

La mise au point des allergies alimentaires

The diagnosis of food allergies

O. Michel et V. Doyen

Clinique d'Immuno-allergologie, C.H.U. Brugmann

RESUME

La prévalence de l'allergie alimentaire est supérieure à 5 % et elle augmente au cours du temps. Les tableaux cliniques sont polymorphes et incluent une atteinte cutanée, respiratoire, circulatoire et digestive. Le diagnostic repose sur la concordance entre l'anamnèse et les tests d'identification des IgE spécifiques. Lorsque la concordance n'est pas certaine, il faut recourir aux tests de provocations orales (en milieu hospitalier spécialisé). Le dosage des IgE spécifiques des constituants d'un allergène est une nouvelle approche qui permet, dans certains cas, de prédire la sévérité et les réactions croisées.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 377-80

ABSTRACT

The prevalence of food allergies is more than 5 %, rising currently. The clinical presentations are polymorphic and involve the skin, respiratory, vascular and gut systems. The diagnosis is based on the consistency between the allergic history and the results of the specific IgE investigations. When the relationship between the history and the IgE sensitization is not significant, an oral challenge test with food is indicated under supervision of a reference center. New approach, based on dosage of specific IgE to different constituent (recombinant protein) of each allergen, can predict the severity of the reaction and the cross reactivity between allergens, in some patients.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 377-80

Key words : food allergies, diagnosis, skin prick test, specific IgE, recombinant allergen, oral challenge test

DEFINITIONS

" L'allergie alimentaire " est définie comme une altération reproductible sur la santé, résultant d'une réaction d'hypersensibilité immunitaire spécifique provoquée par l'exposition à un aliment. Cette hypersensibilité immunitaire est IgE-médiée (anaphylaxie alimentaire) ou non IgE-médiée (maladie cœliaque, dermatite atopique, entérocolite induite par les protéines, œsophagite à éosinophile). L'intolérance alimentaire (ou hypersensibilité non immunologique) se différencie de l'allergie parce qu'il s'agit d'une réaction non immunitaire dont le mécanisme peut être métabolique, toxique, pharmacologique ou non défini¹.

EPIDEMIOLOGIE

La prévalence de l'allergie alimentaire est estimée à 5 % chez l'adulte et 8 % chez l'enfant (dont 25 % sont allergiques à l'arachide, soit 2 % de la

population totale des enfants), sur base de données provenant de plusieurs pays dans le monde (USA, UK, Canada, Chine, Australie)². Plusieurs études suggèrent une augmentation récente et rapide de cette prévalence. En Europe, une méta-analyse indique une prévalence de 17 % d'allergie alimentaire, basée sur les symptômes seuls et de 10 ou 3 % lorsque le diagnostic repose sur l'anamnèse et le dosage d'IgE spécifiques ou les tests cutanés, respectivement³.

Un très grand nombre de facteurs de risque d'allergie alimentaire ont été évoqués : genre (garçons chez l'enfant), race/ethnicité (Asie/enfants noirs), génétique, atopie, carence en vitamine D, consommation de graisses insaturées, déficit de consommation d'anti-oxydants, obésité, usage des antacides, excès d'hygiène dans l'enfance, moment de l'introduction des aliments. Toutefois selon les études, le risque lié à ces facteurs est très variable. Comme des méta-analyses sont rendues difficiles par l'hétérogénéité de ces études,

seules des études d'intervention, contrôlées, permettraient d'objectiver le niveau de signification de ces facteurs de risque. Par exemple, l'utilisation de probiotiques dans la petite enfance semble prometteuse dans des études humaines préliminaires et des modèles animaux mais requiert des essais contrôlés sur de grands groupes.

Au cours de la vie, l'allergie alimentaire suit une progression qui est aujourd'hui bien connue. Chez l'enfant, les principales allergies concernent l'œuf, le lait, la farine de blé, le poisson, l'arachide, les oléagineux (fruits à coques ou fruits " secs ") et le soja. Une résolution spontanée de l'allergie s'observe chez plus de 60 % des enfants, en particulier pour le lait, l'œuf, les farines de blé et le soja.

MECANISMES

L'approche des mécanismes immunitaires, même simplifiée, est essentielle pour comprendre la stratégie diagnostique, utilisée en clinique. La réponse spécifique aux allergènes alimentaires fait intervenir l'immunité spécifique cellulaire (lymphocytes T, cellules présentatrices d'antigène) et humorale (IgE principalement). La réponse IgE-médiée se développe rapidement (15 minutes) et la réponse cellulaire tardivement (48 heures) après le contact avec l'allergène. Ces différences de cinétique de la réponse sont essentielles pour comprendre le choix des tests d'investigations et les interpréter.

Cette réponse est déterminée par l'interaction entre des facteurs génétiques prédisposant (principalement l'" atopie " qui représente le risque génétique/familial de développer une maladie allergique médiée par les IgE) et les facteurs environnementaux (exposition aux antigènes alimentaires et co-facteurs, tels les probiotiques, la vitamine D, la flore intestinale, et d'autres facteurs). Le mode d'exposition (ingestion, inhalation, et/ou exposition cutanée) aux allergènes alimentaires semble important. Par exemple, l'exposition aux pollens de bouleau peut provoquer une rhinoconjonctivite printanière mais aussi une allergie aux fruits (rosacées) avec des manifestations cliniques généralement légères (syndrome oral - cf. *infra*). La sensibilisation à l'allergène de chat (responsable de rhinite et d'asthme) peut être associée à une allergie aux protéines de porc, et à une dermatite atopique ou à de l'anaphylaxie. La sensibilisation par voie transcutanée est favorisée par un dysfonctionnement de la barrière épithéliale, comme on le trouve dans l'eczéma atopique. Enfin, le mode de préparation des aliments (crus, cuits, très cuits) modifie la structure tertiaire des protéines et peut donc en modifier l'allergénicité.

LE DIAGNOSTIC

Les tableaux cliniques sont très variés et sont classés selon le mécanisme IgE-médié, non IgE-médié, mixte et toxique.

Les tableaux cliniques IgE-médiés

Le diagnostic est basé sur les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques (ImmunoCAP).

1. Urticaire et œdème aigu (rarement chronique) déclenché par les œufs, lait, farine, soja, noix, arachide, poisson, crustacés.
2. Syndrome oral avec prurit et œdème léger de la cavité orale (évoluant dans moins de 2 % vers l'anaphylaxie), déclenché par des fruits (croisement allergénique avec les pollens de bouleau).
3. Rhinite et asthme souvent associés à d'autres symptômes de l'allergie (urticaire, œdème), par ingestion ou inhalation de l'aliment.
4. Symptômes digestifs immédiats (souvent vomissements) le plus souvent associés à de l'anaphylaxie et, potentiellement, déclenchés par tous les allergènes alimentaires.
5. Anaphylaxie le plus souvent déclenchée par les noix, arachide, crustacés, poisson, lait, œuf.
6. Anaphylaxie aux viandes animales, qui est une entité très particulière parce que bien que IgE-médiée, elle est caractérisée par une réaction tardive (plusieurs heures après l'ingestion) et l'antigène n'est pas une protéine mais un hydrate de carbone (oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose), appelé alpha-Gal. La sensibilisation fait suite à une morsure de tique *Amblyomma americanum* ou sa larve. Le diagnostic est basé sur les IgE spécifiques vis-à-vis de l'alpha-Gal et éventuellement les tests cutanés vis-à-vis du cétuximab dont la fraction Fab contient cet oligosaccharide⁴.
7. Anaphylaxie induite par l'effort après ingestion d'un aliment. Il s'agit de réactions anaphylactiques sévères quelques minutes après un effort physique faisant suite à la consommation d'aliment(s). L'effort physique n'est pas toujours intense et les aliments actuellement incriminés sont le plus souvent la farine de blé (en particulier un composant de la gliadine) et les crustacés. Outre les tests cutanés et les IgE spécifiques (ImmunoCAP), un test d'effort après ingestion de l'aliment suspect peut être nécessaire pour confirmer/infirmier le diagnostic.

Les tableaux cliniques mixtes (= IgE et sensibilisation cellulaire)

1. Dermatite atopique provoquée par la consommation d'allergènes alimentaires. Diagnostic basé sur les tests cutanés, les IgE spécifiques (ImmunoCAP) et parfois des *patch-tests* pour aliments.
2. Œsophagites et entéropathies à éosinophiles. L'œsophagite à éosinophiles (sténosante) est parfois associée à une sensibilisation alimentaire IgE-médiée. Le diagnostic est basé sur l'endoscopie et les tests cutanés et IgE spécifique (ImmunoCAP) et parfois des *patch-tests* pour aliments.

Les tableaux cliniques non IgE-médiés

1. La maladie cœliaque est une maladie auto-immune, déclenchée par la gliadine des farines. Elle est

responsable de crampes, diarrhée, malabsorption (anémie, carence en vitamine D, dermatite herpétiforme, lymphome, etc.). Diagnostic : dosage des IgA et IgG spécifiques de la transglutaminase tissulaire et biopsie du duodénum (atrophie villositaire).

2. Dermate de contact aux protéines alimentaires déclenchée par une sensibilisation cellulaire.
3. Entérocolite induite par les protéines alimentaires.

Les tableaux cliniques (non allergiques)

1. Syndrome scombroidé provoqué par l'ingestion de poissons mal conservés. Il s'agit d'une réaction toxique mimant la réaction allergique, avec *flush* facial, sensation de brûlure orale, vertiges, nausées, tachycardie, céphalées, diarrhées, crampes. Le mécanisme serait lié à une libération massive d'histamine par les bactéries du poisson⁵.
2. L'intolérance au lactose provoquée par une incapacité à digérer le lactose en raison d'un déficit en lactase. Il ne s'agit pas d'une allergie. Les symptômes sont limités à la sphère digestive.
3. La rhinorrhée induite par des épices.
4. La rhinite et l'asthme induits par des additifs alimentaires (sulfites).

LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

En allergologie, le diagnostic repose toujours sur la confrontation de l'anamnèse (histoire clinique évocatrice, relation avec l'exposition à l'allergène dans le temps) et les tests de sensibilisation IgE spécifiques, et dans certains cas, sur des tests d'exposition contrôlée (test de provocation ou de ré-introduction).

- La figure 1 résume la démarche logique du diagnostic :
1. Le qualificatif " atopique " est défini par la présence d'une histoire d'allergie familiale directe (parents). L'atopie est déterminée par la génétique.
 2. Une sensibilisation allergique est définie par la présence de tests positifs pour des IgE spécifiques (ImmunoCAP - anciennement " RAST " - et/ou tests cutanés immédiats), avec ou sans symptômes cliniques. La sensibilisation est favorisée par l'exposition à certains allergènes et par la présence de co-facteurs (microbiome, hygiène, vitamine D, régime, voies d'exposition, etc.).
 3. Une allergie est définie par des symptômes/signes cliniques compatibles avec la sensibilisation spécifique IgE-médiée dans le cas des allergies IgE-médiées. L'allergie clinique est déterminée par l'exposition à certains allergènes. Certains co-facteurs (alcool, AINS, effort, etc.) peuvent aggraver une réaction allergique.

Les modalités diagnostiques incluent l'anamnèse détaillée (en particulier le facteur " temps "), l'examen physique, les régimes d'éviction, les tests cutanés (extraits commerciaux d'allergènes et allergènes " natifs ", c'est-à-dire aliments frais), les IgE spécifiques, les tests de provocations orales et, dans certains cas particuliers, les *patch-tests*. La figure 2 illustre l'algorithme diagnostique basé sur ces modalités,

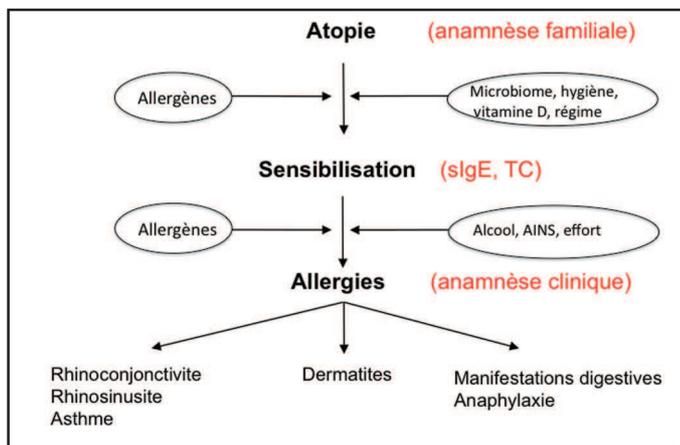


Figure 1 : Définitions de l'atopie, de la sensibilisation et de l'allergie clinique. Approches diagnostiques (en rouge).

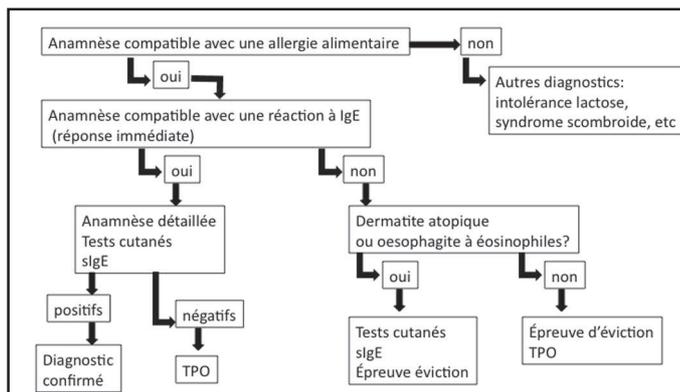


Figure 2 : Stratégie du diagnostic en allergologie alimentaire.

adapté de Sicherer *et al.*². Le tableau résume le diagnostic d'allergie alimentaire en tenant compte de deux paramètres : l'anamnèse et la détection d'une sensibilisation IgE. Lorsque ces deux paramètres sont consistants, le diagnostic est généralement posé : confirmation ou exclusion ; lorsque ces deux paramètres sont inconsistants, il faut avoir recours au test de provocation orale pour pouvoir conclure⁶.

Le dosage des IgE spécifiques vis-à-vis de composants allergiques spécifiques (qui sont des protéines purifiées ou recombinantes de ces allergènes) apporte des informations complémen-

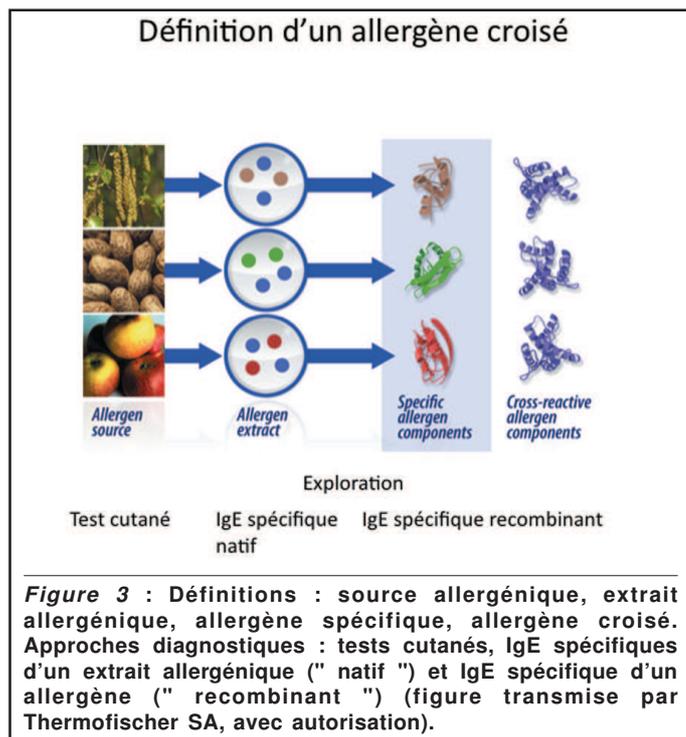
Tableau : Diagnostic de l'allergie : en résumé.

	Tests allergologiques positifs	Tests allergologiques négatifs
Clinique compatible	Allergie	?
Clinique incompatible	Sensibilisation, pas d'allergie ou faire bilan complémentaire (exemple : oesophagite à éosino, FPIEC)	Pas allergie
Clinique inconnue	?	Pas allergie

? = faire bilan complémentaire.

taires : 1) identifier les sensibilités croisées ou spécifiques ; 2) prédire les réactions sévères ; 3) prédire la réponse à l'immunothérapie. Pour comprendre l'utilité de ces dosages des composants des allergènes, il faut comprendre ce qu'est une " réaction croisée ". Comme le montre la figure 3, un allergène est constitué de plusieurs protéines dont plusieurs sont allergisantes. Parmi elles, certaines ne se retrouvent que dans l'aliment spécifique et d'autres se retrouvent dans plusieurs aliments de la même famille (par exemple, des protéines de la famille des PR10 se retrouvent dans le bouleau mais aussi dans les pommes et l'arachide). On parle d'allergènes croisés parce que les protéines sont proches (on dit " homologues ") et sont reconnues par les mêmes IgE. Généralement, les sensibilités vis-à-vis des allergènes croisés sont moins sévères que les sensibilités à une protéine spécifique d'un aliment. Ce domaine, appelé " allergologie moléculaire " est en développement. Par exemple, l'arachide comporte plusieurs protéines allergisantes dont les sensibilités peuvent être détectées par le dosage d'IgE spécifiques vis-à-vis de ces protéines, obtenues par recombinants. L'allergie à l'arachide peut être détectée par le dosage d'IgE de l'arachide, mais sans pouvoir prédire le risque clinique. En revanche, la présence d'IgE positive vis-à-vis de Ara h1, 2 ou 3 (protéines de stockage) constitue un risque clinique sévère, vis-à-vis de Ara h9 (LTP) un risque intermédiaire et vis-à-vis de Ara h8 (PR10) un risque mineur. L'allergie à la noisette est détectée par les IgE spécifiques de la noisette ; les réactions cliniques légères seront généralement associées à des IgE pour Cor a1 (PR10) et les réactions sévères aux IgE vis-à-vis de Cor a8 (LTP), Cor a9 ou Cor a14.

Plusieurs investigations n'ont pas d'intérêt : les intradermoréactions, les IgE totales et les IgE spécifiques des allergènes alimentaires.



TRAITEMENT

A côté des mesures pharmacologiques (anti-histaminiques, corticoïdes, adrénaline), le traitement repose principalement sur l'éviction, limitée dans la mesure du possible, aux aliments déclenchant une réaction clinique démontrée (anamnèse ou TPO) ou vis-à-vis desquels le bilan immunologique peut prédire le risque potentiel.

CONCLUSION

Les tableaux cliniques de l'allergie alimentaire (IgE-médiée) sont polymorphes et peuvent inclure une atteinte cutanée, respiratoire, circulatoire, digestive. Le diagnostic repose sur la concordance entre l'anamnèse et les tests d'identification des IgE spécifiques. Lorsque la concordance n'est pas évidente, il faut recourir aux tests de provocations orales (en milieu hospitalier spécialisé). Le dosage des IgE spécifiques vis-à-vis de composants moléculaires d'un allergène permet dès aujourd'hui de prédire, dans certains cas, la sévérité et les réactions croisées.

Conflits d'intérêt : Conférencier, subvention de cours/formation – Thermofischer SA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW *et al.* : Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States : report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 126 (Suppl) : S1-58
2. Sicherer SH, Sampson HA : Food allergy : Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014 ; 133 : 291-307
3. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS : The epidemiology of food allergy in Europe : a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014 ; 69 : 62-75
4. Steinke JW, Platts-Mills TA, Commins SP : The alpha-gal story : lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; 135 : 589-96
5. Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, Roberts LJ 2nd : Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 716-20
6. Lack G : Food allergy. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1252-60

Correspondance et tirés à part :

O. MICHEL
C.H.U. Brugmann
Clinique d'Immuno-allergologie
Place A. Van Gehuchten 4
1020 Bruxelles
E-mail : omichel@ulb.ac.be

Travail reçu le 9 juin 2015 ; accepté dans sa version définitive le 12 juin 2015.