

Le dossier – Allergologie

Allergies alimentaires IgE-médiées chez l'enfant : lesquelles guérissent et quand ?

RÉSUMÉ : Une fois le diagnostic d'allergie alimentaire IgE-médiée affirmé, les familles questionnent légitimement le médecin sur les perspectives évolutives. Cet article présente les données actuelles permettant d'y répondre de manière argumentée pour le lait de vache, l'œuf, le blé, l'arachide, les fruits à coque et les poissons. Une conduite pratique est proposée pour évaluer la guérison, en lien avec l'allergologue. En cas de persistance de l'allergie, le suivi spécialisé et l'éducation thérapeutique doivent être renforcés, avec la décision partagée entre centres experts et familles d'une éventuelle immunothérapie pour l'aliment. Un enfant guéri d'une allergie alimentaire n'a pas toujours fini sa "carrière" atopique : allergies alimentaires croisées ou associées, comorbidités atopiques (asthme, rhinite allergique) sont possibles et nécessitent une vigilance au cours du suivi médical.



**G. BENOIST, C. EUSEBE,
C. FEUILLET-DASSONVAL**
HDJ Allergologie pédiatrique,
service de Pédiatrie générale, CHU PARIS SACLAY,
Hôpital Ambroise-Paré, BOULOGNE-BILLANCOURT.

■ Problématique

La prévalence des allergies alimentaires (AA) augmente depuis plusieurs années, avec une plus grande fréquence de l'anaphylaxie [1]. En Europe, les allergènes les plus impliqués chez l'enfant sont : le lait de vache, l'œuf de poule, le blé, l'arachide, les fruits à coque, les poissons et les fruits de mer, le soja [2].

L'Étude longitudinale française depuis l'enfance (ELFE) a rapporté les évictions alimentaires pour cause d'allergies déclarées par les parents de 15 798 enfants. La prévalence des AA ainsi estimée entre la naissance et l'âge de 5,5 ans était de 6,09 %, avec comme allergènes principaux : le lait (3,4 %), l'œuf (0,87 %), l'arachide (0,87 %), les fruits exotiques (0,56 %), les fruits à coque (0,50 %), le blé (0,35 %) et les poissons (0,27 %) [3]. La répartition des AA dépend de la tranche d'âge : lait de vache et œuf chez le jeune enfant, arachide puis fruits à coque et fruits de mer chez l'enfant et l'adolescent [4].

C'est entre les âges de 6 mois et 2 ans, au moment du sevrage et des premières ingestions, lors de la diversification alimentaire, qu'un grand nombre d'AA se révèlent. La prévalence des AA décroît

ensuite et se stabilise à l'âge adulte, rendant compte de l'évolution favorable de certaines AA et de la survenue, bien que plus rare, de nouvelles AA [5].

Des auteurs ont suggéré que plus une AA survenait tôt dans la vie, plus elle avait de chance de guérir et ainsi que le potentiel de guérison prédominait dans l'enfance, notamment par l'implication supposée de la maturation immunitaire intestinale [6]. Près de 20 ans plus tard, les mécanismes d'acquisition et de perte de la tolérance restent encore à mieux préciser [7].

Le diagnostic d'une AA doit être argumenté afin de proposer un suivi adéquat et ne pas attendre ou évoquer une guérison sur une allergie non avérée [8]. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif des AA. Le pilier de la prise en charge repose sur l'éviction alimentaire et l'éducation thérapeutique, notamment à propos de la conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle [9]. L'évolution naturelle des AA a ainsi été étudiée pour documenter le pourcentage global de guérison en fonction de l'allergène selon l'âge du patient, mais aussi d'autres paramètres ressortant des cohortes [10].

Histoire naturelle des principales AA

1. Lait de vache

Dans une cohorte observationnelle d'enfants âgés de 3 à 15 mois (*Consortium of Food Allergy Research*, CoFAR), sur les 293 enfants ayant une allergie aux protéines du lait de vache (APLV, 90 % de forme IgE-médiée), 52,6 % ont guéri à un âge médian de 63 mois. De plus, 20,6 % des enfants encore allergiques toléraient le lait cuit dans les gâteaux, présageant également d'une évolution future potentiellement favorable. Plusieurs facteurs étaient associés à l'évolution de l'AA : le taux basal des IgE spécifiques (0,35-2 vs ≥ 10 kUA/L, ImmunoCap), le diamètre basal de papule du prick-test (3-5 mm vs ≥ 10 mm), le niveau de sévérité de la dermatite atopique ($p < 0,01$). La probabilité de guérison était de 75 % en cas de taux d'IgE spécifiques < 2 kUA/L et seulement de 23 % pour un taux > 10 kUA/L [11].

La consommation de lait de vache sous forme cuite (biscuits, muffins) est souvent évaluée dans les cohortes d'enfants APLV. L'une d'elles a analysé l'impact de la tolérance du lait cuit sur la guérison. Parmi 88 enfants d'un âge médian de 6,6 ans, près des $\frac{3}{4}$ toléraient le lait cuit à l'inclusion et ces derniers avaient 28 fois plus de chance d'acquisition de tolérance du lait non cuit par rapport à ceux qui étaient réactifs au lait cuit. Les enfants ayant incorporé du lait cuit dans leur alimentation à la suite d'un test de provocation par voie orale (TPO) avec du lait cuit avaient ensuite une probabilité

de tolérance du lait non cuit 16 fois supérieure à ceux pratiquant une éviction totale [12]. Il semble toutefois difficile d'affirmer si la tolérance d'apports de forme cuite de lait de vache constitue un marqueur d'allergie avec un potentiel d'évolution favorable ou un réel traitement effectif d'induction de tolérance modifiant l'histoire naturelle [13].

Dans un éditorial de 2013, Spergel a analysé les résultats de l'étude de Wood et ceux d'études antérieures. Les données combinées suggèrent que 50 % des enfants ont guéri à l'âge de 5 ans et 75 % à l'âge de 10 ans [14]. Dans la cohorte EuroPrevall, le taux de résolution de l'APLV IgE-médiée à 1 an du diagnostic était de 57 % [15].

Les différences de taux de guérison entre cohortes peuvent s'expliquer en partie par le recrutement (population générale, service de pédiatrie générale, centre spécialisé allergologique) et ainsi la sévérité des patients (réaction initiale sévère, comorbidités atopiques...), mais aussi par la génétique de populations différentes. De plus, des études ont proposé des TPO à intervalles réguliers quelle que soit la cinétique des IgE, d'autres ont différé les TPO si la cinétique n'était pas favorable, pouvant sous-estimer certaines résolutions [6].

Des auteurs se sont intéressés à l'impact de la cinétique des IgE spécifiques sur la probabilité d'acquisition de tolérance, à partir d'une cohorte de 33 patients APLV. Sur 1 année, une baisse du taux de 50 % conduit à une probabilité de tolérance de 31 %, une baisse de 70 % à une probabilité de 45 %, une baisse de 90 % à une probabilité de 66 % et enfin une baisse du taux de 99 % à une probabilité de tolérance de 94 %. La corrélation semble d'autant plus probante avant l'âge de 4 ans [17].

La caséine est un allergène du lait thermostable. Un taux faible et/ou la baisse des IgE caséine apparaissent être un bon signal pour poser l'indication



©SoftSheep@shutterstock

d'un TPO pour le lait cuit en petites quantités comme dans un biscuit [18]. Un seuil à 4,95 kUA/L semble être un bon compromis pour une sensibilité et une spécificité acceptables. Au-delà d'un taux de caséine $> 20,2$ kUA/L, la probabilité forte de réaction devrait conduire pour ces auteurs à ne pas réaliser le TPO lait cuit, au moins dans un premier temps [19].

2. Œuf

Dans la cohorte CoFAR, sur les 213 enfants allergiques à l'œuf (88 % de forme IgE-médiée), 49,3 % ont guéri à un âge médian de 3 ans. Plusieurs facteurs étaient associés à l'évolution de l'AA : la sémiologie de la réaction initiale (urticaire et/ou angioœdème isolé vs autres présentations), le taux basal des IgE spécifiques pour le blanc d'œuf (0,35-2 vs ≥ 10 kUA/L, ImmunoCap), le diamètre basal de papule du prick-test (3-5 mm vs ≥ 10 mm), le niveau de sévérité de la dermatite atopique, le taux d'IgG4 et la réponse IL4 ($p < 0,05$). Les paramètres ressortant en analyse multivariée étaient la sémiologie de la réaction initiale et le taux basal des IgE blanc d'œuf. La consommation d'œuf cuit était reliée à une évolution favorable, avec un taux de guérison de 45,2 % pour ceux n'ayant pas consommé d'œuf cuit (muffins, cookies) et 70,4 % pour ceux en ayant consommé [20].

Dans une autre cohorte prospective d'enfants recrutés à l'âge de 1 an (*HealthNuts*), sur les 140 enfants allergiques à l'œuf, 47 % ont guéri à l'évaluation des 2 ans.



©New Africa@shutterstock

Le dossier – Allergologie

Un TPO œuf cuit était proposé au diagnostic (muffin contenant 10 g d'œuf, cuit à 180 °C pendant 30 minutes), sauf si les parents rapportaient une consommation au domicile. Le taux de guérison était moindre chez les enfants ne tolérant pas l'œuf cuit à 1 an (13 %) vs ceux le tolérant (56 %). Parmi ceux tolérant l'œuf cuit, une prise régulière (≥ 5 fois par mois) semblait améliorer le taux de guérison à 2 ans [21]. Cette même cohorte, enrichie de nouveaux patients, a donné lieu à une autre publication. Sur les 471 enfants allergiques à l'œuf, 89 % ont guéri à l'évaluation de 6 ans. Les facteurs initiaux à l'âge de 1 an associés à la persistance de l'allergie à l'âge de 6 ans étaient : le diamètre de la papule du prick-test (≥ 4 mm), l'existence d'autres sensibilisations alimentaires (arachide et/ou sésame), l'absence de tolérance de l'œuf cuit, le début précoce et la sévérité de l'eczéma [22].

D'autres auteurs ont décrit des taux de guérison bien inférieurs, mais leur population était constituée d'enfants adressés en centres experts, plus âgés, avec polyallergies alimentaires, et avec un TPO de guérison proposé à des patients sélectionnés selon leur taux de PT et/ou IgE spécifiques [23].

On peut toutefois discuter l'appréciation de l'histoire naturelle chez des patients consommant de l'œuf cuit, constituant une ITO et donc un processus thérapeutique d'aide possible à l'acquisition de tolérance. Pour autant, il s'agissait dans l'étude précédente de Peters *et al.* de patients tolérants ou non, de manière factuelle, l'œuf cuit au diagnostic, sans dose réactogène ni conseils sur une prise régulière et d'une dose spécifique.

À l'instar de l'APLV, l'impact de la cinétique des IgE spécifiques sur la probabilité d'acquisition de tolérance a été étudié à partir d'une cohorte de 66 patients. Sur 1 an, une baisse du taux de 50 % conduit à une probabilité de tolérance de 52 %, une baisse de 75 % à une probabilité de 65 %, une baisse de

90 % à une probabilité de 78 % et enfin une baisse du taux de 99 % à une probabilité de tolérance de 95 %. La corrélation semble plus probante avant l'âge de 4 ans [17].

La cinétique descendante des taux des IgE spécifiques ovalbumine (blanc d'œuf) mais aussi ovomucoïde est ainsi un marqueur de l'acquisition de la tolérance pour l'œuf [24]. L'ovomucoïde est un allergène de l'œuf thermostable. Un taux faible et/ou la baisse des IgE ovomucoïde apparaissent être un bon signal pour poser l'indication d'un TPO pour l'œuf cuit, en petites quantités comme dans un biscuit, à l'instar de la caséine pour l'APLV. *A contrario*, la persistance au cours du suivi d'un taux notable d'IgE spécifiques ovomucoïde semble être un marqueur de persistance de l'allergie à l'œuf [25]. Une étude a conclu que des valeurs d'ovomucoïde $\geq 10,8$ kUA/L étaient associées à un risque élevé de réaction à l'œuf cuit, alors que des valeurs $\leq 1,2$ kUA/L étaient reliées à une faible probabilité de réaction à cette forme [26].

3. Blé

Dans une étude sur 103 patients allergiques au blé, d'âge médian de 19 mois à l'inclusion, le taux de guérison était de 29 % à l'âge de 4 ans, 56 % à 8 ans et 65 % à 12 ans. La cinétique du taux des IgE spécifiques était un marqueur intéressant quant à l'évolution de l'AA, même si les auteurs concluent que des patients ayant des taux significatifs avaient résolu leur allergie [27]. Une autre équipe a étudié l'évolution de l'allergie au blé chez 50 enfants d'âge médian de 13 mois au diagnostic. Le taux de guérison était de 20 % à l'âge de 4 ans, 52 % à 8 ans, 66 % à 12 ans et 76 % à 18 ans [28].

Une étude plus récente portant sur 55 patients rapporte des résultats comparables, avec un taux de guérison de 14,7 % à l'âge de 2 ans, 27 % à 4 ans, 45,7 % à 5 ans et 69 % à 9 ans. Elle retrouve comme principal facteur de bon pronostic



une valeur d'IgE oméga-5-gliadine $< 0,35$ kUA/L [29].

4. Arachide

Dans une étude prospective de 202 enfants allergiques à l'arachide enrôlés avant l'âge de 18 mois pendant 12 ans, le taux de guérison cumulé était de 10 % à l'âge de 4 ans, 18 % à 6 ans, 22 % à 8 ans, 26 % à 10 ans et 27 % à 12 ans. Près de 80 % des guérisons sont survenues avant l'âge de 8 ans. À noter que certains patients n'ont pas eu de proposition de TPO en raison de taux d'IgE spécifiques arachide > 15 kUA/L (Immulite), pouvant sous-estimer le taux de guérison [30].

Dans la cohorte *HealthNuts* avec 156 enfants allergiques à l'arachide, le taux de guérison était de 29 % à l'âge de 6 ans. Les facteurs à l'âge de 1 an associés à la persistance de l'allergie à l'âge de 6 ans étaient : le diamètre de papule du prick-test (≥ 8 mm), des sensibilisations aux fruits à coque, le début précoce et la sévérité de l'eczéma [21].



Le dossier – Allergologie

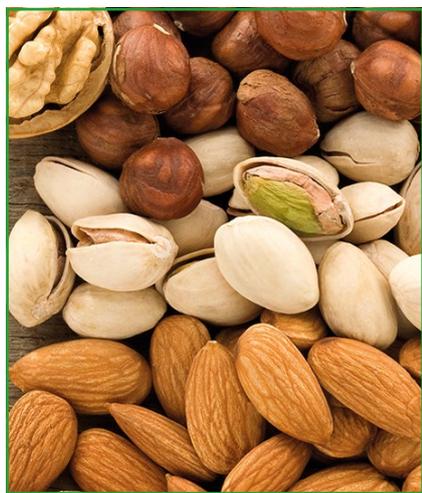
La grande majorité des enfants et adolescents en Europe et aux États-Unis sont sensibilisés à Ara h2 et Ara h6. Ara h2 est décrit comme un facteur prédictif de réactivité, même si aucun seuil n'est retenu comme consensuel [18]. En pratique, la persistance de la positivité d'Ara h2 à des taux élevés fait craindre l'absence de guérison sans réfuter formellement tout TPO selon les profils.

5. Fruits à coque

Les fruits à coque sont souvent étudiés ensemble car un grand nombre des patients sont co-sensibilisés et/ou allergiques. Si le taux de guérison de l'arachide est estimé autour de 20 %, celui des fruits à coque n'est pas bien connu [31].

Une étude a décrit l'évolution de l'allergie à un fruit à coque pour 278 patients d'âge médian de 6,9 ans. Les trois principaux allergènes représentés dans la cohorte étaient la noix de cajou (30 %), la noix de Grenoble (30 %) et la noix de Pécan (14 %). Le taux de guérison était d'environ 9 % mais seuls 14 % des patients ont eu un TPO, les autres ayant été récusés sur l'histoire clinique et/ou la valeur des IgE spécifiques [32].

À l'instar des données pour Ara h2, les dosages de Cor a14 pour la noisette et de Ana o3 pour la noix de cajou



©Seregam@shutterstock

apparaissent intéressants pour l'appréciation de la gravité au diagnostic mais aussi au cours du suivi, et donc de l'évaluation du caractère envisageable d'un TPO de guérison ou de dose-seuil. Une équipe a proposé un score prédictif combinant le genre, le diamètre de papule du prick-test et la valeur d'Ana o3 pour guider la demande de TPO [33].

6. Poissons

Les habitudes culturelles de consommation de poisson à travers les pays influencent la prévalence et la nature des poissons incriminés dans l'allergie. Les réactions IgE-médiées sont en majorité dues à la β -parvalbumine, protéine partagée au sein des poissons osseux mais en concentration variable, expliquant les allergies croisées possibles entre espèces. La teneur en parvalbumine est plus faible pour le thon en boîte et l'espadon [34].

Une étude prospective a analysé l'évolution de l'allergie dans une population de 58 enfants allergiques aux poissons, d'âge moyen de 9,7 ans. Parmi eux, 48 % avaient réagi à une seule espèce tandis que les autres avaient réagi à deux ou plusieurs espèces. L'acquisition de tolérance pour les poissons testés dont la morue était de 22 %. L'âge influençait cette guérison, passant de 3,4 % chez les enfants d'âge préscolaire à 45,6 % chez les adolescents. Les autres facteurs prédictifs d'acquisition de tolérance étaient des taux d'IgE plus faibles au diagnostic et une cinétique descendante. Une valeur d'IgE morue $> 4,87$ kUA/L était associée à une probabilité d'allergie persistante. Parmi les enfants ayant une allergie persistante, 95 % toléraient le thon et 94 % toléraient l'espadon [35].

Une étude rétrospective portant sur 108 enfants allergiques a retrouvé une acquisition de tolérance, pour le poisson initialement incriminé, dans 25,9 % des cas, à un âge médian de 60 mois. Parmi eux, 46,4 % pouvaient tolérer les autres espèces de poissons ; tandis que chez les



©Akbar_Hakim@shutterstock

autres, il persistait toujours une réactivité pour d'autres espèces [36].

En pratique, quand penser à une guérison ?

1. Démarche globale

Une AA est considérée guérie si l'enfant a pu ingérer sans réaction une quantité significative de protéines de l'allergène incriminé sous sa forme la plus réactogène, au cours d'un TPO supervisé ou après rapport d'un accident bien toléré par la famille. La reprise d'autres doses en quantités significatives au décours le confirme. Il ne faut ainsi pas affirmer une acquisition de tolérance après la consommation d'une faible dose (un Curly pour l'arachide par exemple) ou encore d'une forme cuite (biscuit, quiche, par exemple) pour le lait de vache ou l'œuf.

Comme évoqué dans les études de cohortes pour les aliments fréquemment impliqués en AA, l'âge actuel de l'enfant, le délai depuis la réaction initiale et la nature des signes présentés, la cinétique décroissante des tests cutanés, des IgE spécifiques globales et de certains allergènes moléculaires (caséine pour le lait et ovomucoïde pour l'œuf; Ara h2, Cor a14 et Ana o3 respectivement pour l'arachide, la noisette et la cajou) en tenant compte parfois du taux des IgE totales, le rapport d'une prise accidentelle tolérée vont guider le praticien dans son appréciation du potentiel de guérison de l'AA [37]. D'autres paramètres sont à prendre en compte lors de la décision d'évaluation de la tolérance, comme l'importance de

Facteurs pronostiques	
Au diagnostic = profil d'allergie à risque de persistance ?	Suivi = probabilité actuelle de tolérance ?
Signes immédiats sévères	
Réaction avec forme cuite pour lait et œuf Réaction à de petites doses	Prises régulières de forme cuite pour lait et œuf Accidents sans réaction rapportés par famille
Taux de PT / IgE spécifiques élevé Taux d'allergène moléculaire élevé	Décroissance des taux de PT et/ou IgE Taux d'allergène moléculaire bas
Comorbidités : DA sévère, asthme	Absence et/ou contrôle des comorbidités atopiques
Polysensibilisations/AA	

Tableau 1 : Facteurs pronostiques de l'évolutivité d'une AA.

l'aliment dans les habitudes culinaires culturelles et familiales, la présence de comorbidités atopiques (telles que l'absence de contrôle d'un eczéma ou un asthme sévère au moment de la réintroduction, une œsophagite à éosinophiles), l'avis de la famille (**tableau 1**).

2. Réintroduction selon les aliments

Dans les situations d'allergies IgE-médiées et hors cas particuliers, il convient d'attester la guérison sous forme d'un TPO avec une supervision médicale, au cours d'une hospitalisation de jour (HDJ).

- **Pour l'APLV**, la réintroduction dans les formes IgE-médiées est proposée habituellement à partir de l'âge de 1 an, après au moins 6 mois d'éviction, puis tous les 6 à 12 mois [38]. Hors forme sévère initiale et si la cinétique des IgE spécifiques est favorable, le TPO peut être réalisé d'emblée avec un biberon de lait de croissance pour affirmer la guérison totale (forme la plus réactogène). *A contrario*, des paramètres moins favorables peuvent conduire, selon l'âge, à des étapes d'évaluation intermédiaires avec un TPO pour du lait cuit (biscuit, gâteau maison) et/ou fermenté (yaourt, fromage) pour initiation d'une immunothérapie orale (ITO), avec une quantité déterminée de protéines.

- **Pour l'allergie à l'œuf**, la réintroduction est également envisagée à partir

de l'âge de 1 an, après au moins 6 mois d'éviction. On choisira initialement une réintroduction de l'œuf cuit (biscuit, quiche, œuf dur) et le TPO de guérison (œuf peu cuit et cru) sera habituellement pratiqué secondairement à un âge plus avancé [39]. Par ailleurs, la consommation d'œuf insuffisamment cuit ou cru est à éviter avant l'âge de 5 ans chez l'enfant en raison du risque infectieux.

Pour ces deux allergènes (lait de vache et œuf), on peut donc parler de guérisons "au pluriel" : cuit/non cuit, constituant volontiers des étapes dans le processus d'acquisition de tolérance et ainsi de réintroduction.

- **Pour les AA dont l'évolution est habituellement moins favorable** (arachide, fruits à coque, poissons), l'éventualité d'une guérison peut être testée en cas de décroissance des taux de sensibilisation biologique ou cutanée. La négativation de ces tests de sensibilisation, parfois observée, constitue encore plus un bon signal mais n'est pas un gage de succès à 100 %. Si certains auteurs ont proposé des seuils de prick ou de dosages d'IgE permettant de proposer un TPO de guérison, la variabilité des chiffres au sein des études atteste de l'absence de valeurs permettant de prédire avec certitude l'acquisition de tolérance [40].

Chez un patient avec un taux élevé d'IgE spécifiques, il est utile de doser le taux d'IgE totales. Si ce dernier est également

élevé, on pourra ainsi moduler l'impression de forte sensibilisation et d'allergie "forcément" persistante [18]. Cette situation n'est pas rare chez les enfants avec un eczéma. Enfin, il peut être intéressant de proposer à certains patients un TPO "de principe" après des années d'éviction sans accident, et ce même en l'absence de marqueur d'évolution favorable. Cela permet d'évaluer avec certitude la persistance ou non de l'AA, (ré-)argumentant le régime d'éviction pour un adolescent, par exemple, dont la réaction inaugurale (parfois unique) remonte à la petite enfance, et renforçant ainsi la justification des mesures préventives pour lui et sa famille.

Que faire si l'enfant ne semble pas guérir ?

1. Éviction ou ITO ?

En cas d'allergie persistante au-delà des âges classiques de guérison, l'ITO pour l'aliment doit être discutée.

- **L'initiation (ou la poursuite) d'une ITO au lait ou à l'œuf cuit** en petites quantités (biscuits industriels par exemple) est proposée pour faciliter l'acquisition de tolérance et améliorer surtout la qualité de vie des enfants [41]. D'autres protocoles suggèrent l'introduction progressive de lait non cuit [42]. Pour ces allergènes ubiquitaires, l'ITO est débutée le plus tôt possible, grâce à des échelles spécifiques tenant compte notamment de la dose de protéine d'allergène, de la cuisson et de l'effet matrice (mélange de l'allergène avec d'autres produits comme du blé, diminuant en partie la réactivité à doses et cuissons identiques). L'évolution peu favorable des taux d'IgE spécifiques ne doit pas décourager sur l'introduction de petites doses d'allergène, à visée de protection d'accidents et de facilitation de la vie sociale, d'autant plus lors de la fenêtre d'opportunité suggérée à l'âge préscolaire [43].

Le dossier – Allergologie

● **L'ITO pour d'autres allergènes comme l'arachide et la noisette** est proposée par de nombreuses équipes hospitalières. Les recommandations européennes les plus récentes ciblent l'enfant à partir de l'âge de 4 ans, avec les données les plus robustes pour l'arachide [44]. Pour certains, cela devrait même être initié plus précocement, dès les premiers mois de suivi et bien avant l'âge de "guérison naturelle" [45]. Cette prise en charge doit être toujours encadrée par un service d'allergologie spécialisé pour la détermination de la dose initiale (en général 1/10^e de la dose réactogène lors du TPO) et les paliers d'augmentation de doses. Pour ces allergènes moins ubiquitaires au sein de notre alimentation, le choix de débiter une ITO doit particulièrement reposer sur une décision partagée entre l'allergologue et la famille : augmentation du seuil réactogène et protection des accidents avec petites doses, souhaits de l'enfant et de sa famille en tenant compte de la place de l'allergène dans les habitudes culturelles, amélioration de la qualité de vie [46].

● **L'allergie aux poissons** constitue une situation particulière car le régime peut cibler certains poissons sans forcément tous les exclure. Ainsi, un poisson osseux ayant une faible teneur en β -parvalbumine (thon en boîte, espadon par exemple) ou un poisson cartilagineux (raie) peut être proposé en poisson alternatif au cours de l'évolution [34]. Cela limite le régime d'éviction en ayant la possibilité de consommer du poisson, avec l'apport intéressant en protéines, oméga 3 et oligo-éléments qu'il constitue. De plus, une étude a rapporté que la consommation de poisson pauvre en parvalbumine permettrait d'observer une diminution des PT cutanés aux autres poissons, pouvant peut-être ainsi agir comme une ITO [47].

2. Suivi renforcé

Dans tous les cas, un patient ayant une (ou des) allergie(s) alimentaire(s) persistante(s) doit être vu au moins 1 fois par an

en consultation par un allergologue. Ce **suivi allergologique régulier** permet de monitorer au mieux l'évolution de la sensibilisation (prick, IgE spécifiques), revoir l'éducation thérapeutique (ETP) à chaque consultation (régime d'éviction, plan d'action et maniement de l'auto-injecteur d'adrénaline si prescrit, trousse d'urgence avec adaptation du contenu en fonction des comorbidités et de l'âge, ainsi que l'ajustement des doses des médicaments en fonction de l'âge et/ou du poids).

Cependant, des AA restent persistantes, avec échec d'instauration ou de poursuite d'une ITO dans le cas où elle est proposée. Il faudra savoir rester ou revenir à un régime d'éviction exclusif bien conduit. L'apport d'un(e) diététicien(ne) est précieux afin de cibler les pièges dans les produits de consommation ou en restauration et veiller à l'équilibre nutritionnel.

De **nouvelles stratégies thérapeutiques** visant à moduler la réponse immunologique sont en cours d'évaluation, avec l'apport des biothérapies au sein de centres spécialisés [48]. La meilleure compréhension des processus immunitaires sous-tendant l'acquisition de tolérance permettra de proposer dans l'avenir un monitoring de nouveaux paramètres biologiques et l'utilisation plus large de tests *in vitro* [40].

L'enfant allergique "persistant" deviendra adolescent puis adulte [49]. L'adolescence est une période particulièrement à risque d'accident et devra conduire à un renforcement de l'ETP. La **transition enfant/adulte** devra être encadrée en s'assurant que le patient a retenu les éléments essentiels de son histoire allergique parfois "éloignée", ses implications dans la vie quotidienne, la conduite à tenir en cas d'urgence de manière autonome et l'importance d'un suivi, notamment en cas d'allergie sévère avec accidents répétés ou encore de polyallergies alimentaires et de comorbidités atopiques, telles que l'asthme [50].

Allergie résolue, est-ce pour autant fini ?

La guérison d'une AA est accueillie avec un soulagement par les familles, voyant avec elle la levée du régime d'éviction alimentaire et des contraintes psychologiques et administratives (comme le PAI) reliées.

Il faut toutefois s'attacher à **prendre en compte les sensibilisations et allergies croisées ou associées** potentielles avant de pouvoir autoriser la normalisation complète du régime alimentaire. La guérison d'une APLV permettra dans la grande majorité des cas la reprise des laits de chèvre et de brebis de manière concomitante (selon appréciation des tests cutanés lait de chèvre/lait de brebis dans certains cas) ; le risque d'allergie croisée étant relié à l'homologie de structure entre allergènes de ces produits laitiers d'origine animale. En revanche, la guérison d'une AA à un fruit à coque ou à une légumineuse, par exemple, ne s'accompagne pas de la tolérance systématique de l'ensemble des fruits à coque ou des légumineuses non encore pris par l'enfant. L'expertise allergologique au diagnostic et au cours du suivi permet de faire le "tri" entre : absence de sensibilisation (et ainsi pas de surrisque identifié), sensibilisation non pertinente (rapport de prise antérieure de l'allergène sans réaction au domicile ou après TPO supervisé en consultation ou en HDJ), allergie alimentaire croisée ou associée confirmée (réaction clinique).

Un enfant guéri d'une APLV ou d'une allergie à l'œuf sera *a priori* souvent réexposé à ces allergènes dans son alimentation quotidienne, au moins avec matrice (cuisiné avec du blé) lorsqu'un dégoût persiste pour l'aliment seul (lait liquide, œuf dur). Cette réexposition spontanée est parfois moins systématique pour des allergènes tels que l'arachide ou certains fruits à coque si ceux-ci ne sont pas présents dans l'alimentation de la famille par

Le dossier – Allergologie

habitudes socioculturelles. Pourtant, **la reprise régulière de l'allergène une fois la guérison obtenue apparaît importante.** Il a été décrit des récurrences de manifestations allergiques chez des sujets pourtant déclarés guéris d'une AA mais poursuivant son éviction ou avec exposition sporadique [51].

La "carrière" de l'enfant atopique ayant eu une AA est susceptible de se poursuivre. Même si la notion de **marche atopique** est remise en question par certains, il est essentiel de sensibiliser les familles à la survenue possible et plus fréquente d'asthme et de rhinite allergique, au sein de trajectoires multiples [52].

Enfin, **des AA sont susceptibles d'apparaître à l'âge adulte**, avec notamment les fruits de mer comme principal allergène [53]. Il n'est donc pas impossible qu'un ancien patient demande le contact d'un collègue allergologue dans sa vie de jeune adulte.

Conclusion

Les AA IgE-médiées sont de plus en plus fréquentes et débutent souvent dans l'enfance. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif des AA. La guérison est avant tout reliée à l'histoire naturelle de l'AA, favorable ou non selon l'allergène, mais est aussi fonction de facteurs pronostiques suggérés par des études de cohortes. La guérison doit être habituellement confirmée par un TPO sous supervision médicale au cours d'un HDJ dédié.

Les AA au lait de vache, à l'œuf évoluent plutôt favorablement dans les premières années de vie, ainsi que l'AA au blé de manière un peu plus tardive; ce qui est appréciable au vu de leur caractère ubiquitaire dans l'alimentation. Les AA à l'arachide, aux fruits à coque, aux poisons ont moins de probabilité de guérir notamment à distance de la première réaction. Les trajectoires évolutives sont cependant modulées par divers

paramètres individuels que le praticien doit prendre en compte pour le suivi personnalisé du patient allergique.

En cas de persistance de l'AA, il est essentiel de se centrer sur les souhaits de la famille, en envisageant parfois une immunothérapie si celle-ci améliore la qualité de vie de l'enfant et en concertation avec la famille, notamment pour les allergènes communs dans le milieu socioculturel. Dans tous les cas, un renforcement de l'éducation thérapeutique et un accompagnement régulier jusqu'à la transition enfant/adulte sont essentiels.

BIBLIOGRAPHIE

- WARREN C, JIANG J, GUPTA R. Epidemiology and burden of food allergy. *Curr Allergy Rep*, 2020;20:6.
- NWARU B, HICKSTEIN L, PANESAR S *et al*. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2014;69:992-1007.
- TAMAZOUZT S, ADEL-PATIENT K, DESCHILDRE A *et al*. Prevalence of food allergy in France up to 5,5 years of age: results from the ELFE cohort. *Nutrients*, 2022;14:3624.
- GUPTA R, WARREN C, SMITH B *et al*. The Public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. *Pediatrics*, 2018;142:e20181235.
- WOOD RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics*, 2003;111:1631-1637.
- JUCHET A, CHABBERT-BROUÉ A, MICHEAU P *et al*. Évolution naturelle de l'allergie alimentaire chez l'enfant. *Rev Fr Allergol*, 2003;43:186-191.
- STROBEL S, MOWAT A. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2006;6:207-213.
- BENOIST G, BIDAT E. Allergie alimentaire chez l'enfant : éviter les erreurs diagnostiques. *Rev Fr Allergol*, 2023;103681.
- PETERS R, KRAWIEC M, KOPLIN J *et al*. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32:647-657.
- LACK G. Clinical practice. Food allergy. *N Engl J Med*, 2008;359:1252-1260.
- WOOD R, SICHERER S, VICKERY B *et al*. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *JACI*, 2013;131:805-812.
- KIM J, NOWAK-WEGRZYN A, SICHERER S *et al*. Dietary baked milk accelerates the resolution of CMA in children. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:125-131.e2.
- SAVAGE J, JOHNS C. Food allergy: epidemiology and natural history. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2015;35:45-59.
- SPERGEL J. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:813-814.
- SCHOEMAKER A, SPRIKKELMAN A, GRIMSHAWK *et al*. Incidence and natural history of food-challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort. *Allergy*, 2015;70:963-972.
- LUYT D, BALL H, MAKWANA N *et al*. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*, 2014;44:642-672.
- SHEK L, SODERSTROM L, AHLSTEDT S *et al*. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004;114:387-931.
- CHABANE H, DALAMPIRA G, KLINGEBIEL C *et al*. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies disponibles en France. Partie 3 : allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol*, 2021;61:495-524.
- CAUBET JC, NOWAK-WEGRZYN A, MOSHIER E *et al*. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:222-224.e1-4.
- SICHERER S, WOOD R, VICKERY B *et al*. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:492-499.
- PETERS R, DHARMAGE S, GURRIN L *et al*. The natural history of peanut and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:485-491.
- PETERS R, GUARNIERI I, TANG M *et al*. The natural history of peanut and egg allergy in children up to age 6 years in the HealthNuts population-based longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;150:657-665.e13.
- SAVAGE J, MATSUI E, SKRIPAK J *et al*. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120:1413-1417.
- MONTESINOS E, MARTORELL A, FELIX R *et al*. Egg white specific IgE levels in serum as clinical reactivity predictors in the

- course of egg allergy follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010;21:634-639.
25. JÄRVINEN K-M, BEYER K, VILA L *et al*. Specificity of IgE antibodies to saequential epitopes of hen's egg ovomucoid as marker for persistence of egg allergy. *Allergy*, 2007;62:758-765.
 26. ANDO H, MOVÉRARE R, KONDO Y *et al*. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;122:583-588.
 27. KEET CA, MATSUI E, DHILLON G *et al*. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009;102:410-415.
 28. CZAJA-BULSA G, BULSA M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014;10:12.
 29. SIRIPATTANAMONGKOL N, VICHYANOND P, JIRAPONGSANANURUK O *et al*. Age of resolution from IgE-mediated wheat allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2017;35:113-117.
 30. BÉGIN P, PARADIS L, PARADIS J *et al*. Natural resolution of peanut allergy: a 12-year longitudinal follow-up study. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013;1:528-30.e1-4
 31. McWILLIAM V, PERRETT K, DANG T *et al*. Prevalence and natural history of tree nut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020;124:466-472.
 32. FLEISCHER DM, CONOVER-WALKER MK, MATSUI EC *et al*. The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;116:1087-1093.
 33. VAN DER VALK J, VERGOUWE Y, GERTH VAN WIJK R *et al*. Prediction of cashew nut allergy in sensitized children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017;28:487-490.
 34. LEUNG A, WAI C, LEUNG N *et al*. Real-world sensitization and tolerance pattern to seafood in fish-allergic individuals. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024;12:633-642.
 35. XEPAPADAKI P, CHRISTOPOULOU G, STAVROULAKIS G *et al*. Natural History of IgE-Mediated Fish Allergy in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9:3147-3156.e5.
 36. TAN L, LEE M, LOH W. IgE-mediated fish allergy in Singaporean children. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2023 online.
 37. JEONG K, LEE S. Natural course of IgE-mediated food allergy in children. *Clin Exp Pediatr*, 2023;66:504-511.
 38. BIDAT E, DESCHILDRE A, LEMOINE A *et al*. Allergie aux protéines du lait de vache: guide pratique de la réintroduction. *Perf Pédiatrie*, 2019;2:10-21.
 39. DUFROIS C, BIDAT E, FEUILLET-DASSONVAL C *et al*. Allergie à l'œuf chez l'enfant. *Perf Pédiatrie*, 2022;5:92-99.
 40. FOONG RX, SANTOS A. Biomarkers of diagnosis and resolution of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32:223-233.
 41. BIDAT E, TRESSOL C, BENOIST G *et al*. Immunothérapie orale au lait cuit, aspects pratiques. *Arch Ped*, 2016;56:372-377.
 42. AMAT F, BOURGOIN-HECK M, LAMBERT N *et al*. Immunothérapie orale au lait: cru ou cuit? *Arch Ped*, 2017;57:499-502.
 43. VENTER C, MEYER R, EBISAWA M *et al*. Food allergen ladders: A need for standardization. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022;33:e13714.
 44. MURARO A, DE SILVA D, HALKEN S *et al*. Managing food allergy: GA²LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J*, 2022;15:100687.
 45. BÉGIN P, CHAN E, KIM H *et al*. CSACI guidelines for the ethical evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 2020;16-20.
 46. BIDAT E, BENOIST G. Immunothérapie orale aux aliments pour une pratique raisonnée. *Rev Fr Allergol*, 2020;50:559-565.
 47. TURNER P, NG I, KEMP A *et al*. Seafood allergy in children: a descriptive study. *Ann Allerg Asthma Immunol*, 2011;106:494-501.
 48. WANIN S. ITO: pourquoi une biothérapie? *Rev Fr Allergol*, 2023;63:103345
 49. SICHERER S, WARREN C, DANT C *et al*. Food allergy from infancy through adulthood. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:1854-1864.
 50. ROBERTS G, VASQUEZ-ORTIZ M, KNIBB R *et al*. EAACI guidelines of the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy*, 2020;75:2734-2752.
 51. FLEISCHER DM, CONOVER-WALKER MK, CHRISTIE L *et al*. The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clinical Immunol*, 2003;112:183-190.
 52. SPERGEL J, DU TOIT G, DAVIS C *et al*. Might biologics serve to interrupt the atopic march? *J Allergy Clin Immunol*, 2023;151:590-594.
 53. LEE E, TROGEN B, BRADY K *et al*. The natural history and risk factors for the development of food allergies in children and adults. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2024;24:121-131.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.