

Immuno-allergologie chez l'enfant : diagnostic et traitement

Immunoallergy in children : diagnosis and treatment

S. Mulier, L. Hanssens et G. Casimir

Service de Pneumologie, Allergologie et Mucoviscidose, H.U.D.E.R.F.

RESUME

L'atopie est la forme la plus fréquente d'allergie : dans les pays occidentaux, près de 30 % des enfants en souffrent. Au cours de la deuxième moitié du 20^{ème} siècle, sa fréquence s'est considérablement accrue. Cela est vrai, tant pour la sensibilisation (présence d'immuno-globulines E (IgE) spécifiques dans la peau ou le sérum) que dans les cas où cette sensibilisation est aussi associée à des signes cliniques. C'est une maladie des muqueuses et des revêtements ; parfois elle peut s'étendre et devenir systémique (anaphylaxie). L'hypothèse hygiéniste (réduction de la pression exercée par les infections) donne une explication crédible à l'explosion des maladies allergiques. Chez l'enfant, l'eczéma et les allergies alimentaires sont observés d'abord (5 allergènes expliquent plus de 85 % des cas ; il s'agit de l'œuf, du lait, des cacahuètes, du poisson et des oléagineux). Les tests cutanés sont plus sensibles que le dosage des IgE spécifiques, ils sont réalisés en premier lieu. Des tests de provocation labiale et orale sont utiles à la confirmation formelle. Quatre grandes familles d'aéroallergènes expliquent les autres réactions (pollens, acariens, animaux domestiques et moisissures). L'éviction est la première ligne de traitement, ensuite viennent des traitements symptomatiques (dont notamment corticoïdes topiques et antihistamines) ; des traitements désensibilisants et immunomodulateurs visant à induire une tolérance sont aussi proposés dans des situations bien définies.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 389-92

ABSTRACT

Atopy is the most frequent allergic disease in western countries : about 30 % of children are suffering from various forms of its manifestations. During the 20th century, its frequency gradually increased. This is not only true for sensitization (presence of specific immunoglobulin E (IgE) in the skin or in the serum), but also for clinical symptoms associated with sensitization. It is usually a disease of skin and mucosae, but atopy can also become systemic (anaphylaxis). Hygienist hypothesis (reduction of infectious diseases and Th1 pressure) gives a possible explanation to the impressive increase of allergic diseases during the last decades. In the child, atopic dermatitis and food allergies are first observed (allergic march) : 5 allergens explain more than 85 % of cases (white egg, milk, peanuts, fish and nuts). Skin prick tests are more sensible than specific IgE measurements in the serum ; they are usually done before. Provocation tests (labial and oral) can confirm the diagnosis when necessary. Four families of aeroallergens are described (pollens, house dust mites, pets and moistures). Eviction is the first line of treatment, than drugs are prescribed to reduce symptoms and inflammation (corticosteroids, antihistamine). Desensitization and immunomodulators that can induce tolerance are also proposed in defined situations.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 389-92

Key words : atopy in the child, food allergy, food and aeroallergens, diagnosis, treatment

INTRODUCTION

La forme prédominante des maladies allergiques (réactions inflammatoires dirigées contre des allergènes d'origine animale ou végétale) est l'atopie, elle touche 30 % des enfants en Europe et aux Etats-Unis. L'atopie

est médiée par les immunoglobulines E¹. L'action est immédiate, elle se passe dans les minutes qui suivent le contact et parfois rarement dans les quelques heures. C'est une maladie qui touche les portes d'entrée de l'organisme (peau et muqueuses) mais elle peut s'étendre sur le plan systémique² (anaphylaxie). Il faut

distinguer la notion d'allergie clinique et la notion de sensibilisation qui correspond à la présence d'anticorps allergiques spécifiques au niveau de la peau ou dans le sang sans qu'il y ait nécessairement de signe clinique. La réaction allergique conduit à la libération dans le tissu cible de médiateurs inflammatoires. Les manifestations cliniques observées chez l'enfant sont l'eczéma allergique, la rhinite allergique, l'asthme allergique et enfin la réaction systémique comportant l'urticaire, le collapsus tensionnel et l'angioœdème. Au cours des 20 dernières années, on a observé une augmentation spectaculaire de la sensibilisation allergénique, comme le montrent l'ensemble des études épidémiologiques réalisées. Les allergènes de l'air les plus fréquents sont les acariens (environ 10 % de sujets sensibilisés), les animaux domestiques (près de 15 % de gens sensibilisés aux poils de chats), les pollens (jusqu'à 30 % de gens sensibilisés) et les moisissures (7 %). La transmission est polygénique ; le rôle de la mère étant prépondérant³.

Lorsque l'on observe l'évolution de la prévalence de la rhinite saisonnière⁴, on peut véritablement parler " d'épidémie " du XX^{ème} siècle. U. Wahn a décrit l'évolution clinique de l'allergie chez l'enfant selon le concept de " la marche allergique " ⁵, correspondant à l'apparition de l'eczéma en même temps que l'allergie alimentaire, suivie de l'asthme puis de la rhinite allergique. Ce concept est probablement plus compliqué que dans sa description initiale mais il existe indubitablement une distribution des manifestations cliniques dans le temps (figure 1).

Parmi les facteurs de risque d'allergie, on trouve principalement les antécédents familiaux ; plus il y a d'allergie dans la famille, plus grand est le risque. La transmission génétique de la maladie est comme nous l'avons dit polygénique et plusieurs gènes candidats sont l'objet d'investigations actuellement.

Parmi les hypothèses expliquant l'augmentation de l'allergie, on note de manière déterminante l'hypothèse hygiéniste : c'est la réduction de la pression bactérienne et infectieuse globale qui aurait conduit à l'augmentation sensible de l'allergie. Différents arguments épidémiologiques et cliniques plaident pour cette hypothèse. Des facteurs environnementaux sont également importants, c'est le cas de l'exposition aux acariens⁶, de l'intérêt de la protection par l'allaitement

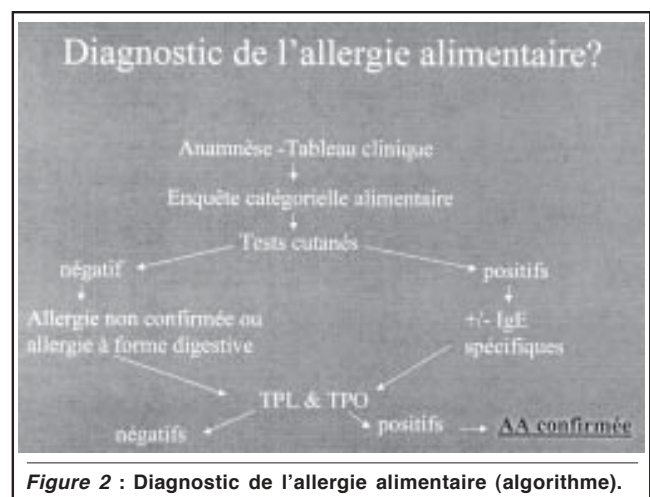
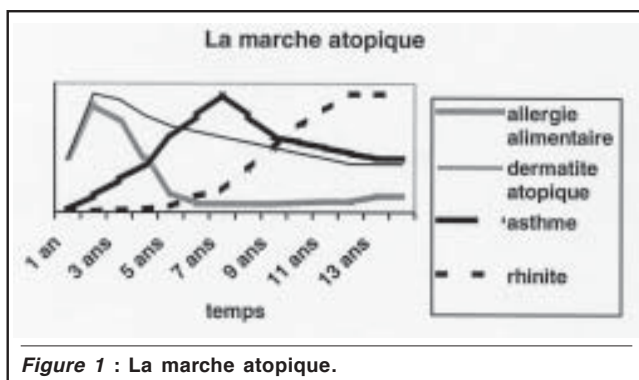
maternel, de la pollution environnementale où le tabagisme et les particules *diesel* ont un rôle particulièrement important.

Il n'existe aujourd'hui aucun moyen avant la naissance ou lors de la naissance de dépister de manière sensible et spécifique la tendance allergique de l'enfant.

DIAGNOSTIC DE L'ALLERGIE

Le diagnostic de l'allergie repose idéalement sur la mise en évidence de l'allergène causal par un test de provocation qui dans certains cas n'est pas dénué de risque. Dans l'allergie alimentaire, les tests de provocation labiale complétés par des tests de provocation orale contrôlés par un placebo sont réalisables. Essentiels dans la recherche, ils peuvent être très utiles dans la routine. En pratique, on est régulièrement obligé de recourir à des procédures simplifiées qui comportent des tests cutanés allergiques (plus sensibles et spécifiques que les tests sanguins). Leur interprétation nécessite une formation professionnelle. Un travail scientifique de Samson a permis de valider des seuils d'anticorps au-delà desquels le test de provocation était toujours positif. C'est vrai pour plusieurs aliments comme les œufs et le lait par exemple. La prévalence de l'allergie alimentaire a considérablement augmenté chez l'enfant ; elle est d'environ 8 % et trois fois supérieure à celle observée chez l'adulte. Elle est très précoce (56 % des cas avant trois ans). Sa fréquence a doublé en cinq ans et les réactions graves ont doublé en 10 ans. Parmi les manifestations, on observe des formes systémiques graves, mais aussi, chez les grands enfants, le syndrome oral qui correspond à des picotements et des gonflements des muqueuses lors du contact avec l'allergène. Il existe un algorithme du diagnostic de l'allergie alimentaire qui permet au médecin de donner aux patients et à leurs familles des informations fiables (figure 2).

Nous rapportons les données accumulées au cours des dernières années sur la cohorte de patients suivis pour allergie alimentaire grave à l'Hôpital



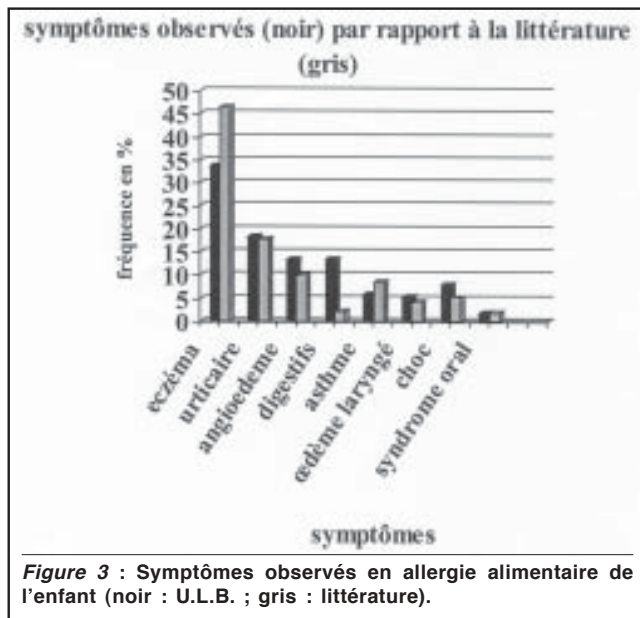


Figure 3 : Symptômes observés en allergie alimentaire de l'enfant (noir : U.L.B. ; gris : littérature).

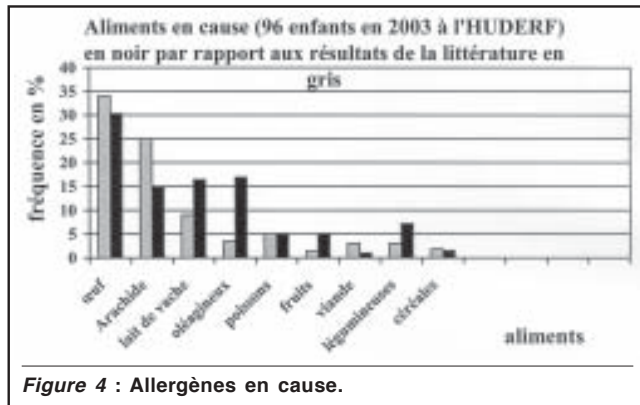


Figure 4 : Allergènes en cause.

Cinq allergènes principaux représentent 85 % des manifestations ; il s'agit des œufs, des arachides, du lait de vache, du poisson et des noix parmi lesquels la noisette se taille la part la plus importante. Il n'existe pas de possibilité de désensibilisation en routine, cependant des expériences intéressantes sur le plan de la recherche dans le domaine de l'allergie aux œufs et au lait sont en cours. Nous observons davantage de polyallergies dans notre série que dans la littérature. Le traitement consiste en une éviction soigneuse.

TRAITEMENT

On observe parfois une rémission spontanée, le plus souvent pour le lait, moins fréquemment pour les œufs, très rarement pour d'autres allergènes. On sait que le statut immunitaire de la mère joue un rôle dans le tableau clinique présenté par l'enfant ; on sait aussi que l'enfant peut être sensibilisé avant même de naître et qu'il est en contact avec les allergènes dans le liquide amniotique. D'autres marqueurs de sensibilisation et d'allergie clinique sont aujourd'hui testés et recherchés activement en laboratoire.

Le seul traitement préventif est l'éviction soigneuse de l'aliment responsable. Comme des quantités infinitésimales peuvent suffire à produire de graves réactions, la question de la traçabilité de ces aliments est particulièrement d'actualité pour l'industrie alimentaire et le médecin. De nombreuses firmes privilégiant la prudence annoncent sur l'étiquetage de leur produit qu'il peut contenir des traces d'allergènes quand la chaîne de fabrication a pu être contaminée (exemple du chocolat noir fabriqué sur la machine qui a servi auparavant à produire le chocolat aux noisettes). Seule l'adrénaline (0,01 mg/kg/dose) est unanimement considérée comme devant être prescrite et portée en permanence par l'allergique. L'information du milieu d'accueil d'enfants en bas âge est cruciale (puéricultrice amenée à injecter l'adrénaline à un enfant ayant reçu par inadvertance un aliment défendu) et pose de multiples problèmes médico-légaux méritant une procédure concertée entre médecins et législateurs.

L'induction de tolérance

Le problème crucial en allergologie est de comprendre par quel mécanisme le patient devient intolérant à un allergène (souvent à un ou plusieurs épitopes de cet allergène) et comment inversement il peut plus tard le tolérer. L'allergie aux protéines du lait de vache est un modèle intéressant car l'induction de tolérance est spontanée et survient dans une majorité des cas avant 3 ans. Etudiant ce phénomène chez des enfants en analysant leur réponse humorale tant sur le plan quantitatif que qualitatif, il apparaît que les patients malades produisent des anticorps dirigés principalement contre des épitopes conformationnels de l'aliment (dépendant de sa structure spatiale native) alors que les enfants guéris, comme les sujets témoins enfants et adultes, produisent des anticorps principalement dirigés contre des épitopes linéaires de l'allergène (notamment présents après digestion pepsinique, comme on les trouve dans les laits hypoallergéniques⁷ utilisés pour nourrir les enfants allergiques au lait).

Les petits peptides encore présents dans les laits hypoallergéniques doivent eux-mêmes avoir des effets immunomodulateurs sur la réponse de l'enfant puisque leur effet préventif sur la survenue de symptômes chez les enfants à risque de développer de l'atopie persiste plusieurs mois après la diversification comme nous avons pu le montrer. Aucun lait hypoallergénique actuellement sur le marché n'est totalement sûr : des patients présentent encore des chocs anaphylactiques à certains peptides issus de l'hydrolyse des protéines du lait de vache contenus dans ces laits. Les hydrolysats de caséine sont moins associés à ces réactions allergiques résiduelles que les hydrolysats de lactalbumine et sont donc indiqués de manière privilégiée dans les cas graves d'allergie aux protéines du lait de vache. Il ne faut pas perdre de vue que les laits hypoallergéniques sur le marché contiennent pour la plupart du lactose, sucre universel des laits de mammifères. Lorsque la muqueuse intestinale est touchée par le processus allergique inflammatoire, ses

enzymes sont habituellement altérés. Dans ce cas une diète semi-élémentaire comportant des dextrines - maltose en lieu et place du lactose et un hydrolysate poussé de protéine est indispensable aux premières phases du traitement. La lactase intestinale est en effet l'enzyme le plus sensible à toute forme d'agression muqueuse.

En ce qui concerne les allergènes de l'air, une importante littérature montre l'efficacité de vaccins désensibilisants, même par voie orale, principalement pour les pollens et les acariens.

De nombreuses autres possibilités d'action existent ; les allergènes étant en effet le plus souvent des enzymes, leur dénaturation ou la suppression de leurs fonctions enzymatiques pourraient avoir un rôle important dans des concepts de traitement. Nous sommes donc aujourd'hui encore devant de grands défis diagnostiques et thérapeutiques dans cette matière.

CONCLUSIONS

Nous manquons de tests biologiques permettant, comme le font les valeurs seuils d'IgE de Sampson pour quelques aliments cibles, de pronostiquer la réponse au test de provocation orale. D'autres catégories d'immunoglobulines spécifiques (IgG) ont également fourni des résultats intéressants en clinique. Cependant un marqueur simple d'allergie ou de tolérance à un aliment, spécifique et sensible, n'existe pas dans la routine du clinicien.

Un certain nombre de facteurs influencent la différenciation de cellules naïves CD4+ précurseurs en cellules effectrices Th1 et Th2. La voie prise est sans doute influencée d'une manière peu claire au cours du temps par la quantité d'allergènes sur le site, son état de digestion enzymatique éventuelle, la durée de son contact muqueux, les interactions des cellules T spécifiques avec les cellules présentatrices, les cytokines présentes dans le milieu ainsi que tout autre immunomodulateur potentiel (bactérie, endotoxine, *heat-shock* protéine, etc.).

On sait aujourd'hui que des allergènes peuvent déjà induire une sensibilisation avant la naissance puisqu'on les retrouve dans la circulation maternelle, dans le liquide amniotique et dans le sang du cordon. Le statut immunitaire de la mère contre l'allergène est également important ; la réponse immunitaire de la mère vis-à-vis de l'allergène influence le devenir du nourrisson soumis à l'aliment incriminé : lorsque la mère a peu d'anticorps contre le lait, son enfant a davantage de chance d'être symptomatique. Il apparaît de manière de plus en plus évidente dans la recherche actuelle que le rôle de la mère est plus important que celui du père dans la prédisposition de l'enfant à souffrir d'allergie.

Des modifications de la barrière muqueuse et de l'anatomie normale des organes peuvent également

influencer cette réponse allergique comme on l'observe notamment chez les enfants souffrant de fentes palatines⁸. Lorsque la tolérance apparaît, la réponse immunitaire change et le système immunitaire reconnaît d'autres épitopes des allergènes⁹.

En allergie alimentaire, la désensibilisation n'est en général pas efficace et n'existe pas en routine, cependant la littérature rapporte des cas où la désensibilisation a été utile au patient¹⁰.

Les premiers jours de vie sont une période particulièrement étudiée car le processus d'allergie alimentaire est très précoce et " l'interrupteur " de l'allergie ou de la tolérance s'enclenche probablement très tôt dans un sens ou dans l'autre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Casimir G, Duchateau J : Neonatal serum IgE concentration as predictor of atopy. *Lancet* 1983 ; 19 : 413-4
2. Casimir G, Duchateau J, Brasseur D, Vis H : Life-threatening gastrointestinal symptoms in infants allergic to cow's milk. *Eur J Pediatr* 1986 ; 145 : 240-1
3. Casimir G, Duchateau J, Cuvelier Ph, Vis H : Maternal immune status against beta-lactoglobulin and cow's milk allergy in the infant. *Ann Allergy* 1989 ; 63 : 517-9
4. ISAAC : The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet* 1998 ; 351 : 1225-32
5. Wahn U : What drives the allergic march ? *Allergy* 2000 ; 107 : 567-74
6. Casimir G, Duchateau J, Gossart B, Cuvelier Ph, Vandaele F, Vis H : Atopic dermatitis : role of food and house dust mite allergens. *Pediatrics* 1993 ; 92 : 252-6
7. Willems R, Duchateau J, Magrez P, Denis R, Casimir G : Influence of hypoallergenic milk formula on the incidence of allergic manifestations in infants predisposed to atopic diseases. *Ann Allergy* 1993 ; 71 : 147-50
8. Toppet M, Casimir G, Goossens L *et al.* : Immunization against cow's milk in infants with cleft lip and/or palate. *Eur J Pediatr* 1990 ; 149 : 812
9. Duchateau J, Michils A, Lambert J, Gossart B, Casimir G : Anti-beta-lactoglobulin IgG antibodies bind to a specific profile of epitopes when patients are allergic to cow's milk proteins. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 : 824-33
10. Casimir G, Cuvelier Ph, Allard S, Duchateau J : Life-threatening fish allergy successfully treated with immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997 ; 8 : 103-5

Correspondance et tirés à part :

G. CASIMIR
H.U.D.E.R.F.
Service de Pneumologie, Allergologie et Mucoviscidose
Avenue J.J. Crocq 15
1020 Bruxelles
E-mail : georges.casimir@hudorf.be

Travail reçu le 5 mai 2008 ; accepté dans sa version définitive le 24 juin 2008.