



# Allergies alimentaires

# **SOMMAIRE 1/2**

**Définition de l'allergie alimentaire**

**Epidémiologie**

**Diagnostic**

# SOMMAIRE 2/2

## Diagnostic

### ◇ Allergie alimentaire

- ❑ APLV Définition
- ❑ Les APLV Ig E médiée
- ❑ Les ALV non IgE médiée
  - ✓ *L'entéropathie*
  - ✓ *L'entérocolite*
  - ✓ *La rectocolite*
  - ✓ *Autres expressions/symptômes*
  - ✓ *Diagnostic (tests...)*
- ❑ Les APLV mixtes
- ❑ Prise en charge
  - ✓ *Classique*
  - ✓ *Nouveautés/Induction de tolérance, désensibilisation*

# *DEFINITION*



# Définition

## Réaction immunologique vis-à-vis des protéines alimentaires

- ◇ Différents types de réactions immunologiques :
  - IgE médiée
  - Non IgE médiée : à médiation cellulaire

# *EPIDEMIOLOGIE*

# Epidémiologie

**Augmentation de la fréquence des allergies alimentaires, de 18% entre 1997 et 2007**

**Dans les pays industrialisés :**

- ◇ 5% des enfants
- ◇ 3 à 4% des adultes

*Sicherer and Sampson; Jaci 2010 in press*

# Epidémiologie

## Prévalence de l'allergie alimentaire :

- ◇ 4% de la population générale
- ◇ 5-6% de la population pédiatrique

*(Dutau et Rancé, Rev Fr Allergol 2006;46:312-23)*

## Prévalence de l'APLV :

- ◇ 2 à 5 % chez l'enfant

*(Host, Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89,S1:33-7)*

# Epidémiologie

**Allergènes majeurs = responsables de la majorité des allergies alimentaires :**

- ◇ Lait, œuf, arachide, noisette, poisson, crustacés, blé et soja

**Allergie aux conservateurs et colorants : rare**

# Epidémiologie

## Depuis 1980 : augmentation de fréquence des allergies :

- ◇ à l'arachide
- ◇ aux fruits à coques
- ◇ aux allergènes végétaux : sarrasin, sésame, blé

## Apparition de nouveaux allergènes :

- ◇ isolat de blé

# *DIAGNOSTIC*

# **Classification des allergies alimentaires selon les mécanismes immunologiques**

**IgE médiées = manifestations immédiates**

**Non IgE médiées = à médiation cellulaire**

- ◇ Entérocolite allergique, entéropathie, rectocolite
- ◇ Manifestations chroniques (++ digestives)

**Mixte : IgE médiées et à médiation cellulaire**

- ◇ Pathologies à éosinophiles, dermatite atopique



# Moyens diagnostiques

## Tests cutanés :

### ◇ Prick tests :

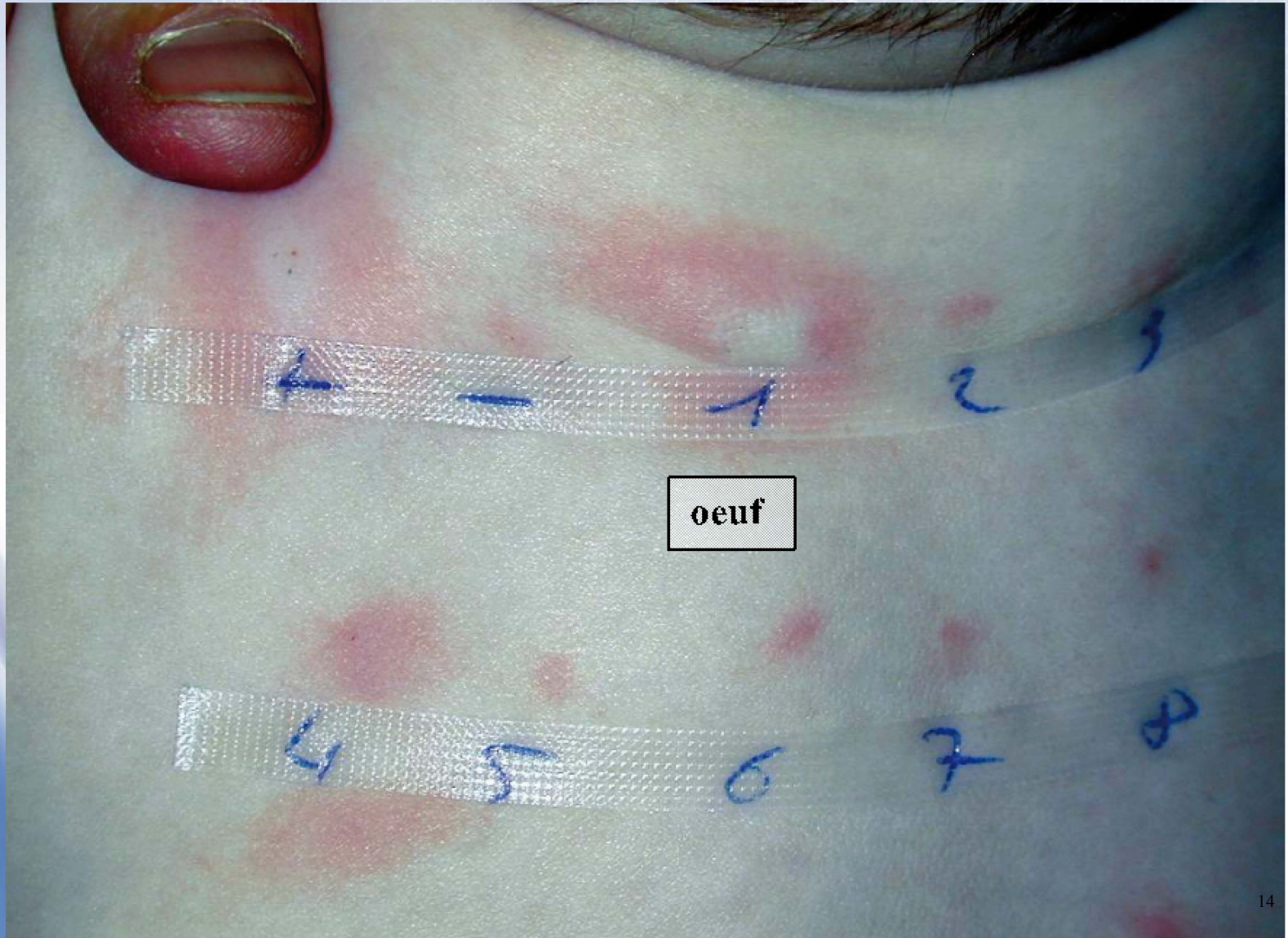
- Lecture « immédiate » : 10 - 15 minutes
- Étudiant ++ réactions IgE médiées

### ◇ Patch tests

- Aliment sur la peau 48h -> lecture : 72h
- Étudiant ++ réactions à médiation cellulaire

## Dosage des IgE spécifiques

# Prick test : peut être fait chez le nourrisson





# Utilisation des tests selon le mécanisme immunologique

**IgE dépendant**  
(Manifestation immédiate)  
chroniques)

**prick test**  
**IgE spécifiques +**

**Non IgE**  
(manifestations dig

**patch test**  
**IgE spécifiques –**

**Mixte**  
(eczéma, manifestations dig chroniques)  
**Biopsies (éosinophiles)**

## *DIAGNOSTIC : APLV définition*

# Allergie aux protéines du lait de vache : définition

**Allergie aux protéines du lait de vache =**

- ◇ Réaction immunologique vis à vis d'une ou plusieurs protéines du lait de vache  
(caséine,  $\beta$ -lactoglobuline,  $\alpha$ -lactalbumine...)

**Intolérance au lactose :  
déficit total ou partiel en lactase  
= maldigestion du lactose  
(l'allergie au lactose n'existe pas)**



# Allergie au lait (APLV)

- ② **Grande variété des tableaux cliniques**
- ② **Mécanismes immunologiques différents :**
  - IgE médiée (réaction immédiate < 2h)
  - non IgE médiée (manifestations chroniques)
- ② **Moyens diagnostics, évolution... différents selon les mécanismes en cause**



# ***DIAGNOSTIC : Les APLV Ig E médiée***



# APLV IgE médiée

## • Manifestations cliniques :

- ◇ De type immédiate < 2h
- ◇ Digestif : Syndrome oral, anaphylaxie digestive
- ◇ Cutané : urticaire, oedème
- ◇ Respiratoire : rhino-conjonctivite aiguë, bronchospasme
- ◇ Générale : choc anaphylactique









# Urticaire







# APLV IgE médiée

## @ Diagnostic : le + souvent facile :

- ◇ Clinique : réaction immédiate
- ◇ Prick tests : tests cutanés à lecture immédiate
- ◇ Dosage des IgE spécifiques
- ◇ > concordance : clinique + prick et/ou IgE = diagnostic
- ◇ > discordant ? -> spécialiste pour TPO



# Evolution de APLV

- ② **Acquisition de tolérance fréquente**
- ② **APLV IgE médiée :**
  - ◇ 45% guérit à 2 ans
  - ◇ 74% guérit à 5 ans
  - ◇ 85% guérit à 8,6 ans
- ② **38% des enfants guéris gardent un prick +**  
**-> Quand et comment réintroduire le lait ?**

*Saarinen, JACI 2005*

# Suivi des IgE spécifiques : aide à la décision

## ⊙ **VPP 95%**

◇ IGE lait > 15 UI/l (si moins de 2 ans : 5UI/l)

## ⊙ **Facteur de bon pronostic :**

◇ Décroissance rapide des IgE sur 1 an

◇ Diminution IgE sur 1 an : proba de tolérance

50%



31%

75%



45%

90%



66%

99%



94%



# En pratique : dosage des IgE spécifiques

- **Dosage des IgE spécifiques tous les 6 mois chez le petit nourrisson**
- **Puis 1 fois par an**
  - > **évolution des IgE spécifiques et prick test**
  - > **analyse des erreurs de régime**
  - > **décision de test de provocation à l'hôpital**

# Au total : APLV IgE médiée

- ② **Diagnostic facile si concordance clinique/prick/IgE**
- ② **Evolution : guérison fréquente, mais parfois tardive**
- ② **TPO à l'hôpital obligatoire, décision sur la clinique (erreurs de régime) et évolution des IgE, ne pas attendre la négativité des examens**



# ***DIAGNOSTIC : Les APLV non Ig E médiée***



# APLV non IgE médiées

## ⊙ **Tableaux digestifs individualisés :**

- ◇ Entéropathie
- ◇ Entérocolite allergique
- ◇ Rectocolite allergique

## ⊙ **Symptômes non spécifiques, diversement associés :**

- ◇ ++ Sp. digestifs chroniques, résistants aux TTT, anormalement durables
- ◇ Eczéma sévère, résistant aux TTT, débutant tôt
- ◇ Avec ou sans cassure de la courbe pondérale

# L'entéropathie

## • **Forme classique :**

- ◇ Diarrhée chronique, ballonnements, douleurs abdominales,
- ◇ > malabsorption et cassure de la courbe de poids , atrophie villositaire partielle
- ◇ ++ Nourrisson, 1ère année de la vie
- ◇ Guérison avec le régime d'exclusion
- ◇ Récidive en 1-3 jours lors de la réintroduction
- ◇ Tolérance au lait acquise en 2 à 3 ans

# L'entérocolite

(Sicherer, JACI 2005)

- ◇ Début précoce après l'introduction du lait
  - 1eres semaines de vie si non allaité
  - Au sevrage si allaité
- ◇ Forme typique :
  - Vomissements chroniques,
  - Diarrhée +/- sang,
  - Mauvaise prise de poids
  - Hypoalbuminémie, méthémoglobinémie, hypoTA
- ◇ > Régime d'exclusion = disparition des symptômes, IgE négatives



# L'entérocolite allergique

- ◇ Réintroduction du lait :
  - Vomissements dans les 2h, diarrhée 5h après (+/- sang), léthargie, hypoTA, élévation neutrophiles...
- ◇ > tableau de choc infectieux, entérocolite
- ◇ Tableau trompeur, doit être reconnu et évoqué
  
- ◇ Physiopathologie :
  - Déficit en TGFb1, R-TGFb1, élévation TNFa (Chung, JACI 2002)
- ◇ Introduction du lait : en milieu hospitalier, voie d'abord, lente. TTT corticoïdes IV
- ◇ Guérison à 2 ans : 60% des cas

# La Rectocolite

- ◇ Symptômes :
  - Rectorragies ++ (J1-3 mois)
  - Diarrhée: rare
  - Douleur à la défécation : 25% cas
  - BEG, pas de vomissements # entérocolite
  
- ◇ 60% cas : chez des nouveau-nés allaités
  
- ◇ Rectoscopie : ulcérations
  
- ◇ Guérison : 9 mois - 2 ans



# Autres symptômes

- ② **Symptômes chroniques, non spécifiques**
- ② **Y penser devant :**
  - ◇ ++ Sp. digestifs chroniques :
    - Rejets, vomissements
    - Diarrhée, constipation
    - Douleurs abdominales
    - Gaz, ballonnements
    - Rectorragies
    - Difficultés d'alimentation
  - ◇ Sp. respiratoires et ORL ?
  - ◇ Eczéma sévère, résistant aux TTT, débutant tôt
  - ◇ Avec ou sans cassure de la courbe pondérale

# Dermatite atopique





# Autres symptômes

- ④ **Symptômes diversement associés entre eux**
- ④ **Grande variété de tableaux cliniques**
- ④ **Y penser quand ces symptômes non spécifiques sont :**
  - ◇ résistants aux TTT
  - ◇ anormalement sévères
  - ◇ anormalement durables
  - ◇ Pas d'autre étiologie

# Reflux gastro-oesophagien et allergie au lait

- ② **Association RGO-APLV pas fortuite (Iacono JACI 1996) :**
  - ◇ 40% enfants < 1 an ayant un RGO prouvé ont une APLV
- ② **RGO parfois sp. d' APLV -> régime -> disparition du RGO (Cavaiato, JPGN 2000)**
- ② **Physiopathologie ?**
  - ◇ Retard de la vidange gastrique quand RGO + APLV / RGO seul (JPGN 2001)
- ② **Biopsies :**
  - ◇ Œsophage : inflammation (Iacono 96), éosinophiles (kelly 95), présence de mastocytes

# Diagnostic (tests...)

## ⊙ Prick tests et dosage des IgE spécifiques :

- Étudient les réactions IgE médiées
- Pas intéressant dans cette forme d'allergie non IgE médiée

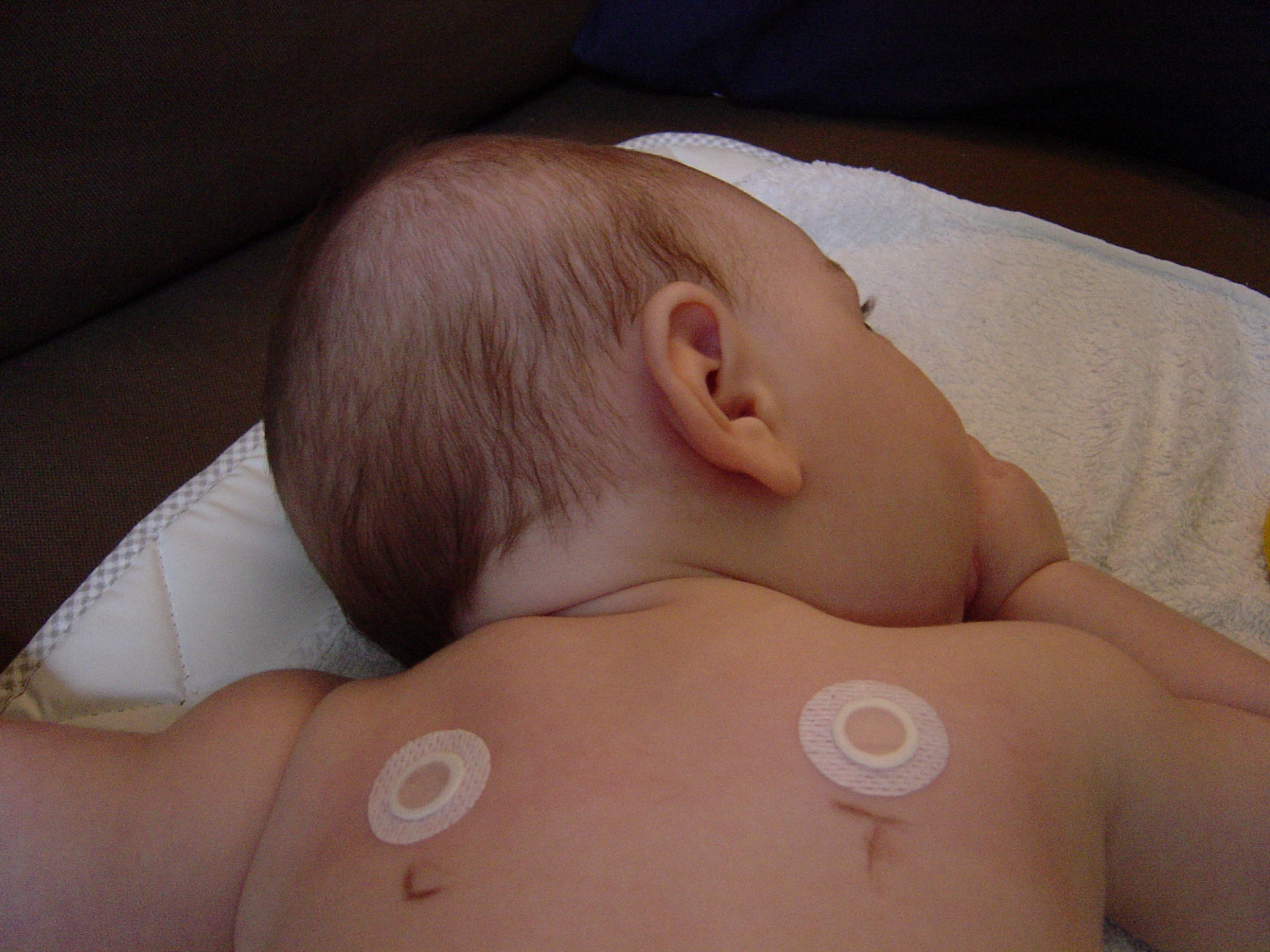
## ⊙ Seuls moyens diagnostiques

### ◇ Patch tests

- Aliment sur la peau 48h -> lecture : 72h / témoin
- Etudient ++ réactions à médiation cellulaire
- Diallertest = patch test au lait prêt à l'emploi

### ◇ Efficacité du régime d'épreuve















# Diagnostic

## ⊙ Diagnostic difficile

- ◇ 1ere étape : y penser devant des symptômes non spécifiques
- ◇ Patch test (diallertest)
  - pb : faux négatifs
  - + enfant jeune, + il y a de faux négatifs
- ◇ Régime d'exclusion: 1 mois -> disparition des sp.
- ◇ Réintroduction -> réapparition des sp. (parfois après 2-5 jours)

# Diagnostic

## ⊙ Evolution :

- ◇ Acquisition de tolérance +/- rapide
- ◇ Introduction progressive à domicile si APLV non IgE, après l'âge de 1 an
- ◇ Sauf **si entérocolite allergique : introduction à l'hôpital**

## ⊙ ATTENTION :

Si diagnostic très précoce : Passage possible d'une forme non IgE médiée à une forme IgE médiée (26%)

-> Avant introduction à 1 an: Prick et /ou IgE



## ***DIAGNOSTIC : Les APLV mixtes***



# Pathologies à éosinophiles (mixte IgE ou non IgE médiée)

## Ⓢ Diagnostic :

- ◇ Biopsies digestives : éosinophiles
- ◇ Atteinte : œsophage -> rectum

## Ⓢ Symptômes :

- ◇ Digestifs, non spécifiques
- ◇ Variables en fonction du niveau de l'atteinte du TD

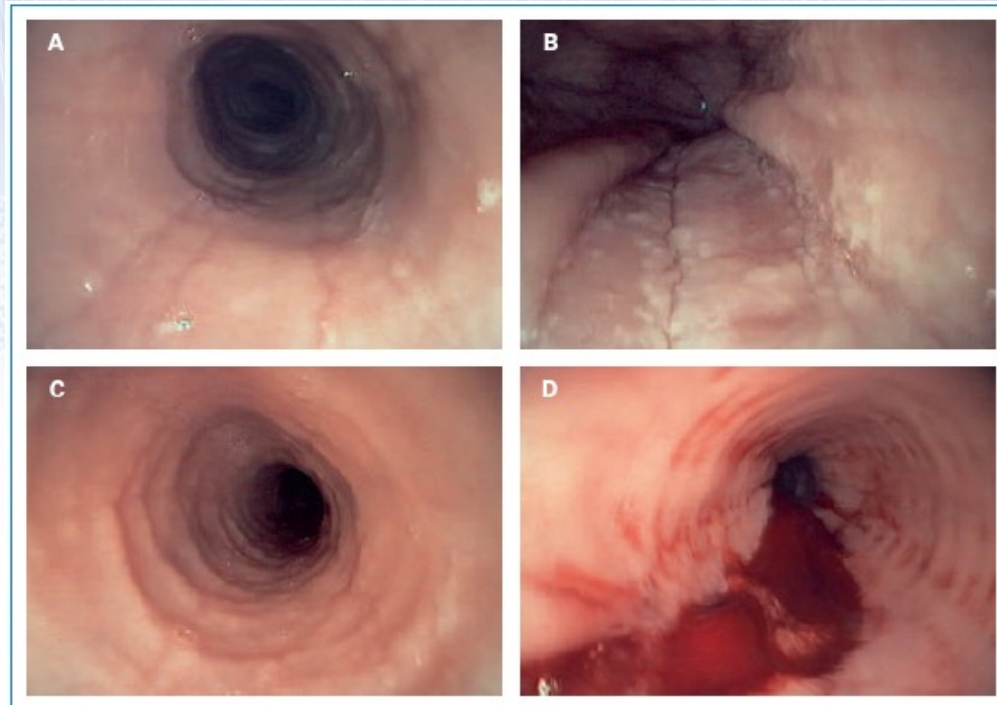
*Rothenberg , JACI 2004*

# Pathologies à éosinophiles

## ⊙ Oesophagite à éosinophiles

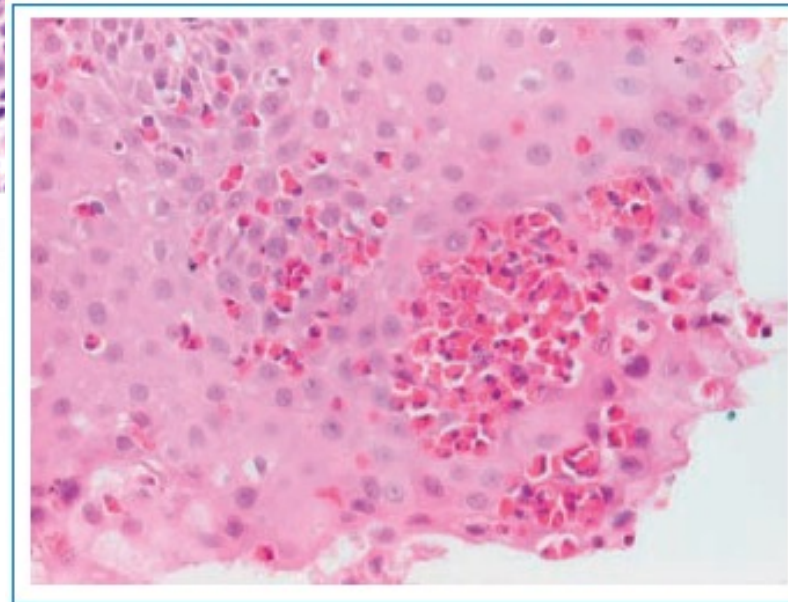
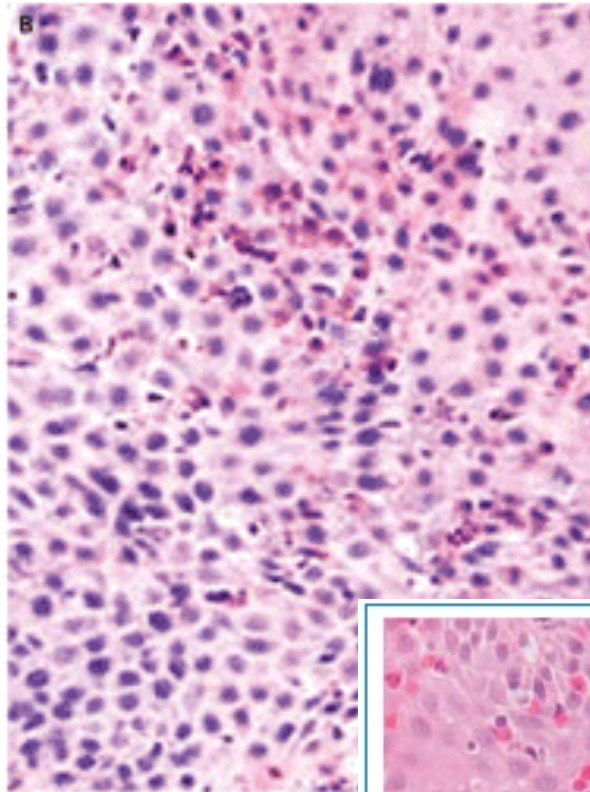
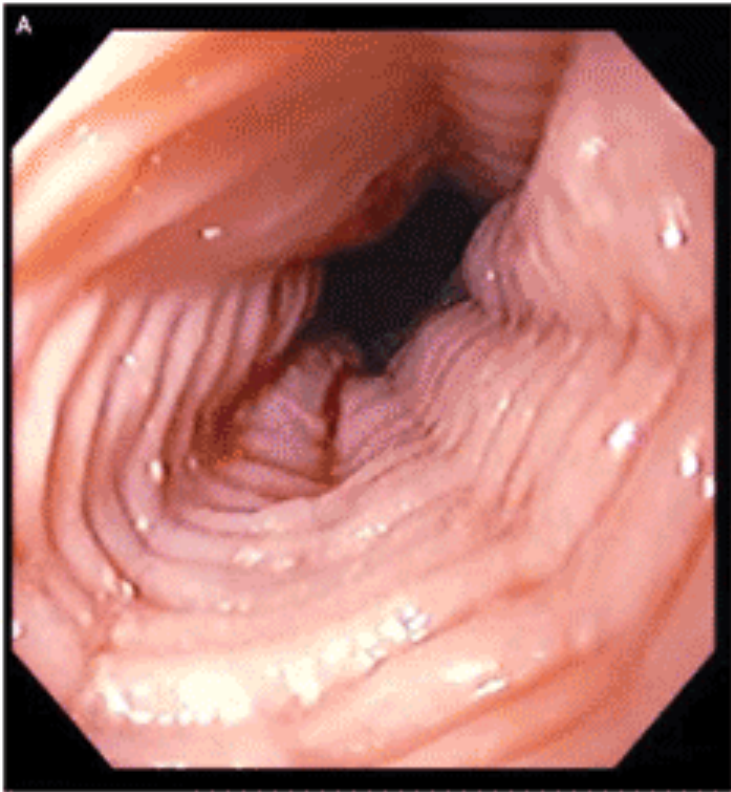
- ◇ Nourrisson : symptomatologie de RGO
- ◇ Grand enfant-adolescent : dysphagie
- ◇ Fibroscopie :
  - Lésions évocatrices
  - Aspect d'oesophagite peptique
  - Macroscopiquement normal
- ◇ Diagnostic :
  - Éosinophiles > 25/champ

# Oesophagite à éosinophile



**Figure 2**  
Images endoscopiques de patients souffrant d'oesophagite éosinophile, montrant de discrets sillons longitudinaux rougeâtres (A), de grandes taches blanches (B), des anneaux (C) (trachéalisation) et une fragilité anormale (D) (signe du papier crépé) de la muqueuse.



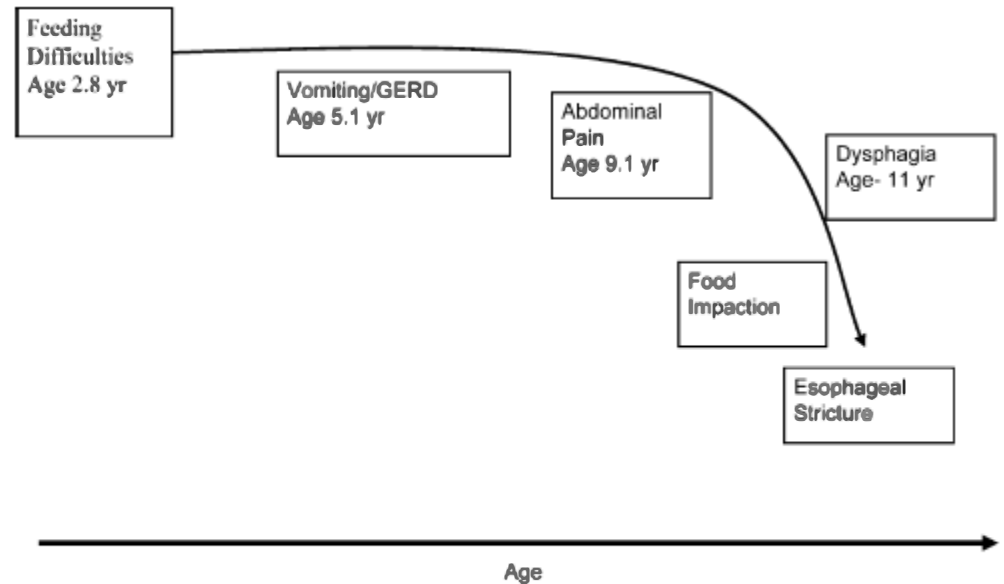


**Figure 3**  
Epithélium pavimenteux œsophagien avec forte infiltration de granulocytes éosinophiles, en partie sous forme de microabcès.

# Oesophagite à éosinophiles

**TABLE 2.** *Symptoms of eosinophilic esophagitis by age of onset*

Symptom	Median age $\pm$ SD, y	No. patients
Failure to thrive or feeding difficulties	2.8 $\pm$ 3.2	118
Gastroesophageal reflux or vomiting	5.1 $\pm$ 4.1	158
Abdominal pain	9.0 $\pm$ 3.9	88
Dysphagia and food impaction	11.1 $\pm$ 4.5	62



**FIG. 3.** Potential natural history of eosinophilic esophagitis (mean age of presentation). GERD = gastroesophageal reflux disease.



# Pathologies à éosinophiles

## ② Oesophagite à éosinophiles

- ◇ Manométrie : dysmotricité oesophagienne
- ◇ Traitements anti-acides : diminuent la douleur, ne permet pas la guérison
- ◇ > y penser :
  - Devant un RGO résistant aux TTT
  - Lorsque l'on ne peut arrêter un TTT anti-acide

# Pathologies à éosinophiles (autres)

- ② **Gastrite à éosinophiles**
  - ◇ Symptomatologie de RGO + vomissements
- ② **Entérite à éosinophiles**
  - ◇ Diarrhée, douleurs abdominales
  - ◇ Fibroscopie : hyperplasie nodulaire fréquente
- ② **Colite à éosinophiles**
  - ◇ Sang dans les selles
  - ◇ Constipation



# Tests : utilisation des tests selon le mécanisme immunologique

IgE dépendant  
(Manifestation immédiate)  
chroniques

prick test  
IgE spécifiques +

Non IgE  
(manifestations dig

patch test  
IgE spécifiques -

Mixte  
Pathologie à éosinophile  
Biopsies = éosinophiles



## ***DIAGNOSTIC : Prise en charge***

# La prise en charge « classique »

- ② **Une fois le diagnostic d'APLV posé, régime strict sans PLV**
- ② **Selon les recommandations des sociétés savantes :**

Si l'allaitement n'est pas possible, l'utilisation d'un hydrolysat poussé de protéines (HPP) est recommandée comme premier choix dans le diagnostic et la prise en charge de l'APLV (1,2)

1 - *Vandenplas & al.: Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Arch Dis Child 2007 ; 92 : 902-908*

2 - *Joint statement of the European Society for pediatrics Allergology and clinical immunology (ESPACI) comitee on hypoallergenic formulas and the european society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition (ESPGHAN) Comitee of nutrition. Arch Dis Child 1999 ; 81 : 80-64*



# La prise en charge « classique »

- L'HPP, est efficace sur tous les symptômes de l'APLV, mais en cas de RGO, sa prescription est souvent associée en pratique à un épaississant
  - intérêt de développer une formule HPP épaissie
    - traite les symptômes de l'APLV dont le RGO
    - traite le reflux éventuel non lié à l'APLV, survenant chez 20 à 50% des bébés sains jusqu'à 6-7 mois (1)

# Prise en charge

- ② **Attention, les jus de riz, de châtaignes, d'amandes, parfois proposés en substitut du lait de vache, ne sont pas adaptés aux besoins nutritionnels du nourrisson.**
- ② **Attention aux allergies croisées:**
  - ◇ Lait de chèvre et de brebis : 70% d'allergies croisées avec le lait de vache.

# La prise en charge : nouveautés

- ② **Modification des symptômes au cours de l'évolution**
- ② **Acquisition de tolérance**
  - ◇ > pas toujours totale ?
  - ◇ > à entretenir !
- ② **Induction de tolérance ?**
- ② **Modification actuelle de la prise en charge : notion de dose tolérée**



# Modification des symptômes au cours de l'évolution

- ④ **Apparition de réactions très retardées au cours de l'évolution**
- ④ **Carroccio et al (Allergy 2000): 86 APLV**
  - ◇ À 3 ans : 26 non guéris
  - ◇ Chez 10: réaction : 7-26j après TPO : wheezing, eczéma, constipation
- ④ **Absence de réaction dans les 24h après le test de provocation ne permet pas d'affirmer la guérison**
- ④ **Surveillance prolongée après réintroduction**  
(constipation, diarrhée, dermatite atopique, wheezing)

# Acquisition de tolérance : non totale ?

## © **Kokkonen et al (JPGN2001)**

- ◇ 56 enfants ayant eu une APLV, revus à age de 10 ans
- ◇ Comparés à 204 enfants (âge équivalent-école)
- ◇ 45% ont des troubles digestifs à l'ingestion de lait/ 10% chez les témoins
- ◇ 14% ont une intolérance au lactose /3% chez les témoins
- ◇ > Diminution spontanée des quantités de lait-laitages ingérés

# Acquisition de tolérance : à entretenir !

- Ⓢ Allergie arachide -> toute la vie
- Ⓢ Chez l'enfant 10-20% guérissent
- Ⓢ -> 10-20% récidivent !!
- Ⓢ Qui récidive? Ceux qui n'en mangent pas !
- Ⓢ **Recommandations actuelles :**
  - ◇ TPO arachide négatif: manger 3-4 cacahuètes régulièrement !



# La prise en charge : induction de tolérance

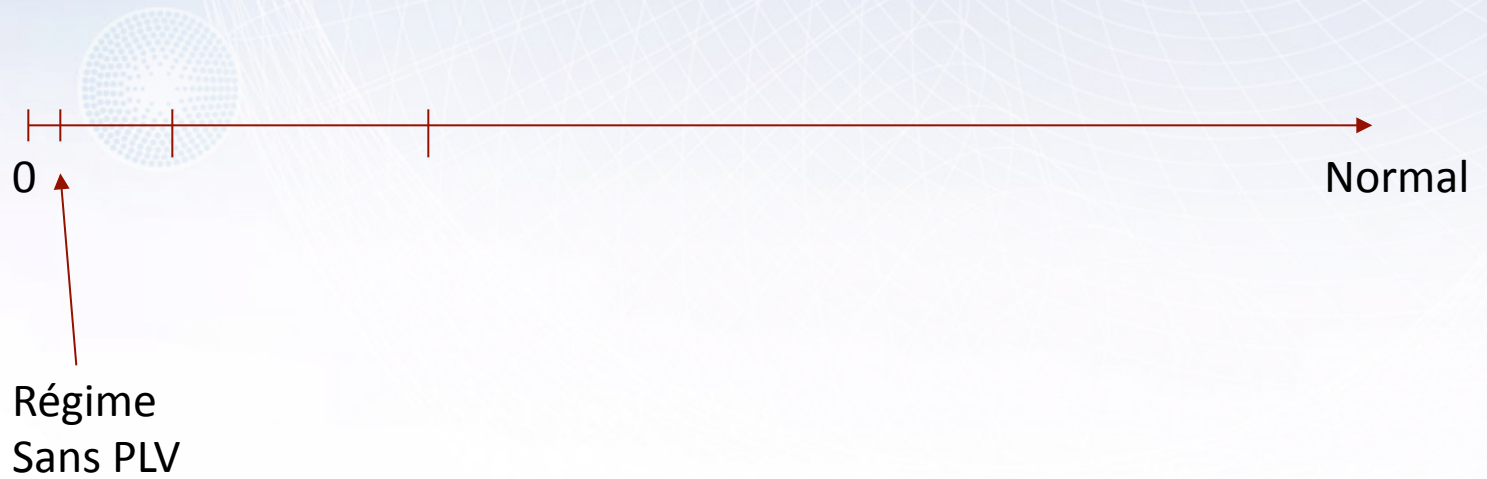
- ② **APLV persistantes : 21 enfants > 6 ans**
- ② **Doses croissantes PLV pendant 6 mois**
- ② **Résultats :**
  - ◇ 15/21 (71%) tolèrent 200ml lait
  - ◇ 3/21 tolèrent 40-80ml lait
  - ◇ 3/21 : échec (réaction)

*Allergy 2004; 59: 980-7*

# Nouvelles notions

- ④ **Guérison spontanée fréquente**
  - ◇ > pas toujours complète (dose tolérée)
- ④ **Pour guérir : il faut « rencontrer » l'allergène**
- ④ **Pour maintenir la guérison : il faut « rencontrer » l'allergène**

# Dose tolérée





# APLV IgE dépendante

- ② **Test de provocation oral à l'hôpital**
- ② **Décision selon age, taux IgE spéc, décroissance ...**
- ② **Si le TPO est positif : ex :**
  - ◇ Urticaire, rhinite, œdème : pour une dose cumulée de 100ml de lait (= 3,2g PLV)
  - ◇ > Normalise beurre, gâteaux avec lait, pain au lait, chocolat au lait, voire purée
  - ◇ > évite seulement lait et laitages-fromages
  - ◇ 100ml lait = 3,2g PLV
  - ◇ 100g beurre = 0,7 g PLV
  - ◇ > régime élargi, adapté à la dose réactive

# Modification de la prise en charge : APLV non IgE

- ② **Phase diagnostique: régime strict – réintroduction**
- ② **Tester dose tolérée / tolérance acquise ?**
  - ◇ Après l'âge de 1 an
  - ◇ Après 6 mois de régime strict si cassure poids
  - ◇ Après 1-2 mois de régime si enfant âgé + 1 an

# Introduction : but : connaître dose tolérée/guérison ?

- ④ **100 ml lait = 3,2 g protéines**
- ④ **1 yaourt (125ml) = 5 g protéines**
- ④ **1 petit suisse nature (60g) = 5,6 g protéines**
- ④ **30 g de gruyère = 9 g de protéines**
- ④ **100 g beurre = 0,7 g protéines**

- ◇ Si acides aminés -> essai hydrolysé
- ◇ Intro beurre, faible quantité de lait (biscuits, pain de mie ...)
- ◇ 1 laitage/j
- ◇ 2 laitage/j ...
- ◇ > Paliers de 8-15 jours



# En résumé : APLV

**1. APLV expression +++ variable selon le mécanisme immunologique en cause**

**2. IgE dépendant :**

- ◇ réaction immédiate = risque d'accident allergique,
- ◇ diagnostic le + souvent facile (IgE/prick test)

**3. Non IgE dépendant :**

- ◇ manifestations chroniques,
- ◇ diagnostic difficile, éviction-réintroduction

# APLV

## ⊙ Régime d'exclusion :

- ◇ initial : strict,
- ◇ au cours de l'évolution : adapté à la dose réactive

## ⊙ Evolution : vers la guérison

- Ne pas attendre la négativité des examens pour tenter des introductions

# APLV traitements ?

- ② **Guérison spontanée fréquente, mais inconstante**
- ② **Élargissement du régime : rôle thérapeutique ?**
- ② **Voies de recherche :**
  - ◇ Induction de tolérance
  - ◇ Désensibilisation par voie sublinguale



# Induction de tolérance

## © Dans APLV IgE médiée :

- ◇ Nombreux protocoles,
- ◇ Principe : augmentation progressive des doses de lait à ingérer
- ◇ Efficace dans 60 à 89% des cas selon les études
- ◇ Pb: effets secondaires, risque d'accidents allergiques à domicile, doit être fait par des équipes entraînées

## © Dans APLV non IgE médiée : pas étudié

# Désensibilisation par voie sublinguale

## © **Aéro-allergènes**

- ◇ Bien étudiée
- ◇ Efficace

## © **Aliments ?**

- ◇ Peu d'études
- ◇ Différence avec les aéroallergènes :
  - Voie d'administration des allergènes (digestive)
  - Quantité de protéines à tolérer : plusieurs grammes

# Désensibilisation par voie sublinguale

- ④ **Enrique et al. Allergie à noisette**
  - ◇ Adultes, 11 traités, 11 placebo
  - ◇ Extraits protéiques de noisette/ placebo
    - > 3' sous langue, tous les jours pendant 5 mois
  - ◇ Résultats : TPO négatif pour 20 g noisette :
    - 5/11 groupe traité – 1/11 placebo *JACI 2005;116:1073*
- ④ **Pour le lait : étude préliminaire sur 11 enfants encourageante**
  - > 7 ont normalisé le régime

*de Boissieu, Iergy 2006*



# Désensibilisation au lait : protocole en cours

④ **Multicentrique, randomisé, TPO dble aveugle**

④ **Schéma de l'étude :**

- ◇ T0: TPO au lait en double aveugle à l'hôpital
- ◇ 0-6 mois : 2 enfants désensibilisés pour 1 enfant non traité
- ◇ T6 mois : TPO au lait en double aveugle à l'hôpital
- ◇ 6-12 mois : désensibilisation pour tous (sauf si pas de réaction)
- ◇ T12 mois : TPO au lait en double aveugle à l'hôpital

④ **51 patients inclus, fin de l'étude :  
septembre 2010**

# Désensibilisation au lait : protocole en cours

## © Résultats préliminaires :

- ◇ Sur les 6 premiers mois, pour les enfants traités, l'analyse de la dose réactive au TPO :
  - 20% amélioration spectaculaire
  - 60% bien améliorés
  - 20% inchangés
- ◇ Pas d'effets secondaires à domicile, réactions allergiques lors des TPO

# Traitement de l'APLV

- ② **Quelle technique utiliser ?**
  - ◇ Induction de tolérance
  - ◇ Désensibilisation par voie sublinguale
  - ◇ Élargissement du régime
- ② **Quand débiter les traitements?**
  - ◇ Après 5 ans
  - ◇ Plus tôt

Stratégies thérapeutiques à définir