

Évolution naturelle de l'allergie alimentaire

A. JUCHET, G. DUTAU *

RÉSUMÉ

Ce travail est une analyse des principaux travaux de la littérature concernant l'évolution naturelle de l'allergie alimentaire, pathologie fréquente mais dont le devenir reste mal connu. L'intolérance aux protéines du lait de vache n'est pas toujours transitoire. Il existe probablement 20 à 30 p. cent de formes rebelles, surtout dans les formes de type IgE dépendantes. Les tentatives de réintroduction itératives et rapprochées du lait de vache semblent favoriser l'acquisition de la tolérance. L'allergie à l'œuf guérit dans 50 p. cent des cas environ. L'allergie à l'arachide, aux poissons et aux crustacés est définitive. L'allergie alimentaire d'apparition précoce dans la vie de l'enfant est de meilleur pronostic : les allergènes en cause et l'immaturité du système immunologique intestinal peuvent partiellement rendre compte de ce fait. Les résultats des examens paracliniques (prick-tests, IgE sériques spécifiques) sont d'intérêt pronostique discuté pour l'évolutivité de l'allergie alimentaire. L'allergie alimentaire doit être considérée comme la manifestation d'atopie la plus précoce dans la vie de l'enfant et son traitement doit s'accompagner de mesures préventives vis-à-vis du développement d'éventuelles manifestations d'atopie ultérieures.

L'allergie alimentaire est une pathologie relativement fréquente surtout dans le jeune âge : l'allergie aux protéines du lait de vache survient chez 0,5 à 3 p. cent des nourrissons et l'allergie alimentaire serait responsable de 8 p. cent des manifestations allergiques de l'enfant plus grand [13]. Cependant, l'évolution naturelle de cette maladie est encore mal connue et les études s'intéressant au devenir des enfants présentant une allergie alimentaire sont rares.

L'objectif de ce travail est de faire une analyse des principaux travaux disponibles

SUMMARY

The natural history of food allergy. – This study analyses the chief reports in the literature concerning the natural history of food allergy, a common condition but one in which the outcome remains poorly defined. Cow's milk protein intolerance is not always transitory. There are probably 20 to 30 % of refractory forms, in particular in IgE-dependent type varieties. Repeated attempts at short intervals of the reintroduction of cow's milk appear to favour the acquisition of tolerance. Egg allergy resolves in about 50 % of cases. Allergy to groundnuts, fish and shellfish is permanent. Food allergy of early onset in the life of the child has the best prognosis. The allergens responsible and immaturity of the intestinal immunological system may partially account for this situation. Results of special investigations (prick-tests, specific serum IgE) are of controversial prognostic value in terms of the course of food allergy. Food allergy must be considered to be the earliest manifestation of atopy in the life of the child and its treatment should be associated with preventive measures regarding the development of possible subsequent allergic manifestations.

sur ce sujet, afin de dégager une attitude pratique pour la prise en charge ultérieure des patients atteints d'allergie alimentaire IgE dépendante.

Nous étudierons successivement l'évolution de l'allergie alimentaire en fonction de l'aliment responsable, de la symptomatologie, de l'âge d'apparition de la maladie et des résultats des examens paracliniques ; pour conclure, nous nous intéresserons aux relations entre allergie alimentaire et atopie.

* Unité des Maladies respiratoires et allergiques de l'Enfant et de l'Adolescent, CHU Purpan, Place du Dr-Baylac, 31059 TOULOUSE CEDEX.

Tirés à part : Pr G. Dutau, adresse ci-dessus.

Reçu le 5 décembre 1992. Accepté le 12 décembre 1992.

ÉVOLUTION EN FONCTION DE L'ALIMENT

Lait de vache

L'intolérance aux protéines du lait de vache (IPLV) de forme IgE dépendante est essentiellement responsable de manifestations cliniques cutanées (urticaire généralisée, angio-œdème), digestives (diarrhée aiguë, vomissements en jet) et plus rarement de troubles respiratoires, apparaissant dans les minutes suivant l'ingestion du lait de vache. Les formes semi-retardées et retardées sont plus rares et se manifestent respectivement par des hémorragies digestives et par un syndrome de malabsorption proche de celui de la maladie coéliquale.

L'intolérance aux protéines du lait de vache est habituellement considérée comme une allergie passagère : il est communément admis que la tolérance aux protéines du lait de vache est acquise à 9 mois dans 50 p. cent des cas et que la guérison définitive est obtenue dans 90 p. cent des cas à l'âge de un an.

Jakobson [11], dans une étude prospective réalisée en Suède chez 1 079 enfants suivis de façon régulière pendant leur première année de vie, a trouvé une incidence de 1,9 p. cent d'intolérance aux protéines du lait de vache (20 enfants). Dix enfants ont présenté des symptômes d'intolérance moins d'une semaine après l'introduction des protéines du lait de vache (parmi ceux-ci, 3 enfants ont eu des manifestations d'IPLV à leur première ingestion de lait de vache), 2 enfants entre 1 et 4 semaines après l'introduction et 4 enfants plus de 4 semaines après celle-ci. Quatre enfants ont eu des symptômes alors qu'ils étaient nourris exclusivement au lait maternel. Ces résultats montrent que la sensibilisation aux protéines du lait de vache peut se produire *in utero* [22] ou par l'intermédiaire du lait de mère [17] lorsque celle-ci consomme en grande quantité du lait de vache en période gestationnelle ou d'allaitement. Il apparaît également que les manifestations retardées d'IPLV sont moins fréquentes que les manifestations réagiques, mais ceci est peut-être biaisé par la plus grande difficulté pour en faire le diagnostic. Les principales manifestations cliniques d'APLV dans cette étude ont été gastro-intestinales (coliques infantiles, diarrhée, vomissements) et/ou cutanées (urticaire, eczéma). Deux enfants ont présenté des manifestations respiratoires à type de bronchite, mais associées à des signes cutanés et digestifs.

Le diagnostic d'IPLV a été fait sur la disparition des signes cliniques lors de l'éviction du lait de vache et la réapparition des symptômes lors de deux tests de provocation orale successifs au lait de vache. L'éviction du lait de vache était, si possible, réalisée avec du lait maternel ou, à défaut, du lait de soja. Trente-cinq pour cent des enfants

présentant une IPLV et mis sous lait de soja ont également développé une intolérance au soja, ce qui est conforme aux données de la littérature [23]. Ces enfants recevaient alors un hydrolysate de caséine. Les enfants présentant des symptômes alors qu'ils étaient nourris au lait de mère ont continué l'alimentation maternelle mais la mère a été mise sous régime sans protéines du lait de vache. Soixante pour cent des enfants ont pu bénéficier avec succès d'une réintroduction du LV avant l'âge de 2 ans et 40 p. cent sont restés intolérants à cet âge, mais le suivi n'a pas dépassé l'âge de 3 ans.

Dans une autre étude prospective réalisée par Bock [3] portant sur 480 enfants suivis de leur naissance à leur troisième anniversaire, 25 (5 %) ont développé une IPLV confirmée (positivité du test de provocation orale en double aveugle contre placebo) ou probable (positivité du test de provocation seul). Les réactions ont été pour la plupart gastro-intestinales et cutanées et sont survenues avant l'âge de 1 an. La réintroduction a pu être faite chez tous les enfants avant l'âge de 14 mois, celle-ci étant tentée après 1 à 3 mois d'élimination du LV et répétée à intervalles réguliers en cas d'échec. Cependant, les données cliniques et paracliniques précises manquent dans cette étude et les tests de provocation oraux servant à faire le diagnostic ont été réalisés soit à domicile, soit à l'hôpital, ce qui laisse planer des doutes sur une partie des diagnostics d'IPLV posés.

Une troisième étude réalisée par Bishop [1] porte sur un groupe de 100 enfants présentant une IPLV avérée de type immédiat, semi-retardé ou retardé, prouvée cliniquement et biologiquement. Quarante-vingt-dix-sept enfants sont revus 5 ans après le début de l'étude pour juger de leur évolution allergologique. Le lait de vache est toléré à l'âge de 2 ans chez 28 p. cent des enfants, à 4 ans chez 60 p. cent et à 6 ans chez 80 p. cent des enfants. Les enfants présentant une IPLV de type 1 ont eu plus souvent une atteinte rebelle. L'âge moyen des enfants restant intolérants (91 mois) est plus élevé que celui des enfants guéris (46 mois). De plus, 47 p. cent des enfants présentant une IPLV ont également présenté une AA au soja et 13 enfants ayant été alimentés avec un hydrolysate de caséine ont manifesté des signes d'intolérance soit en relation avec une véritable hypersensibilité comme cela a déjà été décrit dans la littérature [6], soit liés à la forte osmolarité de ces hydrolysats qui peut induire une diarrhée.

Les études de Jakobson et de Bishop nous montrent donc que l'IPLV ne doit pas toujours être considérée comme une pathologie transitoire. Il existe probablement 20 à 30 p. cent de formes rebelles surtout dans les IPLV de type 1. Les résultats de l'étude de Bock incitent à proposer des tentatives de réintroduction itératives et rapprochées

en cas d'échec ; dans l'étude de Bishop, le jeune âge des enfants guéris par rapport aux enfants toujours intolérants pousse également dans cette voie.

Oeuf de poule

L'allergie alimentaire à l'oeuf de poule est la plus fréquente des allergies alimentaires de l'adulte et touche 0,5 p. cent des enfants et 5 p. cent des enfants atopiques [18]. Il s'agit d'une allergie IgE dépendante. Les manifestations cliniques sont essentiellement cutanées et respiratoires, moins souvent digestives. Ainsi, 33 p. cent [5] à 60 p. cent [19] des enfants présentant une dermatite atopique ont une AA à l'oeuf prouvée par des tests de provocation oraux en double aveugle contre placebo.

Ford [10] a suivi pendant deux ans 25 enfants atteints d'allergie alimentaire à l'oeuf prouvée par des tests de provocation oraux en double aveugle. L'allergie alimentaire a disparu chez 11 enfants (44 %) et a persisté chez 14 enfants (56 %). Les symptômes produits par l'ingestion d'oeuf ont été différents dans les deux groupes : le groupe des enfants guéris a présenté un seul type de manifestations cliniques, soit cutanées, soit digestives alors que le groupe des enfants ayant une allergie alimentaire persistante comportait des atteintes simultanées avec des manifestations respiratoires et d'angio-œdème. La durée de l'hypersensibilité dans le groupe guéri a été de deux ans environ. Aucun enfant n'a présenté au cours des diverses tentatives de réintroduction d'atteintes cliniques plus graves que l'atteinte initiale.

L'allergie alimentaire à l'oeuf peut donc guérir dans 50 p. cent des cas environ. La guérison semble moins fréquente que dans l'IPLV, mais il s'agit d'une allergie alimentaire de l'enfant plus grand. Les manifestations respiratoires sont de pronostic plus réservé que les manifestations cutanées et gastro-intestinales. Les signes cliniques sont habituellement sévères et les tentatives de réintroduction doivent être faites très progressivement sur une durée de plusieurs semaines, sous couvert d'un anti-dégranulant par voie orale, en commençant par le jaune d'oeuf, pour continuer par le blanc d'oeuf qui est habituellement moins allergisant.

Arachide

L'allergie alimentaire à l'arachide est très fréquente aux Etats-Unis où elle représente en milieu pédiatrique le troisième trophallergène après le lait et l'oeuf [20]. Les signes cliniques débutent en général vers l'âge de 3 à 4 ans et sont souvent explosifs, pouvant parfois mettre en péril la santé de l'enfant.

Bock [4] a réalisé une étude entre 1973 et 1985 sur 114 enfants âgés de 2 à 14 ans, suspects cliniquement d'allergie à l'arachide. Il a réalisé chez ces enfants des tests de provocation oraux en double aveugle : 32 des 46 sujets ayant présenté une réponse positive au test de provocation ont été inclus dans l'étude. Bock a recontacté ces enfants en 1987, soit 2 à 13 ans après qu'ils aient eu un test de provocation oral positif : 16 enfants (50 %) avaient présenté des symptômes après une ingestion accidentelle de cacahuète dans l'année précédente, 8 (25 %) avaient eu des manifestations cliniques alors qu'ils avaient ingéré de la cacahuète entre 1 et 5 ans auparavant et 8 (25 %) avaient complètement évité l'ingestion d'arachide. L'intervalle de temps entre le diagnostic et l'ingestion accidentelle avait été de plus de 7 ans chez 19 patients, de 3 ans chez 5 patients, de 2 ans chez 1 patient et tous les autres avaient réalisé une éviction complète de l'arachide.

Cette étude, ainsi que l'expérience clinique quotidienne, suggère que l'allergie à la cacahuète est une allergie fixée. L'ingestion accidentelle de cacahuète est hélas fréquente, car celle-ci peut être masquée dans de nombreuses préparations culinaires, sauces ou confiseries. Parmi les 8 décès par allergie alimentaire rapportés par Squillace et coll. [2], 4 ont été liés à une ingestion d'arachide. Il faut donc encourager les sujets atteints d'AA à l'arachide à essayer de réaliser une éviction rigoureuse de celle-ci, à posséder sur eux une carte mentionnant leur allergie et également une trousse d'urgence contenant de l'adrénaline et des corticoïdes injectables. Un traitement oral préventif par cromoglycate disodique peut également se discuter. Tout récemment, Oppenheimer et coll. [16] ont proposé une désensibilisation accélérée à l'arachide par voie sous-cutanée : les premiers résultats témoignent d'une efficacité clinique indiscutable chez 3 patients (réduction de 67 à 100 % des symptômes induits par le test de provocation oral, diminution de la réactivité cutanée à l'arachide comparativement au témoin sous placebo). Cependant, pour l'instant, cette désensibilisation doit être réservée aux centres spécialisés disposant d'une unité de soins intensifs très entraînée.

Poissons

Un sujet allergique au poisson ne peut habituellement pas tolérer la morue, qui contient l'antigène M, antigène majeur présentant une homologie de 34,5 p. cent avec les protéines de poisson d'autres espèces [12]. L'allergie alimentaire au poisson est donc souvent multiple, à plusieurs espèces de poisson [9]. Il existe cependant quelques cas rares de sensibilité élective à une espèce particulière de poisson, les autres étant tolérées sans difficulté. Les signes cliniques en

sont habituellement sévères. Les molécules volatiles (odeur de poisson, vapeur de poisson) peuvent également entraîner des manifestations allergiques.

Il n'y a pas, à notre connaissance, d'étude prospective sur l'évolution naturelle de l'allergie alimentaire au poisson. Mais différents cas isolés rapportés dans la littérature permettent de penser qu'il s'agit d'une allergie fixée. En cas de dermatite atopique évoluant par poussées lors de l'ingestion de poisson, il est cependant licite de tenter la réintroduction tous les 2 à 3 ans.

Crustacés

Les crustacés sont fortement allergisants et ils détiennent la troisième place dans l'étiologie de l'allergie alimentaire de l'adulte [14]. La crevette est le plus souvent responsable des manifestations allergiques, d'autant qu'il s'agit d'un aliment fréquemment masqué dans les plats de collectivité ou de restaurant. Il existe souvent une allergie croisée avec le crabe, mais non avec la langouste [24]. Les manifestations cliniques sont souvent sévères ; des épisodes de choc anaphylactique ont été décrits.

Les quelques études consacrées à l'évolution naturelle de l'allergie aux crustacés concernent essentiellement la fluctuation des taux d'anticorps chez des sujets allergiques à la crevette lors des tests de provocation oraux [8, 15]. Ces études mettent en évidence la persistance de la réactivité aux crustacés lorsque celle-ci est installée et des taux élevés d'IgE et d'IgG spécifiques chez les sujets allergiques par rapport aux sujets non allergiques.

ÉVOLUTION DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE EN FONCTION DE L'ÂGE D'APPARITION

Bock [2] a réalisé une étude prospective chez 87 enfants (56 âgés de moins de trois ans et 31 de plus de trois ans), ayant eu une allergie alimentaire prouvée par un test de provocation oral en double aveugle 1 à 7 ans avant son étude. Chez les enfants de plus de 3 ans, 19 p. cent des aliments qui étaient responsables de manifestations ont été tolérés, 36 p. cent évités et 44 p. cent toujours responsables de réactions lors de l'ingestion. Chez les enfants de moins de 3 ans, 21 p. cent des aliments sont évités, 35 p. cent provoquent des symptômes lors de l'ingestion et 44 p. cent sont consommés sans difficulté. Les aliments que les enfants ont pu tolérer sont le lait, l'œuf et le soja. Les aliments évités et/ou responsables de réactions sont l'arachide, les poissons et les crustacés.

Cette étude confirme l'observation clinique quotidienne du meilleur pronostic de l'allergie alimentaire précoce : en effet, il semble que plus l'allergie alimentaire apparaît tôt dans la vie de l'enfant, plus elle a de chances de guérir. Il est probable que la maturation progressive du système immunologique local intestinal, permettant la mise en place d'un écran protecteur d'IgA sécrétoires et la synthèse de lymphocytes T-suppresseurs, doit faciliter la tolérance immune dans les premières années de la vie.

ÉVOLUTION DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE EN FONCTION DES RÉSULTATS PARACLINIQUES

Selon Bock [2], la positivité des prick-tests peut persister longtemps après la réintroduction d'un aliment, même lorsque celui-ci est cliniquement bien toléré. Ni l'intensité de la réaction cutanée aux prick-tests alimentaires, ni la persistance de leur positivité n'ont de valeur prédictive pour la guérison de l'allergie alimentaire.

L'intérêt pronostique du taux des IgE sériques spécifiques est également discuté : selon Sampson [19], et Bock [2], si le sérum contient initialement un taux élevé d'IgE spécifiques, ce niveau se maintient élevé pendant plusieurs années et ne constitue pas un facteur prédictif d'évolutivité. A l'inverse, selon Dannaeus [7], les enfants ayant un taux élevé d'IgE spécifiques tolèrent plus difficilement les aliments.

On peut donc, pour le moment, tirer comme conclusion de ces résultats contradictoires que la positivité d'un prick-test ou le taux élevé d'IgE spécifiques ne doivent pas faire reculer l'échéance d'une épreuve de réintroduction alimentaire.

ALLERGIE ALIMENTAIRE ET AUTRES MANIFESTATIONS ATOPIQUES

L'allergie alimentaire survient le plus souvent sur un terrain atopique et peut être considérée comme la manifestation d'atopie la plus précoce dans la vie de l'enfant. En effet, elle a de grandes chances, même si elle guérit, d'être suivie par d'autres manifestations atopiques. Dans l'étude de Bishop [1] portant sur 97 enfants atteints d'IPLV et suivis pendant 5 ans, 21 p. cent ont développé un eczéma atopique, 40 p. cent un asthme et 43 p. cent une rhinite. Dans l'étude de Jakobson [11], 80 p. cent des enfants qui ne toléraient pas les protéines du lait de vache ont développé d'autres manifestations allergiques avant la puberté.

Le traitement de l'allergie alimentaire doit donc s'accompagner de mesures préventives d'éventuelles manifestations d'atopie ultérieures comme la lutte contre les pneumallergènes (acariens), contre les polluants atmosphériques (tabac, pollution) et par la prévention et le traitement précoce des infections respiratoires.

Enfin, l'allergie alimentaire est souvent multiple dans l'étude de Bishop [1], 54 p. cent des enfants atteints d'IPLV ont développé une allergie alimentaire à l'œuf, 47 p. cent au soja et 34 p. cent à l'arachide. Dans l'étude de Jakobson [11], 60 p. cent des enfants ont présenté ultérieurement d'autres allergies alimentaires (soja dans 58 % des cas).

CONCLUSIONS

Ces nombreuses études, parfois contradictoires, nous permettent cependant de penser que l'allergie alimentaire guérit d'autant plus facilement qu'elle apparaît précocement chez l'enfant, qu'il s'agit d'une IPLV ou d'une allergie à l'œuf et que les symptômes sont cutanés ou digestifs. Les résultats des examens paracliniques ne doivent pas faire reculer l'échéance d'une tentative de réintroduction. Cependant, lorsque l'allergie alimentaire guérit, le terrain persiste et le traitement de l'allergie alimentaire doit donc s'accompagner de mesures préventives des autres manifestations allergiques, notamment respiratoires.

RÉFÉRENCES

1. Bishop J.M., Hill D.J., Hoshing C.S. – Natural history of cow's milk allergy: clinical outcome. *J. Pediatr.*, 1990, 116, 862-867.
2. Bock S.A. – The natural history of food hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 69, 173-177.
3. Bock S.A. – Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first three years of life. *Pediatrics*, 1987, 79, 683-688.
4. Bock S.A., Atkins F.M. – The natural history of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 83, 900-904.
5. Burks A.W., Mallory S.B., Williams L.W. – Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J. Pediatr.*, 1988, 113, 447.
6. Businco L., Cantani A., Longhi M.A. et coll. – Anaphylactic reactions to cow's milk protein hydrolysate in infants with cow's milk allergy. *Ann. Allergy*, 1989, 62, 333-335.
7. Dannaeus A., Johansson S.G.O. – A follow up study of infants with adverse reactions to cow's milk. *Acta Paediatr. Scand.*, 1979, 68, 377-382.
8. Daul C.B., Morgan J.E., Lehrer S.B. – The natural history of shrimp hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 88-93.
9. Martino M. de, Novembre E., Galli L. et coll. – Allergy to different fish species in cod allergic children: in vivo and in vitro studies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 909-914.
10. Ford R., Taylor B. – Natural history of egg hypersensitivity. *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57, 649-659.
11. Jakobson I., Lindberg T. – A prospective study of cow's milk protein intolerance in swedish infants. *Acta Paediatr. Scand.*, 1979, 68, 853-859.
12. Moneret-Vautrin D.A. – Allergie alimentaire. In : Moneret-Vautrin D.A., Andre C., *Immuno-pathologie des allergies alimentaires et fausses allergies alimentaires*, pp. 49-136. Paris, Masson, 1983.
13. Moneret-Vautrin D.A. – Les allergies alimentaires. *Rev. Prat.*, 1992, 25, 2592-2595.
14. Moneret-Vautrin D.A. – Allergie alimentaire et fausses allergies alimentaires. In : Charpin, *Allergologie*, 2^e édition, pp. 349-365. Paris, Flammarion, 1992.
15. Morgan J.E., Daul C.B., Lehrer S.B. – The relationships among shrimp specific IgG subclass antibodies and immediate adverse reactions to shrimp challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 387-392.
16. Oppenheimer J.J., Nelson N.S., Bock S.A. et coll. – Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 256-262.
17. Pittschieler K. – Cow's milk protein induced colitis in the breast fed infant. *J. Ped. Gastroenterol. Nut.*, 1990, 10, 548-549.
18. Ratner B., Untracht S. – Egg allergy in children. *Am. J. Child.*, 1952, 83, 309-316.
19. Sampson H.A., McCastill C.M. – Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J. Pediatr.*, 1985, 107, 669-675.
20. Sampson H.A. – Peanut anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 1-3.
21. Squillace D.L., Sweeney K.J., Jones R.T. et coll. – Fatal food induced anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 81, 239.
22. Van Asperen P.P., Kemp A.S., Mellis C.M. – Immediate food hypersensitivity reactions on the first known exposure to the food. *Arch. Dis. Child.*, 1983, 58, 253-256.
23. Van Sickle G.J., Powell G.K., McDonald P.J. et coll. – Milk and soy protein-induced enterocolitis: evidence for lymphocyte sensitization to specific food proteins. *Gastro-enterology*, 1985, 88, 1915-1921.
24. Waring N.P., Shazo R. de, Salvaggio C. et coll. – Skin and Rast reactions to shell fish antigens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 71, 111.

