

Allergie et intolérance alimentaire chez l'adulte

Objectifs pédagogiques

- Connaître les différences immunologiques entre allergie et intolérance
- Identifier les manifestations digestives d'une allergie alimentaire : quand et comment évoquer le diagnostic ?
- Comment évoquer une intolérance au gluten sans maladie cœliaque ?
- Quand prescrire un régime ?

Définitions et généralités

On désigne sous le nom de réaction adverse aux aliments l'ensemble des réactions aux aliments ou aux additifs alimentaires dont le mécanisme est soit une intolérance (cas le plus fréquent), soit une véritable allergie. L'allergie alimentaire constitue une préoccupation importante en allergologie du fait de l'augmentation de son incidence cette dernière décennie et

des nombreuses controverses nées de la confusion entre une allergie vraie et une intolérance alimentaire. On distingue deux entités bien distinctes :

- l'**allergie alimentaire** définie comme l'ensemble des manifestations cliniques digestives et extra-digestives aiguës ou chroniques liées à une réponse immuno-allergique contre des allergènes alimentaires
- l'**intolérance alimentaire** (pseudo-allergie ou fausse allergie alimentaire) qui correspond aux symptômes prenant l'apparence d'une réaction allergique et consécutifs à l'ingestion d'un aliment, indépendamment de la mise en jeu d'une réaction immunologique vraie et en relation le plus souvent avec un mécanisme non spécifique d'allure histaminique (Fig. 1) [1, 2].

À la différence de l'intolérance, la réaction allergique fait suite à une sensibilisation préalable par l'allergène et ne peut donc survenir qu'au

Stéphane Nancey
Gilles Boschetti
Bernard Flourié

second contact avec celui-ci. Elle est plus fréquente en cas de terrain atopique défini comme l'aptitude du système immunitaire à produire des quantités excessives d'immunoglobulines d'isotype E (IgE) en réponse à des stimulations allergéniques. L'atopie se manifeste le plus souvent par une rhinite, une conjonctivite, voire un asthme [3]. La fréquence des réactions indésirables aux aliments, évaluées de façon grossière grâce à des questionnaires et mélangeant à la fois les phénomènes d'intolérance et d'allergie vraie est estimée entre 15 et 33 %. La prévalence de l'allergie alimentaire médiée par les immunoglobulines E est estimée entre 6-8 % chez l'enfant de moins de 2 ans et à 1,5 % chez l'adulte aux États-Unis et entre 1,4 et 3,8 % tous âges confondus en Europe (Fig. 2) [4]. En France, nous disposons des données du Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA) qui a mené il y a quelques années une grande étude épidémiologique chez près de 33 000 sujets. La prévalence en France de l'allergie alimentaire est estimée entre 2,1 et 3,8 % [5,6]. Le caractère héréditaire de l'allergie comme celui de l'atopie est bien établi avec l'identification d'un certain nombre de gènes contrôlant la réponse à IgE. Ainsi, le risque de développer une allergie alimentaire atteint 5 à 15 % lorsqu'aucun des parents, ni aucun membre de la fratrie n'a d'all-

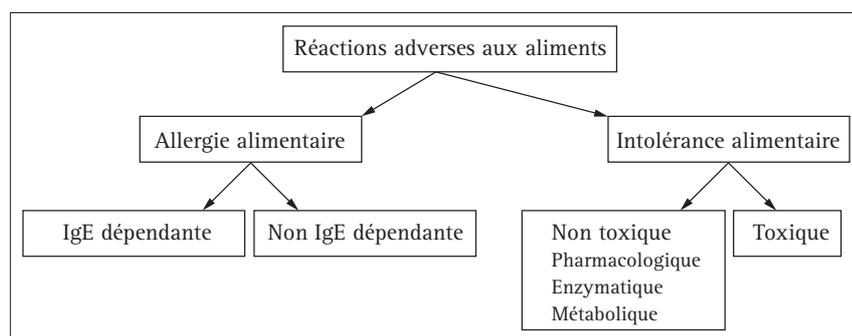


Figure 1. Répartition des antigènes alimentaires les plus souvent en cause dans l'allergie alimentaire

■ S. Nancey (✉) Service d'hépatogastroentérologie, CHU Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon, 69495 Pierre-Bénite Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U851 « Immunité des muqueuses-Vaccination-Biothérapie » E-mail : Stephane.nancey@chu-lyon.fr

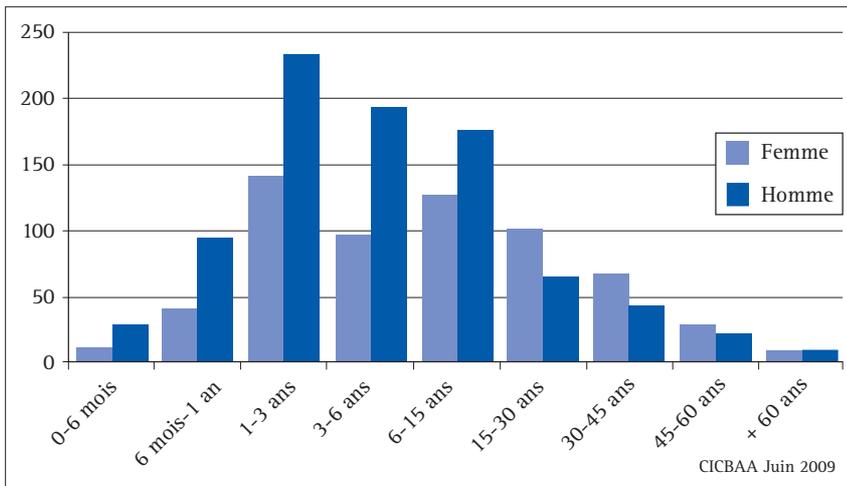


Figure 2. Fréquence de l'allergie alimentaire en fonction de l'âge et du sexe

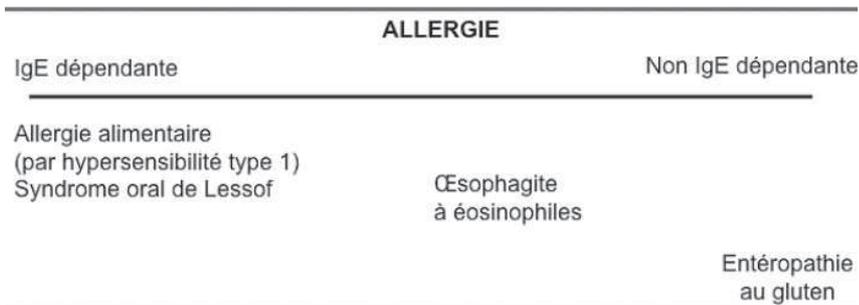


Figure 3. Allergie alimentaire IgE dépendante et non IgE dépendante

gie tandis que ce risque peut atteindre 20-40 % ou 40-60 % lorsqu'un ou les deux parents respectivement ont des antécédents d'atopie. Ce risque peut même atteindre 75 % si en plus des 2 parents allergiques, un des membres de la fratrie est lui aussi allergique [7].

Allergie et intolérance : quelles sont les différences ?

Parmi les réactions aux aliments, seule l'allergie vraie implique un mécanisme immunologique caractérisé par une rupture de la tolérance orale avec une réponse excessive de l'immunité cellulaire et humorale à un antigène donné [8]. La pseudo-allergie ou intolérance alimentaire a quant à elle une origine qui peut être pharmacologique, toxique ou métabolique (Fig. 1).

L'allergie alimentaire résulte d'une absence, d'un retard ou d'une rupture de la tolérance orale qui correspond à un phénomène physiologique de non-réponse immunitaire vis-à-vis d'un antigène administré par voie orale alors que ces antigènes peuvent entraîner une réaction immunitaire s'ils sont introduits par une autre voie. L'immunité cellulaire et humorale sont toutes deux impliquées dans l'allergie alimentaire [9]. Ainsi, en réponse à la reconnaissance d'un allergène présenté par les cellules présentatrices d'antigène, les lymphocytes T auxiliaires Th2 s'activent et produisent des cytokines (IL-4 et IL-5), caractéristiques d'un terrain allergique [10]. Ces cytokines favorisent la production d'IgE, la maturation des polynucléaires éosinophiles et le recrutement dans les tissus des mastocytes qui jouent un

Tableau I. Principaux aliments histamino-libérateurs et aliments riches en amines vaso-actives souvent responsables d'intolérance alimentaire

Aliments histamino-libérateurs	Oufs, chocolat, fraise, poissons, crustacés, tomates, ananas
Aliments riches en histamine	Choucroute, fruits de mer, produits fermentés, hareng, thon, saucisson
Aliments riches en tyramine	Gruyère, poissons fumés, saucisses, chocolat

rôle clé dans la réponse allergique. L'allergie alimentaire se divise en réactions immunitaires IgE dépendantes (la plus étudiée et la plus fréquente) et en réactions non-IgE dépendantes moins bien connues (Fig. 3). L'allergie IgE dépendante est une réaction d'hypersensibilité immédiate de type I (selon la classification de Gell et Coombs) tandis que l'allergie alimentaire non IgE dépendante reste mal connue et pouvant être médiée par des IgA, des IgD, des complexes immuns ou par l'immunité cellulaire.

À la différence de l'allergie alimentaire, l'intolérance alimentaire regroupe des entités cliniques variées dont l'origine peut être enzymatique (déficit en disaccharidases comme la lactase par exemple, la galactosémie, la phénylcétonurie ou le favisme dû à un déficit en G-6PD, pharmacologique liée à la présence d'additifs alimentaires comme les sulphites, la tartrazine et le glutamate de sodium, ou à des aliments riches en amines vaso-actives comme l'histamine, la tyramine ou la phényléthylamine voire des aliments histamino-libérateurs (Tableau I) [11]. À la différence de l'intolérance, l'allergie alimentaire requiert un premier contact avec l'antigène (appelé phase de sensibilisation) avant le déclenchement de la réaction allergique. Cette étape préalable est indispensable (Fig. 4A). Lors de la phase de sensibilisation, les IgE spécifiques de l'antigène vont se fixer sur leurs récepteurs à haute affinité FcεRI exprimés à la surface des polynucléaires basophiles et des mastocytes dans les muqueuses du tube digestif, des bronches et des

voies aériennes et dans la peau. Cette phase de sensibilisation est asymptomatique et dure 10-15 jours chez l'homme [12]. Cette sensibilisation préalable conduit au déclenchement de la réaction allergique IgE-dépendante en cas de nouvelle exposition à l'antigène (Fig. 4B). Celle-ci est initiée par la libération rapide et massive par exocytose de médiateurs solubles soit préformés comme l'histamine, la sérotonine, certaines protéases ou la tryptase contenus des granules intracytoplasmiques (Fig. 4B) à l'origine des manifestations immédiates de l'allergie, soit néoformés comme les médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes, thromboxanes), les cytokines ou les kinines qui participent aux manifestations tardives de la réaction allergique et au recrutement secondaire de cellules inflammatoires sur le site de la réaction allergique [13]. Tous ces médiateurs solubles augmentent la perméabilité intestinale qui va favoriser une polysensibilisation alimentaire fréquente chez ces patients. Néanmoins, l'activation des mastocytes peut survenir, indépendamment d'une réaction immunologique, en cas de stimulation par exemple d'un certain nombre de récepteurs exprimés à leur surface (récepteurs Toll activés par des produits bactériens, récepteurs aux anaphylatoxines C5a, ...) (Fig. 5). Cette activation du mastocyte non spécifique d'antigène s'accompagne, comme dans la réaction allergique, de la libération de médiateurs solubles à l'origine d'une augmentation de la perméabilité vasculaire responsable d'œdèmes, d'une contraction du muscle lisse responsable d'une bronchoconstriction et d'une accélération du transit intestinal et de la survenue d'urticaire [14]. Tandis que les manifestations cliniques de l'intolérance alimentaire vont survenir de façon aléatoire et imprévisible, celles de l'allergie alimentaire seront systématiques à chaque exposition avec l'allergène chez un patient préalablement sensibilisé, quelle que soit la dose d'allergène ingéré. Même si les

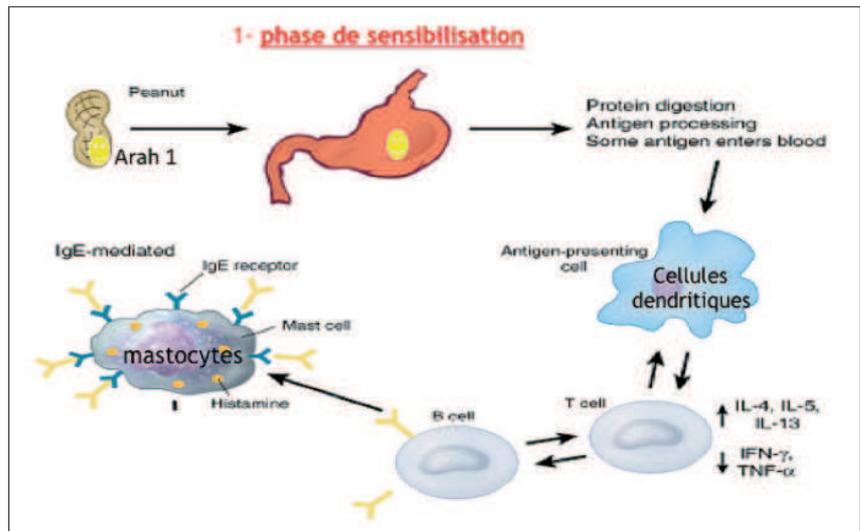


Figure 4A. Mécanismes immunologiques de la réaction allergique IgE dépendante (phase de sensibilisation)

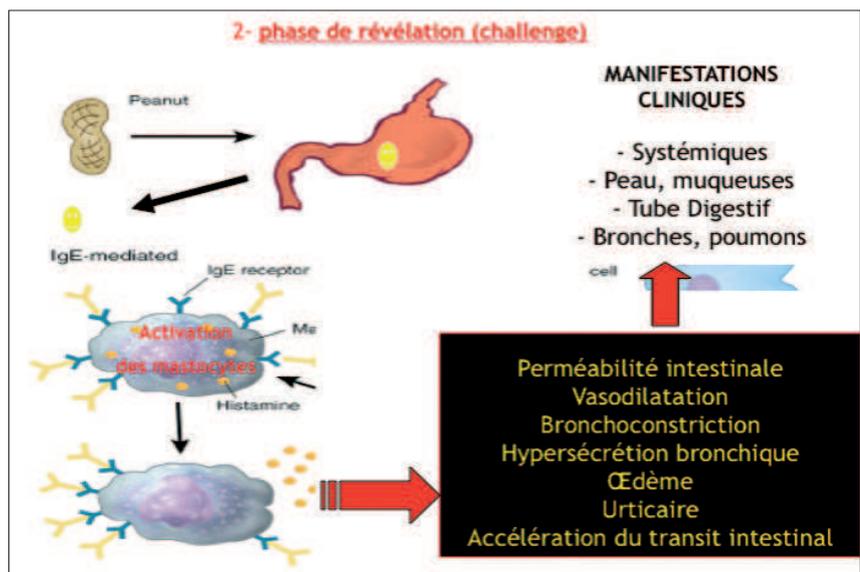


Figure 4B. Mécanismes immunologiques de la réaction allergique IgE dépendante (phase de révélation)

réactions d'intolérance alimentaire peuvent parfois être sévères (réactions anaphylactoïdes, œdèmes de Quincke), elles n'engagent pas le plus souvent le pronostic vital à la différence des réactions allergiques graves qui peuvent être léthales. La nature des aliments en cause dans l'allergie alimentaire est variable en fonction de l'âge et des habitudes alimentaires. L'immunogénicité des aliments dépend notamment de leur préparation culinaire

(épluchage, cuisson), de leur mode de conservation et de leur digestion sous l'effet d'enzymes digestives. Tous ces paramètres peuvent être à l'origine de modifications des aliments démasquant certains antigènes immunoréactifs et rendant ainsi un aliment immunogène [15]. La nature des principaux aliments mis en cause dans l'allergie alimentaire en France est résumée sur la Figure 6 et dans le Tableau II.

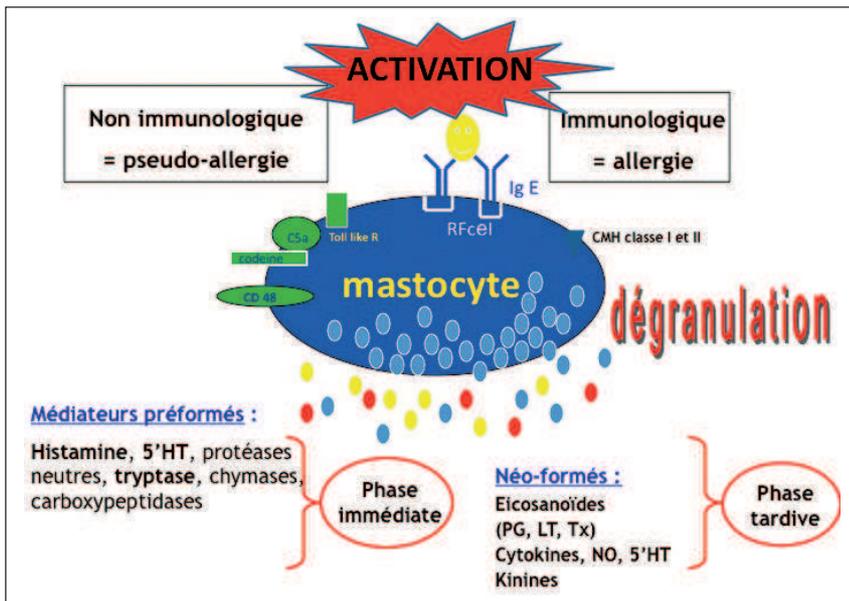


Figure 5. Mécanismes d'activation du mastocyte (immunologique IgE dépendant et non immunologique IgE dépendant)

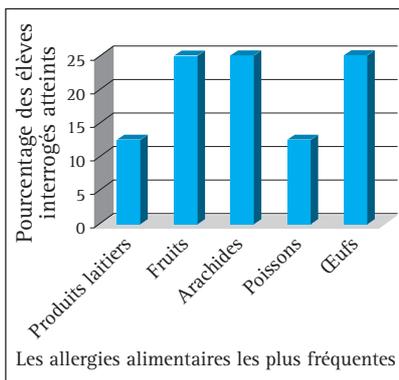


Figure 6. Répartition des antigènes alimentaires les plus souvent en cause dans l'allergie alimentaire tous âges confondus

Quelles sont les manifestations cliniques d'une allergie alimentaire : quand et comment évoquer le diagnostic ?

L'allergie alimentaire IgE dépendante se manifeste par un tableau clinique varié associant des symptômes majeurs, mineurs ou inhabituels. Une des caractéristiques clés est leur survenue dans la majorité des cas de quelques minutes jusqu'à 4 heures après l'exposition à un allergène. Plus rarement,

Tableau II. Principaux trophallergènes impliqués dans l'allergie alimentaire chez l'adulte

Pomme	7 %
Noisette	6 %
Céleri	5 %
Œuf	5 %
Avocat	5 %
Sésame	5 %
Arachide	4 %
Banane	3 %

le délai d'apparition des manifestations est retardé de plusieurs heures rendant plus difficiles l'identification de l'allergène en cause. L'expression clinique de l'allergie alimentaire est variable en fonction de l'âge [16]. Ainsi, tandis que les manifestations cutanées (urticaire aiguë, dermatite atopique) ou digestives (coliques du nourrisson) prédominent au cours de l'allergie aux protéines du lait, les manifestations cutanéomuqueuses, digestives et broncho-pulmonaires prédominent à l'âge adulte. De même certaines allergies alimentaires comme celles aux protéines du lait de vache disparaissent dans la majorité des cas après 18 mois tandis que d'autres vont persister toute la vie (arachide, noix). Les manifestations systémiques sous

forme de choc anaphylactique sont les formes cliniques les plus graves et se caractérisent par la rapidité de survenue des symptômes, leur vitesse de progression et l'atteinte simultanée de plusieurs organes : prurit suivi d'une urticaire généralisée, angio-œdème, difficultés respiratoires (avec spasme laryngé et/ou asthme), douleurs abdominales, vomissements, hypotension artérielle, troubles de conscience, voire choc puis coma. En France, on estime à 250 le nombre de cas annuel de chocs anaphylactiques sévères liés à une allergie alimentaire. Ces réactions sévères sont imprévisibles et peuvent parfois débuter par une réaction locale (prurit localisé des extrémités, syndrome oral, troubles digestifs) qui se généralise secondairement mais peut aussi débuter d'emblée par un collapsus [17,18]. Les allergies aux poissons, crustacés et arachide sont les 3 allergènes les plus fréquemment impliqués dans les réactions anaphylactiques d'origine alimentaire.

Les manifestations cutanées et muqueuses sous forme d'urticaire aiguë ou chronique, localisées ou diffuses associées ou non à un angio-œdème sont les plus fréquemment observées au cours d'une allergie alimentaire (présentes dans ≈ 70 % des cas) (Fig. 7A) [19]. Ces manifestations cutanéomuqueuses sont isolées dans près de la moitié des cas ou combinées à d'autres manifestations cliniques comme des manifestations broncho-pulmonaires, gastro-intestinales ou des symptômes touchant la sphère oro-pharyngée. Les manifestations respiratoires sont de gravité variable allant de la simple crise d'asthme au bronchospasme sévère réfractaire aux traitements classiques [20]. Celles-ci peuvent être déclenchées par la simple inhalation de protéines alimentaires (vapeur de cuisson de poissons ou crustacés). De même, certains patients allergiques aux plumes d'oiseau peuvent présenter des accidents respiratoires à l'ingestion d'œuf réalisant le classique syndrome « œuf-oiseau ». Dans certains cas, l'allergie alimen-

taire s'exprime sur la sphère oro-pharyngée sous forme d'une aphthose buccale, une rhino-conjonctivite, voire un œdème laryngé de Quincke dans les cas les plus sévères [21, 22]. Le syndrome oral dit « de Lessof » se manifeste par un prurit des lèvres et de la bouche, un œdème ou une urticaire labiaux et une sensation de picotement vélo-palatin, voire une striction pharyngée. Ces manifestations typiques surviennent très souvent lors de réactions allergiques croisées entre des pneumallergènes (pollens du bouleau par exemple) et des fruits ou des légumes (Tableau III). Elles apparaissent très rapidement après un simple contact ou après l'ingestion des fruits ou légumes crus en cause [23]. Parmi les allergènes les plus fréquemment incriminés, on retrouve le céleri, les pommes, les pêches, les abricots, les cerises et les tomates. Les manifestations gastro-intestinales sont aussi fréquentes dans l'allergie alimentaire (≈ 50 % des cas) le plus souvent associées à d'autres symptômes notamment respiratoires ou cutanéomuqueux [24]. Dans deux tiers des cas, les symptômes digestifs de l'allergie se manifestent par des douleurs abdominales et dans un tiers des cas par de la diarrhée. La séméiologie digestive de l'allergie alimentaire n'est pas spécifique et ressemble souvent à celle des troubles fonctionnels digestifs. De même, les manifestations cliniques de l'intolérance alimentaire sont semblables à celles observées avec l'allergie alimentaire. Il n'est donc pas possible sur les seules manifestations cliniques de distinguer ces 2 entités et même certaines formes sévères d'intolérance alimentaire (dites réactions anaphylactiques) peuvent mimer un choc anaphylactique. Plus rarement, d'autres manifestations cliniques en rapport avec une allergie alimentaire comme une toux chronique, une otite séromuqueuse, des migraines ou un syndrome néphrotique ont été aussi rapportées mais celles-ci restent controversées.

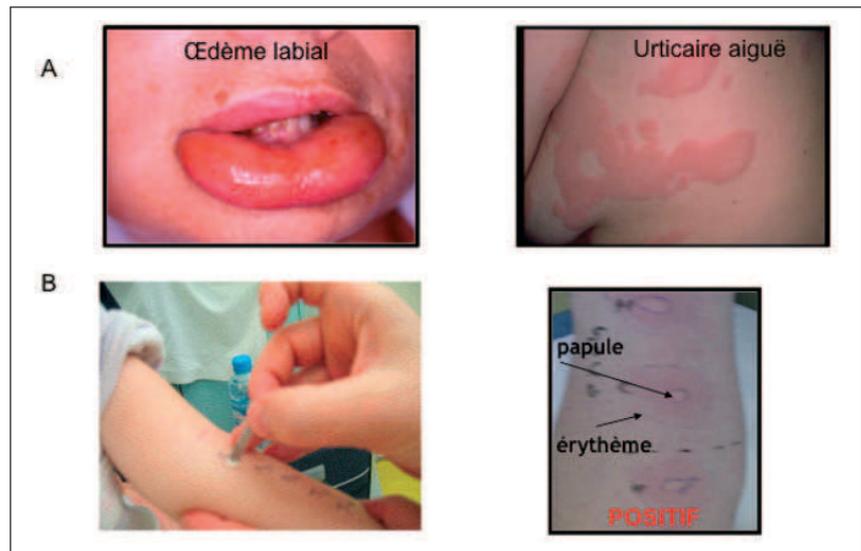


Figure 7. A : manifestations cutanéomuqueuses les plus fréquentes dans l'allergie alimentaire (œdème labial et urticaire aiguë). B : réalisation de tests cutanés (Prick-tests) à un extrait allergénique alimentaire (à gauche) qui est lu 15 minutes plus tard positif, signant une sensibilisation.

Tableau III. Principales réactions croisées entre pneumallergènes et trophallergènes

Pneumallergènes	Trophallergènes
Armoise, ambroisie	Céleri, carotte, fenouil, cumin, poivre vert, persil
Bouleau, aulne, noisetier	Pomme, prune, poire, cerise
Latex	Avocat, châtaigne, kiwi, banane, noisette, melon, papaye
Graminés	Tomate, céréales, petits pois
Blattes	Crustacés
Chat	Porc

Le diagnostic d'allergie alimentaire est difficile et nécessite une démarche diagnostique rigoureuse visant à rassembler un faisceau d'éléments cliniques et biologiques évocateurs grâce à un interrogatoire minutieux et la mise en évidence d'une sensibilisation à un ou plusieurs allergènes alimentaires en rapport avec une histoire clinique compatible. Ces éléments conduiront alors à la réalisation d'un test de provocation orale [25]. La positivité d'un test de provocation orale à un trophallergène chez un patient atopique ayant une sensibilisation à cet allergène et dont l'histoire clinique est

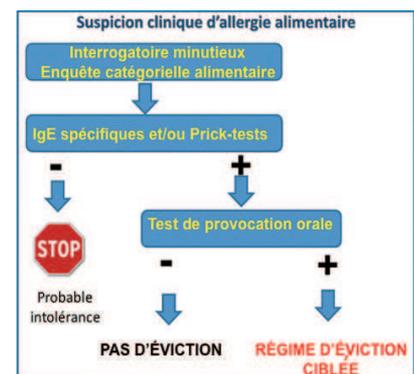


Figure 8. Démarche diagnostique dans l'allergie alimentaire

évoicatrice conduit alors à une quasi-certitude diagnostique (Fig. 8). La démarche diagnostique de l'allergie alimentaire comprend donc trois étapes clé : une étape clinique indispensable, une étape biologique et enfin une étape de tests et examens complémentaires.

Étape clinique

L'étape clinique avec l'interrogatoire est fondamentale. Elle permet de rechercher une atopie et des antécédents allergiques personnels et familiaux afin d'identifier les patients à

risques. L'histoire clinique et notamment la nature des symptômes, leur délai de survenue par rapport aux repas, leur fréquence, leur reproductibilité vis-à-vis d'un aliment, le contexte associé (prise concomitante de médicaments ou d'alcool, exercice physique). Une bonne connaissance des allergies croisées qui correspondent aux manifestations allergiques dues à des allergènes différents sans pour autant qu'il y ait eu, au préalable, un premier contact sensibilisant avec chacun de ces allergènes (par exemple dans les allergies alimentaires à la viande de porc et aux poils de chat ou aux plumes d'oiseau et à l'œuf) est utile si l'allergène n'apparaît pas d'emblée (Tableau III). De plus, la tenue d'un journal alimentaire ou enquête catégorielle précisant les aliments consommés et la nature et l'intensité des réactions allergiques associées sur une période de 1 à 2 semaines de régime normal peut s'avérer une aide précieuse pour identifier l'aliment responsable. Il permet de classer les aliments ingérés, leur caractéristique, la fréquence de consommation et peut aussi orienter vers une intolérance (consommation excessive d'aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs) (Tableau I). Tous les aliments sont potentiellement allergéniques, mais certains ont un potentiel sensibilisant accru comme la cacahuète, le lait, l'œuf, le poisson, les noix ou les crustacés. Le risque de développer une allergie alimentaire dépend évidemment des habitudes alimentaires. Ainsi, tandis qu'au Japon l'allergie au riz est fréquente, aux États-Unis ce sont les allergies à l'œuf et à la cacahuète qui prédominent, alors qu'en Thaïlande le poisson et les crustacés sont les allergènes les plus souvent incriminés. Classiquement, la responsabilité des allergènes d'origine animale prédomine dans l'allergie alimentaire chez l'enfant tandis que chez l'adulte, les trophallergènes d'origine végétale sont les plus fréquents (Tableau II). L'examen clinique n'est pas spécifique car il est le plus souvent normal à distance de l'évènement.

Étape biologique

La seconde étape biologique va consister à rechercher une sensibilisation à un ou plusieurs trophallergènes en mettant en évidence la présence d'anticorps IgE spécifiques de l'aliment suspect dans le sang et sur les mastocytes de la peau. Tandis que le dosage des IgE totaux n'a pas d'intérêt, celui des IgE sériques spécifiques par une technique immunoenzymatique reste la méthode de référence avec des tests multiallergéniques comme le RAST Fx5® utile chez l'enfant puisqu'il évalue la présence d'anticorps IgE sériques contre 6 allergènes fréquents (arachide, blé, lait, œuf, poisson, soja) [26]. D'autres tests multiallergéniques (TrophaTop®) évaluant de façon semi-quantitative la réactivité sérologique globale vis-à-vis des aliments le plus souvent en cause peuvent aussi être utiles chez l'adulte. Il existe 4 TrophaTop® disponibles selon que l'on s'adresse à un enfant ou à un adulte (les TrophaTop® 1 (œuf, lait, poisson, blé, soja, arachide), 2 (noisette, crevette, kiwi, banane) et 4 (sésame, levure de bière, ail, céleri) étant particulièrement adaptés au dépistage d'une sensibilisation chez l'adulte). Certains tests multiallergéniques combinent des allergènes respiratoires et alimentaires. La corrélation de ces tests biologiques et des prick-tests est globalement bonne. Leur interprétation est néanmoins difficile puisqu'environ 30 % des individus ayant un taux significatif d'IgE spécifiques n'ont aucune manifestation clinique associée et, à l'inverse, 30 % des patients avec un test de provocation orale positif pour un antigène n'ont pas d'IgE spécifique détectable. Des données cliniques suggèrent que le taux d'anticorps IgE spécifiques circulants pourrait avoir une valeur prédictive positive et négative intéressante pour certains trophallergènes : ainsi un taux d'IgE spécifique du blanc d'œuf < 0,6 kU/L élimine le diagnostic d'allergie alimentaire avec une certitude de 95 % tandis qu'un taux d'IgE spé-

cifique de l'arachide > 9 kU/L était très prédictif d'une allergie vraie qui se confirmait au test de provocation [27, 28]. Un hémogramme à la recherche d'une éosinophilie est aussi utile. La place d'autres explorations *in vitro* immuno-biologiques (dosage de la tryptase et de l'histamine dans le sérum, des IgG4 sériques, de l'éosinophil cationic Protein, tests de dégranulation *in vitro* du basophile) reste à préciser et n'a pour l'instant pas d'intérêt démontré. Les tests cutanés (Prick-tests) sont le moyen le plus simple, rapide, fiable, non dangereux et indolore pour démontrer la présence d'une sensibilisation à un allergène et doivent constituer l'examen de choix pour démontrer une sensibilisation à un allergène alimentaire [29]. La sélection des allergènes à tester est orientée par les données de l'interrogatoire. Les prick-tests sont habituellement réalisés sur la face antérieure des avant-bras ou dans le dos. En pratique, une goutte d'un extrait allergénique standardisé est déposée sur la peau puis on pique avec une lancette terminée par un stylet à travers la goutte d'allergène pour faire pénétrer l'allergène dans l'épiderme (Fig. 7B). La lecture du test est faite 15 à 20 minutes plus tard et les résultats du test interprétés en fonction des résultats d'un test témoin négatif (utilisation de glycérosalin à la place de l'antigène pour s'affranchir d'un dermographisme) et d'un témoin positif (test avec une goutte d'histamine et de sulfate de codéine qui est un dégranulant non spécifique du mastocyte afin d'exclure une anergie cutanée par la prise récente d'anti-histaminique par exemple) [30]. La taille de la réaction papulo-érythémateuse secondaire à un test cutané positif est globalement proportionnelle au niveau de sensibilisation même si elle est variable d'un allergène à l'autre. Les prick-tests utilisant un aliment frais natif ont une excellente sensibilité (80-90 %) supérieure aux extraits allergéniques commerciaux. Un dosage des IgE dans un échantillon de selles pourrait à l'avenir

constituer une méthode fiable, non invasive et économique pour détecter une sensibilisation alimentaire. Mais la disponibilité de ce test alternatif reste actuellement faible. En dépit de la bonne performance de ces tests à mettre en évidence une sensibilisation, il faut garder à l'esprit que sensibilisation n'est pas synonyme d'allergie, puisque la mise en évidence d'une sensibilisation à un allergène ne préjuge en rien de la responsabilité de cet allergène dans les manifestations cliniques observées. Ainsi, la mise en évidence d'IgE circulantes anti-noisettes peut simplement correspondre à une allergie respiratoire au pollen de noisetier ou refléter une cicatrice biologique d'une sensibilisation passée pour la noisette, aliment auquel le malade a pu devenir tolérant.

Tests de provocation

C'est pourquoi après avoir rassemblé l'ensemble des éléments cliniques et immuno-biologiques compatibles et compte tenu des conséquences d'un régime d'éviction, le diagnostic d'allergie alimentaire devrait idéalement être confirmé par un test de provocation orale (TPO). Néanmoins, dans certains cas caricaturaux ou dans des situations sévères d'anaphylaxie ou de bronchospasme, la réalisation d'un TPO est déconseillée. Trois TPO distincts sont disponibles, le plus simple étant le test de provocation labiale, la référence restant le TPO en double aveugle et enfin le TPO avec la mesure simultanée de paramètres de la fonction intestinale. Le test de provocation labiale consiste à déposer sur l'angle externe de la lèvre inférieure un extrait de l'aliment à tester et à observer le résultat 15-20 minutes plus tard sous forme d'un déplissement homolatéral de la lèvre avec disparition des sillons liée à l'œdème muqueux signifiant sa positivité [31]. En pratique, ce test ne nécessite pas d'accès veineux même si des réactions locales ou loco-régionales sont possibles avec un œdème qui s'étend à la lèvre entière voire à la région sus- et sous-labiale.

Le TPO consiste à ingérer un aliment natif suspect broyé dissimulé dans un support neutre à des doses progressivement croissantes sur 4 heures, soit en simple ou en double aveugle avec placebo. Il permet de confirmer l'allergie en cas de reproduction de la nature et de la chronologie des symptômes allergiques initiaux et permet de déterminer la dose minimale à laquelle le patient réagit. En pratique, ce test est réalisé en milieu hospitalier, nécessite un accès veineux de sécurité et une surveillance du patient pendant 24 heures en raison d'une réaction tardive possible [25, 32]. Enfin, le TPO peut être sensibilisé en couplant au test 2 paramètres objectifs : la mesure de la perméabilité intestinale et la mesure du temps de transit oro-cæcal. En effet, la reproduction des symptômes associée à une accélération du temps de transit intestinal (mesuré par test respiratoire après ingestion de lactulose) et une perméabilité intestinale accrue (appréciée par le rapport des clairances urinaires de 2 sucres de tailles différentes, le mannitol et le lactulose dosés en chromatographie en phase gazeuse) après ingestion de l'aliment suspect permet d'affirmer le diagnostic d'allergie alimentaire [33, 34]. Ces TPO sont relativement lourds à mettre en place et en dehors du TPO en double aveugle ou avec mesure de la fonction intestinale, les TPO ouverts ou en simple aveugle ont leurs limites propres (subjectivité des symptômes ou appréciation peu objective des résultats). C'est pourquoi le TPO en double aveugle, malgré sa relative lourdeur, reste la méthode de référence et devrait idéalement être réalisé chez la plupart des patients suspects d'allergie alimentaire afin d'éviter une éviction alimentaire injustifiée.

En pratique, les résultats des prick-tests et des dosages d'IgE spécifiques circulants orientés par un interrogatoire rigoureux sont suffisants dans certaines situations :

- les patients ayant eu des symptômes d'anaphylaxie rapidement après l'ingestion d'un aliment unique

dont la sensibilisation est bien caractérisée par la positivité des prick-tests et des IgE spécifiques circulants ;

- les patients avec un syndrome oral à l'ingestion de fruits et de légumes et une pollinose ;
- les patients chez lesquels les manifestations cliniques d'allergie ont totalement disparu après une éviction prolongée de 6 mois.

L'hypersensibilité au gluten ou intolérance au gluten sans maladie cœliaque : quand et comment l'évoquer ?

À côté de la maladie cœliaque qui correspond à une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par l'ingestion de la gliadine du gluten (fraction protéique de céréales), l'hypersensibilité au gluten est une entité récemment décrite définie comme l'ensemble des manifestations cliniques survenant après l'ingestion de gluten chez un patient exempt de maladie cœliaque (exclue par l'absence du portage de l'haplotype HLA DQ2/DQ8 et l'absence d'anomalie histologiques sur les biopsies de l'intestin grêle). Cette nouvelle entité clinique résulte de l'observation chez un certain nombre de patients souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable (SII), d'une amélioration significative de leurs symptômes en cas d'éviction du gluten. Elle associe donc indépendamment de la maladie cœliaque, l'ingestion de gluten au développement de symptômes. L'hypersensibilité au gluten pourrait survenir à tous âges mais serait plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant avec un âge médian de début autour de 40 ans et toucherait plus les femmes que les hommes (sex ratio 2,5/1) [36, 37].

Une étude en double aveugle, randomisée contre placebo a évalué l'impact d'un régime alimentaire excluant le gluten chez des patients souffrant de SII (défini par les critères de Rome III) et dont le diagnostic de maladie

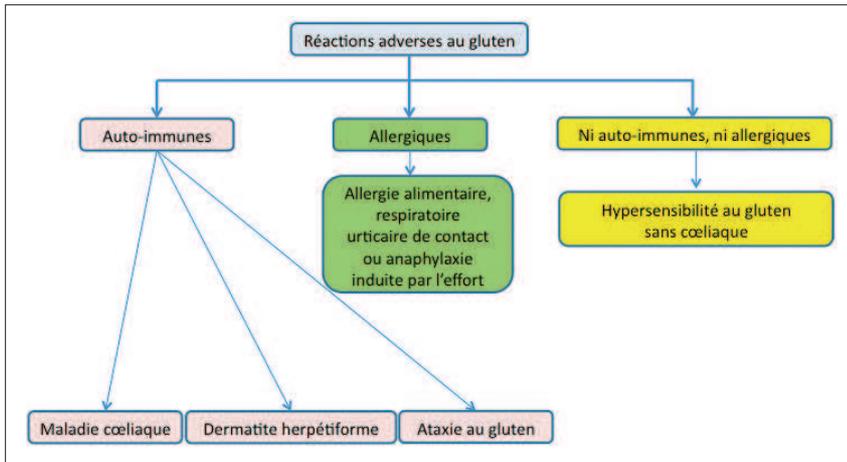


Figure 9. Classification des réactions adverses au gluten selon leur mécanisme, adapté de Sapone A, et al. [38]

cœliaque avait été préalablement exclu. Trente-quatre patients étaient sélectionnés sur la base d'une amélioration de leurs symptômes digestifs (météorisme, douleurs abdominales, satisfaction vis-à-vis de la consistance des selles, etc.) sous régime excluant le gluten. Ces patients sous régime sans gluten recevaient alors en double aveugle durant 6 semaines soit une supplémentation en gluten (16 g/j), soit un placebo sans gluten. Une proportion significativement accrue de patients ont décrits leurs symptômes comme insuffisamment contrôlés dans le groupe qui recevait du gluten comparé à celui recevant le placebo [35]. De façon intéressante, non seulement les symptômes digestifs (inconfort, météorisme, insatisfaction vis-à-vis de la consistance des selles, etc.) étaient améliorés sous le régime excluant le gluten mais la fatigue, symptôme fréquent dans le SII, était aussi améliorée. Les paramètres inflammatoires comme la CRP ultrasensible, la lactoferrine fécale n'étaient pas modifiés. La perméabilité intestinale évaluée par l'excrétion urinaire du rapport lactulose/mannitol et qui est accrue dans la maladie cœliaque n'était pas influencée par le régime avec ou sans gluten. Ce travail convaincant mérite d'être confirmé sur une plus grande série et reproduit par d'autres équipes, mais constitue la première preuve que le

régime sans gluten pourrait être bénéfique dans un sous-groupe de patients souffrant de SII. L'hypersensibilité au gluten (en l'absence de maladie cœliaque se manifeste par des symptômes polymorphes digestifs (inconfort digestif, météorisme abdominal, troubles du transit) et extra-digestifs (asthénie, douleurs articulaires, sensation d'engourdissement des extrémités, rash cutané ou eczéma, céphalées). Des auteurs ont récemment proposé de classer les 3 principales réactions adverses au gluten selon leur mécanisme respectif en distinguant les réactions allergiques au gluten, les manifestations d'auto-immunité en réponse au gluten (comprenant la maladie cœliaque, la dermatite herpétiforme et l'ataxie au gluten) et l'hypersensibilité au gluten dont le mécanisme possiblement médié par l'immunité innée reste mal connu [38] (Fig. 9). L'hypersensibilité au gluten en l'absence d'argument en faveur d'une entéropathie cœliaque reste un diagnostic d'élimination qui ne peut être affirmé que par la réalisation en aveugle d'un test d'éviction au gluten. Aucun marqueur biologique pour aider au diagnostic d'hypersensibilité au gluten sans cœliaque n'est à ce jour disponible. Néanmoins, un certain nombre de critères diagnostiques a été proposé : la survenue de symptômes digestifs ou extra-digestifs rapidement après l'ingestion d'une

charge en gluten ; la disparition rapide des symptômes en cas de régime d'éviction du gluten ; la réapparition des symptômes lors de la réintroduction du gluten ; l'absence d'IgE spécifique du gluten ou du blé détectable dans le sérum, la négativité des prick-tests au gluten ; l'absence d'auto-anticorps anti-transglutaminase tissulaire détectable et l'absence d'anomalies histopathologiques de la muqueuse duodénale [36].

Les mécanismes par lesquels l'amélioration des symptômes survient à l'exclusion du gluten demeurent méconnus de même que les éventuelles conséquences d'une exposition prolongée au gluten dans cette pathologie. Le test *in vitro* d'activation des basophiles pourrait être intéressant pour identifier parmi les patients avec un SII ceux qui ont une hypersensibilité au gluten avec une performance du test de 87 %. Une étude récente a estimé que la prévalence de l'hypersensibilité au gluten sans cœliaque pourrait concerner un tiers des patients souffrant d'un SII. Les patients souffrant d'hypersensibilité au gluten avaient plus souvent une histoire d'atopie et d'allergie alimentaire dans l'enfance. Une infiltration par les polynucléaires éosinophiles de la muqueuse duodénale et colique était fréquemment observée [39]. En raison des contraintes liées à l'éviction du gluten, il reste néanmoins à mieux caractériser le profil des patients souffrant d'hypersensibilité au gluten susceptibles de bénéficier d'une éviction et si l'effet bénéfique de cette éviction se maintient au cours du temps.

Quand prescrire un régime d'éviction alimentaire ?

Le seul traitement préventif efficace, logique et peu coûteux de l'allergie alimentaire est l'éviction stricte et ciblée du (ou des) aliment(s) incriminé(s). Cela implique au préalable d'avoir établi un diagnostic solide afin d'éviter la prescription de

régimes alimentaires abusivement restrictifs et déséquilibrés, source de carences sévères, chez des patients polysensibilisés sans allergie vraie [40]. L'éviction d'un certain nombre d'allergènes présents dans la composition de nombreux aliments (comme l'arachide, le lait, l'œuf) est parfois difficile en pratique et l'avis d'une diététicienne spécialisée peut alors s'avérer utile afin d'établir un régime d'éviction efficace tout en maintenant un régime alimentaire équilibré. L'éviction alimentaire nécessite une identification précise du ou des allergènes en cause au sein d'une polysensibilisation fréquente. Ainsi, l'éviction nécessite au préalable que la preuve de son imputabilité soit faite. L'éviction totale d'un certain nombre d'allergènes communs à de nombreuses préparations (parfois sous forme d'aliments cachés) s'avère parfois impossible et requiert du patient une attention toute particulière vis-à-vis de la lecture des étiquetages des produits. De plus, la réglementation n'impose pas à l'industrie alimentaire de faire mention d'un aliment contenu en très faible quantité dans le produit fini, ce qui implique que l'étiquetage ne garantit pas forcément aux patients allergiques une information suffisante. Excepté pour certains allergènes comme l'arachide dont l'allergie est durable, le régime d'éviction se poursuit pendant une année puis un nouveau bilan immuno-allergologique peut être envisagé avant une éventuelle réintroduction orale prudente des aliments exclus.

Quels traitements médicamenteux peuvent être utiles ?

À côté du régime d'éviction, les patients ayant eu des symptômes aigus et sévères de l'allergie alimentaire à savoir une anaphylaxie, un œdème de Quincke ou un bronchospasme doivent être munis d'un kit portable d'adrénaline auto-injectable en sous-cutané

(ANAHHELP®, ANAKIT®, ANAPEN®) se conservant à température ambiante et d'une carte d'allergie.

Les traitements pharmacologiques de fond par la prise quotidienne d'anti-histaminiques, de ketotifène ou de stabilisateurs de la membrane des mastocytes (cromones : chromogliccate disodique (plus remboursé !)) ont été proposés avec plus ou moins de succès pour limiter les conséquences d'une exposition accidentelle à l'allergène en cause.

Conclusions

L'allergie alimentaire chez l'adulte est une entité clinique qui a été longtemps controversée en raison de la confusion avec les réactions d'intolérance alimentaire. Son diagnostic est difficile et doit reposer sur une démarche rigoureuse associant une histoire clinique compatible, des manifestations d'allure allergique (urticaire, asthme...) et/ou des troubles digestifs rythmés par l'alimentation, un terrain atopique prédisposant. Ces éléments doivent conduire le gastroentérologue à évoquer le diagnostic. La mise en évidence d'une sensibilisation à un aliment constitue la première étape qui sera suivie par la confirmation du diagnostic au mieux grâce à la réalisation d'un test de provocation orale qui permettra une éviction ciblée de l'allergène en cause. Le risque d'émergence de nouveaux allergènes lié au développement des organismes génétiquement modifiés dans l'alimentation de même que lié aux nouvelles techniques de production et de transformation des aliments est débattu et mérite la surveillance de leur potentiel allergénique. La prise en charge de l'intolérance alimentaire est difficile puisque les réactions sont aléatoires, imprévisibles et dose-dépendantes. Des conseils diététiques visant à réduire la quantité de certains aliments fréquemment impliqués dans l'intolérance peuvent être utiles.

Références

1. Bousquet J, Metcalfe DD, Warner JO. Food allergy. Position paper of the codex alimentarius. *ACI International* 1997;9:10-21.
2. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, et al. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343:1127-30.
3. Monneret-Vautrin D. Atopie et allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2000;40:466-72.
4. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:594-602.
5. Dutau G, Rance F, Kanny G, et al. Manifestations cutanées dans l'allergie alimentaire. Résultats préliminaires de l'enquête CICBAA (300 observations) avec référence particulière à la dermatite atopique en pédiatrie. *Rev Fr Allergol* 1996;36:233-8.
6. Kanny G, Monneret-Vautrin DA, Flabbee J, et al. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133-40.
7. Sampson HA, Metcalfe DD. Food allergies. *JAMA* 1992;268:2840-4.
8. Kay AB. Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med* 2001;344:109-13.
9. Nagler-Anderson C. Tolerance and immunity in the intestinal immune system. *Crit Rev Immunol* 2000;20: 103-20.
10. Zivny JH, Moldoveanu Z, Vu HL, et al. Mechanisms of immune tolerance to food antigens in humans. *Clin Immunol* 2001;101:158-68.
11. Würthrich B. Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy* 1993;71: 379-84.
12. Strobel S. Mechanisms of tolerance and sensitization in the intestine and other organs of the body. *Allergy* 1995;50:18-25.
13. Kobayashi H, Ishizuka T, Okayama Y. Human mast cells and basophils as source of cytokines. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1205-12.
14. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-28.
15. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1187-97.

16. Monneret-Vautrin DA, Kanny G. Allergies alimentaires. *Rev Prat* 1996; 46:961-7.
17. Monneret-Vautrin DA, Kanny G. L'anaphylaxie alimentaire. Nouvelle enquête multicentrique française. *Bull Acad Natl Med* 1995;179:161-84.
18. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturner WQ, et al. Fatal-food induced anaphylaxis. *JAMA* 1988;260:1450-2.
19. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1617-24.
20. Anderson JA. The clinical spectrum of food allergy in adults. *Clin Exp Allergy* 1991;21:304-15.
21. Nancey S, Moussata D, Roman S, et al. L'allergie alimentaire et digestive de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:255-65.
22. Dutau G, Rance F. Allergies alimentaires. In : « *Traité d'Allergologie* ». Vervloet D et Magnan A. Ed Flammarion Med Sciences. 901-14.
23. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, et al. Oral allergy syndrome : symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987;17:33-42.
24. Nancey S, André F, Claudel S, et al. Should gastroenterologist think about food allergy in patients with functional abdominal pain ? *Gastroenterology* 2001;816:4063.
25. Boyce JA, Ass'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:S1-S58.
26. André F, André C, Cavagna S, et al. Évaluation du RAST Fx5 dans le diagnostic de l'allergie alimentaire de l'adulte et de l'enfant. *Rev Fr Allergol* 1992;32:11-5.
27. Johansson SG, Dannaeus A, Lilja G. The relevance of anti-food antibodies for the diagnosis of food allergy. *Ann Allergy* 1984;53:665-72.
28. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:444-51.
29. Dreborg S. Skin test in diagnosis of food allergy. *Allergy Proc* 1991;12: 251-4.
30. Dreborg S. Histamine reactivity of the skin. *Allergy* 2001;56:359-64.
31. Rance F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8: 41-4.
32. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:986-97.
33. Jackson PG, Lessof MH, Baker RW, et al. Intestinal permeability in patients with eczema and food allergy. *Lancet* 1981;1:1285-6.
34. Andre C, Andre F, Colin L, et al. Measurement of intestinal permeability to mannitol and lactulose as a means of diagnosing food allergy and evaluating therapeutic effectiveness of disodium cromoglycate. *Ann Allergy* 1987;59:127-30.
35. Biesiekierski JR, Appl Sci B, Newnham ED, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508-14.
36. Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:295-9.
37. Aziz I, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Does gluten sensitivity in the absence of coeliac disease exist? *BMJ* 2012; 345:e7907.
38. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012; 10:13-25.
39. Carroccio A, Mansueto P, Lacono G, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012 in press.
40. Pastorello EA, Stocchi L, Pravettoni V, et al. Role of the elimination diet in adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:475-83.

Les 5 points forts

- ❶ Le diagnostic d'allergie alimentaire et d'intolérance alimentaire est difficile puisque leur expression clinique est similaire. Le premier a une origine immunologique médiée par les IgE spécifiques tandis que le second a une origine toxique, pharmacologique, enzymatique, métabolique.
- ❷ En cas d'allergie alimentaire, les manifestations cutané-muqueuses, broncho-pulmonaires et digestives sont les plus fréquentes et souvent combinées entre elles et apparaissent fréquemment dans les suites d'un repas.
- ❸ Une sensibilisation à un allergène alimentaire n'est pas forcément synonyme d'allergie et ne doit donc pas conduire systématiquement à une éviction.
- ❹ La démarche diagnostique d'une allergie alimentaire nécessite :
 - un interrogatoire minutieux ;
 - la recherche d'une sensibilisation par l'exploration aux moyens de tests cutanés et d'anticorps spécifiques anti-aliments ;
 - la confirmation par un test de provocation orale.
- ❺ L'hypersensibilité au gluten (caractérisé par une amélioration des symptômes d'allure fonctionnelle sous régime excluant le gluten), en l'absence de maladie cœliaque ou d'allergie au gluten, est une entité nouvelle en cours de démembrement chez les patients avec TFI.

Question à choix unique

Question 1

Parmi les propositions suivantes sur l'hypersensibilité au gluten en l'absence de maladie cœliaque, laquelle est erronée ?

- A. Elle pourrait concerner 30 % des patients souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable.
- B. Elle se manifeste par des symptômes compatibles avec ceux d'un syndrome de l'intestin irritable
- C. Un régime alimentaire excluant le gluten améliore les symptômes digestifs et l'asthénie
- D. Elle se caractérise par une perméabilité intestinale accrue en cas d'exposition au gluten

Question 2

Parmi les facteurs suivants, quel est celui qui augmente le risque de développer une allergie alimentaire chez l'adulte ?

- A. Le sexe masculin
- B. Un terrain atopique
- C. Des antécédents d'allergie aux protéines du lait de vache dans l'enfance
- D. Un régime alimentaire varié

Question 3

Parmi les 4 paramètres suivants, lequel est le plus fiable pour confirmer le diagnostic d'une allergie alimentaire ?

- A. Un dosage des IgE dans les selles
- B. Un test cutané ou Prick-test avec un extrait allergénique d'aliment
- C. Un test de provocation orale
- D. Un interrogatoire minutieux
- E. Un dosage des IgE spécifiques circulants