

Aliments cuits, quel intérêt pour l'immunothérapie ?

The practical value of cooked food in immunotherapy

A. Juchet^{a,*}, A. Chabbert-Broue^a, A. Martin-Blondel^a, R. Pontcharraud^b

^a Service de pneumo-allergologie pédiatrique, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70 034, 31059 Toulouse cedex 9, France

^b Service de diététique, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70 034, 31059 Toulouse cedex 9, France

Reçu le 31 janvier 2017 ; accepté le 1^{er} février 2017

Disponible sur Internet le 17 mars 2017

Résumé

L'allergie alimentaire au lait et à l'œuf est très fréquente et invalidante chez l'enfant. Elle n'évolue pas toujours spontanément favorablement. Dans les cas les plus sévères, il peut être intéressant de réintroduire d'abord les aliments cuits mélangés à la farine. L'introduction des aliments cuits est le plus souvent bien tolérée : 70 % des enfants allergiques au lait ou à l'œuf peuvent tolérer le lait ou l'œuf cuit. L'ingestion régulière d'aliments cuits va permettre d'accélérer la guérison de l'allergie alimentaire et d'améliorer la qualité de vie de l'enfant et de sa famille. Cette introduction d'aliments cuits est faite le plus souvent après un TPO hospitalier initial, mais parfois à domicile dans certaines formes d'APLV non IgE médiée ou d'allergie alimentaire à l'œuf modérée.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Œuf ; Lait de vache ; Immunothérapie orale ; Aliments cuits

Abstract

Cow's milk and egg food allergies are very common and incapacitating in children and the outcome is not always spontaneously favourable. In the most severe cases, it may be useful to first reintroduce the cooked food mixed with flour. The introduction of cooked food is generally well tolerated: 70 % of children allergic to milk or eggs can tolerate cooked milk or egg. Regular ingestion of cooked food will accelerate the healing of food allergy and improve the quality of life of the child and his/her family. Cooked food is most often introduced after initial oral immunotherapy in a hospital environment, although this may sometimes be initiated at home in certain forms of non-IgE mediated cow's milk allergy or moderate egg allergy.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Food allergy; Cow's milk allergy; Egg allergy; Oral immunotherapy; Cooked food

Les allergies alimentaires (AA) au lait et à l'œuf sont les plus fréquentes et les plus invalidantes chez l'enfant. L'AA au lait touche 0,5 à 3,8 % des enfants et l'AA à l'œuf 0,4 à 2 % des enfants. Le pronostic est globalement bon avec 80 % des enfants qui deviennent tolérants à l'âge scolaire. Cependant, des études prospectives récentes portant sur des populations avec des phénotypes sévères, ne retrouvent une guérison que dans 50 % des

cas à l'âge scolaire. Les formes persistantes pour le lait ont des taux d'IgE vis-à-vis du lait et de la caséine élevé et les formes persistantes pour l'œuf ont des taux d'IgE élevé vis-à-vis du blanc d'œuf et de l'ovomucoïde. Actuellement, l'induction de tolérance orale (ITO) est le seul traitement à notre disposition dans l'AA mais ses effets secondaires sont fréquents. L'utilisation des aliments cuits peut réduire ces effets secondaires. L'introduction des aliments cuits est le plus souvent bien tolérée : 70 % des enfants allergiques au lait ou à l'œuf peuvent tolérer le lait ou l'œuf cuit [1]. L'ingestion régulière d'aliments cuits va permettre d'accélérer la guérison de l'AA et d'améliorer la qualité de vie de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : agnesjuchet@yahoo.fr (A. Juchet).

l'enfant et de sa famille. Cette introduction d'aliments cuits est faite le plus souvent après un TPO hospitalier initial, mais parfois à domicile dans certaines formes d'APLV non IgE médiée ou d'AA à l'œuf modérée.

1. Pourquoi les aliments cuits sont-ils mieux tolérés chez les allergiques ?

La caséine est l'allergène majeur du lait et représente 80 % des protéines. Elle est constituée d'épitopes séquentiels, thermorésistants. L'alphalactalbumine et la bêta-lactoglobuline sont les principales protéines du lactosérum. Elles contiennent des épitopes conformationnels qui sont thermolabiles. Or, chaleur altère les épitopes conformationnels et les rend moins allergéniques alors qu'elle ne modifie pas les épitopes séquentiels.

Pour l'œuf, la protéine principale est l'ovalbumine, qui contient des épitopes conformationnels et qui est thermolabile. L'ovomucoïde (11 % des protéines) contient des épitopes séquentiels et est thermostable.

Le chauffage va réduire l'allergénicité des aliments en diminuant la réactivité des épitopes conformationnels mais ne réduit pas l'allergénicité de la caséine et de l'ovomucoïde. Ainsi, des taux élevés d'IgE vis-à-vis de ces protéines va être un facteur de persistance de l'allergie, même vis-à-vis des aliments cuits.

Le chauffage est une des solutions pour rendre le lait et l'œuf moins allergisant, mais l'interaction avec d'autres composants alimentaires comme d'autres protéines ou avec les graisses ou les sucres (comme la farine) est également important. On appelle cela « l'effet matrice ».

Le simple fait de bouillir le lait est moins efficace que de mélanger le lait à la farine et de le faire cuire. Par exemple, la bêta-lactoglobuline forme des ponts disulfure avec d'autres protéines dans la matrice alimentaire, ce qui la rend moins reconnaissable par les IgE spécifiques. L'ovomucoïde polymérise avec d'autres protéines comme le gluten, pour former des agrégats insolubles, moins reconnaissables par les IgE spécifiques et donc moins allergéniques.

La meilleure solution pour que les enfants allergiques tolèrent les aliments est donc des les faire cuire longtemps à forte température et de les mélanger à de la farine.

2. Les essais cliniques princeps

2.1. Pour le lait

L'étude princeps pour le lait date de 2008 [2] : 100 enfants, d'âge moyen 7,5 ans, ayant une APLV documentée IgE médiée, ont eu un test de provocation oral (TPO) avec du lait cuit mélangé à de la farine. Le TPO démarrait avec des muffins, cuits à 180° pendant 30 minutes. Chaque muffin contenait 1,3 g de protéines de lait (soit environ 40 mL de lait) et était divisé en 4 portions égales administrées sur une heure. En l'absence de réaction, les enfants ingéraient 2 heures après une gaufre cuite à 260° pendant 3 min, contenant également 1,3 g de protéines de lait. La dose cumulée totale de lait cuit était donc de 80 mL. Les enfants étaient surveillés 2 à 4 heures et en l'absence de réaction, ils étaient déclarés tolérants au lait de vache cuit. Au total, 77 %

des enfants ayant une APLV ont pu tolérer le lait cuit lors du premier TPO.

L'étude a été poursuivie chez 88 enfants ont eu des TPO répétés pendant 37 mois [3].

À l'issue de l'étude, les sujets qui étaient initialement tolérants au lait cuit ont eu 28 fois plus de chance de devenir tolérants au lait cru que les sujets réagissant au lait cuit ($p < 0,001$).

Selon les auteurs, la tolérance au lait cuit est un marqueur d'APLV transitoire. La réactivité au lait cuit est au contraire le témoin d'un phénotype plus persistant. L'introduction de lait cuit dans l'alimentation des enfants atteints d'APLV accélère le développement de la tolérance au lait cru par rapport à l'éviction stricte.

2.2. Pour l'œuf

L'étude princeps a été faite par la même équipe la même année, en 2008 [4] : 117 enfants d'âge moyen 6,9 ans ayant une AA œuf IgE médiée ont bénéficié d'un TPO à l'œuf cuisiné mélangé à de la farine sous forme de muffins ou de gaufre. Chaque muffin ou chaque gaufre contenait 2,2 grammes de protéines d'œuf, soit 1/3 d'œuf. Soixante-dix pour cent des patients ont toléré l'œuf cuisiné mais ont réagi à l'œuf pur. Ils ont consommé de l'œuf cuisiné pendant 3 mois puis ont été réévalués.

L'étude a été poursuivie chez 79 sujets allergiques à l'œuf, d'âge moyen 5,8 ans, suivis pendant 37,8 mois [5]. Ces enfants ont eu des TPO à l'œuf cuisiné réguliers et en cas de tolérance de l'œuf cuisiné des TPO à l'œuf pur (sous forme d'un œuf brouillé contenant 6,5 g de protéines d'œuf). En cas de tolérance à l'œuf cuisiné au TPO (56 enfants), les enfants devaient en consommer de façon régulière 1 à 3 fois par jour sous forme de biscuits ou gâteaux. Les 23 autres enfants ont eu des TPO répétés à l'œuf cuit. Ces sujets ont été comparés à un groupe d'enfants allergiques à l'œuf poursuivant une éviction stricte. À l'issue de l'étude, 89 % tolèrent l'œuf cuisiné, et 53 % de ceux-là tolèrent l'œuf sous toutes ses formes.

En comparaison avec un groupe d'enfants allergiques à qui on ne réintroduit pas l'œuf cuisiné, les sujets ingérant de l'œuf cuisiné ont 14,6 fois plus de chance de développer une tolérance et acquièrent cette tolérance de façon plus rapide (50 mois, comparés à 78,7 mois).

En conclusion, l'introduction du lait de vache et de l'œuf cuit, chez les sujets allergiques, est bien tolérée et accélère la guérison.

3. Place des prick-tests (PT) et du bilan biologique

Pour le lait, dans l'étude de Nowak-Wegrzyn [2], les sujets tolérants au lait cuit ont des diamètres de tests cutanés au lait de vache significativement plus faibles, ainsi que des taux d'IgE pour la caséine plus bas, et un test d'activation des basophiles plus bas. Dans l'étude de Caubet [6], le rapport IgE/IgG4 pour la caséine et la bêta-lactoglobuline est plus bas chez les sujets tolérants le lait cuit.

Les seuils recommandés dans ces études pour pratiquer des TPO avec lait cuit :

- NW : IgE LV > 5 kU/L, PT au LV compris entre 5 et 15 mm ;
- Caubet : IgE Caséine > 5 kU/L, IgE LV > 10 kU/L.

Pour l'œuf, les sujets tolérants au blanc d'œuf cuit ont des taux plus bas d'IgE vis-à-vis du blanc d'œuf, de l'ovomucoïde, de l'ovalbumine et des taux d'IgE/IgG4 plus bas pour l'ovomucoïde et l'ovalbumine que les sujets intolérants. Pour les tests cutanés, le niveau de réponse est moins discriminatoire, mais cela dépend sûrement du matériel utilisé : extrait, BO natif cru ou cuit. . .

Les seuils recommandés pour pratiquer des TPO œuf cuisiné [5] : IgE BO > 7 kU/L si plus de deux ans et > 2 kU/L si moins de 2 ans. Si les taux sont inférieurs, on peut directement faire un TPO à l'œuf pur. Si les IgE au BO sont supérieurs à 50 kU/L, il vaut mieux continuer à éviter l'œuf sous toutes ses formes et réévaluer l'enfant 6 à 12 mois après.

Les résultats sont variables en fonction des études car cela dépend de la façon dont l'aliment est cuit, et des populations testées.

4. Comment introduire initialement le lait ou de l'œuf cuit ?

Les recommandations françaises sont, lorsque les parents ne peuvent pas rapporter une tolérance pour les aliments cuits, de faire d'abord un TPO en milieu hospitalier avec l'aliment cuit sous forme de biscuits ou de gâteaux, à une quantité plus faible que celle recommandée par l'équipe new-yorkaise. Comme cela est proposé par le Dr Bidat [7], nous réalisons pour le lait dans un premier temps un TPO avec les véritables petits beurre de chez Lu (1,31 mL de lait cuit mélangé à de la farine) jusqu'à 4 petits beurre (soit 5,25 mL de lait). Nous demandons ensuite aux parents de donner chaque jour à leur enfant des biscuits et gâteaux pendant une période de 6 mois environ puis nous refaisons un nouveau TPO en essayant d'augmenter les doses de lait. En fonction de la dose réactogène, l'augmentation est poursuivie de façon progressive à domicile. L'échelle de progression du lait proposée par le Dr Bidat peut être adaptée à la pratique de chaque équipe.

Pour l'œuf, nous faisons initialement un TPO avec des « madeleines Saint-Michel », contenant chacune 2,4 g d'œuf. Notre TPO est mené jusqu'à une dose cumulée de 5,3 g d'œuf et l'enfant est ensuite surveillé 2 à 3 heures. En l'absence de réaction, il sort avec la recommandation de consommer tous les jours pendant 6 mois des biscuits ou des gâteaux contenant le l'œuf. Un nouveau TPO est réalisé au bout de 6 à 9 mois avec de l'œuf pur, et en fonction du seuil de réactivité, il est ensuite proposé aux parents de poursuivre une ingestion régulière d'œuf 2 à 3 fois par semaine.

5. Sécurité

L'ingestion régulière de lait ou d'œuf cuit est habituellement bien tolérée. Il n'y a pas de réaction allergique sérieuse dans les études prospectives. La croissance des enfants est bonne et il n'y a pas d'effets secondaires digestifs sévères. Par contre, les

réactions modérées sont fréquentes et doivent être expliquées aux parents.

Après un TPO négatif au lait ou à l'œuf cuit, des instructions précises d'introduction doivent être données aux parents. L'ingestion régulière de l'aliment est indispensable pour entretenir la tolérance. Il faut vérifier avec eux les modalités d'utilisation de la trousse d'urgence et également bien revoir les cofacteurs de réaction allergique, comme la chaleur excessive, les activités sportives intenses, la prise d'AINS, les infections. . . Une fiche d'ITO reprenant tous ces points est remise aux parents à l'issue de la journée et est signée par le médecin prescripteur, par les parents et si son âge le permet par l'enfant. Les coordonnées du médecin sont inscrites sur la fiche pour que le patient puisse le joindre en cas de difficultés.

6. Rôle de la diététicienne

Le rôle de la diététicienne est fondamental afin d'assurer une compliance optimale du patient et de sa famille, qui est une condition indispensable à la réussite de ce traitement. Elle va proposer des solutions pratiques pour la mise en œuvre de cette ITO. Elle élabore, en accord avec le médecin, des protocoles de réintroduction personnalisés illustrés d'exemple d'aliments industriels permettant d'ingérer la quantité d'aliment déterminée et au besoin propose des recettes adaptées.

Les recettes de Muffins remises aux parents à la « Jaffe Food Allergy Institute » contiennent 1,3 g de protéines de lait (1 g de protéine de lait = 31 mL de lait) ou 2 grammes de protéines d'œuf par muffin (1 g de protéine d'œuf = 8 grammes d'œuf entier cru). Il est également possible de proposer des biscuits industriels à condition que le pourcentage de lait ou d'œuf soit bien indiqué dans la liste des ingrédients. L'ingestion régulière est impérative pour obtenir la désensibilisation.

C'est facile pour le lait ou l'œuf mais certainement moins pour d'autres aliments comme l'arachide par exemple. L'ingestion est à poursuivre même en cas de réactions cliniques modérées comme une poussée de dermatite atopique. La diététicienne donne également ses coordonnées aux parents qui peuvent la joindre en cas de difficultés. Les enfants se lassent assez souvent des biscuits et des gâteaux proposés et elle essaye de trouver avec les parents des aliments de substitution.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Leonard S, Caubet JC, Kim S, Groetch M, Nowak-Węgrzyn A. Baked milk- and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:13–23.
- [2] Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342–7.
- [3] Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer S, Noone S, Moshier ER, Sampson H. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:125–31.

- [4] Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977–83.
- [5] Leonard S, Sampson H, Sicherer S, Noone S, Moshier E, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473–80.
- [6] Caubet JC, Nowak-Wegrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson H. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:222–4.
- [7] Bidat E, Tressol C, Benoist G, Feuillet-Dassonval C. Immunothérapie orale au lait de vache cuit, aspects pratiques. *Rev Fr Allergol* 2016;56:372–7.