



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2014) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Fait clinique

Les dangers du régime d'éviction chez le nourrisson atopique, à propos d'un cas

The dangers of a food avoidance regime in an atopic infant: A case report

D. Sabouraud-Leclerc

Service de pédiatrie A, hôpital Américain, CHU de Reims, 47, rue Cognacq-Jay, 51100 Reims, France

Reçu le 25 février 2014 ; accepté le 9 avril 2014

Résumé

Nous rapportons l'histoire d'un nourrisson, porteur d'un eczéma difficile à contrôler, mis sous régime sans lait de vache et devenu fortement sensibilisé et allergique au lait de vache, œuf, blé et arachide. À la lumière des travaux de l'équipe de G. Lack, nous reprenons les mécanismes de l'allergie alimentaire (sensibilisation par voie cutanée, induction de tolérance par voie orale, digestive) et insistons sur l'importance de la diversification alimentaire dans cette fenêtre d'opportunité entre 4 et 6 mois pour induire une tolérance orale alimentaire.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Nourrisson ; Eczéma ; Régime d'éviction ; Allergie alimentaire ; Diversification alimentaire

Abstract

We report the history of an infant with difficult-to-control eczema who was put on a diet without cow's milk and then became strongly sensitized and allergic to cow's milk, eggs, wheat and peanuts. In the light of the work of Gideon Lack's group, we review the mechanisms of food allergy (sensitization through the skin and tolerance by the oral route) and insist on the importance of diversification of foods in the diet of infants between four and six months, a window of opportunity for the induction of tolerance.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Food allergy; Infants; Eczema; Avoidance diet; Food diversification

1. Histoire

Baptiste est un nourrisson vu pour la 1^{re} fois en consultation à l'âge de 20 mois. Son pédiatre l'adresse pour une forte sensibilisation aux protéines de lait, d'œuf, de blé et d'arachide.

Il s'agit d'un 2^e enfant d'une fratrie de 2, né à terme. Son père a une pollinose. Il n'a pas bénéficié d'allaitement maternel.

À l'âge de 3 mois, devant un eczéma de plus en plus important, il est mis sous régime sans protéines de lait de vache (hydrolysats extensifs de protéines de lactosérum). Devant l'absence d'amélioration de l'eczéma, l'hydrolysats est

remplacé un mois plus tard par une solution élémentaire en acides aminés et poursuivi.

À 3 mois, le dosage des IgE spécifiques au lait de vache est négatif, le diallerg est douteux.

La diversification alimentaire se passe bien. Légumes, fruits, viandes et poisson sont introduits à partir de l'âge de 5 mois. Les œufs et le blé ne sont pas introduits du fait du terrain atopique. Un bilan sanguin réalisé à l'âge de 18 mois montre un dosage d'IgE spécifiques très positif pour le lait (25 KU/L pour les caséines), pour l'œuf entier (63 KU/L), et pour l'arachide (69 KU/L). L'enfant est alors adressé en consultation d'allergologie.

À 20 mois, Baptiste semble triste, il est maigre (poids à 8,7 kg soit un poids inférieur au 3^{ème} percentile, taille à 76 cm, soit une taille inférieure à 2 déviations standard). L'eczéma prédomine aux extrémités, la peau est sèche.

Adresse e-mail : dsabouraud@chu-reims.fr.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2014.04.003>

1877-0320/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Les tests cutanés (extraits commerciaux sauf pour le lait) sont très positifs pour le lait (14 mn), l'œuf (blanc d'œuf : 10 mn, jaune d'œuf 8 mn), le blé (11 mn) et l'arachide (20 mn) comparés à un témoin histamine à 5 mn. Les dosages des IgE spécifiques sont les suivants : blanc d'œuf : 40,3 kU/L ; jaune d'œuf : 13,4 ; ovalbumine : 47,1 ; ovomucoïde : négatif ; blé : 16,3 ; Arachide : 46,8 ; r ara h1 : 9,98 ; r ara h2 : 13,7 ; h3 : 0,41 ; h8 et h9 négatifs ; lait de vache : 42 ; caséines : 28.

Devant ce retard pondéral, une consultation avec la diététicienne permet de conclure à une insuffisance d'apport calorique et il est conseillé de rajouter de l'huile et des dextrines maltosés aux différents repas. Le soluté d'acides aminés est maintenu, l'enfant ne prenant pas bien les différents hydrolysats proposés.

Six mois plus tard, Baptiste va mieux, il a pris un kilogramme (toujours inférieur au 3^e percentile) et 7 cm (entre -1,5 et 2 DS). Sa courbe staturo-pondérale a bien meilleure allure.

Les dosages d'IgE spécifiques ont diminué pour le lait (17 kU/L) et les caséines (12,4), le blanc d'œuf (25) et l'ovalbumine (32). Elles ont augmenté pour le recombinant r Ara h2 à 30 kU/L (arachide : 36,8 ; r ara h1 : 7,88 ; h3 : 0,22). Elles restent stables pour le blé à 14.

Il est alors proposé une réintroduction du lait de vache : à 1,5 mL de dose cumulative, Baptiste présente une urticaire du visage et une recrudescence de l'eczéma. Une induction de tolérance au lait de vache cuit est alors démarrée (0,15 mL de lait de vache/jour cuisinés dans des gâteaux à la farine de riz par la maman). Actuellement, Baptiste prend 1,20 mL de lait cuit par jour sans problèmes. Une nouvelle réintroduction du lait cru est prévue prochainement.

Le test de réintroduction de la farine de blé sous forme de pain a été marqué à la dose cumulative totale de 1 g par des éternuements en salve et une urticaire du cou. Pour l'instant l'éviction est poursuivie. La réintroduction de l'œuf cuit (jaune puis blanc d'œuf cuit) s'est très bien déroulée ; Baptiste a pu manger une dose cumulative totale de 15 g sans aucune réaction, il peut maintenant manger de l'œuf cuit au domicile régulièrement. L'éviction de l'arachide est poursuivie.

Cet enfant, maintenant scolarisé, bénéficie d'un projet d'accueil individualisé (PAI) et a une trousse d'urgence avec adrénaline auto-injectable.

2. Discussion

Cette observation illustre les dangers de l'éviction alimentaire et l'importance de démarrer la diversification alimentaire dans la fenêtre d'opportunité située entre 17 et 24 semaines.

L'enfant, porteur d'un eczéma difficile à contrôler dans les premiers mois de vie, est probablement devenu allergique au lait en raison de l'éviction du lait de son alimentation. Il n'a pas pu, non plus, acquérir de tolérance au blé ni à l'œuf, (ni à l'arachide), ces aliments n'ayant pas été introduits dans son alimentation au moment de la diversification et s'est très probablement sensibilisé par voie cutanée du fait de l'exposition aux allergènes alimentaires dans son environnement familial.

Notre patient, au moment de l'éviction du lait (à 3 mois), tolérait le lait et avait des IgE spécifiques négatives au lait. L'éviction du lait, (remplacé par des hydrolysats de PLV puis un soluté d'acides aminés) n'a pas montré d'amélioration de l'eczéma et le lait aurait donc dû être réintroduit puisque bien toléré antérieurement. Progressivement, Baptiste a développé des IgE vis-à-vis du lait, mais aussi du blé, arachide et œuf et est devenu allergique comme l'ont montré les tentatives de réintroduction alimentaire en milieu hospitalier.

2.1. Les dangers de l'éviction

L'éviction stricte et rigoureuse a été remise en cause après la description d'accidents sévères et même mortel dans un cas [1], survenus après éviction prolongée alors que le régime avait été prescrit au départ pour des symptômes mineurs [2,3].

En effet, il semble bien que l'éviction stricte augmente la sensibilisation. Cela a été montré par Morisset et al., qui, en comparant des enfants allergiques au lait ou à l'œuf, avant et après 6 mois d'induction de tolérance orale alimentaire (ITO) ou éviction, ont mis en évidence une augmentation de la taille des tests cutanés chez les enfants mis en éviction [4].

2.2. Le mécanisme de l'allergie alimentaire : voie cutanée sensibilisante/voie digestive tolérogène

2.2.1. Physiopathologie

La sensibilisation alimentaire, selon Lack et al., serait liée à la présence d'allergènes en petite quantité dans l'environnement de l'enfant et sensibilisantes par voie cutanée (perméabilité de la barrière cutanée en cas d'eczéma) ; à l'inverse, des doses plus importantes d'allergènes données par voie orale seraient tolérogènes [5], les mécanismes de sensibilisation (cutanée) ou de tolérance (digestive) étant portés par les lymphocytes Th2 ou Th1. La date de l'exposition cutanée ou orale semble jouer aussi un rôle déterminant dans l'apparition d'une allergie alimentaire ou d'une tolérance [6].

Le déficit en filaggrine est reconnu comme le facteur le plus important de l'eczéma. Il entraîne une perte d'eau transépithéliale précédant l'apparition de l'eczéma puis un déficit de fonction de la barrière cutanée facilitant le passage d'allergènes et/ou de facteurs infectieux [7-9].

Les protéines alimentaires présentes dans l'environnement de l'enfant (mains des parents, tables, poussière) peuvent ainsi, en cas d'eczéma, passer la barrière cutanée, elles sont alors captées par les cellules de Langerhans d'où une réponse Th2 et une production d'IgE spécifiques de l'allergène par les lymphocytes B [10,11]. Cela permet d'expliquer chez le nourrisson présentant un eczéma sévère, l'existence d'allergies alimentaires très précoces liées aux habitudes alimentaires de chacun. De plus, le risque d'allergie alimentaire serait fonction à la fois de l'importance de l'exposition à l'allergène dans l'environnement et de l'existence ou pas d'une exposition orale [5].

2.2.2. Des modèles animaux confortant l'hypothèse de la voie cutanée sensibilisante et de la voie orale tolérrogène

L'exposition de souris ayant un déficit du gène codant pour la filaggrine sur une peau abrasée à de l'ovalbumine ou de l'arachide induit une production d'IgE et même une allergie alimentaire à l'ovalbumine. La même exposition chez des souris sans mutation pour la filaggrine, n'entraîne pas de réaction IgE dépendante. De plus, la même application d'ovalbumine chez des souris mutantes dont la peau n'est pas abrasée, entraîne aussi une réponse IgE spécifique ce qui permet de penser que le déficit en filaggrine est suffisant pour permettre un passage transcutané de l'allergène et le développement d'une réponse IgE spécifique [12].

À l'inverse, de hautes doses d'allergènes alimentaires administrées précocement, par voie orale, à des souris à risque atopiques permettent d'obtenir à la fois une tolérance clinique et immunologique [13].

2.2.3. La voie cutanée sensibilisante

Chez l'homme, des cellules T spécifiques de l'arachide ont pu être isolées de la peau lésée de sujets ayant de l'eczéma [14]. D'autres études confortent l'idée d'une voie cutanée sensibilisante : ainsi l'équipe de Lack montre dans une étude de cohorte portant sur 1971 nourrissons suivis depuis la naissance, que l'exposition à de petites doses d'arachide sous forme d'huile d'arachide contenue dans des crèmes et appliquée sur des lésions d'eczéma est associée à une allergie alimentaire à l'arachide à l'âge de 5 ans [15]. Dans une autre étude, 32 % des sujets utilisant des crèmes contenant de l'avoine ont des *patches-tests* positifs à l'avoine [16].

L'équipe de Lack a également étudié le rôle de l'exposition à l'arachide pendant la grossesse et l'allaitement (consommation maternelle), mais aussi la consommation d'arachide au domicile familial par la famille pendant la 1^{re} année de vie. Ils montrent que la consommation moyenne d'arachide dans la famille pendant une semaine est significativement plus élevée chez les enfants qui développent une allergie à l'arachide (18,8 g, $n = 133$) comparés aux sujets contrôles sans allergie (6,9 g, $n = 150$) et aux sujets à haut risque atopique (1,9 g, $n = 160$, $p < 0,0001$).

Une relation directe est ainsi mise en évidence entre la quantité d'arachide dans l'environnement et le développement d'une allergie à l'arachide suggérant que de grandes quantités d'arachide dans l'environnement peuvent induire une sensibilisation alors qu'une faible quantité est protectrice chez les enfants atopiques [17].

2.2.4. La voie orale tolérrogène

À l'inverse, une exposition orale précoce et dans l'environnement protège de l'allergie à l'arachide. Ce sont les résultats passionnants de l'étude de Du Toit et Lack comparant deux populations d'enfants juifs selon leur mode d'exposition ou pas à l'arachide dans leur première année de vie. La prévalence de l'allergie à l'arachide est 10 fois supérieure pour les enfants juifs vivant en Angleterre (1,85 % vs 0,17 %, $n = 5175$) non exposés à l'arachide par voie orale comparés aux enfants juifs d'Israël ($n = 5615$) exposés très précocement à la fois par voie

orale et dans l'environnement (consommation maternelle pendant la grossesse, l'allaitement et par l'enfant, dès les premiers mois de vie) [18].

Katz et al., en 2010 [19], montrent, pour le lait de vache, qu'une exposition précoce aux protéines de lait de vache, est protectrice de l'allergie aux protéines du lait de vache (APLV). Dans leur étude prospective portant sur 13 019 nourrissons, l'âge d'introduction du lait de vache est déterminant pour l'apparition d'une APLV : plus le lait est introduit tôt, plus le risque d'APLV est faible : seulement 0,05 % des nourrissons chez qui le lait maternel est donné avant 15 jours de vie vont présenter une APLV versus 1,75 % des nourrissons le commençant entre 3 mois et demi et 6 mois ($p < 0,01$). L'atopie familiale n'est pas, dans cette étude, un facteur favorisant de l'APLV.

2.3. Le rôle de la date de l'introduction de l'allergène dans le régime/la diversification alimentaire

Pour induire une tolérance orale alimentaire et éviter l'apparition d'allergies alimentaires, il est important de mettre le nourrisson en contact avec l'allergène et de respecter une « fenêtre d'opportunité », située entre quatre à six mois de vie, qui permet de réduire le risque d'allergie [20,21]. Ces recommandations sont valables pour tout nourrisson, à risque atopique ou pas [22,23].

L'étude de Koplin, réalisée sur 2589 nourrissons montre ainsi que l'introduction retardée de l'œuf après 10 mois est associée à un risque significativement plus grand d'allergie à l'œuf, comparée à l'introduction de l'œuf entre 4 et 6 mois et ce indépendamment de l'existence ou pas d'un terrain atopique [23]. De même, l'exposition retardée au blé, après l'âge de 6 mois augmente le risque d'allergie IgE dépendante au blé [24].

Plusieurs études de cohortes (totalisant plus de 20 000 nourrissons) montrent aussi qu'il ne faut pas retarder l'introduction des différents aliments chez le nourrisson. Non seulement, cela n'a pas effet sur la prévention de l'allergie, mais au contraire, peut entraîner de l'eczéma, de l'asthme, des rhinites allergiques ou des sensibilisations, voire des allergies alimentaires [22].

3. Pour conclure

Ce cas clinique illustre les dangers de l'éviction stricte du lait de vache chez le nourrisson atopique après une période de tolérance, et l'importance de débiter la diversification alimentaire dans cette fenêtre d'opportunité, située entre 4 et 6 mois, pour induire une tolérance alimentaire.

La prise en charge de cet enfant, âgé maintenant de 3 ans, et allergique à la fois au lait de vache, blé et arachide, repose sur des inductions de tolérance orale, actuellement au lait et vraisemblablement, dans un avenir proche, au blé si la tolérance ne s'installe pas spontanément. En ce qui concerne l'arachide, pour l'instant, nous maintenons son éviction simple.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy* 2004;59:668–72.
- [2] Martin Esteban M, Pascual C, Flandor A, Ojeda JA. A possible consequence of long term elimination diet in IgE mediated subclinical food hypersensitivity. *Allerg Immunol (Paris)* 1988;20:55–6.
- [3] Larramendi CH, Martin Esteban M, Pascual M, Fiandor A, Diaz Pena JM. Possible consequences of elimination diets in asymptomatic immediate hypersensitivity to fish. *Allergy* 1992;47:490–4.
- [4] Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guénard L, Cuny JM, Frentz P, Hatahet R, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(1):12–9.
- [5] Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1187–97.
- [6] Fox DE, Lack G. Letter: peanut allergy. *Lancet* 1998;352:741.
- [7] Smith FJD, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao YW, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause *Ichthyosis vulgaris*. *Nat Genet* 2006;38:337–42.
- [8] Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao YW, Liao HH, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441–6.
- [9] Flohr C, England K, Radulovic S, Campbell L, McLean WHI, Barker J, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early onset eczema, eczema severity, and transepidermal water loss at three months of age. *Br J Dermatol* 2010;163:1333–6.
- [10] Perry TT, Conover-Walker MK, Pomes A, Chapman MD, Wood RA. Distribution of peanut allergen in the environment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:973–6.
- [11] Dubrac S, Schmuth M, Ebner S. Atopic dermatitis: the role of Langerhans cells in disease pathogenesis. *Immunol Cell Biol* 2010;88:400–9.
- [12] Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, Campbell LE, Saunders SP, Mangan NE, et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse *Flg* gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet* 2009;41:602–8.
- [13] Strid J, Thomson M, Hourihane J, Kimber I, Strobel S. A novel model of sensitization and oral tolerance to peanut protein. *Immunology* 2004;113:293–303.
- [14] Van Reijssen FC, Feliuss A, Wauters EAK, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Koppelman SJ. T-cell reactivity for a peanut-derived epitope in the skin of a young infant with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:207–9.
- [15] Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J, Avon longitudinal study of parents, children study team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977–85.
- [16] Boussault P, Leaute-Labreze C, Saubusse E, Maurice-Tison S, Perromat M, Roul S, et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy* 2007;62:1251–6.
- [17] Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:417–23.
- [18] Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:984–91.
- [19] Katz Y, Rajuan N, Goldberg M, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:77–82.
- [20] Prescott SL, Smith P, Tang M, Palmer DJ, Sinn J, Huntley SJ, et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:375–80.
- [21] Christine Joseph LM, Dennis Ownby R, Suzanne L, Havstad Kimberly Woodcroft J, Wegienka G, MacKechne H, Zoratti E, et al. Early complementary feeding and risk of food sensitization in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1203–10.
- [22] Juchet A, Pontcharraud R, Sabouraud-Leclerc D, Payot F. Diversification alimentaire chez l'enfant : quoi de neuf ? *Rev Fr Allergol* 2014 [sous presse].
- [23] Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, Martin PE, Gurrin LC, Robinson MN, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:807–13.
- [24] Poole JA, Barriga K, Leung DYM, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, et al. Timing of initial exposure to cereal grains and the risk of wheat allergy. *Pediatrics* 2006;117:2175–82.