



Les mises au point de l'IFN

Octobre 2008
N° 2

**Pascale Dumond,
Gisèle Kanny**

Médecine interne,
Immunologie clinique
et allergologie
Centre hospitalier
universitaire de Nancy
Hôpital Central
54035 Nancy cedex

ISSN : 1969-4059

p. 6 L'intolérance au lactose :
pour en savoir plus

Christophe Dupont
Hôpital Saint-Vincent de Paul,
Paris

Allergies et intolérances alimentaires : deux problèmes différents

Exemple de l'allergie aux protéines laitières et de l'intolérance au lactose

Introduction

La nosologie Allergie-Intolérance a longtemps été l'objet de controverse. La nomenclature européenne en 2001 (1) puis internationale en 2004 (2) a précisé la signification de ces deux termes. L'allergie et l'intolérance sont des réactions d'hypersensibilité dont les symptômes sont objectivement reproductibles et provoqués par l'exposition à une substance précise, à une dose tolérée par des sujets normaux. L'allergie est une réaction d'hypersensibilité impliquant un mécanisme immunologique alors que l'intolérance est une réaction d'hypersensibilité non immunologique. L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) et l'intolérance au lactose sont des exemples de la dualité clinique des réactions d'hypersensibilité au lait.

Allergies alimentaires

Définitions

L'allergie désigne l'ensemble des réactions élaborées par le système immunitaire vis-à-vis d'un antigène, après une sensibilisation préalable par voie cutanée ou muqueuse (digestive, nasale et bronchique, oculaire). Les antigènes alimentaires sont des protéines naturelles étrangères à l'organisme qui suscitent une réponse immunitaire humorale (anticorps IgE) dans le cadre d'une hypersensibilité de type I d'après la classification de Gell et Coombs et/ou une réponse immunitaire cellulaire (lymphocytes T) dans le cadre d'une hypersensibilité de type IV. Les allergènes alimentaires sont également appelés trophallergènes.

L'allergie alimentaire entre dans le cadre des maladies atopiques. En effet, l'atopie est définie par l'anormale facilité à synthétiser des anticorps IgE spécifiques vis-à-vis d'allergènes naturels qui rentrent en contact avec l'organisme par les voies naturelles, comme cela est le cas dans l'allergie immédiate IgE-dépendante. Les patients présentant une allergie alimentaire ont une prédisposition génétique. L'allergie alimentaire s'explique par une rupture de la réponse immunitaire normale de l'organisme humain qui est orientée vers la tolérance digestive des protéines alimentaires.

Epidémiologie et nature des allergènes incriminés

La prévalence des allergies alimentaires augmente dans les pays industrialisés atteignant 3,5 % de la population générale et 6 à 8 % de la population pédiatrique. Cela est expliqué par la modification de l'environnement alimentaire et la théorie hygiéniste.

La diversité de l'alimentation humaine est grande. Pourtant, le nombre d'aliments impliqués dans la majorité des allergies alimentaires est relativement faible. On estime que 90 % des allergies alimentaires correspondent à 7 catégories d'aliments : lait, œuf, arachide, fruits à coque, blé, poisson, crustacés (et soja aux Etats-Unis) (3).

Chez le nourrisson, les allergènes les plus fréquents sont surtout d'origine animale (œuf, lait, poisson), mais aussi végétale (arachide, blé). Chez l'adulte, les allergènes végétaux sont les plus souvent impliqués. La fréquence des allergies aux allergènes végétaux augmente avec l'âge, parallèlement à l'acquisition de la sensibilisation aux pollens.

L'allergie alimentaire au lait est sans doute l'allergie alimentaire la mieux connue. Il s'agit de la 4^e allergie de l'enfant après l'œuf, l'arachide et le poisson. Son incidence est de 2 à 3 % avant 2 ans. Les protéines impliquées dans l'allergie au lait sont majoritairement la caséine et la bêta-lactoglobuline.

Manifestations allergiques

Les manifestations allergiques sont variées. Elles peuvent être cutanées (urticaire, angio-œdème, rash, dermatite atopique), respiratoires et oculaires (asthme, angio-œdème laryngé, rhino-conjonctivite), digestives (diarrhée, constipation, douleurs abdominales, vomissements, régurgitations, malabsorption). L'atteinte de 2 organes ou plus est fréquente. La réaction allergique peut aboutir à un choc anaphylactique.

Les tableaux cliniques changent avec l'âge. La dermatite atopique est le symptôme le plus précoce d'allergie alimentaire chez le nourrisson, avec 80 % des tableaux cliniques entre 0 et 1 an, puis sa fréquence diminue avec l'âge pour atteindre 4 % après l'âge de 15 ans. La dermatite est plus sévère lors du syndrome des allergies alimentaires multiples et débute très tôt. Les allergènes les plus fréquemment incriminés sont alors le lait, l'œuf, le blé. Une forme particulière d'expression de l'allergie alimentaire est le syndrome pâleur/léthargie/hypotonie qui est observable chez le jeune enfant dans le cadre d'allergie alimentaire au lait, à l'œuf et au poisson. La fréquence du choc anaphylactique augmente avec l'âge.

Les manifestations à risque vital sont au nombre de trois : asthme aigu grave, choc anaphylactique et œdème laryngé. Certains facteurs peuvent favoriser ou révéler une allergie alimentaire comme l'effort notamment dans le cas de l'anaphylaxie au blé induite par l'effort, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, la prise d'alcool, de bêta-bloqueurs et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Diagnostic d'allergie alimentaire

Le diagnostic d'allergie alimentaire repose sur l'histoire clinique, le caractère postprandial, l'étude de l'alimentation, les antécédents familiaux et personnels d'atopie.

Les tests cutanés sont orientés par l'histoire clinique et permettent de rechercher une sensibilisation cutanée aux aliments incriminés. Les prick-tests permettent d'explorer la sensibilisation IgE dépendante de même que le dosage des IgE spécifiques sériques. Les patch-tests permettent d'explorer la sensibilisation retardée. L'amélioration des symptômes sous régime d'épreuve permet d'identifier les aliments à l'origine des symptômes (4) et conforter le diagnostic.

Seul le test de provocation orale établit le diagnostic en reproduisant les manifestations allergiques. Le test de provocation orale en double aveugle reste l'étalon-or du diagnostic d'allergie alimentaire (5). Le test de provocation orale permet de suivre l'allergie alimentaire en déterminant le seuil réactogène, et permet de suivre dans le temps l'apparition d'une tolérance. Celui-ci doit être réalisé en milieu hospitalier par une équipe entraînée à ce type d'examen. Dans le cas de l'allergie alimentaire à l'arachide, la présence d'IgE spécifique à l'allergène recombinant rAra h2 signe le diagnostic de l'allergie alimentaire (17).

Evolution

L'évolution naturelle de l'allergie alimentaire est variable selon l'allergène et l'âge. Il existe une prédominance masculine chez l'enfant qui s'inverse à l'âge adulte pour une prédominance féminine.

L'allergie alimentaire au lait guérit naturellement dans 80 à 90 % des cas avant l'âge de 6 ans. De même l'allergie à l'œuf guérit avant l'âge de 5 ans chez 65 % des enfants. L'allergie à l'arachide est la plus persistante. Pour l'allergie au lait, le pronostic est plus favorable pour les allergies au lait à forme digestive, alors que l'APLV apparaissant sous allaitement maternel ou associée au syndrome des allergies alimentaires multiples a un pronostic plus défavorable.

Législation

L'étiquetage des principaux allergènes est obligatoire. Actuellement 14 allergènes sont d'étiquetage obligatoire.

Allergènes alimentaires à étiquetage obligatoire

En janvier 2003, la Directive Européenne¹ rend obligatoire l'étiquetage de certains allergènes quelle que soit leur quantité dans une denrée alimentaire donnée, à condition qu'il s'agisse d'un ajout volontaire de la part d'un industriel. Il s'agit de :

- Céréales contenant du gluten et produits à base de céréales contenant du gluten
- Crustacés et produits à base de crustacés
- Œufs et produits à base d'œufs
- Poissons et produits à base de poissons
- Arachide et produits à base d'arachide
- Soja et produits à base de soja
- Lait et produits laitiers (y compris lactose)
- Fruits à coque et produits dérivés
- Graines de sésame et produits à base de graines de sésame
- Sulfites en concentrations d'au moins 10 mg/kg
- Céleri
- Moutarde

Deux allergènes viennent d'y être ajoutés en 2006 : le lupin et produits dérivés, les mollusques et produits dérivés².

1. Parlement européen. Directive 2003/89/CE modifiant la directive 2000/11/CE en ce qui concerne l'indication des ingrédients présents dans les denrées alimentaires.

Journal officiel de l'Union Européenne 27 novembre 2003 : L 2003, 308, 15-18.

2. Directive 2006/142/CE de la commission du 22 décembre 2006 modifiant l'annexe III bis de la directive 2000/13/CE du parlement européen net du Conseil contenant la liste des ingrédients qui doivent être mentionnés en toutes circonstances sur l'étiquetage des denrées alimentaires.

Journal officiel de l'Union européenne 2006 ; L 378/110.

Particularités de l'allergie alimentaire et de l'intolérance

Exemple de l'allergie au lait et de l'intolérance au lactose

Des symptômes partagés et non partagés

Alors que les troubles digestifs à type de douleurs abdominales et les diarrhées survenant lors de la consommation de lait sont associés aux deux mécanismes d'hypersensibilité immunologique et non immunologique, la constipation est un symptôme distinctif et doit attirer l'attention sur le diagnostic d'allergie alimentaire et non d'intolérance au lactose. Les deux aliments les plus souvent incriminés dans une constipation par allergie alimentaire sont le blé et le lait (7).

Une association entre les deux mécanismes d'hypersensibilité

Une allergie alimentaire peut également s'associer à un déficit en lactase secondaire à l'inflammation allergique. Ceci est décrit dans la maladie coeliaque, avec un déficit en lactase secondaire à l'atrophie villositaire et dans l'APLV. Ainsi, Kokkonen et coll. ont montré une fréquence accrue de l'intolérance au lactose chez les enfants présentant une allergie aux protéines de lait de vache (14 % *versus* témoins à 3 %) (8). La diminution de l'inflammation allergique peut permettre de récupérer une activité lactasique. On peut *a contrario* se demander si une intolérance au lactose pourrait être un facteur de rupture de tolérance et induire une allergie alimentaire, comme cela a été observé chez certains patients (9).

Le lactose, un vecteur d'intolérance... mais aussi d'allergie

La contamination du lactose par des protéines de lait peut déclencher la récurrence des manifestations allergiques chez un enfant hautement allergique aux protéines du lait de vache. Ce fait souligne l'importance d'identifier par l'étiquetage les produits dérivés des allergènes à étiquetage obligatoire précisés dans la directive européenne 2003/89/CE datant du 10 novembre 2003 (10). Le seuil de réactivité aux protéines du lait de vache peut être faible de l'ordre du microgramme (11-12). L'étiquetage obligatoire du lait et des produits dérivés permet désormais d'identifier ces ingrédients dans l'alimentation. Cependant, si le lactose est un excipient à effet notoire d'étiquetage obligatoire en pharmacie, l'étiquetage du produit dont il est issu, à savoir le lait n'est pas envisagé dans la législation des médicaments. L'industrie pharmaceutique utilise certaines substances d'origine alimentaire comme principes actifs et excipients (13-14). Le lactose est utilisé dans de nombreuses préparations pharmaceutiques comme les comprimés, les suspensions buvables, les poudres sèches pour inhalation. Nowak-Wegzrin et coll. ont attiré l'attention sur le risque des poudres de lactose dans les systèmes d'inhalation poudre utilisés dans l'asthme. Ils rapportent le déclenchement d'un choc anaphylactique avec bronchospasme lié à l'inhalation de la poudre de lactose contenue dans un système d'inhalation de type diskus (15).

Comment faire le diagnostic différentiel entre une APLV et une intolérance au lactose ?

Devant l'existence de symptômes digestifs lors de la consommation de lait à type de douleurs abdominales et diarrhées, et en l'absence de sensibilisation cutanée et/ou biologique aux protéines de lait, le diagnostic différentiel entre allergie à forme digestive au lait et intolérance au lactose peut être établi par un test clinique différent du Breath-test ou du dosage enzymatique de la lactase sur biopsie jéjunale.

Il s'agit d'un test de provocation orale avec un lait contenant des protéines de lait sans lactose (lait O-lac®) d'une part et un lait constitué par un mélange d'acides aminés (Neocate®) additionné de lactose de qualité pharmaceutique d'autre part. Ce test est de réalisation pratique : il justifie un environnement médical et hospitalier adapté à la pratique des tests de provocation orale (16).

Le régime d'éviction du lait de vache d'environ trois semaines, permet la disparition des symptômes quel que soit le mécanisme physiopathogénique. Le test de provocation orale selon la méthodologie présentée permet d'établir le mécanisme : allergie ou intolérance par déficit enzymatique.

- Le test de provocation orale au lait établit le diagnostic d'allergie alimentaire. Le fait qu'il s'agit d'un lait sans lactose permet d'éliminer une intolérance au lactose si des symptômes digestifs sont observés isolément, sans les autres signes cliniques classiques de l'allergie (urticaire, œdème, asthme, poussée d'eczéma) dans la genèse des symptômes induits.
- Le test de provocation orale avec un mélange d'acides aminés enrichi en lactose équivaut au classique test de tolérance au lactose évalué sur la symptomatologie clinique ou associé au breath-test.

Le diagnostic différentiel est important à établir car le régime alimentaire recommandé dans ces deux pathologies n'est pas identique.

- En cas d'APLV, le régime d'éviction est strict interdisant tous produits laitiers ou dérivés.
- Dans l'intolérance au lactose, les produits laitiers pauvres en lactose sont tolérés, leur consommation est définie en fonction du seuil de tolérance au lactose. Les symptômes peuvent être contrôlés par la réduction de la consommation de lactose à une dose n'entraînant pas les manifestations digestives. Les produits laitiers contiennent des quantités de lactose variables.

L'intolérance au lactose : pour en savoir plus

Christophe Dupont (Hôpital Saint-Vincent de Paul, Paris)

Au cours de l'intolérance au lactose, les individus ont une baisse d'activité de la lactase intestinale, l'enzyme digestive qui dégrade le sucre du lait.

Chez la plupart des êtres humains, comme chez la quasi totalité des mammifères, la capacité de digérer le lactose, le principal sucre du lait, diminue rapidement après le sevrage en raison de la diminution d'activité de l'enzyme correspondante, la LPH (lactase-phlorizin hydrolase). La LPH est exprimée essentiellement dans l'intestin grêle où elle hydrolyse le lactose en glucose et galactose, sucres qui sont facilement absorbés dans le flux sanguin.

Toutefois certains individus, particulièrement ceux qui descendent des populations qui ont domestiqué le bétail de façon traditionnelle, maintiennent la capacité de digérer le lait et d'autres produits laitiers jusqu'à l'âge adulte. Ces individus ont une « persistance de lactase ». La fréquence de la persistance de lactase est élevée dans les populations d'Europe du Nord (\geq à 90 % en Suède et au Danemark) décroît en fréquence vers le Sud de l'Europe et le Moyen Orient (environ 50 % des Espagnols, des Français et des populations pastorales arabes) et est faible dans les populations non pastorales asiatiques et africaines (environ 1 % en Chine, 5-20 % en Afrique de l'Ouest). La persistance de lactase est habituelle dans les populations pastorales d'Afrique (environ 90 % des Tutsi et 50 % des Fulani).

Lorsque la lactase est absente, l'ingestion de lactose en trop grande quantité dépasse la capacité de digestion de la lactase et induit des symptômes liés au passage dans le côlon de lactose non hydrolysé. Cette accumulation de lactose augmente la flore lactique en quantité suffisante pour déclencher des troubles liés au pouvoir osmotique du lactose non digéré, à la présence de gaz de fermentation (hydrogène et méthane) et à l'acidité locale, c'est-à-dire diarrhées, douleurs abdominales, ballonnement. Ces troubles ne retentissent jamais sur l'état général et, chez l'enfant, ne gênent pas son développement staturo-pondéral.

Le diagnostic de l'intolérance au lactose se fait, sur une suspicion clinique, par le test dit de l'hydrogène expiré. Le sujet expire dans un appareil qui permet de recueillir son volume courant avant et après une charge d'environ 50 g de lactose pour un adulte. En cas d'intolérance au lactose, l'hydrogène généré dans le côlon par la fermentation du lactose par les bactéries est absorbé dans le sang et ensuite excrété au niveau des poumons. L'hydrogène expiré s'élève d'une valeur de base équivalent à 10-20 ppm jusqu'à un pic atteignant 80-100 ppm voire plus dans un délai de 3 à 4 heures après la prise de lactose.

La conduite à tenir en cas d'intolérance est de diminuer, de répartir dans la journée voire de supprimer les prises de lactose. Le lait entier est mieux toléré que le lait écrémé car la vidange gastrique se fait plus lentement. Il en est de même du lait consommé avec des fibres alimentaires et des produits laitiers fermentés. Il est important d'essayer de trouver un mode de consommation du lait mieux toléré avant de l'éliminer totalement de la ration alimentaire (lait à teneur réduite en lactose et produits fermentés).

Références

- (1) Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T *et al.* A revised nomenclature for allergy : an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001 ; 56:813-24.
- (2) Johansson SGO, Bieder T, Dahl R, Friedmann P, Lanier B, Lockey R, Motala C, Ortega Martell J, Platts-Mills T, Ring J, Thien F, Cauwenberge P, Williams H. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113:832-6.
- (3) Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. DA Moneret-Vautrin, G. Kanny, M. Morisset. Masson Abrégés. Edition 2006.
- (4) Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Sergeant P. La diététique thérapeutique des allergies alimentaires. *Rev Fr Allergol*, 1999 ; 39:325-338.
- (5) Moneret DA, Kanny G, Morisset M. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. Abrégés. Masson. Paris 2006.
- (6) Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 ; 89:33-7.
- (7) Iacono G, Carroccio A, Catavaio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D, Sresi M, Notarbartolo A. Gastrooesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 ; 97:822-7.
- (8) Kokkonen J, Tikkanen S, Savilahti E. Residual intestinal disease after milk allergy in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 ; 32:156-61.
- (9) Morisset M, Sergeant P. L'intolérance au lactose. *Alim'inter* 2004 ; 9:144-8.
- (10) Parlement européen. Directive 2003/89/CE modifiant la directive 2000/11/CE en ce qui concerne l'indication des ingrédients présents dans les denrées alimentaires. *Journal officiel de l'union Européenne* 27 novembre 2003 : L2003, 308, 15-18.
- (11) Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Update on threshold doses of food allergens: implications for patients and the food industry. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004 ; 4:215-9.
- (12) Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guénard L, Beaudouin E, Flabbee J, Hatahet R. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies : evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. *Clin Exp Allergy.* 2003 ; 33:1046-51.
- (13) Piney D, Commun N, Kanny G. Les allergènes alimentaires à étiquetage obligatoire dans l'alimentation présents dans la composition des produits pharmaceutiques. *Bulletin de l'ordre des pharmaciens* 2005 ; 389:525-30.
- (14) Piney D, Commun N, Kanny G. Food allergens submitted to compulsory food labelling in the 50 highest-selling drugs in France. *European annals of allergy and clinical immunology* 2005 ; 37:309-13.
- (15) Nowak-Wegzrin A, Shapiro G, Beyer K, Bardina L, Sampson HA. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 558-60.
- (16) Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Beaudouin E, Morisset M. Méthodologie des tests de provocation orale standardisés en double insu pour le diagnostic de l'allergie alimentaire. *Revue de la littérature et expérience du service de médecine interne, immunologie clinique et allergologique de Nancy. Rev Fr Allergol*, 2000 ; 40:237-50.
- (17) Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P *et al.* Predictive value of skin prick-tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:250-256.

