



L'allergie au lait ou son cours comme un long fleuve (peu)tranquille

Dr S. DAHALANI

Dr A. BOCQUET

Dr E. BRADATAN

CHR NAMUR

Amanatlah – vue à 1an

A présent 4ans et 6mois

- Anamnèse – consultation aux urgences
- **Cassure de courbe pondérale depuis l'âge de 7 mois, Pâle +++,Dort beaucoup**
- Pas de fièvre, pas de rhinorrhée, pas de toux
- allaitement maternel, Refuse la nourriture solide depuis toujours, crache
- Pas d'autre problème de santé jusqu'à présent
- Antécédents personnels:noncontributifs
- née à 39 2/7, PN 3140g
- souffle systolique à la naissance, petite CIV et canal artériel, dernière contrôle novembre 2014: fermés, tout ok.
- allergie:/
- vaccins- schéma a jour
- Antécédents familiaux:
- parents d'origine marocaine non consanguins, 2 sœurs 5ans et 7ans en bonne santé
- maman anémie ferriprive avant ses grossesses
- pas d'hémoglobinopathie connue dans la famille.



Hospitalisation à 1an

- **HOSPITALISATION à 1an**

- L'anamnèse met en évidence une absence totale de diversification alimentaire avec une alimentation par AM exclusivement.
- La biologie d'admission : **anémie microcytaire très sévère (Hb 4.7g/dl)** avec une composante ferriprive franche (fer sérique et ferritine effondrés).
- Les sérologies CMV, EBV et parvovirus se sont révélées négatives. Une électrophorèse de l'hémoglobine s'est avérée normale et la biologie ne met pas en évidence de signes d'hémolyse. Le frottis sanguin montre une anisocytose, microcytose et poikilocytose.
- Hémoglobinogramme, un typage de l'hémoglobine et une recherche de déficit en G6PD- nx.

- **Le traitement : Transfusion de 180ml (20cc/kg) le 09/07, Ferricure 2ml 1x/j à partir du 10/07**
- Une biologie de contrôle a été réalisée le lendemain de l'admission avec belle remontée de **l'hémoglobine (10.3g/dl)** avec un volume globulaire moyen 59,7. et toujours pas de signes d'hémolyse.
- Les paramètres hémodynamiques sont restés dans les normes. L'apyrexie a été maintenue durant toute la surveillance.
- La diversification alimentaire a été entamée. Des conseils diététiques ont été donnés à la maman

- **Amanatllah présente une anémie ferriprive sur carence alimentaire.**
- Le traitement par Ferricure doit être poursuivi et nous avons insisté pour que ce traitement soit pris en dehors d'un repas lacté.
- Le prochain contrôle biologique sera réalisé dans 2 mois.

Suivi en octobre et décembre

1an 3mois

- Malheureusement, le taux d'hémoglobine a à nouveau chuté à **7.3 g/dl** avec un volume globulaire moyen à 53.2.
- Le reste de l'hémogramme est sans grande particularité et la **ferritine reste effondrée** à 2.8.
- Le bilan hépatique, le bilan phosphocalcique, vitamines D,C , Mg,Ca,Zn et le bilan thyroïdien sont normaux.
- **En conclusion-avis du hématologue : l'anémie d'Amanatllah s'est aggravée.**
- Nous sommes devant deux possibilités soit le traitement par Fer n'est pas administré, soit il est administré à l'occasion d'un repas lacté, ce qui empêche toute résorption du Fer.
- Auriez-vous l'amabilité de communiquer ces résultats aux parents, d'insister sur la bonne prise du Fer (associé à du jus d'orange et en dehors de tout repas lacté); il serait également souhaitable de doubler la posologie du traitement supplétif.
- Si le traitement martial est bien administré, à ce moment il serait souhaitable d'une part de rechercher des pertes de sang (gastroscopie) et éventuellement d'instaurer un traitement martial en intraveineux.
- Je reste bien entendu à votre disposition et souhaiterais revoir Amanatllah en consultation le 08 janvier 2016.

Hospitalisation en janvier 2016

1,5ans

- **Affection actuelle** :Amanatllah se présentait initialement pour une perfusion de Vénofer pour une anémie microcytaire ferriprive sévère, lors de l'examen clinique d'admission, nous avons remarqué un **œdème palpébral bilatéral et diarrhées fréquentes** .
- Nous avons donc regardé dans ses biologies sanguines précédentes et mis en évidence un **déficit protéique depuis le mois de novembre**.
- Nous avons donc décidé de l'hospitaliser afin de réaliser une mise au point et une renutrition protéique, en concertation avec le, gastro-entérologue pédiatrique
- Sur le plan nutritionnel :Amanatllah a commencé la diversification alimentaire vers l'âge de 12 mois, AM et a partir de l'âge de 1an lait de vache
- **Examen clinique** :enfant apatique Peau : **Pâle.9,1kg** Peau normohydratée. Pas d'éruption cutanée. Pas de pétéchie.Coeur : B1B2 purs. Rythme régulier. Pas de souffle audible. Pouls fémoraux palpés. TRC < 3sec.Poumons : Eupnéique. Pas de détresse respiratoire. Pas de tirage. Murmure vésiculaire pur et symétrique. Pas de bruit surajouté. Pas de sibillance. Abdomen : Abdomen souple, tympanique et indolore à la palpation. Pas de contracture. Pas de défense. Pas de masse palpée. Pas d'hépatosplénomégalie. Transit audible dans les quatre quadrants. Orifices herniaires libres.ORL : Tympan normaux. Pharynx érythémateux. Pas d'adénopathie cervicale.
- **Yeux** : **œdème des paupières bilatéral, oedeme visage** Locomoteur: Pas de chapelet costal. Pas d'oedème des membres inférieurs.
- **Muscles peu présents au niveau des membres inférieurs**.
- **Amanatllah**, a été hospitalisée dans notre service de Pédiatrie du 20/01/2016 au 5/02/2016 pour deuxième injection de Vénofer 30 mg pour anémie ferriprive (Hb à 6 g/dl).
- **Conclusion** : **Dénutrition protéique; Anémie ferriprive**.

Hypothèses diagnostic ?

- Malnutrition proteino – énergétique(MPE) carenentielle
- Maladie cœliaque
- Allergie aux PLV
- Déficit immunitaire
- Insuffisance pancréatique exocrine (mucoviscidose)

Comment avancer sur le plan diagnostique

- Interrogatoire - reprendre l'histoire
- Complément bilan
- Allergologique
- Autre?

Hospitalisation en janvier 2016 à 1,5ans

Le bilan

- **Métabolique**, test sueur, endocrinologie, Ac antitransglutaminase - normaux
- **Hématologique** – **éosinophiles 12%**- hémogramme normale, hypo protidémie à 44mg/l, hypo albuminémie à 24 mg/l, hypocalcémie à 51mg/l.
- **Fonction rénale** correcte. une hyponatrémie à 127meq/l, hypokaliémie à 2.7meq/l ,**bilan immunitaire**- normal
- **Examen selles** :culture, rech. parasites – négatif , **sang présent +++**
- **Gastroscopie**: muqueuse œsophage ,duodénum gastrique – pales
- **Bulbite superficielle, gastrite chronique, œsophagite congestive** grade 2,infiltrationavec des éléments inflammatoires mononuclées et lymphocytaires dans le chorion muqueux
- **Avis pédopsychiatre** et bilan psychomotricité – normal
- **Allergologique**:
- Tests cutanés aux aliments natifs et Atopy patch test au lait, œuf, farine blé, soja, arachide, poisson- négatifs
- IgE totales- normal , IgE lait, soja, œuf, froment: négatif

Hypothèses diagnostic ?



Recommandations

- Régime éviction lait de mammifères (éviter le lait de soja)
- Substitution par Pepti Junior- excellente tolérance lors de l'hospitalisation, normalisation du transit, bon appétit
- Supplément calcium 250mg/ j
- Bilan énergétique, diète adapté et « truc et astuces » par diététicienne
- Education thérapeutique

Au total à 1,5ans

- APLV nonIgE – a expression clinique surnoie - SEIPA chronique a l'origine d'une anémie – hypo protéinémie.
- L'allaitement maternel – a permis une certaine nutrition – ainsi l'expression clinique digestive de l'APLV était assez effacé
- Des augmentation de l'ingestion du lait de vache à 1an – la clinique est devenu manifeste pour un SEIPA aigu

Hospitalisation en **Mai 2016** pendant 2 semaines 1an9mois

vomissements et diarrhée fréquente 2-3x/ j depuis 1mois dans contexte d' hypo protéinémie associée.

- Analyse de selles du 13/03 par MG : coproculture négative et rotavirus, adénovirus, parasites négatifs.
- Poids du 13/03: 10.600kg
- 13 épisodes de selles liquides cette nuit et 18 épisodes de selles liquides ce jour. Pas de sang.
- Pas de vomissement. Diurèse conservée. Appétit et hydratation conservés. Bon état général.
- **Boit ses bibis de 210cc de lait de soja 2x/jet diversifié complètement mais appétit réduit.**

Hospitalisation en **Mai 2016** pendant 2 semaines

- Nous avons auparavant réalisé un traitement par éviction des protéines de lait de vache, en donnant du Pepti junior (la famille **avait changé déjà en janvier pour du lait a base de soja au vu cout important du lait pepti**
- Par la suite, Amanatllah a développé une diarrhée persistante. Un essai du Novarice, a été mal toléré également- selles liquides +++
- **Bilan allergologique**
- **Tests cutanés positif pour lait vache 4mm, soja 3mm, œuf 5mm, blé 3mm,**
- **negatifs pour viande bœuf cuit et cru, arachide, fruits a coque**
- **IgE spécifiques positives pour lait 18KU/l, caséine 7KU/l , froment 2,5, œuf(BO 3,2;JO 5,4), soja 6,9KU/l**
- APT pour les mêmes aliments négatifs
- **Conduite thérapeutique lors de l'Hospitalisation**
- Eviction du lait de vache et soja
- Régime de substitution par le Nutramigen AA, bien toléré.
- Les diarrhées se sont résolues néanmoins de manière partielle
- Par la même H vu la mise en évidence d'une sensibilisation au froment, œuf, soja
- -Nous avons démarré à titre d'épreuve une éviction de ces aliments - démarche suivie par normalisation du transit et disparition des vomissements .

Evolution de 2016-2018

- Reprise de la croissance staturo-pondérale
- A 4 reprises depuis 2016 - ingestion accidentelle de produits laitiers – suivie dans les 10 min par l’urticaire généralisée et diarrhées avec sang frais – a résolution sur 2-3 jours – néanmoins a une reprise hospitalisée
- En 2017 à 2ans et demie - proposition d’un ITO au lait cuit avec des biscuits Petit Lu contenant 1ml lait cuit/ unité; TPO – réaction par douleur, distension abdominale, aérocolie et refus en disant « bobo , bobo » après 1,5 biscuit petit beurre
- Progression prudente jusqu’au 5ml lait dans de biscuits et a présent tolère 6 ml lait sous forme de gâteaux industriels
- Un dernier incident en juin 2018 - avait bu avec le verre d’un copain qui contenait qqs 3-5ml lait - selles liquides 1x abondamment et urticaire tronc et visage

- Eviction soja toujours en cours

- ITO blé en 2018 - tolère ½ tranche de pain
- ITO œuf - depuis 12/2017- tolère 10-15g œuf cuit dur 8-10 min
- **Régime contenant arachide, légumineuses, fruits a coque, sésame : OK**

Au total

- Début insidieux par entéropathie (a l'origine d'une MPE) d'une SEIPA qui a évolué a partir de l'âge de 1 an avec des IgE + et associé une allergie au soja, farine, œuf
- Acquisition d'une tolérance partielle au lait cuit à l'âge de 4ans
- SEIPA était masque par l'alimentation avec du lait maternel et aggravation des introduction du lait de vache

- Trait inédit - Amanathllah - buvait le lait a bon appétit - contrairement au phénotype commun qui exprime plutôt dégoût et refus du lait

Et la littérature !



Pathologies digestives allergiques(PDA) non IgE-médiée

Introduction

- Les hypersensibilités digestives peuvent être allergiques ou non
- Les allergies digestives peuvent être IgE ou non IgE médiées ou mixtes
- Les formes IgE médiées: mieux connues, plus faciles à explorer
- Les formes non Ig E médiées:
 - fréquentes mais méconnaissables
 - diagnostic : anamnèse, test de provocation

Physiopathologie de l'allergie non IgE-médiée

- Mécanisme peu clair...
- Hypothèse: réaction type IV selon Gell et Coombs, médiée par lymphocytes T spécifiques à l'antigène et production de cytokines inflammatoires altérant la perméabilité de la barrière inflammatoire

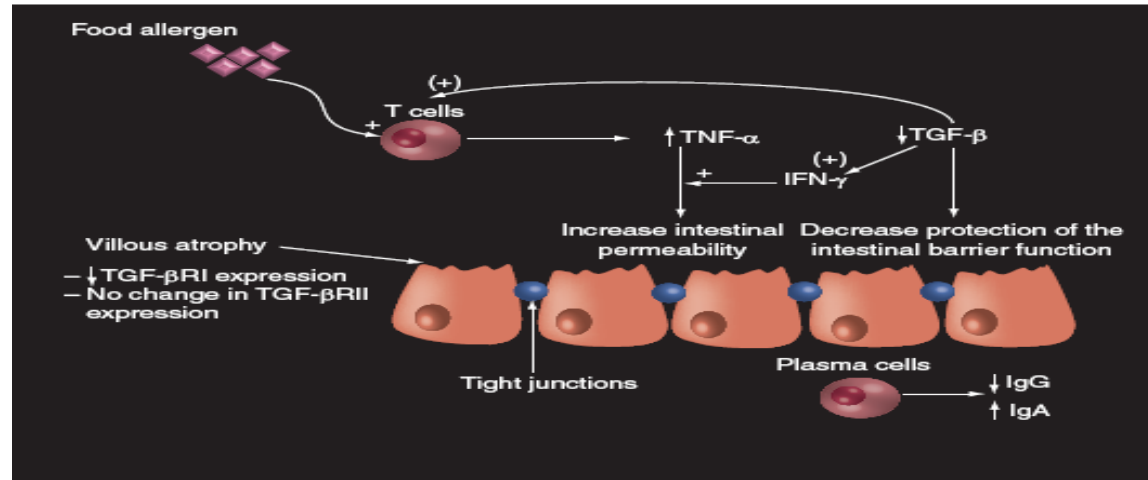


Figure 1. Summary of our current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome.
TGF-βRI: TGF-β receptor type I; TGF-βRII: TGF-β receptor type II.

PDA non IgE

Manifestations cliniques

les HSD non IgE ont des caractéristiques cliniques communes mais elles se distinguent par :

- le délai d'apparition des symptômes par rapport à l'ingestion alimentaire,
- la gravité
- l'histoire naturelle.

Table 1. Clinical characteristics of non IgE-mediated gastrointestinal food allergies

| | FPIES | FPIAP | FPIE |
|---------------------------|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| Age of onset | Day1 to 1 year | Days to 6 months | 2-24 monts |
| Symptoms | | | |
| Emesis | prominent | No | Intermitent |
| Diarrhea | severe | No | moderate |
| Bloody stools | Severe | moderate | rare |
| Edema | Acute, severe | No | moderate |
| Shock | 15-20% | No | No |
| Failure to thrive | Moderate | No | moderate |
| Allergy evaluation | | | |
| Food prick skin test | Negative | Negative | Negative |
| RAST | Négative | Negative | Negative |
| Total IgE | Normal | Normal | Normal |
| Eosinophilia | No | occasional | No |
| Biopsy findings | | | |
| Villous injury | Patchy, variable | No | Variable, crypt length |
| Colitis | Prominent | focal | No |
| Mucosal erosion | occasional | Occasional, linear | No |
| Lymph nodular hyperplasia | no | common | no |
| Eosinophilis | prominent | prominent | few |
| Food challenge | Vomiting in 4-6h , diarrhea in 5-8h | Rectal bleeding in 6-72h | Vomiting, diarrhea, or both in 40-72h |

Diagnostic criteria for patients presenting with possible FPIES

| Acute FPIES |
|---|
| Major criterion: |
| Vomiting in the one- to four-hour period after ingestion of the suspect food and the absence of classic IgE-mediated allergic skin or respiratory symptoms |
| Minor criteria: |
| <ol style="list-style-type: none">1. A second (or more) episode of repetitive vomiting after eating the same suspect food2. Repetitive vomiting episode one to four hours after eating a different food3. Extreme lethargy with any suspected reaction4. Marked pallor with any suspected reaction5. Need for emergency room visit with any suspected reaction6. Need for intravenous fluid support with any suspected reaction7. Diarrhea in 24 hours (usually 5 to 10 hours)8. Hypotension9. Hypothermia |
| The diagnosis of FPIES requires that a patient meets the major criterion and at least three minor criteria. If only a single episode has occurred, a diagnostic oral food challenge should be strongly considered to confirm the diagnosis, especially since viral gastroenteritis is so common in this age group. Further, while not a criteria for diagnosis, it is important to recognize that acute FPIES reactions will typically completely resolve over a matter of hours compared with the usual several-day time course of gastroenteritis. The patient should be asymptomatic and growing normally when the offending food is eliminated from the diet. |
| Chronic FPIES |
| Severe presentation: When the offending food is ingested in on a regular basis (eg, infant formula), intermittent but progressive vomiting and diarrhea (occasionally with blood) develop, sometimes with dehydration and metabolic acidosis. |
| Milder presentation: Lower doses of the problem food (eg, solid foods or food allergens in breast milk) lead to intermittent vomiting and/or diarrhea, usually with poor weight gain/failure to thrive but without dehydration or metabolic acidosis. |
| The most important criterion for chronic FPIES diagnosis is resolution of the symptoms within days following elimination of the offending food(s) and acute recurrence of symptoms when the food is reintroduced, onset of vomiting in one to four hours, diarrhea in 24 hours (usually 5 to 10 hours). Without confirmatory challenge, the diagnosis of chronic FPIES remains presumptive. |

FPIES: food protein-induced enterocolitis syndrome; IgE: immunoglobulin E.

Reproduced from: Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:1111. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

SEIPA ATIPIQUES

- Formes a mécanisme mixte
- 25% des patients développent des IgEspec. d'aliment
- Clinique d'anaphylaxie en plus de SEIPA
- 30% développent des maladies atopiques comme :
DA (25-65%),Asthme (3-20%),Rhinite allergique (20%)
- 39% sensibilisations IgE+ concomitantes
- ATCD fam. d'atopie pour 40-80% des patients
- ATCD fam. d'allergie alimentaire pour 20%des patients

PDA non IgE

Diagnostic

- Basé sur l'analyse des symptômes cliniques.
- Le diagnostic différentiel est assez large,
- manque de tests d'exploration spécifique : source de retard de diagnostic et de prise en charge.
- la distinction entre les différentes formes de PDA non IgE est parfois difficile : chevauchement des manifestations cliniques.

PDA non IgE

Diagnostic

- Tests allergologiques (tests cutanés, IgEs) : négatifs pour la majorité mais positives pour : 21% SEIPA aux aliments solides et 18-30% SEIPA lait, soja
- Atopy patch test positif dans 75%des cas(bonne corelation avec le TPO +)
- Les biopsies digestives: rarement indiquées en cas de SEIPA ou PIPA, mais peuvent être utiles pour le diagnostic de **l'EIPA**.
- Biopsies grêle (EIPA): atrophie villositaire partielle, hyperplasie cryptes, augmentation lymphocytes intraépithéliaux (ressemble à la maladie cœliaque)

PDA non IgE

Diagnostic

- Le **test d'éviction** permet de vérifier si les symptômes gastro-intestinaux sont sensibles à l'élimination de l'aliment suspect :
 - approche descendante
 - approche ascendante
 - choix fonction de la sévérité des symptômes initiaux
 - le délai de la résolution des symptômes varie de quelques heures pour le SEIPA aigu à plusieurs semaines pour l'entéropathie allergique

PDA non IgE

Diagnostic

- Le test de réintroduction (**TPO**) reste l'étalon-or pour :
 - confirmer le diagnostic après un régime d'éviction
 - évaluer l'acquisition de la tolérance
- Dans la **proctocolite et l'entéropathie allergique** :
réintroduction alimentaire après 4 à 8 semaines / à domicile.

PDA non IgE

Prise en charge

- La prise en charge des PDA non-IgE:
- l'élimination des aliments en cause en constitue la pierre angulaire
- Trousse urgence : ondansetron, fiche pour service urgence
- Forme atypique – adrenaline, ventolin, anthistaminique

Conclusion: SEIPA

- **Fréquente chez le NRS et souvent sous-diagnostiquée**
- **Suivi et la réévaluation clinique régulière pour surprendre un éventuel shift de mécanisme**
- **Prise en charge du régime d'éviction - bien réfléchir! démarche d'une médecine de précision**
- **ITO ? à mettre en place selon phénotype**

Merci pour votre attention, des questions?

