i>	95
10. Texte court de la Conférence de consensus sur la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant	101

Liste des auteurs

ANAES

André-Gomez S.A. Service de Pneumologie-Allergologie pédiatrique, Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Hôpital Debrousse, CHU de Lyon.

Astier M.-C. Service de Pédiatrie-Allergologie, Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Hôpital Édouard-Herriot, Lyon.

Bellon G. Service de Pneumologie-Allergologie pédiatrique, Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Hôpital Debrousse, CHU de Lyon.

Bérard F. Inserm U503, Unité d'immunologie clinique et Allergologie. Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre Bénite.

Biennu F. Service d'Immunologie, Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre Bénite.

Biennu J. Service d'Immunologie, Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre Bénite

Deviller P. Service de Biochimie, Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Hôpital Louis-Pradel, Lyon

Grimfeld A. Service de Pédiatrie, Pneumologie et Allergologie. Centre de Diagnostic et de Traitement de l'asthme de l'enfant. Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Paris.

Guillot I. Inserm U503, Unité d'immunologie clinique et Allergologie. Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre Bénite.

Guilloux L. Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Lyon.

Hennino A. Inserm U503, Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre Bénite.

Just J. Service de Pédiatrie, Pneumologie et Allergologie. Centre de Diagnostic et de Traitement de l'asthme de l'enfant. Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Paris.

Lachaux A. Service de Pédiatrie-Allergologie, Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Hôpital Édouard-Herriot, Lyon.

Maestracci M. Unité d'Accueil des Urgences pédiatriques, CHU Lapeyronie, Montpellier.

Mortemousque B. Service d'Ophthalmologie, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Bordeaux.

Nicolas J.-F. Inserm U503, Unité d'immunologie clinique et Allergologie. Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre Bénite.

Noiret A. Service de Pédiatrie-Allergologie, Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Hôpital Debrousse, Lyon.

Nosbaum A. Inserm U503, Unité d'immunologie clinique et Allergologie. Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre Bénite.

Payot F. Service de Pédiatrie-Allergologie des Pr. G. Bellon et A. Lachaux, Hospices civils de Lyon, Lyon. Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Lyon.

Ponvert C. Service de Pneumologie et Allergologie pédiatriques. Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris

Rancé F. Allergologie-Pneumologie, Hôpital des Enfants, Toulouse.

Rodière M. Unité d'Accueil des Urgences pédiatriques, CHU Lapeyronie, Montpellier.

Stalder J.-F. Clinique dermatologique, CHU Hôtel Dieu, Nantes.

Villard-Truc F. Service de Pédiatrie-Allergologie des Pr. G. Bellon et A. Lachaux, Hospices civils de Lyon, Lyon. Coordination d'Allergologie du CHU de Lyon, Lyon.



Physiopathologie de l'allergie chez l'enfant

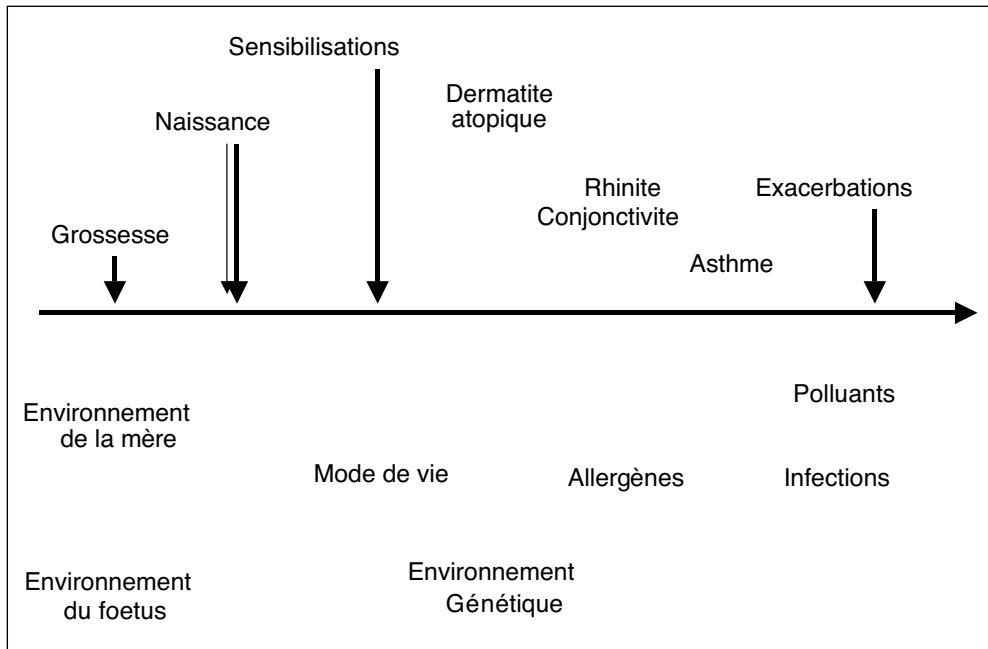
A. NOSBAUM, A. HENNINO, I. GUILLOT, J.-F. NICOLAS, F. BÉRARD

*Unité d'Immunologie clinique et Allergologie – Inserm U503,
Centre hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre Bénite cedex*

La fréquence des maladies atopiques est en explosion dans les populations pédiatriques occidentales depuis un demi-siècle [1]. L'expression clinique du phénotype « atopique » est la conséquence du développement initial d'une réponse immunitaire inflammatoire Th2 spécifique d'antigènes protéiques, sur un fond génétique prédisposant [2,3]. Ainsi, le risque de « phénotype atopique » (voisin de 10 % chez l'enfant en l'absence d'atopie parentale) est multiplié par 3 chez l'enfant dont un des deux parents est atteint, et double encore si les deux parents sont atopiques. Il existe parfois chez ces enfants un défaut constitutionnel de sécrétion en cytokines Th1 (principalement interféron gamma) et une augmentation de la production de cytokines Th2 (principalement interleukines 4, 5 et 13) identifiée dans le sang périphérique plusieurs mois avant le développement des symptômes cliniques [4,5]. Plusieurs groupes ont également identifié des mutations de gènes de cytokines ou de chimiokines (les chimiokines produites au site inflammatoire attirent les cellules immunitaires qui remontent le gradient de concentration depuis la périphérie), de

leurs récepteurs ou de molécules impliquées dans la transduction des signaux d'activation cellulaire et de polarisation Th1/Th2 [2,3].

Néanmoins, la multiplication par 4 de la fréquence de l'atopie sur les deux dernières générations ne peut être la conséquence de phénomènes génétiques exclusifs (*Figure 1*). La pression environnementale (*in utero* puis après la naissance), tant sur le plan allergénique qu'infectieux est ainsi actuellement unanimement reconnue comme la pierre angulaire de la réponse allergique. Un grand nombre d'allergènes (alimentaires ou aéroportés comme pour les acariens et les pollens) a été identifié même si les voies de sensibilisation initiales (cutanée ou muqueuses) restent débattues en fonction de l'expression clinique de la sensibilisation et l'évolution de la diathèse atopique (*Figure 2*). Les modifications de la pression infectieuse, consécutives de l'utilisation extensive des antibiotiques chez des individus par ailleurs largement vaccinés, et de l'exigence de « stérilité » dans les différents secteurs de consommation, contribuent également à polariser différemment la réponse immunitaire en comparaison des exigences conditionnant la survie des générations antérieures. Ces constatations, initialement épidémiologiques, étayent depuis plusieurs années l'hypothèse « hygiéniste » de l'allergie [7-9].



D'après A. Magnan (communication personnelle)

Figure 1. Histoire Naturelle de l'allergie

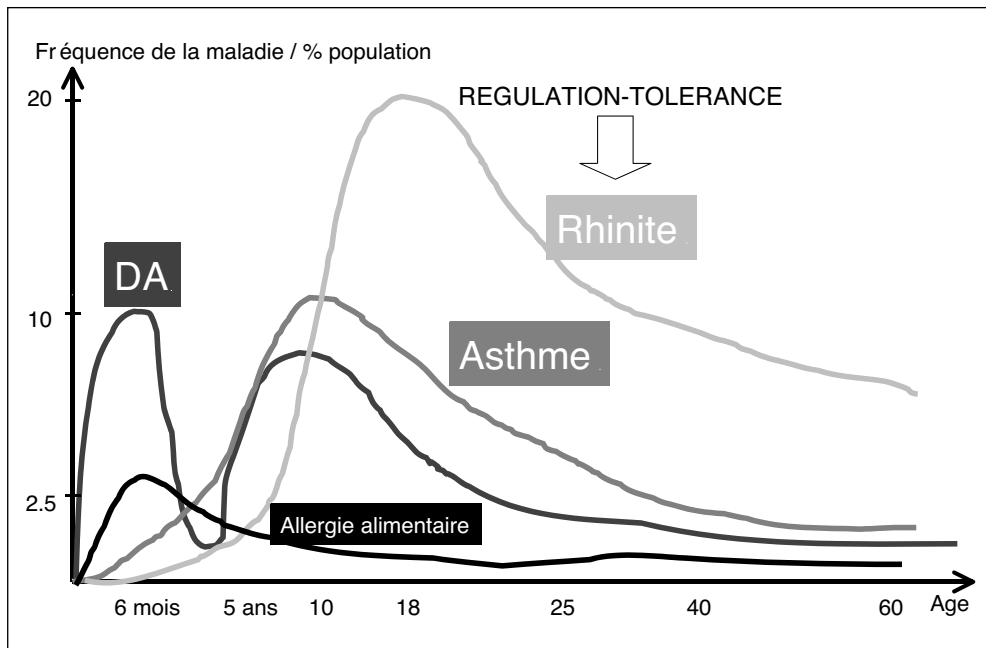


Figure 2. Évolution de la diathèse atopique

Comme dans toute réponse immunitaire, la réponse allergique nécessite l'association de facteurs adjuvants aux allergènes. Ces adjuvants (ou « irritants » en clinique), sont de véritables « signaux de danger », et vont déclencher la réponse inflammatoire initiale. Cette inflammation non spécifique d'allergène déclenche alors, voire « autorise », l'activation du système immunitaire spécifique de l'allergène. Les facteurs irritants sont multiples dans notre environnement (tabac, poussières, chimiques tant dans l'air que dans l'alimentation, médicaments, détergents, etc.). Le seuil de perception du danger est par ailleurs fréquemment abaissé chez l'atopique (correspondant sur le plan clinique à l'irritabilité de la peau dans la dermatite atopique, l'hyper-réactivité bronchique « non spécifique » de l'asthmatique, l'hyperréactivité nasale ou conjonctivale chez le rhinitique ou dans la conjonctivite). Enfin, le stress psychologique est un facteur adjuvant pouvant déclencher certaines poussées inflammatoires, voire favoriser l'immunisation initiale [10].

Le paradigme Th2 de l'atopie à récemment évolué vers une vision séquentielle des mécanismes immunitaires responsables de l'inflammation dans ces pathologies [3, 11], incluant progressivement – entre autres – des populations T CD4 + Th1 et T CD8 + effectrices, secondairement recrutées dans les lésions inflammatoires des différents organes cibles. Les effecteurs spécifiques (IgE, lymphocytes T helpers, lymphocytes T effecteurs cytotoxiques) présents dans les organes recelant l'allergène-

ne déclenchent les différentes manifestations cliniques inflammatoires après reconnaissance spécifique de l'allergène. En réalité, l'expression clinique de l'allergie passe obligatoirement par une coopération avec les cellules de l'immunité innée (par exemple mastocytes et éosinophiles recouverts d'IgE, recrutement local et activation d'effecteurs cellulaires « non spécifiques » dans les manifestations retardées des différentes formes cliniques de l'atopie,...), activées *in situ* ou attirées lors des premières phases de la reconnaissance spécifique et dont les propriétés effectrices décuplent l'intensité de la réaction inflammatoire locale. Ces cellules de l'immunité innée produisent entre autres l'histamine, ainsi que de nombreuses molécules cytotoxiques ou pro-inflammatoires et chimiotactiques (issues entre autres du métabolisme de l'acide arachidonique).

Une fois la sensibilisation effectuée, le système immunitaire laisse survivre des cellules effectrices mémoire spécifiques de l'allergène. La réactivation ultérieure des cellules mémoires de l'allergie pourra se faire de manière spécifique (nouveau contact, y compris pour des doses plus faibles d'allergènes), ou non spécifique (activation des sous populations spécifiques au sein d'une activation plus large de l'immunité en réponse à une infection ou un irritant – *Figure 1*).

Enfin, l'inflammation est contrôlée par des sous populations lymphocytaires T régulatrices (productrices en particulier de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 et/ou le TGF- β), normalement stimulées par la flore saprophyte, et dont les fonctions peuvent être altérées chez l'atopique, en particulier lors de l'exposition aux pneumallergènes ou à certaines toxines d'origine infectieuses [12,13]. Si la régulation de la réponse allergique (spontanée ou secondaire à une désensibilisation) survient chez de nombreux malades (*Figure 2*), des anomalies de ces compartiments « anti-inflammatoires » pourraient contribuer à expliquer la persistance des phénomènes cliniques, voire l'émergence de manifestations auto-immunes dans ces populations ou plus largement en occident [14].

Références

1. Comitty I. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema : ISAAC. *Lancet* 1998 ; 351 : 1225-1232.
2. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 (2) : 252-62.
3. F. Bérard. Bases physiopathologiques de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Venerol* 2005 ; 132 : (1S), 124-155.
4. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999 ; 353 (9148) : 196-200.
5. Tang ML, Kemp AS, Thorburn J, Hill DJ. Reduced interferon-gamma secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet* 1994 ; 344 (8928) : 983-5.
6. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994 ; 12 : 991-1045.
7. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999 ; 353 (9163) : 1485-8.