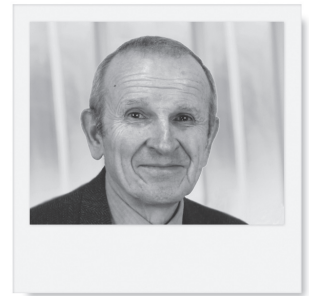


L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

Quoi de neuf en allergologie ?



→ **G. DUTAU**
Pédiatre – Pneumologue –
Allergologue, TOULOUSE.

Notre environnement actuel nous expose à davantage d'allergènes, mais aussi à des modes de vie pouvant retentir sur l'expression de notre code génétique. L'épigénétique nous apprend que certaines de nos conditions de vie peuvent modifier notre code génétique en accord avec la théorie hygiéniste de l'allergie [1]. Parmi d'autres, cette revue aborde quelques faits cliniques et biologiques que les pédiatres doivent connaître.

Existe-t-il des phénotypes des allergies alimentaires ?

Il est utile de préciser les phénotypes des maladies fréquentes comme l'asthme, les rhinites allergiques, ou surtout les allergies alimentaires. L'individualisation de ces phénotypes est intéressante dans un but diagnostique, thérapeutique et pronostique. À titre d'exemple, le pronostic de l'asthme viro-induit de l'enfant d'âge préscolaire est en général favorable plus tard dans la vie. Un autre phénotype d'asthme allergique est celui où les symptômes persistent à l'adolescence. Un autre phénotype qui présente des communautés avec l'asthme sévère est le phénotype d'asthme allergique avec comorbidités (polysensibilisations et polyallergies, dermatite atopique, rhinite allergique, syndrome

dermorespiratoire). Enfin, compte tenu de l'augmentation de la fréquence des allergies alimentaires, il existe un phénotype d'asthme associé à une ou plusieurs de ces allergies, en particulier à l'arachide et aux fruits à coque [2].

Autre question : est-il possible de décrire des phénotypes pour les allergies alimentaires ? Ces pathologies sont polymorphes par leurs mécanismes (IgE-dépendants ou non), les innombrables allergènes impliqués, les aliments en cause (souvent multiples), l'existence de comorbidités (asthme, dermatite atopique, rhinite allergique), les facteurs de déclenchement (effort, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteur de la pompe à protons, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bêtabloquants), le seuil réactogène au cours des tests de provocation (TPO), etc. Parmi 5 276 nourrissons âgés de 11 à 15 mois, Peters *et al.* [3] ont décrit cinq possibilités de phénotypes d'AA chez l'enfant : sans maladie allergique (71 %) ; atteintes de dermatite atopique sans sensibilisation alimentaire (16 %) ; uniquement allergie à l'œuf (8 %) ; atteinte d'allergies multiples principalement à l'arachide (3 %) ; atteinte d'allergies multiples principalement à l'œuf (2 %). Parmi les facteurs risque d'allergie alimentaire, les auteurs indiquent le sexe masculin et la prématurité.

Deschildre *et al.* [4] insistent sur les variations liées au type d'aliments : les allergies au lait de vache et à l'œuf guérissent beaucoup plus fréquemment que l'allergie à l'arachide qui est souvent sévère. La nature des symptômes cliniques intervient aussi :

- le syndrome d'allergie orale à la noisette (SAO) est considéré comme un symptôme léger à modéré dans la plupart des cas ; mais dans la description initiale d'Amlot et Lessof [5], au moins 10 % des SAO s'accompagnaient de symptômes systémiques, surtout si le sujet continuait à consommer l'allergène ;
- l'AA (en particulier à l'arachide), souvent associée à un asthme non ou mal contrôlé, est un phénotype sévère¹ ;
- l'AA avec allergies multiples aux aliments et aux pneumallergènes est également un phénotype préoccupant.

Utilisant une analyse en *cluster*² et un test de provocation par voie orale, Just *et al.* [6] ont isolé trois groupes indépendants chez 247 patients sensibilisés ou allergiques à l'arachide :

¹ L'asthme associé à l'AA est un facteur de gravité de l'AA (la plupart des AA mortelles ou presque mortelles (*near fatale*). Tout asthme associé à une AA (en particulier à l'arachide) doit être contrôlé de façon optimale. Inversement, au cours de l'asthme nécessitant une admission en réanimation, le facteur de gravité le plus important est la présence d'une AA (*odds ratio* > 6).

² L'analyse de *cluster* identifie des groupes d'observations relativement homogènes pour la similarité des caractères sélectionnés. <http://www.solutionstat.ca/plans%20de%20cours/Plan%20de%20cours%20-%20Cluster.pdf> (consulté le 11 novembre 2015).

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

– 123 enfants ayant une allergie alimentaire sévère à l'arachide (92 % de TPO positifs) et peu de comorbidités allergiques (2 % de syndrome dermorespiratoire, aucun cas d'asthme, de dermatite atopique ou d'AA multiples);
 – 62 enfants ayant une allergie à l'arachide (89 % de TPO positifs) et de nombreuses comorbidités allergiques (100 % de syndrome dermorespiratoire, SRC médian le plus bas à 112 mg de protéines d'arachide);
 – 62 enfants ayant une allergie alimentaire légère (42 % de sujets uniquement sensibilisés, SRC médian le plus élevé à 770 mg, enfants les plus jeunes) [6].

En conclusion, à l'instar de l'asthme, il existe de nombreux phénotypes d'allergie alimentaire, mais il est probable que des chevauchements existent entre ces divers phénotypes. Leur identification constitue une approche clinique intéressante, en particulier pour la recherche clinique. Dans la pratique, la prise en charge du patient doit être individualisée quels que soient les phénotypes. L'avenir passe par de nouveaux traitements: induction de tolérance alimentaire dans le cadre d'un suivi nécessaire par une équipe rompue à la prise en charge des allergies alimentaires. Actuellement, on peut avancer que l'allergologie alimentaire est une "surpécialité" de l'allergologie!

L'épigénétique: une expression qui mérite quelques explications

Le terme "épigénétique"³, utilisé depuis quelques années en allergologie, est-il bien compris par tous? L'épigénétique représente l'étude des facteurs environnementaux qui peuvent modifier l'expression du code génétique. Ces mécanismes d'expression du code génétique pourraient provoquer des modi-

fications des réponses immunitaires actives et/ou suppressives. Des modifications génétiques acquises, produites par des facteurs environnementaux, seraient transmissibles sur plusieurs générations, de façon réversible ou non, sans modifier les séquences nucléotidiques de l'ADN. Le développement de certaines AA dès les premiers mois de vie, en particulier au lait de vache, à l'œuf de poule ou à l'arachide, impliquerait des facteurs précoces agissant *in utero* et/ou au cours des premiers mois de la vie [7]. Il est suggéré que le tabagisme maternel pendant la grossesse, l'exposition à certains germes et à certains aliments, etc. peuvent provoquer des modifications épigénétiques favorisant la survenue de sensibilisations ou d'allergie alimentaire IgE-dépendantes. L'ingestion par la mère de certains aliments contenant des folates ou diverses vitamines (B1, B2, B12) peut augmenter la méthylation globale de l'ADN et modifier le phénotype de l'enfant à la naissance [8]. L'exposition à certains germes et les altérations de la microflore intestinale modifieraient l'épigénome des cellules Treg.

L'allergie maternelle est un facteur de risque important qui favorise ces altérations épigénétiques, en particulier les allergies de l'enfant. C'est une notion nouvelle. Après la première épidémie d'allergies, surtout respiratoires survenue il y a 15 ans, la deuxième vague – dominée par les AA qui affectent jusqu'à 10 % de la population dans plusieurs pays anglo-saxons – serait expliquée par des facteurs épigénétiques, en rapport possible avec les modifications de notre alimentation, celles de la flore intestinale ou microbiome, transmissibles et amplifiées par les allergies maternelles [8].

L'épigénétique nous apprend que l'environnement pourrait modifier

l'expression du code génétique et favoriser l'apparition des allergies alimentaires? Au cours des prochaines années, Prescott et Allen [9] prévoient un véritable "tsunami d'allergies" dans les pays les plus peuplés! Les données actuelles sur le microbiome accréditent cette prévision.

Quelques données actuelles sur le microbiome

Le microbiome (du grec *micro* = petit et *bios* = vie) est l'aire biotique ou aire de vie du microbiote. Le mot microbiote désigne les espèces naguère regroupées sous le terme "microflore intestinale", c'est-à-dire les germes qui prédominent et/ou sont durablement adaptées à la surface et à l'intérieur d'un organisme vivant, par exemple l'intestin⁴. Ce concept est récent, puisque c'est seulement en décembre 2007 que le NIH (*National Institutes of Health*) a lancé un grand projet, *Human Microbiome Project* (HMP), pour séquencer tous les gènes ou génomes des micro-organismes vivant normalement chez l'homme, à partir d'échantillons prélevés dans la bouche, la gorge et le nez, sur la peau, dans le tube digestif et dans le tractus urogénital féminin [10].

Hazebrouck [11] rappelle que les nombreux facteurs environnementaux invoqués pour expliquer l'hypothèse hygiéniste de l'allergie (modifications du régime alimentaire, meilleure conservation des aliments, diminution de la taille moyenne des familles, exposition aux polluants, utilisation accrue des antibiotiques, amélioration de l'hygiène, tabagisme, stress, etc.) ont diminué notre exposition externe aux microbes. Par conséquent, nous sommes surtout exposés à des bactéries internes, situées surtout dans le

³ Du grec ἐπί, *epí* (sur, au-dessus): au-dessus de la génétique.

⁴ <http://fr.wikipedia.org/wiki/Microbiome> (consulté le 12 novembre 2015).

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

tube digestif. L'auteur nous apprend que "le tube digestif abrite 1 014 bactéries, soit dix fois plus que le nombre de cellules présentes dans le corps humain" [11].

Une meilleure compréhension du microbiome aura des enjeux sur la santé humaine. La colonisation du tube digestif du nouveau-né par les bactéries a pour conséquence la stimulation et la maturation du système immunitaire digestif connu sous le nom de GALT. Plusieurs études suggèrent que des modifications précoces de la flore intestinale pourraient favo-

riser le développement des allergies alimentaires.

Le microbiote humain est composé de bactéries, mais aussi de virus, de levures, de champignons, etc. Particulier à chaque individu et influencé par l'alimentation, le microbiote se diversifie avec l'âge, et peut s'enrichir des gènes de bactéries extérieures⁵.

La plus grande fréquence des allergies chez les enfants nés par césarienne (environ 20 % de plus que pour les enfants nés par voie basse) [11-13] serait expliquée par l'absence de colonisation

par les bactéries commensales, en particulier au cours des césariennes non programmées où il existe d'autres facteurs, en particulier le stress [14]. La détection d'ADN bactériens dans le placenta, le liquide amniotique, le cordon ombilical et le méconium plaide en faveur d'une installation plus précoce du microbiote *in utero* [11]. La recherche s'oriente vers la conception de probiotiques de deuxième génération, plus efficaces sinon pour prévenir, au moins pour diminuer les réactions allergiques [11].

La notion de microbiote s'ajoute à celle de l'épigénétique pour mieux expliquer

⁵ Les principales bactéries sont les *Bacteroidetes* (*Bacteroides* spp.), les *Firmicutes* (*Clostridia* spp.) et les *Actinobacteria* (bifidobactéries). Finalement, il existe une symbiose entre l'hôte (qui apporte les nutriments) et le microbiote (qui apporte des gènes codant pour des fonctions que l'hôte ne possède pas). Ces notions ont conduit à plusieurs études expérimentales sur la supplémentation de l'alimentation en probiotiques (surtout les bifidobactéries chez les nourrissons, dans le but de prévenir les AA et la DA. Les résultats obtenus sont très variables, et la validation de leur administration nécessite des études complémentaires.



VACCINEZ PLUS SIMPLEMENT

Menjugate® est indiqué pour l'immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes, pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérotype C. L'utilisation de Menjugate doit suivre les recommandations officielles.

Les mentions légales complètes sont disponibles en vous connectant au <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

le développement des AA et l'augmentation de leur prévalence. Mais des progrès ont encore à faire pour penser à des applications pratiques en clinique.

Quelle place faut-il accorder à l'allergologie moléculaire pour explorer les allergies alimentaires ?

Jusqu'à ces dernières années, on disposait de dosages d'IgE obtenus à partir de sources allergéniques plus ou moins purifiées (CAP-RAST). Il existait également des tests multiallergéniques de dépistage (TMA) de l'allergie alimentaire comme le Phadiatop, qui a été chef de file d'une longue série. Ces tests avaient des limites, liées en particulier au défaut de purification des sources allergéniques.

Les firmes de dosage des IgE ont alors mis aux point des allergènes de plus en plus purifiés pour améliorer le diagnostic allergologique par les *prick tests* et les dosages d'IgE. C'est le diagnostic allergologique moléculaire (DAM) qui utilise des protéines allergéniques hautement purifiées, soit issues de sources allergéniques naturelles, soit produites par la technologie des allergènes de recombinaison⁶.

L'allergologie moléculaire est une nouvelle manière d'explorer les allergies. Toutefois, elle ne supprime pas la démarche diagnostique classique basée sur : l'interrogatoire, les *prick tests* cutanés, le(s) dosage(s) unitaire(s) des IgE, les tests de provocation par voie orale, "étalon-or" du diagnostic⁷ et les tests de provocation oraux [15-17]. Des résultats sont prometteurs pour l'arachide et la noisette, mais encore incertains pour la plupart des autres AA (**encadré 1**). Pour

DAM de l'arachide

- Des IgE contre Ara h 2 sont souvent associées à des symptômes cliniques d'AA.
- Des IgE contre Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 (protéines de stockage stables à la chaleur et à la digestion) sont associées à des symptômes cliniques plus sévères.
- Des IgE contre Ara h 8 (protéine PR-10 détruite par la chaleur et la digestion), associées à une allergie au pollen de bouleau ou d'autres bétulacées (populations continentales et de l'Est), sont surtout associées à des symptômes mineurs.
- Des IgE contre Ara h 9 (thermostable et non dégradée par la digestion), associées à une allergie à la pêche ou aux fruits apparentés (populations méditerranéennes), sont associées soit à des symptômes locaux (SAO), soit à des symptômes plus sévères.
- La rentabilité diagnostique de l'association Rast f13 + dosage d'IgE positifs contre rAra h 2 est meilleure pour le diagnostic que la positivité du seul Rast f13 (60 % versus 26 %)
- La rentabilité de l'association Rast f13 + dosage positif des IgE contre rAra h 1, 2, 3 est la plus élevée.

DAM de la noisette

- Des IgE contre Cor a 1 (protéine PR-10) sont associées au SAO.
- Des IgE contre Cor a 9 (protéine 11-S) et Cor a 11 (protéine 7S) sont associées à des réactions systémiques.
- Des IgE contre Cor a 8 (LTP) sont associées aux réactions sévères.
- Des IgE contre Cor a 14 sont associées à un TPO positif.

ENCADRÉ 1 : Intérêt du diagnostic allergique moléculaire (DAM) (exemple de l'arachide et de la noisette).

interpréter les données qui suivent, quelques précisions sont nécessaires :
 – le dosage des IgE sériques spécifiques est exprimé en unités (kU_A/L) ;
 – les allergènes sont appelés en abrégé par les trois premières initiales de leur nom latin. Ici "Cor a 1" signifie "Cor" (*Corylus*), "a" (*avellana*) et "1" est l'un des allergènes de la noisette (*Corylus avellana*). Les mêmes commentaires valent pour "Ara h 1", l'un des allergènes de l'arachide (cacahuète) qui signifie "Ara" (*Arachis*), "h" (*hypogæa*) et "1" est l'un des multiples allergènes de l'arachide (plus de dix allergènes majeurs et mineurs).

Dans l'étude de Beyer *et al.* [18] où le diagnostic d'allergie à l'arachide

avait été porté par une histoire clinique convaincante, un dosage d'IgE anti-arachide classique (F13) et un test de provocation en double aveugle (TPODA) positif, les valeurs seuils des IgE dirigées contre Ara h 2 étaient de 14,4 kU_A/L (pour une probabilité de 90 % d'avoir un TPODA positif [test de provocation orale en double aveugle]) et de 42,2 kU_A/L (pour une probabilité de 95 % d'avoir un TPODA positif). Aucun seuil n'était recommandable pour que 100 % des TPO soient positifs !

Pour la noisette, la même étude montre que la présence d'IgE dirigées contre Cor a 1 (protéine PR-10) est "associée" à des symptômes bénins (type SAO) [18]. En revanche, des IgE contre Cor a 8

⁶ Improprement appelés "allergènes recombinants" (anglicisme).

⁷ Les recommandations internationales stipulent que, si les tests d'allergologie moléculaire apportent des informations nouvelles, en particulier au cours de l'allergie alimentaire, ces tests doivent être prescrits et interprétés par un allergologue entraîné, selon les données cliniques de chaque patient, en sachant qu'une sensibilisation (simple phénomène biologique est indiquée par la présence d'IgE détectables par *prick test* ou dosage sanguin) ne s'accompagne pas forcément de signes cliniques [16, 17].

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

(LTP), 9 et 11 étaient “associées” à des symptômes systémiques et sévères. Une valeur des IgE contre Cor a 14 supérieure à 47,8 kU_A/L était “associée” à une probabilité de 90 % d’avoir un test de provocation positif (**encadré 1**).

On peut discuter [19] les objectifs respectifs des tests unitaires d’allergologie moléculaire et des tests multiplex (*microarray*, micropuce) qui, effectués à partir de quelques microlitres de sang, permettent d’évaluer simultanément les IgE contre plus d’une centaine d’allergènes. C’est le principe de la puce ISAC (*Immuno solid-phase allergen chip*) qui permet de doser les IgE dirigées contre 112 allergènes sur 30 µL de sérum⁸.

En pratique, le mot “associé” n’est pas synonyme de certitude [15]. Pourtant, les demandes de diagnostic allergologique moléculaire se multiplient chaque mois ! La nature des symptômes, les tests cutanés, les dosages unitaires d’IgE, l’expertise clinique de l’allergologue permettent le plus souvent de poser l’indication des tests des provocations et de porter (ou non) le diagnostic d’allergie alimentaire. Le diagnostic ne peut être porté ou prédit à partir de quelques microlitres de sang [15]. Néanmoins, lorsque des études suffisantes auront été effectuées – à divers âges, dans diverses régions – l’allergologie moléculaire, démarche intellectuellement séduisante, pourra

certainement aider à prévoir dans une grande mesure la gravité des symptômes et leur pronostic.

Les allergies aux fruits exotiques

La fréquence des allergies alimentaires aux fruits exotiques est en augmentation, car ces fruits sont de plus en plus consommés partout dans le monde, hors de leurs régions d’origine. La dénomination de fruit exotique est un sujet de discussion [20] : le terme doit-il s’appliquer à une origine géographique autre que domestique, ou à une taxonomie particulière ?

⁸ D’autres puces comme la puce MeDALL (*Mechanisms for the development of allergies*) permettent de doser simultanément les IgE contre 170 allergènes. Il existe aussi des “puces thématiques” pour doser les familles d’allergènes.

NOUVELLE PRÉSENTATION

Menjugate® est indiqué pour l’immunisation active des nourrissons à partir de l’âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes, pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du séro groupe C.

L’utilisation de Menjugate doit suivre les recommandations officielles.



VACCINEZ PLUS SIMPLEMENT

Menjugate®

10 MICROGRAMMES, SUSPENSION INJECTABLE EN SERINGUE PRÉREMPLIE
VACCIN CONJUGUÉ MÉNINGOCOCCIQUE GROUPE C

- Simple à utiliser :
 - une seringue préremplie, prête à l’emploi¹
 - 2 aiguilles adaptées à l’âge¹
- Recommandé systématiquement pour tous les nourrissons à l’âge de 12 mois²
- Une vaccination de rattrapage est recommandée de 2 à 24 ans révolus²

Les mentions légales complètes sont disponibles en vous connectant au <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
Remboursé à 65% par la sécurité sociale de 12 mois à 24 ans révolus². Agréé collectivités. Liste 1.

¹ RCP Menjugate® ² HCSP. Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C. 24 avril et 26 juin 2009. www.hcsp.fr

MEN/85/0915 - Visa n°15/07/63301248/PM/001 Rev 1

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

La dénomination de fruits tropicaux est proposée [20]. Ces fruits ont souvent des appellations multiples, indiquées entre parenthèses : ananas, carambole, corossol (anone), cerise de la Barbade (acérola), durian (durion), fruit de l'arbre à pain ou châtaignier (pays : fruit à pain ou *uru*), grenade, fruit du jacquier (petit jaque ou *ti'jaque*), kaki, fruit du jamalac, mangue, mangoustan, noix de macadamia (ou noix du Queensland), pili (drupe et noix), papaye, fruit de l'attier (atte ou pomme cannelle), ramboutan (ou litchi chevelu). La plupart de ces fruits dont la liste est loin d'être close⁹ sont responsables d'allergies alimentaires plus ou moins fréquentes [21].

D'autres auteurs proposent une liste réduite : litchi, mangue, fruit de la passion, papaye. Si on ajoute le "syndrome latex-fruit" (banane, avocat, kiwi, etc.), la liste devient au moins aussi longue que la précédente... On remarquera que certains de ces fruits (tropicaux ou exotiques) sont présents (kaki, grenade) et même cultivés (kiwi) en Europe, en particulier en France, comme le kiwi dans les Pyrénées-Atlantiques.

Les symptômes des AA aux fruits tropicaux sont variables :

- symptômes légers à modérés à type de SAO, car les allergènes responsables (profilines, protéines PR) sont thermosensibles et dégradés par les enzymes digestives ;
- symptômes systémiques dus aux LTP, thermostables et résistant à l'acidité gastrique (les allergies alimentaires sont plus fréquentes dans les régions méditerranéennes, en raison de la prédominance de la pêche, que dans les régions d'Europe centrale ou au nord où le bouleau est dominant) ;
- syndrome latex-fruit ;

– réactions pseudo-allergiques par libération non spécifique d'histamine, en particulier pour les agrumes¹⁰, l'ananas, la fraise, etc. [16].

Le kiwi peut entraîner des symptômes sévères [22]. Parmi 276 allergiques au kiwi, âgés de 5 mois à 86 ans (médiane : 38,8 ans $\pm$ 21,1 ans), les patients étaient âgés de 31,5 $\pm$ 18,9 ans au moment des premiers symptômes, ce qui illustre le retard à l'établissement du diagnostic. Si les symptômes se limitaient à un syndrome d'allergie orale (SAO) dans 65 % des cas, ils étaient sévères chez 18 % des patients (bronchospasme, cyanose, collapsus). Les enfants âgés de moins de 5 ans réagissaient plus souvent que les adultes à la première exposition au kiwi ($p < 0,001$) [22]. Les symptômes sévères étaient plus fréquents au-dessous de 5 ans qu'après l'âge de 15 ans ($p = 0,008$) [22]. Le diagnostic est basé sur l'anamnèse, les *prick tests* au fruit frais, le dosage unitaire des IgE, les tests de provocation en simple (TPO) ou double aveugle (TPODA). La guérison spontanée de l'allergie au kiwi est rare : si le premier épisode est grave, les suivants le seront aussi [22]. Malgré des différences allergéniques, le kiwi jaune (*Actinidia chinensis*) est aussi allergisant que le kiwi vert (*Actinidia deliciosa*), et les patients allergiques à l'un sont aussi à risque d'être allergique à l'autre [23].

Les AA aux fruits tropicaux sont fréquentes, se traduisant par des symptômes le plus souvent modérés à sévères. L'anaphylaxie est relativement fréquente, des réactions mortelles ont même été rapportées. Les allergies alimentaires les plus graves sont dues aux noix de cajou et du Brésil, mais toutes les noix exotiques peuvent provoquer une anaphylaxie.

Syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires

Le SEIPA (*Food protein-induced enterocolitis syndrome* [FPIES]) est une allergie alimentaire non IgE-dépendante, survenant principalement chez le nourrisson. **Les symptômes sont aigus ou chroniques.** Les symptômes aigus sont sévères, souvent confondus avec un choc anaphylactique et traités de façon erronée par l'adrénaline IM. Les aliments le plus souvent en cause sont le lait de vache, le riz et le soja [24-26]. Les symptômes apparaissent habituellement 2 heures après l'ingestion de l'aliment : vomissements sévères et diarrhée, associés à des signes de choc (hypotension) dans les formes graves. Le SEIPA se manifeste souvent tôt dans le premier mois de la vie, et régressent sous un régime d'exclusion strict [25].

Les nombreuses études publiées et les 81 cas réunis à Necker-Enfants malades et à Lenval (Nice) montrent que la liste des aliments en cause est, en fait, beaucoup plus longue : poisson, œuf, volailles, bœuf, crevette, légumineuses, brocoli, etc. [24]. Le diagnostic est souvent porté avec retard. L'âge médian du premier symptôme est de 4 mois et celui du diagnostic de 10 mois, en moyenne à la troisième réaction. Vingt-trois enfants (28 %) avaient été admis en réanimation [24]. Le traitement des formes sévères associe un remplissage vasculaire et une corticothérapie [25, 26]. L'adrénaline est sans efficacité, car il ne s'agit pas d'une allergie IgE-dépendante. Les *prick tests* et les dosages d'IgE sont négatifs. Le test de provocation oral est le seul examen capable d'affirmer le diagnostic. Le seul traitement est l'exclusion de l'aliment [25, 26]. Dans la série de Blanc *et al.* [24], 21 patients avaient acquis une

⁹ Il manque à la liste des noix exotiques, les noix de cajou (symptômes souvent sévères), du Brésil (symptômes modérés à sévères), de coco (symptômes modérés), de Nangaille ou amande de Java (symptômes modérés à sévères), de pécan ou d'Hickory (symptômes souvent sévères), la pistache (symptômes souvent sévères).

¹⁰ Des réactions IgE-dépendantes aux agrumes ont été décrites, en particulier en Europe du Sud (Espagne).

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

tolérance alimentaire à l'âge médian de 34 mois [24].

Le SEIPA est une entité encore très souvent méconnue, trop souvent confondue avec une AA IgE-dépendante. Le traitement des formes graves associe un remplissage vasculaire et une corticothérapie IV; l'adrénaline est sans effet aucun. Les pédiatres doivent connaître ce syndrome dont la fréquence est en augmentation, de plus en plus souvent reconnue. De nombreux aliments, les mêmes que ceux impliqués au cours des AA IgE-dépendantes, peuvent être en cause.

Existe-t-il une place pour le dépistage biologique de l'APLV aux urgences?

Les nourrissons ayant des symptômes allergiques aigus évoquant une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) sont souvent admis aux urgences s'ils ne peuvent bénéficier d'une consultation rapide, pédiatrique ou allergologique. Comme globalement les urgentistes connaissent assez peu l'APLV, une étude montre qu'il faut les inciter à demander des examens biologiques spécifiques. Sterling *et al.* [27] ont étudié 176 nourrissons âgés en moyenne de 62 jours, 72 dosages (40 %) furent positifs, les IgE étant en moyenne de 7 kU_A/L. Les mêmes auteurs ont proposé d'évaluer la tryptase sérique basale [28]. Un groupe de 25 patients, atteints d'APLV diagnostiquée avant l'âge de 6 mois et bénéficiant d'une éviction du lait de vache remplacé par un hydrolysate extensif, a été comparé à 25 témoins. La tryptasémie était plus élevée chez les premiers à la phase aiguë, marquée le plus souvent par une urticaire. De plus, une tryptasémie de base plus élevée était associée à un risque plus élevé de persistance de l'APLV [28].

Le dosage des IgG (IgG4) spécifiques anti-aliments est-il un test inutile?

Depuis quelques années, une abondante publicité promeut le dosage des IgG (IgG4) spécifiques, dirigées contre les aliments pour le diagnostic des intolérances et des allergies alimentaires [29]. Ces tests, disponibles auprès de chaînes pharmaceu-

tiques ou sur Internet, sont conseillés par des thérapeutes holistiques, des guérisseurs, certains paramédicaux et parfois des médecins. Ils coûtent entre 400 et 700 dollars canadiens (ou équivalents). Les sociétés savantes (EAACI, AAAAI, CSACI) ont mis en garde contre ces tests, qui ne sont pas scientifiquement validés par les méthodes d'EBM (*evidence-based medicine*) [29]. Si les résultats de ces

Le SEIPA est bien une affection non IgE-dépendante du nourrisson et du jeune enfant où les vomissements récidivants et la diarrhée entraînent une léthargie, une déshydratation (dans les formes aiguës) ou un retard de croissance (dans les formes chroniques). Si le lait de vache et les protéines de soja sont bien responsables de 40 % des cas¹¹, les autres aliments, surtout le blé, l'orge, le riz, etc., peuvent être également en cause [25-26].

Le SEIPA prête à confusion avec les viroses gastro-intestinales, voire certaines affections chirurgicales du tube digestif, d'où le retard du diagnostic. Environ 25 % des enfants atteints de SEIPA développent des IgE au cours de l'évolution et, selon l'auteur, des formes de transition pourraient exister avec les allergies alimentaires IgE-dépendantes ? L'apparition d'IgE est un marqueur d'une affection persistante.

ENCADRÉ 2 : Les caractéristiques du SEIPA (d'après [24-26]).

- Il n'est ni possible ni approprié d'utiliser un test sanguin pour le diagnostic d'une AA en l'absence d'une connaissance de l'histoire clinique.
- Les taux sériques des IgG4 ou des IgE (ou d'autres sous-classes d'IgG) traduisent la présence d'anticorps spécifiques **mais ne permettent pas de porter le diagnostic**. La présence d'un anticorps ne signifie pas l'existence d'une affection.
- Il est habituel que les médecins de soins primaires préconisent un test de détection (habituellement des IgE) pour une AA en l'absence d'une histoire clinique précise, ou s'ils n'ont pas les bases suffisantes pour l'interpréter. Il s'agit le plus souvent de tests multiallergéniques de dépistage. Les résultats peuvent prêter à confusion lorsque les aliments incriminés sont bien tolérés par les patients, et pourtant sont exclus de l'alimentation ! **Des aliments bien tolérés ne doivent pas être exclus du régime, même en présence de tests positifs.**
- Quelques praticiens prescrivent des tests IgG ou IgG4 vis-à-vis des aliments : leurs résultats peuvent être mal interprétés, conduisant à des régimes d'exclusion qui peuvent être nutritionnellement inappropriés et de toute façon difficiles à suivre pour les patients.
- Les firmes commerciales proposent fréquemment ces tests à toutes les catégories de médecins, et il n'est pas rare que leurs agents de *marketing* et de vente simplifient exagérément leur interprétation.

ENCADRÉ 3 : Recommandations de l'AAAAI (*American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*) pour le diagnostic de l'allergie alimentaire.

¹¹ Le SEIPA survient rarement chez l'enfant au sein. Toutefois, on connaît des cas par passage des allergènes dans le lait maternel, résolutifs après éviction de ces aliments par la mère.

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE

tests se révèlent positifs, l'éviction des aliments essentiels peut provoquer des troubles de la croissance et une malnutrition. Il faut savoir que dans le sérum d'un individu, la présence d'IgG dirigées contre les aliments est simplement la traduction de l'exposition naturelle aux allergènes. En d'autres termes, leur présence n'est pas pathologique mais, au contraire, elle est plutôt bénéfique car associée à la tolérance alimentaire [29]. Importants pour les pédiatres, H. Chabane [30] confirme que ces tests ne sont pas recommandés pour le diagnostic des intolérances alimentaires. Ils n'ont aucun intérêt en routine. Il faut les réserver à certaines recherches cliniques, comme l'immunothérapie alimentaire (ITA) pour en apprécier ses effets immunologiques, en association avec le dosage d'autres marqueurs comme les IgE ou les PT [30]. L'augmentation des IgG dirigées contre l'œuf ou le lait est associée à la tolérance alimentaire au cours de l'induction de tolérance à l'œuf ou au lait par exemple (**encadré 2**).

Aucun test sanguin (quel qu'il soit) ne peut remplacer la consultation d'un médecin expérimenté (allergologue) pour le diagnostic et la prise en charge des allergies alimentaires [36, 37] (**encadré 3**).

Bibliographie

- STRACHAN DP. Hygiene hypothesis. *Brit Med J*, 1989;299:1259-1260.
- JUST J. Les phénotypes des allergies respiratoires. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:108-109.
- PETERS RL, ALLEN KJ, DHARMAGE SC *et al*. Differential factors associated with challenge-proven food allergy phenotypes in a population cohort of infants: a latent class analysis. *Clin Exp Allergy*, 2015;45: 953-963.
- DESCHILDRE A, CAP M, MORDACQ C *et al*. Phénotype des allergies alimentaires. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:110-111.
- AMLOT PL, KEMENY M, ZACHARY C *et al*. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*, 1987;17:33-42.
- JUST J, ELEGBEDE CF, DESCHILDRE A *et al*. Deux phénotypes d'allergie sévère à l'arachide provenant de la population de l'étude MIRA-BEL. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:212 (Ali-1).
- ADEL-PATIENT K. Épigénétique et allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol*, 2015;55: 121-122.
- MARTINO D, JOO JE, SEXTON-OATES A *et al*. Epigenome-wide association study reveals longitudinally stable DNA methylation differences in CD4+ T cells from children with IgE-mediated food allergy. *Epigenetics*, 2014;9:998-1006.
- PRESCOTT S, ALLEN KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*, 2011;22:155-160.
- Scientists Launch First Comprehensive Database of Human Oral Microbiome. Communiqué de presse du NIH, daté du 25 mars 2008.
- HAZEBROUCK S. Le microbiome et la régulation des réponses allergiques : dans l'intestin. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:104-105.
- TOLLANES MC, MOSTER D, DALTVET AK *et al*. Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study. *J Pediatr*, 2008;153:112-116.
- THAVAGNANAM S, FLEMING J, BROMLEY A *et al*. A meta-analysis of the association between caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*, 2008;38:629-633.
- ALMQVIST C, ÖBERG AS. The association between caesarean section and asthma or allergic disease continues to challenge. *Acta Paediatr*, 2014;103:349-351.
- BIDAT E, BENOIST G. L'exploration biologique de l'allergie alimentaire, intérêt et limite : les allergènes moléculaires. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:128-130.
- CANONICA GW, ANSOTEGUI IJ, PAWANKAR R *et al*. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*, 2013;6:17.
- SAMPSON HA, ACEVES S, BOCK SA *et al*. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:1016-1025.e43.
- BEYER K, GRABENHENRICH L, HÄRTL M *et al*. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy*, 2015;70:90-98.
- BIENVENU J, GARNIER L, BIENVENU F. Tests unitaires ou multiplex en allergie. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:196-197.
- FLORENT E. Les fruits exotiques : vers une mondialisation de l'allergie. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:198-199.
- DUTAU G. Dictionnaire des principaux allergènes. Paris : Phase 5, 2014, 164 pages.
- LUCAS JS, GRIMSHAW KE, COLLINS K *et al*. Kiwi fruit is a significant allergen and is associated with differing patterns of reactivity in children and adults. *Clin Exp Allergy*, 2004;34:1115-1121.
- LUCAS JS, LEWIS SA, TREWIN JB *et al*. Comparison of the allergenicity of *Actinidia deliciosa* (kiwi fruit) and *Actinidia chinensis* (gold kiwi). *Pediatr Allergy Immunol*, 2005;16:647-654.
- BLANC S, DE BOISSIEU D, BOURRIER T *et al*. Le syndrome d'entérococolite induite par les protéines alimentaires : une série française de 81 enfants. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:212 (Ali-2).
- BIDAT E, CHABANE M, DUTAU G *et al*. Syndrome d'entérococolite induit par les protéines alimentaires : nouvelle observation et revue de la littérature. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:701-705.
- PÉTRUS M, DORMOY C, DUTAU G *et al*. Syndrome d'entérococolite induite par les protéines de poisson. Trois nouvelles observations. *Rev Fr Allergol*, 2014;54:394-396.
- STERLING B, AGABRIEL C, LIABEUF V *et al*. Dépistage biologique de l'allergie aux protéines du lait de vache chez le nourrisson de moins de 6 mois : place aux urgences pédiatriques. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:214-215 (Ali-8).
- LIM S, STERLING B, AGABRIEL C *et al*. Niveau de tryptase basale chez le nourrisson allergique aux protéines du lait de vache. *Rev Fr Allergol*, 2015;55:219 (Ali - 21).
- DUTAU G. Allergies alimentaires : faut-il doser les IgG (IgG4) spécifiques des aliments ? *Nutrition & Pédiatrie*, 2013;17:13-17.
- CHABANE H. Un test inutile : le dosage des IgG spécifiques anti-aliments. *Rev Fr Pédiatr*, 2015;55:134-136.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.