

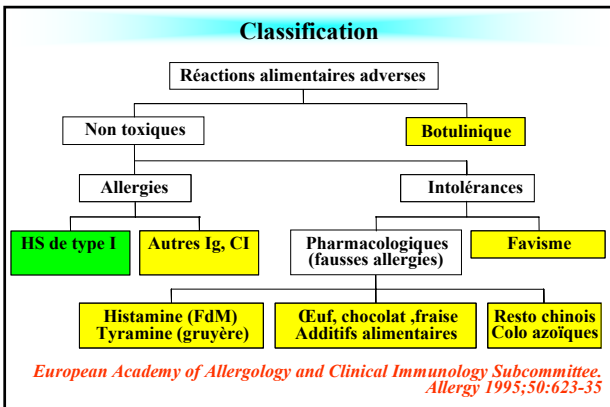
ALLERGIE ALIMENTAIRE CHEZ L'ADULTE : MYTHE OU RÉALTÉ.

Docteur David SEGUY
Service de Gastro-entérologie
Hôpital Claude Huriez
Place de Verdun
59027 LILLE



Définitions

- L'allergie alimentaire correspond aux manifestations cliniques d'ordres immunologiques
 - * Survenant chez un sujet génétiquement prédisposé (atopique)
 - * En réponse à un aliment ou à un composant d'un aliment
- Cette définition de l'AA comprend tous les modes de pénétration d'allergènes alimentaires dans l'organisme
 - * Ingestion (ex. poisson)
 - * Inhalation (Existe de l'AA longtemps controversée en absence de classification consensuelle)
 - * Urticaire de contact
- L'allergie alimentaire est exposé limité à l'allergie IgE-dépendante (l'AA)



En pratique ?

IgE-médiée ← Continuum physiopathologique → Non IgE-médiée

Symptôme digestifs d'hypersensibilité immédiate
Syndrome oro-pharyngé de Lessof

Oesophagite, gastrite,
gastroentérite à éosinophiles

Entérocolite, rectocolite
Entéropathie induite par les aliments

Sampson. J Allergy Clin Immunol 1999;103:717-28

La classification opposant les réactions IgE et les non IgE-dépendantes est probablement réductrice

Épidémiologie 1/2

- 1/3 de la population rapporte des manifestations compatibles avec des RAA souvent étiquetées indûment AA (questionnaire)

Ex. le chocolat souvent incriminé chez l'enfant est reconnu comme histamino-libérateur et non comme allergénique

- Moins de 2% d'AA prouvée par test de provocation en double aveugle contre placebo dans la population générale (n = 7500)
Young et al. Lancet 1994;343:1127-30

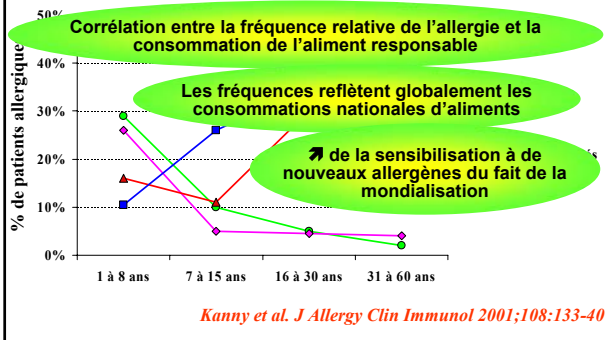
- ↗ de la prévalence de l'AA évaluée à 3,5% de la population
* Echantillon au 1/1000^{ème} de la population française (n = 33 110)
* ↗ avec l'âge (5 à 8 % chez l'enfant < 3 ans)
Kanny et al. J Allergy Clin Immunol 2001;108:133-40

Épidémiologie 2/2

- Fréquence plus importante d'AA
* Dans la population urbaine (80 versus 76%)
* Chez la femme (63 versus 50%)
* Chez les personnels soignants (11 versus 4%, influence du latex)
Kanny et al. J Allergy Clin Immunol 2001;108:133-40
- Enfant < 15 ans, 5 allergènes représentent 78% des AA
* (œuf 36%, arachide 24%, lait de vache 8%, moutarde 6%, morue 4%)
- Adulte, 8 allergènes représentent 42% des AA
* (pomme 7%, noisette 6%, céleri 6%, œuf 5%, avocat 5%, sésame 5%, arachide 4% et banane 4%)
Rance et al. Rev Fr Allergol 1998;38:900-5

Tous les aliments sont potentiellement allergéniques mais certains le sont plus que d'autres

Fréquence relative d'allergène en fonction de l'âge



Allergènes alimentaires : trophallergènes

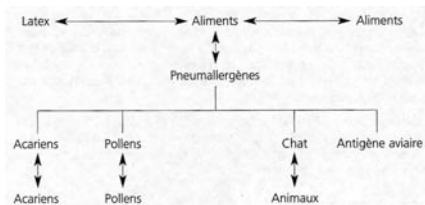
- Les trophallergènes sont des glycoprot (98%) de 5 à 100 kDa
- Un aliment peut contenir plusieurs allergènes (ex. Ara h 1 à h 5)
- Distinction entre les allergènes majeurs / mineurs
 - * A majeur : > 50% des sujets sensibilisés à l'aliment qui le contient ont élaborés des IgE spécifiques
 - * Plus un aliment contient d'allergènes majeurs, plus il est sensibilisant
 - * La gravité des symptômes entre A majeur ou mineur peut-être la même
- L'épitope: région interagissant avec les IgE spécifiques (5-6 AA)
 - * Séquentiel (dépend de la structure primaire de la protéine)
 - * Conformationnel (structure tertiaire), thermolabile
- L'haptène est non immunogénique (couplage au "porteur")
 - * Provenant des aliments (ex. terpènes des agrumes/tomates, quinine)
 - * Contaminants (nickel) ou additifs (conservateurs, vanilline...)

Facteurs influençant l'immunogénicité des aliments

- Facteurs pouvant influencer l'antigénicité des aliments
 - * Conservation, mûrissage
 - * Préparation
 - Chauffage peut inactiver la pomme ou la pomme de terre et les activer céréales
 - Céleri et arachides thermostables
 - Peu d'influence de la congélation (↗ allergénicité de la pomme?)
 - * Acidité gastrique
 - * Protéases de la digestion
- Cas particulier des aliments transgéniques
 - * Ex. soja transgénique qui contenait un des allergènes de la noix de cajou
 - * Mais permet de créer des aliments hypoallergéniques (ex. riz)

Allergies croisées

- Manifestations cliniques d'A vis à vis de plusieurs allergènes différents sans qu'il y ait eu pour autant une sensibilisation préalable à chacun de ces allergènes
- Les allergènes croissants présentent des homologies de structure à des degrés divers



If Allergic to:	Risk of Reaction to at Least One:	Risk:
A legume*	Other legumes chickpeas, lentils, soybeans	5%
A tree nut	Other tree nuts almonds, cashews, hazelnuts, pine nuts, walnuts	37%
A fish*	Other fish cod, salmon, tuna, trout	50%
A shellfish*	Other shellfish crab, lobster, scallops, shrimp	75%
A grain*	Other grains barley, rye	20%
Cow's milk*	Beef hamburger	10%
Cow's milk*	Goat's milk goat	92%
Cow's milk*	Mare's milk horse	4%
Pollen birch	Fruits/vegetables apple, peach, raspberry	55%
Peach*	Other Rosaceae pear, cherry, strawberry	55%
Melon*	Other fruits apple, banana, kiwi, orange, pineapple, strawberry	92%
Latex*	Fruits apple, banana, kiwi, orange, pineapple, strawberry	35%
Fruits kiwi, avocado	Latex latex glove	11%

L'arachide

- De plus en plus présente dans l'alimentation actuelle
- 2^o après ingestion (75%), contact, inhalation (beurre)
- Deux allergènes majeurs thermostables Ara h 1 et Ara h 2
- Souvent sévère, fréquence d'anaphylaxie la plus élevée (near fatal anaphylaxis)
- FdR: conso par femme enceinte, ATCD d'atopie, huile d'amande douce
- Eviter
 - * Cacahuètes qq soit sa formes : graine, huile, beurre, mélanges apéritifs, aliments portant la mention "huile végétale", "graisses végétales", "émulsions végétales", "dépans de glace, certaines sauces, confitures, pâtisseries, produits de boulangerie, poisson ...
 - * Arachide et médailles
 - * Huile d'arachide
 - * Amande: fruits
 - * Bilan allergo avant
- Le degré d'éviction varie selon
 - * Eviction stricte si



Perspectives
Peanut PAKtm®
(ELISA détectant des quantités infimes dans les aliments)
Cacahuète transgénétique

Eviction extrêmement difficile

Phénomène de la tolérance orale

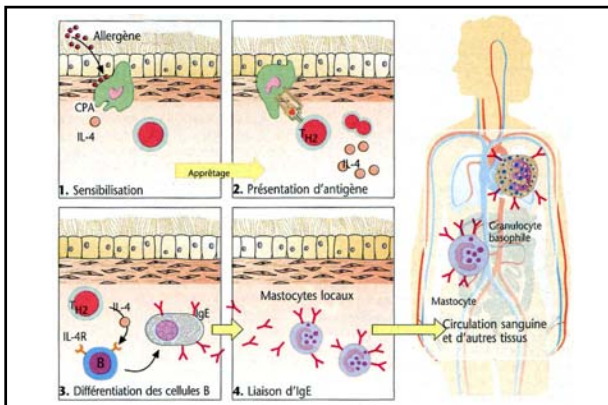
- Ø d'allergie malgré l'ingestion, la dégradation, l'absorption et la traversée de l'épithélium par les aliments
- Phénomènes complexes au sein du GALT
 - * Plasmocytes via les IgAs
 - Formation de CI intraluminaux
 - Permet l'exclusion antigénique
 - Limite une pénétration massive d'antigènes
 - * Lymphocytes T auxiliaires et suppresseurs
 - Dose d'Ag ↘ : suppression active (non réponse LcT)
 - Dose d'Ag ↗ : déléation (apoptose) et/ou anergie clonale
- En situation physiologique, les différents phénomènes s'équilibrent : tolérance orale aux aliments ingérés

L'AA correspond à une absence, un retard ou une rupture de tolérance orale chez un sujet prédisposé génétiquement

Physiopathologie de l'allergie IgE médiée : étape 1

- Sensibilisation: 1ère rencontre avec l'allergène
 - * Survient électivement chez les sujets atopiques
 - * Prédisposition génétique nécessaire (CMH classe II)
 - * Favorisée par l'↗ de la perméabilité intestinale (AINS, infections, OH...)
 - * Σ d'IgE spéci se fixant sur les mastocytes et les basophiles (FcεRI)
 - * Et production de cellules mémoires

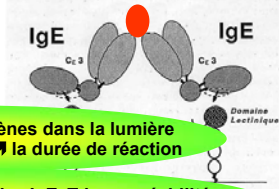
Un pneumallergène (pollen) peut-être à l'origine d'une sensibilisation (bouleau/pomme)



Physiopathologie de l'allergie IgE-médiée : étape 2

● **La réaction allergique : rencontre ultérieure avec l'allergène**

- * Fixation de l'allergène sur les IgE spécifiques fixés sur les mastocytes
- * 1 peptide antigénique couplé à 2 IgE ⇒ dégranulation des mastocytes
- * La présentation du peptide active les Lc T spécifiques (recrutement)
- * Réaction inflammatoire



La persistance des trophallergènes dans la lumière intestinale (≠ pneumallergène) ↗ la durée de réaction

La dégranulation induite par les IgE ↗ la perméabilité intestinale et favorise ainsi la polysensibilisation alimentaire

Manifestations cliniques de l'AA

● **Dominées par les manifestations extradiigestives (724 patients)**

- * 1,8 ± 1 Σpto par patient
 - * Nbre d'AA par patient 1 = 58% 2 = 25% 3 et + = 17%
 - * Fréquence respective des symptômes
- | | |
|-------------------|------|
| Urticaire | 57% |
| Angioedème | 26% |
| Gastrointestinaux | 22% |
| Eczéma | 10% |
| Céphalées | 10% |
| Rhinite | 6,5% |
| Syndrome oral de | |
| Asthme | |
| Choc anaphy. | |
| Conjonctivite | |



L'intensité et la diversité des symptômes occultent souvent les signes digestifs qui surviennent de façon retardée

Kanny et al. J Allergy Clin Immunol 2001;108:133-40

Manifestations digestives de l'AA

- **Non spécifiques**
- **Peuvent intéresser l'ensemble du tractus digestif**
- **Rarement isolées**
- **Délai d'apparition de 10 à 30 min jusqu'à 3 h**
- **Persistance de plusieurs heures jusqu'à 24 h**
- **Par ordre de fréquence**
 - * Douleurs abdominales (à type de coliques)
 - * Diarrhées
 - * Nausées – vomissements
 - * Flatulences

Manifestations extra-digestives de l'AA

- **Choc anaphylactique**

- * Début rapide après ingestion de l'aliment
- * Signes cutanés, respiratoires, cardio-vasculaires, digestifs
- * Parfois précédé de démangeaisons des lèvres et du palais
- * Oedème des muqueuses et urticaires
- * ! possibilité de choc successifs par résorption alimentaire progressive
- * Nombreux aliments (lait, oeufs, fruits, cacahuètes, légumes, poissons, crustacés, noisettes, céréales, épices...), additifs (sulfites)
- * Rôle aggravant de l'exercice physique

- **Urticaire et Oedème de Quincke**

- * Crise aiguë / chronique : démangeaisons post-prandiales (lèvres/luette)
- * Urticaire contact

- **Asthme**

- * Patients fréquemment multisensibilisés
- * Rarement isolé (dermatite atopique, anaphylaxie, toux chronique)

Abattoirs et charcuteries	Protéines équine, bovines
Charcuteries	Rouge cochenille
Conserveries	Crustacées, poissons, huîtres
Fromageries	Protéines du lait, pepsine
Boulangeries, confiseries	Farines de céréales, sésame, pavot, oeuf, lécithine de soja
Fabrication de soja, céréales	Huileries, tourteaux
Industries aromatiques	Ail, oignon, coriandre, fenugrec, cannelle...
Industries alimentaires	Thé, café, tilleul, camomille...
Industries pharmaceutiques	Papaïne, bromélaïne, chocolat, menthe, gommes végétales

Asthmes professionnels aux protéines alimentaires

Démarche diagnostique

En 3 étapes incontournables

1. Clinique
2. Immuno-biologique
3. Tests de provocation

Etape clinique

- **Première étape cruciale: l'interrogatoire « policier »**
 - * ATCD perso ou familiaux d'atopie ou d'allergie
 - * Aliments suspectés, intervalle entre leur ingestion et les Σ pto
 - * Symptômes et leur reproductibilité avec le même aliment
 - * Prise unique ou simultanée de différents aliments
 - * Contexte de survenue (ex. alcool, médicaments, effort, stress)
 - triade: unité de lieu, de temps et d'action
- Recherche d'A croisées (asthme aux acariens et à la poussette)
- S'acharner à traquer l'existence d'allergènes (ex. farine)
- Réalisation d'un journal alimentaire (encadré)
- Recherche d'arguments en faveur d'une NÉCESSITE l'assistance d'une diététicienne avertie
 - * Dose dépendance (Σ pto proportionnels à la dose)
 - * Caractère stéréotypé (\emptyset d'aggravation avec les re...

Penser aux co-facteurs

- Stress, anxiété +++
- Alcool
- Activité sportive +++ (syndrome pizza-discothèque)
- Laxatifs irritants
- AINS
- Parasitoses (penser à la copro-parasitologie des selles)
- Mycoses digestives, viroses
- MICI, M cœliaque



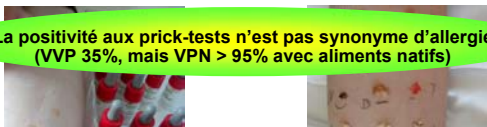
Tout facteur susceptible d'⤴ la vasodilatation ou la perméabilité muqueuse va ⤴ la pénétration d'allergènes

Etape immuno-biologique

Consiste à prouver l'existence d'une sensibilisation à un ou plusieurs allergènes

- Prick-tests cutanés (Extraits standardisés)
- Prick-prick tests (Aliments natifs :⤴ Se à 90%)

La positivité aux prick-tests n'est pas synonyme d'allergie (VVP 35%, mais VPN > 95% avec aliments natifs)



Les IgE sériques spécifiques (RAST) confirment le diagnostic

- * Alternative en cas de d'eczéma diffus ou de θ antihistaminiques
- * Basés sur les allergènes standardisés (Se < prick-prick tests)
- * Mais permet de déterminer des seuils au delà desquels la VPP = 100%
- * Et d'éviter le test de PO en cas d'allergène potentiellement mortel

Tests de provocation

- **Test de provocation labiale (Se = 77%)**

- * + si dépliement de la lèvre avec disparition des sillons dans les 15 min

- * Pas de réaction générale (1 h de surveillance)

Rance et al. Pediatr Allergy Immunol 1997;



Le TPO reste la référence

- **Test de PO en double insu contre placebo**

- * Etalon or du diagnostic d'AA

- * Permet d'établir un lien de causalité avec l'aliment suspecté

- * Permet de déterminer la dose seuil de réaction

- * Progression (mg): (1 arachide), 5, 10, 50, 200, 500, 1000, 2000, 5000

- * Jamais réalisé en première intention

- * Sous surveillance médicale stricte (hospi de 12 à 24 h)

Sampson. Ann Allergy 1988;60:262-9

Rq: exploration de l'allergie digestive 1/4

- **Prick-tests coliques aux allergènes natifs**

- * 70 patients avec Σ pto abdominaux suggérant une AA vs. 5 contrôles

- * Observation 20 min après injection muqueuse (caecum)

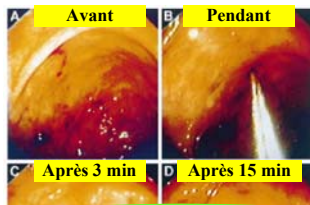
- * 77% de tests positifs au bout de 2 à 15 min

- * Activation des mastocytes et des éosinophiles intramuqueux (ME)

- * Réponse muqueuse toujours accompagnée d'une ↗ du péristaltisme

Bischoff et al. Gut 1997;40:745-53

Rq: exploration de l'allergie digestive 2/4



Technique abandonnée car en contradiction avec les règles de sécurité sanitaires

Confirme le fait que de l'AA peut provoquer des symptômes mimant le syndrome de côlon irritable

Jones et al. Lancet 1982;2:1115-7

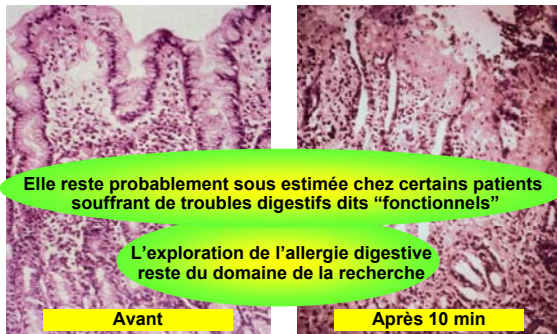
Rq: exploration de l'allergie digestive 3/4

• Test de provocation gastrique (sous contrôle endoscopique)

- * 30 patients avec AA prouvée (test de PO) vs. 20 contrôles sains
- * Application sur la muqueuse de l'allergène natif suspecté
- * Réaction endosco chez 100% des patients (œdème, érosions, saignement)
- * Se > tests standardisés : prick-tests (47%) et RAST (50%)
- * Participation de l'histamine et des mastocytes
- * 100% de réactions cliniques

Reimann et al. Am J Gastroenterol 1988;11:1212-9

Rq: exploration de l'allergie digestive 4/4



Reimann et al. Am J Gastroenterol 1988;11:1212-9

Traitement curatif: le régime d'éviction ciblè



- Manipulation raisonnée de l'environnement alimentaire
- Aide précieuse de la diététicienne (équilibre alimentaire)
- Problème majeur: l'aliment caché (règle des 25%)
- Maîtrise des facteurs favorisants
(Parasitoses) **Seule mesure thérapeutique réellement efficace**
- S'avère difficile ou impossible dans 25%
- Cause d'échec nombreuses **Simple en théorie, difficile en pratique**
(Polyallergie, A croisées, aliment dans cos...)

Causes d'échec des régimes d'éviction

- Polyallergie non diagnostiquée
- Réactions croisées non identifiées
 - * Allergènes végétaux
 - * Allergènes animaux
- Consommation d'allergènes masqués
- Allergènes alimentaires dans les médicaments/cosmétiques
- Régime mal suivi
- Manque d'observance en raison du coût
- Non prise en considération des allergènes de l'environnement aérien



L'aliment masqué



Réglementation de l'étiquetage

- Réglementation européenne en vigueur
 - * Directive 2000/13/CE "Règle des 25%"
(Pas d'obligation si ingrédient < 25% du produit fini)
 - * ATCD avec un aliment particulièrement allergisant (arachide)
- Nouvelle réglementation (délai d'application 11/05)
 - * Directive CE 2003/89/CE
 - * Prévoit la suppression de la règle des 25%
 - * Prévoit une référence claire au nom de l'allergène

Le problème des traces fortuites d'allergène n'entre pas dans le cadre de cette réglementation

Traitement symptomatique

- **Des manifestations anaphylactiques (Anapen®)**
 - * Apprentissage obligatoire de la technique
 - * Antihistaminiques et corticoïdes (allergène persiste après l'ingestion)
- **Les θ de fond ne peuvent remplacer l'éviction allergénique**
 - * Antihistaminiques (kétotifène...) ou stabilisateurs de Mb (cromones)
 - * Faible niveau de preuve des études
 - * Dans le cas de manifestations isolées d'A digestive ?
- **Echec des protocoles de désensibilisation spécifiques**
Lehrer et al. Clin Rev Allergy Immunol 1999;17:361-81

Le seule thérapeutique à long terme reste l'instauration d'un régime d'éviction raisonné et équilibré

Conclusion

“Dans le doute abstiens-toi”