

Allergie alimentaire de l'adulte : que retenir dans sa pratique quotidienne ?

 **Gilles MACAIGNE**

 Service d'hépatogastro-entérologie - Centre Hospitalier Intercommunal Le Raincy Montfermeil -
10 avenue du Général-Leclerc - 93370 MONTFERMEIL (France)

 gilles.macaigne@ght-gpne.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la définition d'une allergie alimentaire
- Connaître les manifestations digestives d'une allergie alimentaire
- Savoir différencier une allergie alimentaire d'une intolérance alimentaire
- Connaître les critères amenant à la réalisation d'un bilan allergologique spécialisé
- Connaître les principes de la prise en charge thérapeutique

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

allergie alimentaire IgE ; allergie alimentaire non IgE médiée ; intolérance alimentaire ; allergie croisée

ABRÉVIATIONS

AA : Allergie Alimentaire
 DAO : Di-Amine Oxydase
 SBNC : Sensibilité au Blé Non Cœliaque
 FODMAPs : Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols
 ATI : Amylase-Trypsine Inhibitors
 SII : Syndrome de l'Intestin Irritable
 RSG : Régime Sans Gluten
 SAO : Syndrome d'Allergie Orale
 SEIPA : Syndrome d'Entérocolite Induite par les Protéines Alimentaires
 SAG : Syndrome Alpha-Gal
 PNE : PolyNucléaires Éosinophiles
 OE : Œsophagite à Éosinophiles
 CE : Entérocolite à Éosinophiles
 TPO : Test de Provocation Orale
 TPL : Test de Provocation Labiale

Introduction

Les allergies, toutes causes confondues, touchent environ 30 % de la population française alors que les allergies alimentaires (AA) concernent environ 3 % de la population adulte et près de 8 % de la population pédiatrique (1, 2). L'incidence des allergies en général et des AA en particulier a considéra-

blement augmenté au cours de ces dernières décennies, les principaux pays concernés étant les pays industrialisés, à tel point que l'Organisation Mondiale de la Santé parle « d'épidémie mondiale d'allergie » (3).

Cette importante et rapide augmentation d'incidence peut être largement imputée aux modifications récentes de notre environnement qui pourraient influencer l'expression du patrimoine génétique des individus prédisposés à travers

des mécanismes épigénétiques (4). Ainsi, la théorie hygiéniste repose sur le fait que des facteurs environnementaux multiples liés au mode de vie et au régime occidental (excès d'hygiène corporelle et des surfaces, large utilisation des antibiotiques, décontamination de l'eau de boisson, augmentation des naissances par césarienne) induisent durant la petite enfance une moindre exposition aux micro-organismes telluriques non pathogènes et une modification de nos microbiotes, particulièrement du microbiote intestinal (5, 6). La dysbiose consécutive à ces modifications environnementales induirait un défaut de maturation des mécanismes d'immuno-régulation à l'origine d'une rupture de tolérance et, *in fine*, d'un déséquilibre de la balance Th1/Th2 avec excès de Th2.

Plus récemment, il a été avancé l'hypothèse des « vrais amis », bactéries commensales bénéfiques pour l'organisme humain, dont la destruction, via une aseptisation extrême, aurait déséquilibré le microbiote intestinal, créant un terrain propice aux intolérances et allergies. En parallèle, des études ont montré que les probiotiques, en restaurant le microbiote, pouvaient diminuer certaines allergies.

L'AA correspond à une réaction non toxique d'ordre immunologique à un allergène correspondant à un aliment ou à l'un de ses composés, chez un sujet génétiquement prédisposé. Certains allergènes peuvent également pénétrer par voie respiratoire ou par simple contact cutané. Lors d'une première exposition à un allergène, le système immunitaire fabrique des anticorps sans qu'aucun symptôme n'apparaisse ; il s'agit de la phase de sensibilisation. En cas de contacts ultérieurs, le système immunitaire va reconnaître l'allergène et déclencher la réaction allergique proprement dite.

Les AA apparaissent généralement dès la petite enfance et disparaissent pour la plupart d'entre elles à l'âge adulte, mais peuvent également se développer à l'âge adulte, les premiers symptômes pouvant même survenir chez les personnes âgées (7). La fréquence des allergies est généralement plus élevée

chez les enfants qui présentent une sensibilité plus grande aux allergènes d'origine animale (lait de vache, œufs) que les adultes, ces derniers étant plus sensibles aux allergènes végétaux et aux fruits de mer.

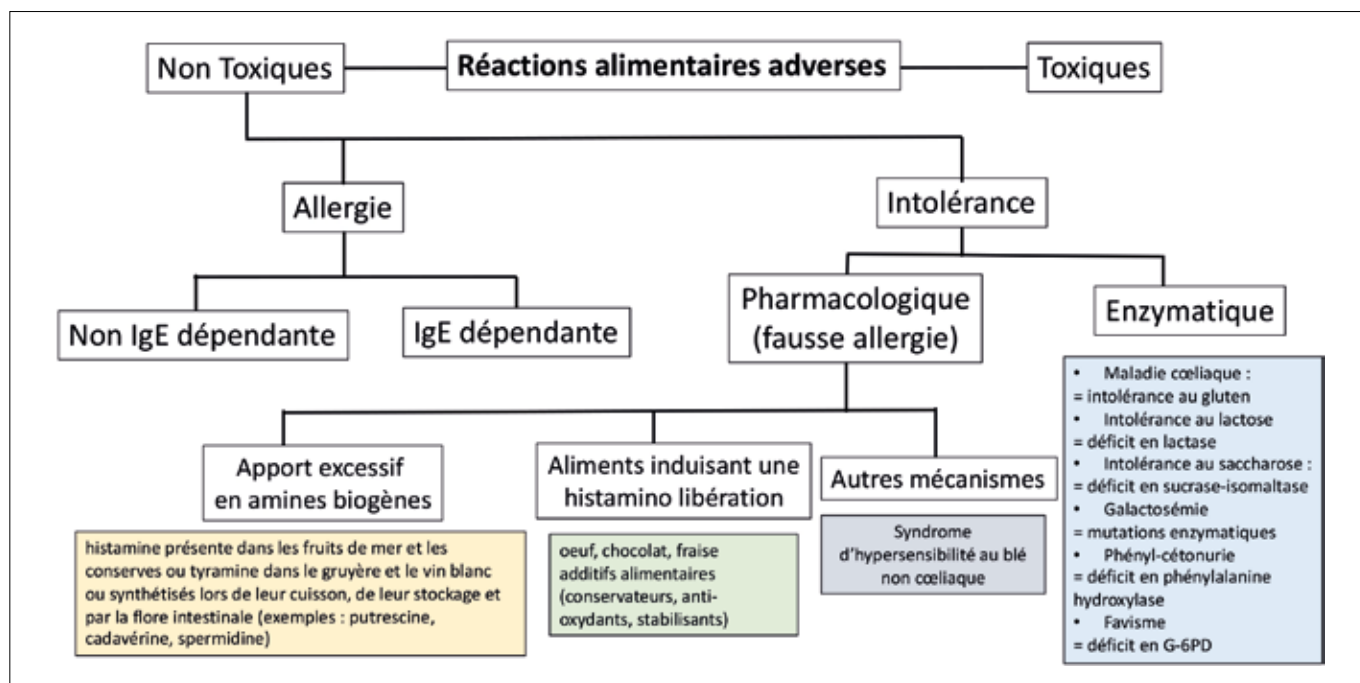
Mécanismes des allergies et intolérances alimentaires

La classification des réactions alimentaires adverses, publiée par l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique et basée sur les mécanismes physiopathologiques permet de distinguer les réactions alimentaires adverses toxiques et non toxiques (8), ces dernières étant représentées par les allergies et les intolérances alimentaires (*figure 1*). Le diagnostic d'AA est complexe car différents mécanismes immunologiques peuvent être impliqués, IgE médiés correspondant à l'allergie immédiate, non IgE médiés ou mixtes, à l'origine de manifestations principalement digestives lors de l'ingestion de l'aliment responsable. D'un autre côté, on distingue l'intolérance alimentaire d'origine pharmacologique ou enzymatique qui, contrairement aux allergies, ne fait pas intervenir le système immunitaire.

Allergie IgE médiée

L'allergie IgE médiée est une réaction d'hypersensibilité immédiate de type I (selon la classification de Gell et Coombs). Ce type d'allergie est le plus fréquent et correspond à l'allergie alimentaire classique à risque d'anaphylaxie. L'une des caractéristiques de l'allergie induite par les IgE est l'apparition immédiate des symptômes, dans les minutes suivant l'ingestion de l'aliment allergène (trophallergène), la réaction allergique pouvant être sévère, voire mortelle avec atteinte des systèmes respiratoires et circulatoires (9).

Figure 1 : Classifications des réactions adverses alimentaires de l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique, basée sur leurs mécanismes physiopathologiques



L'allergie IgE médiée survient le plus souvent sur un terrain atopique. L'atopie est définie par une prédisposition génétique personnelle et/ou familiale à se sensibiliser et à produire des IgE en excès après l'exposition ordinaire aux allergènes. Elle apparaît généralement pendant l'enfance ou l'adolescence. Le caractère héréditaire de l'allergie est bien établi avec l'identification d'un certain nombre de gènes contrôlant la réponse à IgE. Ainsi, chez un individu donné, le risque de développer une AA augmente avec le nombre de parents atopiques. Ce risque est de 5 à 15 % lorsqu'aucun des parents, ni membre de la fratrie, n'a d'allergie, il atteint 20 à 40 % et 40 à 60 %, respectivement lorsqu'un ou les deux parents ont des antécédents d'atopie et plus de 75 % si en plus des 2 parents, un des membres de la fratrie est lui aussi allergique (10).

La réaction allergique IgE-médiée se déclenche lorsque les IgE du système immunitaire reconnaissent une ou plusieurs protéines alimentaires spécifiques. L'AA IgE-médiée requiert un premier contact avec l'antigène, appelé phase de sensibilisation, avant le déclenchement de la réaction allergique. Durant cette phase de sensibilisation, les IgE spécifiques de l'antigène vont diffuser dans l'ensemble de l'organisme *via* la circulation sanguine et se fixer sur leurs récepteurs à haute affinité exprimés à la surface des polynucléaires basophiles et des mastocytes des muqueuses du tube digestif, des bronches et voies aériennes et de la peau. Cette phase de sensibilisation est asymptomatique et dure 10 à 15 jours chez l'homme. En cas de nouvelle exposition à l'antigène, la phase de révélation est déclenchée avec la libération rapide et massive de médiateurs solubles, soit préformés comme l'histamine, la sérotonine, certaines protéases ou la tryptase, à l'origine des manifestations immédiates de l'allergie (urticaire, œdème des lèvres et de la gorge, difficultés respiratoires, hypotension artérielle...), 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. Tous ces médiateurs solubles augmentent la perméabilité intestinale qui va favoriser une poly-sensibilisation alimentaire, fréquente chez ces patients. Par la suite, les manifestations cliniques de l'AA IgE-médiée seront systématiques à chaque exposition avec le trophallergène chez un patient préalablement sensibilisé, quelle que soit la dose d'allergène ingérée.

Les AA IgE-médiées sont elles-mêmes subdivisées en primaires, liées à une sensibilisation directe aux allergènes alimentaires par voie digestive, comme c'est le plus souvent le cas dans les AA acquises dans la petite enfance (allergie aux protéines de lait de vache) et secondaires se développant chez le grand enfant et l'adulte, liées à une sensibilisation à un allergène respiratoire par réaction croisée avec un trophallergène présentant des ressemblances avec l'allergène respiratoire (exemple : allergie croisée pollens-fruits).

Allergie non IgE médiée

Les AA non IgE-médiées sont par définition des réactions adverses d'origine immunitaire dirigées contre certains allergènes alimentaires spécifiques pour un individu donné, mais n'impliquant pas les IgE spécifiques. Elles restent mal connues et peuvent impliquer préférentiellement les autres immunoglobulines, des complexes immuns ou l'immunité de type cellulaire.

Elles se caractérisent par des symptômes généralement localisés au système digestif, apparaissant plus tardivement que dans l'allergie médiée par les IgE, dans les heures ou les jours suivant l'ingestion du trophallergène. Elles pourraient être causées par un dysfonctionnement des lymphocytes T à l'origine d'une inflammation de la muqueuse digestive et, à long terme, d'altérations des cellules de la muqueuse intestinale.

Bien que de nombreux aliments peuvent être responsables de réactions allergiques non IgE médiées, l'allergène le plus souvent en cause est le lait de vache.

Les principales pathologies digestives allergiques non IgE médiées sont la proctocolite allergique induite par les protéines alimentaires, le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) et les pathologies allergiques à éosinophiles, œsophagite et entérocolite.

Allergies croisées

Elles correspondent à des manifestations allergiques dues à des allergènes différents sans qu'il y ait eu, au préalable, un premier contact sensibilisant avec chacun de ces allergènes. Dans les allergies croisées, l'organisme sécrète des IgE spécifiques d'un allergène aptes à réagir avec d'autres allergènes. Ces réactions croisées sont dues à l'existence d'une homologie immunochimique entre les allergènes d'espèces taxonomiquement proches ou éloignés. Les allergènes responsables de ces réactions croisées semblent être la résultante de l'évolution d'espèces ayant des protéines ancestrales communes comme les albumines des animaux et les profilines des végétaux (tableau 1).

Les allergies croisées pneumallergènes-aliments

Les pneumallergènes sont des allergènes dont l'inhalation provoque des réactions allergiques au niveau des sphères ORL et respiratoire. Le plus souvent, les signes de pollinose (allergie aux pollens) précèdent ceux de l'allergie alimentaire. Les réactions croisées les plus classiques sont celles liées aux pollens de Bétulacées (bouleau, aulne, noisetier) avec les fruits et légumes de la famille des Prunoïdées (pommes, poires, certains fruits rouges comme les fraises ou les framboises...) et/ou avec les amandes, les noisettes et le kiwi et celles liées au pollen d'armoise avec les Ombellifères (céleri et certaines épices).

Les allergies croisées latex-aliments

La prévalence de l'allergie au latex dans la population générale est estimée entre 1 % et 6,4 % et est plus élevée chez les sujets ayant des antécédents d'asthme ou de rhinite (9,5 %), le personnel de santé (10,7 %) et les patients opérés à plusieurs reprises, dont l'organisme a été exposé à du matériel en latex (18 %) (11). En règle générale, la sensibilisation au latex précède le déclenchement d'une AA. Les principaux aliments présentant une réaction croisée avec le latex sont l'avocat, la banane, le kiwi et la châtaigne. Il faut également noter que dans les entreprises agro-alimentaires, la manipulation des denrées avec des gants en latex peut contaminer le produit final par les protéines de latex. Pour contourner ce problème, certaines entreprises n'utilisent que des gants en vinyle ou en coton.

Les allergies croisées aliments-aliments

Elles peuvent s'observer entre des aliments d'une même famille ou de familles différentes. On estime que 50 %

Tableau 1 : les principales allergies croisées

Allergies croisées entre pollens	
Bouleau	aulne, charme, noisetier, chêne, châtaigner, olivier, frêne, lilas, phléole, chiendent, ambroisie, armoise
Allergies croisées entre pollens et aliments	
Ambroisie	pomme, pêche
Armoise	céleri
Bouleau	pomme, pomme de terre, pêche, cerise, poire, abricot, noisette, carotte, céleri, persil, tomate, soja, cacahuète
Cyprès	pêche
Ficus	figue
Allergies croisées entre aliments	
Œufs	volaille
Lait de vache	viande de bœuf, lait de chèvre, lait de jument
Arachide	soja, pois, lentilles, lupin, autres fruits à coque
Sésame, moutarde	noisette, kiwi, autres graines
Poissons	autres poissons
Noisette	noix du Brésil, noix de cajou
Crevette	crabe, homard
Blé	orge, seigle
Pêche	pomme, prune, cerise, poire
Melon	melon d'eau, banane, avocat
Allergies croisées entre animaux	
Chat	chien, rongeurs, cheval, bovins, porc
Acariens	crevette, crabe, langouste, escargot, blatte
Allergies croisées entre pneumallergènes non polliniques et aliments	
Acariens	escargot, crevette
Latex	kiwi, banane, avocat, châtaigne, melon
Oiseaux	œuf de poule, œuf de caille, viande de poulet, viande de dinde, lait de vache
Chat	viande de porc
Lupin	arachide

des personnes allergiques à un poisson donné réagiront également à au moins une autre espèce de poisson. On peut expliquer ces allergies croisées aux poissons par le fait que les parvalbumines, allergènes majeurs du poisson, ont une structure sensiblement conservée d'une espèce à l'autre (12). Ainsi, il est possible que les IgE spécifiques à un poisson reconnaissent également une ou plusieurs autres espèces.

Les allergies croisées peuvent également survenir entre aliments non apparentés. En effet, certaines protéines, telles que les profilines, sont présentes chez toutes les espèces vivantes, que ce soit les plantes, les poissons ou les mammifères avec une structure moléculaire conservée à plus de 75 %, quelles que soient les espèces (13). Ainsi, la sensibilisation à des profilines est souvent à l'origine d'allergies croisées, notamment dans le syndrome d'allergie orale.

Intolérances alimentaires

Les intolérances alimentaires peuvent être toxiques ou non toxiques, ces dernières regroupant des entités cliniques variées dont l'origine peut être enzymatique ou pharmacologique (ou fausses allergies). Les réactions adverses alimentaires non toxiques font intervenir une susceptibilité individuelle.

Intolérances alimentaires toxiques

L'intolérance alimentaire toxique regroupe l'ensemble des intoxications alimentaires liées à l'ingestion d'aliments contenant naturellement des toxines (champignons), d'aliments avariés en raison d'une mauvaise conservation ou d'aliments contaminés par des agents infectieux bactériens, viraux ou parasitaires (*Campylobacter* ou *Salmonelle*, parvovirus ou virus des hépatites A et E, helminthes, nématodes ou protozoaires).

Intolérances alimentaires non toxiques d'origine enzymatique

Les déficits enzymatiques sont pour la plupart congénitaux : la phénylcétonurie dû au déficit en phénylalanine hydroxylase, la galactosémie due au déficit en l'une des enzymes nécessaires au métabolisme du galactose, le favisme dû à un déficit en G-6PD, l'effet antabuse de l'alcool chez les orientaux ayant une isoenzyme $\beta_2\beta_2$ de l'alcool déshydrogénase, exception faite de l'intolérance acquise au lactose chez l'adulte en rapport avec un déficit « acquis » en lactase.

Intolérances alimentaires non toxiques d'origine pharmacologique

Le premier mécanisme d'intolérance alimentaire d'origine pharmacologique est dû à l'apport excessif en amines biogènes, le principal étant l'histamine. Les amines biogènes sont présentes dans les aliments et boissons issus de la fermentation par des bactéries lactiques et proviennent de la décarboxylation d'acides aminés sous l'action de décarboxylases assistées de phosphate de pyridoxal (coenzyme dérivé de la vitamine B6), de levures et de bactéries (tableau 2). L'histamine résulte de la décarboxylation de l'histidine, les autres amines biogènes se formant généralement pendant le traitement et la conservation des aliments et augmentant la toxicité de l'histamine. La principale explication récurrente à des taux élevés d'amines biogènes dans les aliments est la présence non désirée de bactéries d'altération, celles-ci pouvant produire des amines biogènes lors des phases de traitement, de maturation et de conservation des aliments, non contrôlées de façon satisfaisante.

Normalement, l'histamine est éliminée sans difficulté après son ingestion mais l'on note une augmentation du nombre de personnes ayant une « intolérance à l'histamine ». La plupart des sujets souffrant d'intolérance à l'histamine ont une activité diamine oxydase (DAO) insuffisante, enzyme présente chez tout individu. La réaction débute au décours d'un repas riche en histamine par des symptômes extra-digestifs associant un érythème cutané avec prurit, des maux de tête, des signes respiratoires et digestifs à type de nausées, douleurs abdominales et diarrhée. Il faut également noter que la capacité à éliminer l'histamine présente dans les aliments est réduite chez certaines personnes et les jeunes enfants par la consommation d'alcool ou de certains médicaments, par inhibition de la DAO présente dans l'intestin.

Le second mécanisme est lié à l'ingestion d'aliments histamino-libérateurs qui favorisent la libération non immunologique de médiateurs chimiques par les mastocytes muqueux intestinaux.

D'autres réactions faisant intervenir des mécanismes souvent méconnus, parmi lesquels les interférences avec le métabolisme de l'acide arachidonique (colorants azoïques) ou avec la neurotransmission (réaction vagale aux métabisulfites ou au

monoglutamate de sodium dans le syndrome du restaurant chinois), peuvent être plus rarement impliquées.

Autre : sensibilité au blé non cœliaque

La sensibilité au blé non cœliaque (SBNC) était initialement définie par une association de symptômes digestifs et extra-digestifs liée à la consommation de gluten et régressant sous régime sans gluten, après élimination d'une allergie au blé et d'une maladie cœliaque (14). Par la suite, de nombreuses études ont montré que le gluten n'était pas le seul en cause et que d'autres composants du blé et d'autres céréales pouvaient être impliqués, comme des protéines telles les ATI (inhibiteurs de la trypsine-amylase), les FODMAPs (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols) et notamment les fructanes (15).

Il s'agit encore actuellement d'une entité controversée dont la pathogénie est mal connue. L'événement déclencheur serait l'exposition de l'épithélium intestinal aux différents composants du blé potentiellement impliqués (gluten, ATI, fructanes et autres FODMAPs) à l'origine, entre autres, d'une réponse immunitaire innée et adaptative. Ainsi, les modifications du microbiome secondaires à l'altération de la barrière épithéliale intestinale induite par la consommation de gluten et des autres composants incriminés, sont à l'origine d'une activation de l'immunité systémique (16).

En l'absence de biomarqueur diagnostique et en raison de nombreux malades reliant leurs symptômes à la consommation de blé et se mettant d'eux-mêmes au régime sans gluten sans consulter de médecin, la prévalence de la SBNC est difficile à déterminer. Les études en population générale rapportent une prévalence de 0,5 à 13 %, alors que les études de cohortes de malades avec un SII rapportent une prévalence globale de 3 à 8 % (17).

La SBNC se caractérise par un tableau clinique de syndrome de l'intestin irritable (SII) avec manifestations extra-intestinales survenant quelques heures ou jours après l'ingestion de gluten et plus généralement de blé, s'améliorant significativement et rapidement à l'éviction et récidivant peu après une nouvelle exposition.

La SBNC peut survenir à tout âge mais reste plus fréquente chez l'adulte avec un âge médian de survenue vers l'âge de 40 ans et une prédominance chez la femme de moins de 50 ans (18). L'association avec des pathologies auto-immunes (thyroïdite) est notée dans environ 25 % des cas. Il faut également noter certaines similitudes avec la maladie cœliaque, un groupe tissulaire HLA DQ2/DQ8 et des anticorps anti-gliadine de type IgG étant présents dans 50 % des cas, une élévation des lymphocytes intra-épithéliaux duodénaux (> 25 pour 100 cellules épithéliales) pouvant également être notée, sans atrophie villositaire, les IgA anti-gliadine et anti-endomysium étant par ailleurs négatifs.

Tableau 2 : Aliments riches en amines vaso-actives et histamino-libérateurs

Aliments riches en histamine	Choucroute, fruits de mer, produits fermentés, hareng, thon, saucisson, fromages (comté, emmental, parmesan, gouda, cantal, camembert)
Aliments riches en tyramine	Gruyère, poissons fumés, saucisses, chocolat
Aliments histamino-libérateurs	Œufs, chocolat, fraise, poissons, crustacés, tomate, ananas

Ainsi, le diagnostic doit être évoqué après avoir éliminé une maladie cœliaque chez les sujets ayant des symptômes survenant sous régime avec gluten, présentant une amélioration significative sous RSG d'au moins 6 semaines et une récurrence des symptômes à la ré-introduction du gluten dans l'alimentation. L'absence d'amélioration des symptômes sous régime sans gluten permet d'éliminer le diagnostic.

En l'absence de risque de complication identifiée, la prise en charge thérapeutique et la surveillance de la SBNC ne font actuellement l'objet d'aucune recommandation. Une étude randomisée (19) menée chez 99 malades avec SII sans constipation a comparé l'efficacité à court terme des conseils diététiques usuels, du RSG et du régime pauvre en FODMAPs ; aucune différence significative sur le taux de répondeurs et sur l'amélioration du score de symptômes n'a été retrouvée entre les trois prises en charge. Les conseils diététiques étant considérés comme moins coûteux, les auteurs recommandent de les proposer en première intention chez les malades avec SII non constipés, le RSG et le régime pauvre en FODMAPs pouvant être proposés en seconde intention et adaptés en fonction de l'évolution des symptômes (19).

Classification des allergies alimentaires à manifestations digestives

Les différentes pathologies allergiques alimentaires sont présentées dans le tableau 3.

Allergies alimentaires IgE médiées

Syndrome d'allergie orale

Le syndrome d'allergie orale (SAO), également appelé syndrome de Lessof ou syndrome d'allergie alimentaire liée au pollen, survient chez un patient généralement allergique aux pollens. Il se caractérise par la survenue de symptômes oropharyngés survenant après l'ingestion d'allergènes différents, sans qu'il y ait eu pour autant une sensibilisation préalable à chacun de ces allergènes. En effet, le SAO correspond à une allergie croisée IgE-dépendante survenant entre des allergènes communs à des aliments, le plus souvent fruits et légumes, et certains pollens d'arbres de la famille du bouleau. On estime que 50 à 70 % des sujets allergiques au pollen de bouleau développeront une allergie croisée à au moins un aliment comme la pomme, la pêche, la poire ou le céleri (20).

Le SAO est le plus souvent bénin et se manifeste par une urticaire de contact au niveau de la muqueuse bucco-pharyngée, à l'origine de démangeaisons oro-pharyngées ou labiales et/ou œdème des lèvres, d'un érythème péri-oral avec paresthésies et d'une dysphagie, survenant dans les 15 minutes après la consommation de l'aliment. Le SAO peut s'accompagner dans 10 à 15 % des cas de manifestations systémiques, voire d'une anaphylaxie. Les aliments concernés sont principalement des fruits et légumes, dont les protéines allergènes en cause sont thermolabiles et rapidement détruites par la cuisson et la digestion, la plupart des réactions croisées étant provoquées par des aliments crus. Seuls le céleri et les noix sont capables, malgré la cuisson, de causer des réactions allergiques.

De ce fait, en cas de SAO lié à des aliments crus d'origine végétale, il est recommandé de rechercher une sensibilisation croisée avec les pneumallergènes polliniques.

Des aliments d'origine animale peuvent également provoquer un SAO comme les laits de mammifères, les poissons, les crustacés, l'œuf de poule et les viandes de volailles (tableau 4).

Le traitement est basé sur l'éviction de l'aliment cru concerné. Dans certains cas, une immunothérapie allergénique par voie orale ou une vaccination de désensibilisation peut être proposée, notamment en cas de symptômes respiratoires lors de l'exposition aux pollens.

Gastrite et gastro-entérite allergiques immédiates

Ce sont des allergies IgE-dépendantes qui surviennent à tout âge et qui se traduisent par des nausées et vomissements survenant dans un délai rapide de quelques minutes à une heure après l'ingestion de l'aliment responsable. Il s'y associe des douleurs abdominales et une diarrhée aqueuse, rendant le tableau proche de celui de la gastro-entérite infectieuse, des signes cutanés à type d'érythème et/ou d'urticaire.

L'éviction de l'aliment responsable fait disparaître les symptômes, ceux-ci récidivant dans les mêmes délais en cas de reprise de l'aliment.

Le diagnostic de gastro-entérite allergique aiguë avec vomissements ne doit pas être confondu avec le syndrome d'entérocolite aux protéines alimentaires (SEIPA) qui relève d'une allergie non IgE-dépendante.

Allergie au blé IgE médiée chez l'enfant

Le blé est l'un des huit aliments reconnus comme responsables de la majorité des réactions allergiques alimentaires, notamment chez l'enfant (lait de vache, œuf, soja, cacahuète, noix/noisettes, poisson et crustacés). Les allergies liées au blé impliquent diverses protéines (plus de 20 allergènes du blé répertoriés) mais également des isolats/hydrolysats de gluten, produits dérivés du gluten utilisés dans l'industrie agroalimentaire. Les allergies rapportées au blé peuvent être IgE médiées et non IgE médiées.

Chez l'enfant, l'allergie au blé IgE-médiée débute le plus souvent au cours de la première année de vie et se manifeste comme une allergie alimentaire « classique ». Les symptômes apparaissent le plus souvent moins de deux heures et au maximum quatre heures après l'ingestion. Le tableau clinique peut associer des manifestations digestives (douleurs abdominales avec nausées, vomissements, ballonnement et diarrhée) et extra-digestives telles que démangeaisons et œdème de la bouche et de la gorge, rhino-conjonctivite, rash cutané (eczéma ou urticaire aiguë), bronchospasme, voire dans les formes les plus sévères, choc anaphylactique. Un terrain atopique familial et personnel est fréquemment retrouvé, la majorité des enfants ayant une dermatite atopique (53-87 %), un asthme (48-75 %), une rhinite allergique (34-62 %) ou des allergies alimentaires multiples (près de 90 %) (21).

Dans l'allergie alimentaire au blé, en dehors de l'anaphylaxie induite par l'exercice physique, l'allergène le plus pertinent est le gluten constitué de gliadines (α , β , γ , et ω) et de gluténines. Le diagnostic d'allergie repose sur les prick-tests cutanés et la détection *in vitro* d'IgE spécifiques d'allergènes alimentaires. Le test de provocation orale (TPO) est considéré

Tableau 3 : classification des allergies alimentaires à manifestations digestives

Mécanisme	maladie	Délai, symptômes	Age de début	évolution	traitement
Allergie IgE médiée	Syndrome d'allergie orale	Début rapide : dans les 15 minutes Démangeaisons oro-pharyngées ou labiales, œdème des lèvres, érythème péri-oral avec paresthésies, dysphagie	Adulte > enfant Début après allergie respiratoire (pollen)	Persistante Variations saisonnières possibles	Éviction de l'aliment allergène
	Gastrite et gastro-entérite allergiques immédiates	Début rapide : quelques minutes à 1 heure Signes digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales puis diarrhée	Tous les âges	Transitoire ou persistante suivant l'aliment et l'âge de début	Éviction de l'aliment allergène
	Alpha gal	Début rapide : 2 à 6 heures Signes digestifs et extra-digestifs	Tous les âges	Persistante	Éviction des viandes et produits dérivés de mammifères
	Allergie au blé IgE médiée chez l'enfant	Début rapide : dans les 4 heures suivant l'ingestion Signes digestifs et extra-digestifs	Enfant au cours de la première année	Transitoire ou persistante suivant l'aliment et l'âge de début	Éviction du blé (gluten)
	Allergie au blé liée à l'exercice physique	Rapide (dans les 3 heures suivant l'ingestion de blé en cas d'exercice physique)	Adolescents et adultes	Persistante si association consommation blé et exercice physique	Règle des 3 heures
Allergie non IgE médiée	Œsophagite à éosinophiles	Début rapide dysphagie, impaction alimentaire, RGO résistant aux IPP	Enfants et adultes jeunes Prédominance masculine, caucasien	Dépend de l'aliment responsable	Traitement médicamenteux Régime d'éviction
	Entéro-colite à éosinophiles	Début rapide vomissements, douleurs abdominales, diarrhée +/- rectorragies	Tous les âges – prédominance féminine	Dépend de l'aliment responsable	Traitement médicamenteux Régime d'éviction
	Syndrome d'Entéropathie Induite par les Protéines Alimentaires (SEIPA)	Début 1 à 4 heures après l'ingestion vomissements, diarrhée, léthargie, risque de choc hypovolémique	Tous les âges	Dépend de l'aliment responsable (guérison le plus souvent chez l'enfant)	Éviction définitive de l'aliment responsable chez l'adulte
	Procto-colite allergique induite par les protéines alimentaires	Rectorragies avec diarrhée glaireuse, vomissements	Nouveau-né < 2 mois	Guérison dans 75% des cas avant l'âge de 10 mois	Éviction lait de vache jusqu'à l'âge de 6 à 12 mois.
Intolérance alimentaire	Sensibilité au blé non cœliaque (SBNC)	Diarrhée chronique, Tableau de SII : douleurs abdominales, troubles de la croissance + signes extra-digestifs	Tous les âges	Évolution bénigne sans complication	Éviction du gluten ou des FODMAPs (fructane) ou conseils diététiques

Tableau 4 : Aliments concernés dans le syndrome d'allergie orale ou syndrome d'allergie liée au pollen

Fruits	pomme, pêche, fruits à coque comme noisette/noix/amande, abricot, banane, prune, nectarine, cerise, kiwi, melon, poire, cerise, pastèque, raisin, mangue, figue, avocat, fraise, framboise, orange
Légumineuses	cacahuète, soja, arachide, pois chiches
Légumes	céleri, carotte, fenouil, choux, olive, tomate, pomme de terre, poivrons, panais, courge musquée, citrouille, concombre, salade, artichauts, pois, haricots
Herbes aromatiques	basilic, persil, aneth, cerfeuil
Épices	coriandre (issue des graines de la plante aromatique coriandre), cumin
Autres	blé, graines de tournesol, céréales
Aliments non végétaux	laits de mammifères, poissons, crustacés, œuf de poule, viandes de volailles

comme le gold standard pour le diagnostic car seul capable de rendre compte d'une réelle allergie alimentaire et de la différencier d'une simple sensibilisation.

Anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique chez l'adulte

Il s'agit d'une forme particulière d'allergie alimentaire IgE-médiée qui se caractérise par la survenue de manifestations allergiques au cours ou au décours immédiat d'un effort physique, précédé de l'ingestion d'un aliment, le plus souvent du blé. L'ingestion de l'aliment en cause et la pratique de l'activité physique réalisées isolément ne sont à l'origine d'aucune symptomatologie. D'autres aliments ont également été incriminés dans de nombreuses publications comme le céleri, fruits de mer de type coquillages et crevettes, tomate, lentilles, raisin, pomme, noisette, orange, cacahuète, lait de vache, oignon, sarrasin.

Il s'agit d'une affection rare, sous-diagnostiquée, plus fréquente en Asie, avec une incidence croissante au cours de la dernière décennie. Là encore, l'atopie est observée chez environ la moitié des malades.

Dans l'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique, la mise en cause de la gliadine du gluten a été montrée dans de nombreux travaux, et plus précisément l' ω -5 gliadine, allergène majeur du blé et d'autres céréales comme le seigle et l'orge (22). L'exercice physique active la transglutaminase intestinale à l'origine de la formation de congglomérats avec l' ω -5 gliadine acquérant une capacité plus importante à se fixer aux IgE et à provoquer la dégranulation des mastocytes, à l'origine de l'anaphylaxie. L'anaphylaxie est alors favorisée par la présence de cofacteurs tels que la chaleur ou le froid, certains médicaments comme l'aspirine, les AINS ou le propranolol et la consommation d'alcool ; ces cofacteurs sont probablement à l'origine d'une augmentation de la perméabilité intestinale aux allergènes alimentaires..

Dans une étude ayant inclus 18 malades ayant une anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique après ingestion d'aliments à base de blé, 13 d'entre eux (72 %) avaient des IgE anti-gliadine contre 2 seulement chez 54 témoins (3,7 %). Le suivi d'un régime sans gluten chez 14 de ces malades permettait l'absence de récurrence de réaction allergique (23).

Le diagnostic doit être évoqué chez tout individu, quels que soient l'âge et le sexe, devant l'association de ces 4 critères cliniques : délai entre le début de l'exercice et l'apparition des prodromes variant de 5 à 15 minutes ; prodromes constants (prurit de la paume des mains et de la plante des pieds, paresthésies), suivis des symptômes respiratoires (étouffements, rhinite, toux, dyspnée), cutanés (flush, prurit généralisé) et digestifs (douleurs abdominales) ; début des symptômes 15 à 30 minutes après le début de l'effort ; délai maximum de 3 heures et demie entre l'ingestion et le début des symptômes (24).

L'interrogatoire est primordial et le diagnostic peut être confirmé par la réalisation de prick tests cutanés, la présence d'IgE spécifiques de l' ω -5 gliadine permettant d'étayer le résultat du test cutané. Les TPO sont plutôt préconisés chez l'enfant lorsque plusieurs aliments sont soupçonnés, afin d'éviter des évictions alimentaires non justifiées, un TPO négatif n'éliminant pas le diagnostic.

La prévention est primordiale et repose principalement sur la "règle des 3 heures", tout exercice physique, entraînement

ou compétition, devant être effectué au moins 3 heures après le dernier repas. Par ailleurs, l'exercice physique, en particulier prolongé, doit être pratiqué en dehors des fortes chaleurs et des grands froids et il est fortement déconseillé de consommer de l'alcool, de l'aspirine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens avant l'effort. Au cours de l'effort, les boissons doivent être abondantes et la consommation de barres énergétiques doit être prudente en raison de la possible présence d'aliments masqués (barres de céréales). Enfin, il est nécessaire de stopper l'exercice dès l'apparition des prodromes (en particulier le prurit palmaire et plantaire), les symptômes d'anaphylaxie pouvant alors régresser avant la survenue de l'anaphylaxie aiguë, qui nécessite alors des soins urgents. Un régime sans gluten peut être proposé en cas d'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique avérée.

Syndrome alpha-gal

Les réactions allergiques retardées par sensibilisation à l'alpha-1,3-galactose-bêta-1,4-N-acétylglucosamine (alpha-Gal) sont dans la majorité des cas secondaires à des morsures de tique et surviennent après la consommation de viandes de mammifères.

Lors d'une piqûre de tique, l'alpha-gal est transmise à l'individu dont le système immunitaire peut produire des IgE spécifiques dirigées contre l'alpha-Gal, oligosaccharide présent dans les tissus de tous les mammifères, exceptés les primates. L'alpha-gal étant présente dans de nombreuses viandes rouges (porc, bœuf, agneau, chevreuil, lapin, cheval, chèvre) et dans les aliments produits à partir de mammifères, comme les produits laitiers, la gélatine, les produits transformés à base de viande (cube de bouillon de soupe, sachets de sauce, produits, bonbons en gélatine...), leur ingestion peut déclencher chez les sujets ayant développé des anticorps une réaction allergique. La cuisson des aliments ne détruit pas l'alpha-Gal et n'empêche pas cette réaction allergique.

Le syndrome alpha-Gal (SAG) est un phénomène mondial émergent, une augmentation de sa prévalence étant notée sur tous les continents et ce, malgré une sous-estimation probable du nombre de cas, la maladie n'étant pas à déclaration obligatoire. Le SAG a concerné 2,8 % des anaphylaxies déclarées en France entre 2008 et 2015 (25). Des études ont montré que le risque pouvait être lié au travail en extérieur, le classement du SAG en maladie professionnelle pour ces métiers à risque, au même titre que la maladie de Lyme, ayant même été évoqué (26).

Les symptômes apparaissent dans les 2 à 6 heures après l'ingestion de viandes ou de produits dérivés de mammifères. Le tableau clinique peut associer un œdème des lèvres, du visage, de la gorge et de la langue, voire un œdème de Quincke, des lésions cutanées à type d'urticaire, des difficultés respiratoires, des nausées ou vomissements, douleurs abdominales et diarrhée, un choc anaphylactique étant également possible. Dans une étude observationnelle menée chez 261 sujets présentant un SAG, une urticaire, une anaphylaxie et des symptômes digestifs étaient notés dans respectivement 93 %, 60 % et 64 % des cas (25).

La sensibilisation à l'alpha-Gal doit être recherchée par le dosage d'IgE spécifiques en cas de suspicion d'anaphylaxie après consommation de viandes ou d'abats de mammifères, tout particulièrement en cas d'antécédent récent de morsure de tique.

En cas de SAG, il est recommandé de cesser complètement la consommation de viande de mammifères, de produits tels que le lait de vache, le fromage ou la gélatine.

De même, les xéno greffes (comme les valves cardiaques) et certains médicaments, comme l'héparine et le cetuximab peuvent provoquer un SAG (27). Il n'y a actuellement pas de recommandation pour rechercher systématiquement des IgE anti-alpha-Gal avant l'initiation d'un traitement par cetuximab mais plusieurs arguments, dont la gravité des réactions allergiques, incitent les experts à recommander ce dosage pour détecter une éventuelle sensibilisation à l'alpha-Gal avant la mise en route du traitement.

Allergies alimentaires non IgE médiées

Pathologies à éosinophiles

Le taux physiologique de polynucléaires éosinophiles (PNE) dans la muqueuse digestive est variable en fonction du site. À l'état basal, les PNE sont localisés dans la lamina propria de l'ensemble du tube digestif et ne provoquent ni réaction inflammatoire, ni dommage tissulaire. En dehors de toute condition pathologique, les PNE sont absents ou à un taux très bas dans l'œsophage, l'estomac et le duodénum, leur nombre augmente ensuite progressivement à partir du jéjunum pour atteindre un taux maximal au niveau de l'iléon et du côlon droit, un gradient décroissant étant noté tout au long du cadre colique, les PNE étant normalement absents dans le rectum.

La pathologie digestive à éosinophiles est une affection rare, caractérisée par une infiltration anormale de la muqueuse du tube digestif par des PNE. Elle peut être subdivisée en œsophagite, gastro-entérite, entérocolite et colite.

Œsophagite à éosinophiles

L'œsophagite à éosinophiles (OE) correspond à une inflammation chronique de la muqueuse œsophagienne d'origine allergique non IgE médiée. Sur un terrain génétique prédisposant, un trophallergène ou un aéro-allergène entre en contact avec la muqueuse œsophagienne et entraîne une réaction allergique inappropriée non IgE médiée avec activation des lymphocytes T, à l'origine de la production de cytokines (IL5 et IL13) entraînant un afflux de PNE sur le site inflammatoire. Ces cytokines entraînent également une altération de l'intégrité de la barrière épithéliale qui va faciliter le passage des allergènes au niveau de la muqueuse. Par ailleurs, cette inflammation entraîne une stimulation de la synthèse de TGF- β 1 à l'origine d'une altération des myofibroblastes et d'une contraction anormale des cellules musculaires lisses qui va avoir pour conséquence fonctionnelle la perte de complaisance de la paroi œsophagienne puis la formation de sténoses avec dilatation proximale. Certains facteurs environnementaux vont renforcer l'effet des allergènes, notamment en contribuant à l'altération de l'intégrité de la barrière épithéliale, tels que la dysbiose œsophagienne et le reflux acide gastro-œsophagien.

Le diagnostic est évoqué sur des arguments cliniques et endoscopiques et confirmé par la réalisation de biopsies œsophagiennes étagées mettant en évidence un taux de PNE > 15/100 cellules épithéliales par champ à fort grossissement (x 400).

Son incidence est en forte augmentation depuis une vingtaine d'années dans les pays industrialisés, en Europe et en Amérique du Nord, avec une nette prédominance masculine (ratio 3/1). L'OE concerne majoritairement la race cauca-

sienne, peut survenir à tout âge avec un pic d'incidence entre 30 et 40 ans et est rare après l'âge de 65 ans. Un terrain atopique est associé chez 42 à 92 % des enfants et 30 à 75 % des adultes atteints. Les pathologies allergiques associées les plus fréquentes sont la rhino-conjonctivite dans 60 % des cas, l'asthme dans 38 % des cas, les allergies alimentaires dans 50 % et l'eczéma ou dermatite atopique dans 20 à 60 % des cas (28). De même, on note des antécédents familiaux d'allergie et plus particulièrement d'OE dans respectivement 73 % et 6 à 8 % des cas.

La présentation clinique est différente chez l'enfant et chez l'adulte. Chez l'enfant, les symptômes sont peu spécifiques avec des troubles évocateurs de reflux dans 85 % des cas, des nausées et vomissements, des difficultés d'alimentation qui peuvent être à l'origine d'un retard de croissance. La dysphagie ou la survenue d'impaction alimentaire sont plus rares, retrouvées seulement dans 10 à 30 % des cas. Chez l'adulte, les troubles sont plus évocateurs, la dysphagie étant notée dans 70 à 90 % et les impactions alimentaires dans 55 à 60 % des cas. Un tableau de reflux acide œsophagien avec pyrosis résistant ou répondant partiellement au traitement antisécrétoire est trouvé dans 40 % des cas.

Les IPP, la corticothérapie locale et les régimes d'éviction sont considérés comme des traitements de première ligne dans les différentes recommandations publiées. En France, le traitement par IPP à double dose en 2 prises quotidiennes est le traitement de première intention et permet, après une durée de 8 semaines, l'obtention d'une rémission clinique et histologique d'environ 50 % des cas. Le budésonide orodispersible a obtenu l'AMM en France en 2022 dans le traitement d'induction et d'entretien de l'OE après échec des IPP (29). Une approche thérapeutique par régime d'exclusion empirique, consistant en l'éviction d'un ou plusieurs des principaux allergènes impliqués dans les allergies alimentaires pendant 6 semaines, peut également être proposée chez des malades motivés. Cependant, ces régimes sont complexes à suivre et à l'origine d'une mauvaise compliance fréquente chez l'adulte, ce qui fait qu'ils sont peu souvent proposés et rarement acceptés par les patients peu symptomatiques. Les principaux aliments allergènes responsables sont les céréales (blé), le lait/produits laitiers, les œufs, les légumineuses (haricots, lentilles, cacahuètes, noix, etc.), le soja et les poissons/fruits de mer.

Deux études prospectives menées chez l'adulte (30, 31) ont montré qu'un régime alimentaire excluant ces 6 aliments permettait d'obtenir une rémission clinique et histologique dans environ 75 % des cas. En ré-introduisant successivement les aliments toutes les 6 semaines, il a été possible d'identifier un ou plusieurs aliments responsables, par ordre de fréquence les produits laitiers (50-60 %), le blé (28 à 60 %), les légumineuses (soja, noix) (10-25 %), les œufs (5-28 %), les poissons et fruits de mer (20 %).

Entérocolite à éosinophiles

Les entérocolites à éosinophiles (CE) correspondent à une infiltration anormale de la muqueuse intestinale et/ou colique par des PNE et peuvent être classées comme primitives ou secondaires. Les CE primitives sont en rapport, dans la majorité des cas, avec une réaction allergique d'origine alimentaire non IgE-médiée et à l'origine de réactions semi-retardées ou tardives responsables d'entéropathie alimentaire.

La CE primitive est une pathologie relativement fréquente chez le nourrisson et l'enfant âgé de moins de 2 ans, plus rare et moins étudiée chez l'adulte, seuls quelques cas isolés ou petites séries étant publiés. Dans une étude rétrospective épidémiologique de grande envergure menée aux États-Unis, l'incidence de la CE était de 3,7/100 000 habitants et celle de la CE primitive de 2,4/100 000 habitants (32). Bien qu'inconstante, une légère prédominance féminine est trouvée dans la plupart des études et un contexte atopique personnel ou familial est noté chez 30 % à 75 % des adultes ayant une CE primitive (33, 34). Les pathologies allergiques les plus souvent associées sont la rhinite, l'eczéma et l'asthme retrouvés respectivement chez 30 à 39 %, 25 à 30 % et 15 à 20 % des malades avec CE (32, 35). Chez l'enfant, les protéines du lait de vache et de soja sont les plus souvent incriminées (plus de 60 % des cas), les données de la littérature concernant les adultes étant moins claires, l'identification du ou des allergènes alimentaires responsables étant plus difficile (36).

Le diagnostic différentiel de la CE primitive est la CE secondaire qui peut résulter, soit d'un désordre éosinophilique tel que le syndrome hyperéosinophilique, soit de pathologies diverses telles que les MICI, les infections parasitaires, certains médicaments et maladies de système (tableau 5). Ainsi, chez l'adulte, le diagnostic de CE primitive est un diagnostic d'élimination et impose d'éliminer les autres causes d'hyperéosinophilie colique.

La symptomatologie clinique non spécifique, souvent intermittente et entrecoupée de périodes de rémission, dépend à la fois du segment du tube digestif atteint et de la profondeur de l'atteinte digestive. Ainsi, Klein *et al.* (37) ont proposé en 1970, une classification en fonction de l'infiltration éosinophilique de la paroi digestive permettant de distinguer les infiltrations à prédominance

muqueuse, musculuse et séreuse (tableau 6). Cette classification permet une bonne corrélation entre les symptômes et les constatations pathologiques ; ainsi, l'atteinte muqueuse peut se manifester par des douleurs abdominales et une diarrhée dans plus de 60 % des cas, des nausées et vomissements dans près de 30 % des cas et des rectorragies dans 10 à 20 % des cas. Une perte de poids minime est possible, une malabsorption et une entéropathie exsudative étant plus rares et une véritable altération de l'état général étant exceptionnelle (32). L'atteinte transmurale se traduit généralement par des tableaux occlusifs ou sub-occlusifs et peut être à l'origine de volvulus, d'invagination, de perforation. Enfin, l'atteinte séreuse peut se révéler par une ascite riche en PNE.

Aucune donnée de la littérature ne permet de distinguer la symptomatologie des CE primitives et secondaires.

Les examens biologiques sont d'intérêt limité en raison de leur faible sensibilité et spécificité. L'hyperéosinophilie sanguine n'est pas constante, parfois transitoire, présente chez 27 % à 75 % des malades, plus fréquente et plus intense

Tableau 6 : Symptomatologie en fonction de l'infiltration éosinophile de la paroi digestive. D'après la classification de Klein

Localisation des éosinophiles	Distribution	Symptômes
Muqueuse	57,5 %	Nausées – Vomissements Douleurs abdominales Saignement digestif – Anémie Diarrhée – Malabsorption Entéropathie exsudative Retard de croissance chez l'enfant
Musculaire	30 %	Occlusion intestinale Troubles de la motricité digestive
Séreuse	12,5 %	Ascite Météorisme Péritonite

Tableau 5 : Étiologies des colites à éosinophiles secondaires

Colites à éosinophiles non liées à un désordre éosinophilique	Parasitoses	Faible : Oxyurose, Taeniasis, Trichocéphalose, anguillulose, Angiostrongylose Élevé : Trichinose, Toxocarose, Bilharziose, Ascaridiose, Ankylostomose
	Médicaments	clozapine, carbamazépine, AINS, rifampicine, tacrolimus, gabapentine, prégabaline, sulphasalazine, Sels d'or
	Maladies inflammatoires chroniques intestinales	Rectocolite hémorragique Maladie de Crohn
	Maladies auto-immunes	Sclérodémie, syndrome de Churg-Strauss, maladie cœliaque, dermatite herpétiforme, lupus érythémateux systémique, pemphigus, périartérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, sarcoïdose, syndrome de Gougerot Sjögren
	Hémopathies Néoplasies solides	(Hodgkin, LMNH, leucémies) Lymphome de Hodgkin ou non hodgkinien, certaines leucémies, cancer du sein, du foie, du rein et de la thyroïde
	Transplantation allogénique de moelle	
	Syndrome de Tolosa-Hunt	Maux de tête, ophtalmoplégie, paralysie des nerfs crâniens
Colites à éosinophiles liées à un désordre éosinophilique	Syndrome hyper-éosinophilique	Élévation persistante de l'éosinophilie ($\geq 1,500/\text{mm}^3$) pendant au moins 6 mois Absence de cause d'hyperéosinophilie secondaire

en cas de CE primitive (38). La recherche d'IgE spécifiques de l'allergène mis en cause est presque toujours négative.

Le diagnostic est obtenu par la réalisation de biopsies coliques étagées. La muqueuse colique est macroscopiquement normale dans environ 70 % des cas (38), des lésions muqueuses coliques non spécifiques et très souvent segmentaires étant notées dans 30 % des cas. Le diagnostic histologique de CE est rendu difficile par l'absence de consensus concernant les taux physiologiques de PNE dans la muqueuse colique, l'absence de définition histologique et par la variabilité inter-observateur et la mauvaise reproductibilité des critères diagnostiques. Une limite supérieure de 40 PNE par champ à fort grossissement x 400 (HPF) permettrait d'obtenir une sensibilité de 60 % et une spécificité de 50 % pour le diagnostic de CE. Actuellement, un taux de PNE supérieur à 40 PNE par HPF dans au moins 2 segments coliques différents pourrait être retenu pour le diagnostic histologique de CE. Cette définition impose de réaliser des biopsies coliques étagées dans chaque segment et de les recueillir dans des pots séparés. L'atteinte étant hétérogène dans plus de 40 % des cas (38), des prélèvements multiples sont nécessaires afin d'augmenter la probabilité de mettre en évidence l'éosinophilie tissulaire. En cas d'atteinte musculuse ou sous-séreuse, les biopsies muqueuses peuvent ne pas être contributives.

Sur le plan thérapeutique, contrairement aux œsophagites à éosinophiles dont les critères de prise en charge sont actuellement bien établis, il n'existe aucun consensus sur le traitement de la CE.

Le traitement médicamenteux de première intention repose sur la corticothérapie classique ou par budésonide, les anti-histaminiques, les stabilisateurs des mastocytes (ketotifène, cromoglycate de sodium) et les inhibiteurs de leucotriènes (montélukast) (39-42).

Les principaux aliments allergènes en cause sont identiques à ceux de l'OE. Un régime d'exclusion antigénique peut donc être proposé selon les mêmes modalités et les mêmes réserves que pour l'OE. En effet, l'efficacité de ces régimes est principalement limitée par la compliance des malades et donc rarement proposés en première intention.

Syndrome d'entéocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA)

Le syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) correspond à une réaction allergique à médiation cellulaire non IgE-médiée, se limitant au tractus gastro-intestinal et n'entraînant pas de réaction anaphylactique. Cependant, dans 20 à 30 % des cas, des IgE spécifiques de l'aliment responsable peuvent être détectées (43).

Chez le nourrisson, la maladie peut s'installer progressivement par des vomissements et une diarrhée à l'origine d'un retentissement sur la croissance. Cette forme se voit souvent lorsque le lait de vache est l'aliment responsable. Elle peut parfois s'associer à des épisodes de diarrhée sanglante réalisant un tableau de procto-colite hémorragique. La majorité des SEIPA du nourrisson guérit dans un délai inférieur à 6 ans, tandis que d'autres persistent jusqu'à l'âge adulte et que quelques-uns évoluent vers une allergie IgE-dépendante.

Les formes de l'adulte sont certainement sous-estimées et sous-diagnostiquées, la forme aiguë étant prépondérante. En France, les huîtres sont l'aliment le plus souvent incriminé dans la survenue de SEIPA ; dans ce cas, le SEIPA est souvent

confondu avec une intoxication ou une intolérance. Il s'agit d'une allergie non IgE-dépendante par rupture de tolérance limitée à l'huître dans la majorité des cas, les moules et autres coquillages étant bien tolérés (44). N'importe quel aliment peut causer un SEIPA, les produits laitiers, le soja, les crustacés, les poissons, certains légumes et fruits étant les plus souvent rapportés.

Les vomissements sont constants et débutent entre 1 et 4 heures après la prise de l'aliment responsable et s'accompagnent d'un état de fatigue intense voire de léthargie, les douleurs abdominales et la diarrhée étant notées dans environ 50 % des cas. Un état de choc hypovolémique compliquant les vomissements et la diarrhée est possible.

Le diagnostic repose sur le tableau clinique, l'exclusion des autres causes et, en cas de doute diagnostique, sur la réalisation d'un TPO en milieu hospitalier. Un dosage des IgE spécifiques de l'aliment suspect est par ailleurs nécessaire, certains SEIPA pouvant évoluer vers une allergie IgE médiée associée.

Le traitement repose sur l'éviction stricte du ou des aliments en cause après leur identification. Au cours de la phase aiguë, les anti-émétiques puissants (ondansetron) par voie intra-veineuse (hors AMM) sont parfois nécessaires, associés à un remplissage en cas d'état de choc hypovolémique.

Procto-colite allergique induite par les protéines alimentaires

La procto-colite allergique induite par les protéines alimentaires se manifeste chez des nouveaux-nés et nourrissons en bonne santé par des rectorragies dans 70-100 % des cas, isolées ou associées à une diarrhée et à des selles glaireuses dans 80-90 % des cas, des vomissements et douleurs abdominales pouvant également être notés (45). Un terrain atopique est noté dans près de la moitié des cas.

Les premiers symptômes surviennent le plus souvent au cours des 2 premiers mois de vie chez des nourrissons nés à terme et le plus souvent en allaitement maternel exclusif ou prédominant (environ 65 % des cas). En effet, des protéines de l'alimentation maternelle sont détectables dans le lait de la mère et sont à l'origine de la réaction allergique. Dans ce cas, l'aliment le plus souvent responsable est le lait de vache, de nombreux autres allergènes alimentaires tels que les œufs, les noix, l'amande, l'arachide, le blé, le bœuf, l'agneau, le poisson, les lentilles, le sésame, la pomme de terre, le maïs, les épinards, la poire, le raisin ou le riz ayant également été incriminés (45). Ainsi, chez les nourrissons allaités, en cas de forte suspicion d'allergie médiée par le lait de vache, la mère devra faire un régime d'éviction des protéines de lait de vache seules en première intention pendant 2-4 semaines, puis les réintroduire dans son alimentation pour s'assurer du diagnostic. En cas d'échec, un régime d'éviction du soja, des œufs et du blé peut être proposée en seconde intention.

Chez les nourrissons non allaités, l'éviction des protéines du lait de vache avec l'introduction d'un hydrolysate de protéines de lait de vache est le plus souvent suffisante. La durée d'éviction recommandée est de 4-6 mois, une tentative de réintroduction étant possible après ce délai.

Aucun examen complémentaire est nécessaire au diagnostic, une éventuelle recto-sigmoïdoscopie pouvant être utile afin d'écartier un diagnostic différentiel en cas de persistance des rectorragies malgré le régime d'exclusion.

La procto-colite allergique est de très bon pronostic dans les 2 premières années de la vie, avec une médiane de guérison vers l'âge de 12 mois. Cependant, le risque d'évolution vers une réaction IgE-médiée chez les nourrissons ayant une procto-colite allergique est augmenté et peut atteindre jusqu'à plus de 20 %.

Démarches diagnostique et thérapeutique de l'allergie alimentaire

En cas de suspicion d'AA, la démarche diagnostique a pour objectifs d'authentifier le mécanisme immunologique à l'origine des symptômes et d'identifier le plus précisément possible le ou les allergènes déclencheurs de l'allergie.

La grande majorité des diagnostics d'AA est établie selon une méthode dite « descendante » ayant pour point de départ l'interrogatoire qui fait le lien entre des symptômes évocateurs d'allergie et une histoire clinique, permettant de suspecter un allergène, lequel sera identifié dans un second temps par des explorations complémentaires (tests cutanés, dosage des IgE spécifiques, TPO) (figure 2). La société française d'allergologie a publié en 2018 des recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies (47).

Étape clinique

L'interrogatoire

L'interrogatoire reste la première étape essentielle du diagnostic d'AA. Outre l'existence d'un terrain atopique personnel ou familial, il permet de faire préciser au patient

les aliments suspectés, les symptômes et leur reproductibilité avec le même aliment, la chronologie entre l'ingestion et l'apparition des symptômes, la recherche de cofacteurs (alcool, AINS, IPP, exercice physique peu après la prise alimentaire), le contexte de survenue (consommation d'alcool, de médicaments, effort, stress), les signes accompagnateurs digestifs et extra-digestifs (cutanés, ORL, respiratoires ou généraux comme l'état de léthargie accompagnant typiquement le SEIPA), l'existence concomitante de maladies capables d'altérer la muqueuse digestive. L'interrogatoire va également permettre de rechercher une disparition des symptômes après l'éviction de l'allergène supposé ainsi que la récurrence systématique des mêmes symptômes dans un délai compatible en cas d'exposition volontaire ou accidentelle, arguments en faveur de la responsabilité de l'aliment suspecté. Bien conduit, il peut également permettre de mettre en évidence d'éventuelles allergies croisées (asthme aux acariens et allergie alimentaire à la crevette).

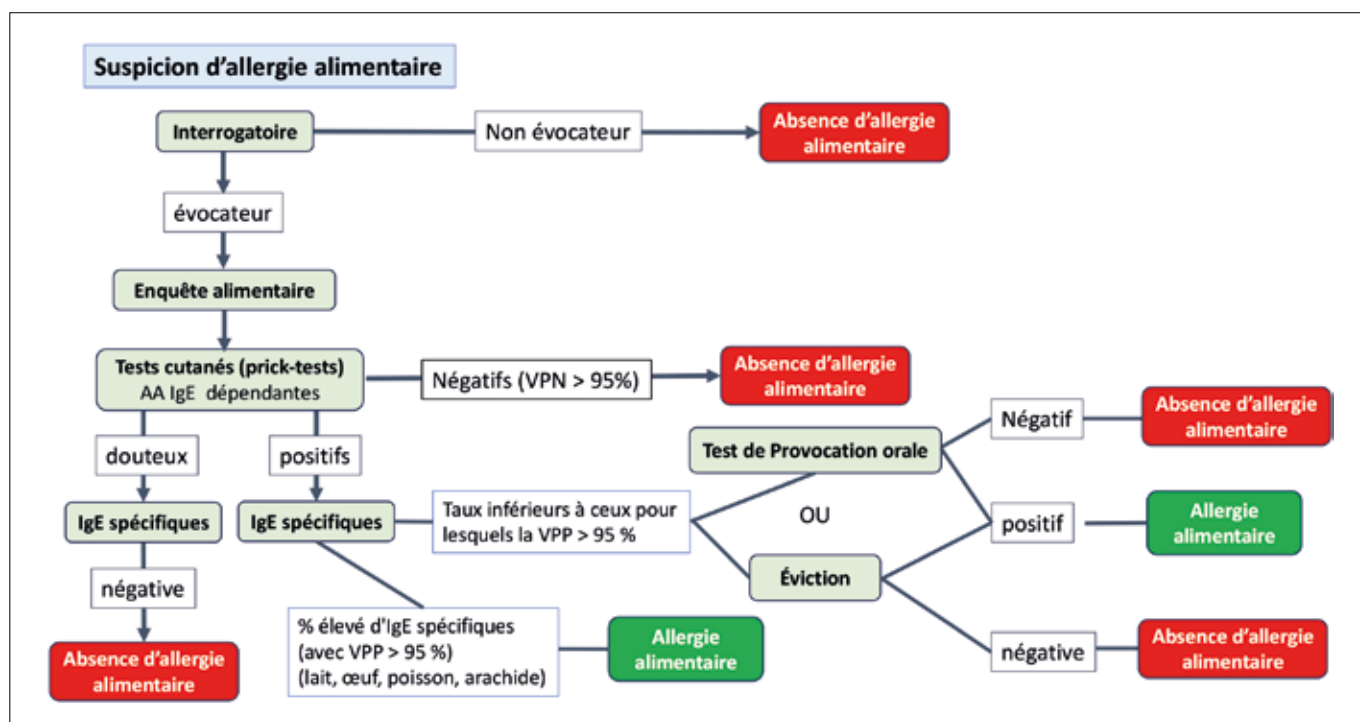
L'enquête alimentaire

Dans de nombreux cas, l'interrogatoire ne peut suffire à isoler des aliments particuliers. Il est complété par une enquête alimentaire d'une semaine, au cours de laquelle le patient note quotidiennement l'ensemble des aliments consommés, conserve les étiquettes correspondantes et note les réactions indésirables dans un journal alimentaire. Cette enquête peut orienter vers de fausses allergies alimentaires (régime trop riche en histamine...) et mettre en évidence des allergènes masqués. La difficulté de cette étape incontournable souligne la nécessité de bénéficier de l'assistance d'une diététicienne avertie.

Étape biologique

Cette seconde étape consiste à prouver l'existence d'une sensibilisation à un ou plusieurs allergènes.

Figure 2 : Arbre de décision du diagnostic d'une allergie alimentaire IgE-dépendante
D'après D Moneret-Vautrin et al (46)



Les tests cutanés

Il est recommandé de ne tester que les aliments qui ont induit une réponse clinique. Les tests cutanés ou prick-tests sont les plus couramment utilisés. Ils consistent en une ponction épidermique à travers une goutte d'allergène, déposée sur la peau de la face antérieure des avant-bras ou du dos, la lecture du test s'effectuant 15 minutes plus tard. Le test est considéré comme positif lorsque la papule mesure 3 mm ou plus et est associée à un érythème périphérique, témoignant d'une dégranulation des mastocytes cutanés IgE-dépendante. Le patient doit interrompre toute prise de médicament ayant des propriétés antihistaminiques au moins cinq jours avant la réalisation du test.

Leur valeur prédictive positive est faible, de l'ordre de 35 %, la positivité du prick-test ne permettant pas de différencier la sensibilisation de l'allergie. Par conséquent, leurs résultats doivent être interprétés en fonction des manifestations cliniques à l'allergène suspecté et confirmés par un test de provocation orale ou par une épreuve d'éviction. Inversement, leur valeur prédictive négative est excellente (supérieure à 95 % avec les aliments natifs), un prick test négatif permettant généralement d'exclure une allergie alimentaire.

Les dosages unitaires d'IgE sériques spécifiques

Selon les recommandations françaises, la prescription des dosages unitaires d'IgE spécifiques d'allergènes moléculaires n'est pas recommandée en première intention et ne doit se faire qu'après la pratique de prick tests. Cependant, ils peuvent être demandés en première intention si l'interrogatoire est suffisamment précis pour suspecter un aliment. Lorsqu'il n'y a pas d'informations suffisantes pour suspecter un aliment, il est possible de recourir à des mélanges de 4 à 6 aliments pour chercher une sensibilisation IgE-dépendante.

Les dosages unitaires d'IgE spécifiques de trophallergènes ont une bonne sensibilité (70-100 %) et une faible spécificité (40-70 %). Ainsi, un dosage d'IgE spécifiques négatif rend peu probable une AA IgE-médiée mais ne permet pas de l'exclure si l'histoire clinique est compatible.

Le dosage des IgE totales est donc inutile pour le diagnostic d'une allergie. En effet, plus de 30 % de la population atopique a des taux sériques IgE totales dans les normes (0-150 kUI/L) et inversement environ 30 % de la population non atopique a des IgE totales supérieures aux valeurs de référence.

Éosinophilie

Une hyperéosinophilie sanguine peut accompagner une allergie respiratoire, alimentaire ou médicamenteuse. L'hyperéosinophilie n'est pas spécifique de l'allergie et d'autres causes (helminthiases, cancers, hémopathies, maladies inflammatoires systémiques) sont susceptibles d'entraîner une hyperéosinophilie.

Ainsi, l'hyperéosinophilie sanguine est un marqueur peu sensible et non spécifique pour la recherche d'un terrain allergique.

Le dosage de la tryptase sérique

La tryptase est une sérine-protéase majoritairement contenue dans les granules cytoplasmiques des mastocytes se présentant sous deux formes moléculaires : l'alpha pro-tryptase, sécrétée de manière continue par les mastocytes et

la bêta-tryptase, forme préférentiellement stockée dans les granules, libérée suite à une activation et dégranulation mastocytaire.

En cas de suspicion de réaction anaphylactique, le dosage de la tryptase est indiqué pour confirmer une activation des mastocytes, quelle qu'en soit la cause. Un premier dosage doit être effectué au moins 30 minutes après le début de la réaction, un deuxième échantillon étant prélevé 2 à 3 heures après le début de l'épisode, sans dépasser 4 heures. Ces valeurs doivent être comparées à la tryptasémie basale dosée à distance de la réaction. Une élévation de la tryptasémie sera considérée comme significative si la concentration au pic est supérieure ou égale à 1,2 fois la concentration basale de tryptase.

Un dosage de tryptasémie basale doit être réalisé en cas d'épisodes répétés d'anaphylaxie sans cause identifiée et/ou d'anaphylaxie grave et est recommandé pour le diagnostic de syndrome d'activation mastocytaire et de mastocytose, intéressant 5 à 10 % de la population générale. Une tryptasémie basale élevée peut être en rapport avec un syndrome d'activation mastocytaire ou une mastocytose, une tryptasémie basale basse ne permettant pas de l'exclure.

Le dosage de l'histamine

L'histamine est un médiateur majeur dans la physiopathologie des réactions d'hypersensibilité immédiate, est pré-synthétisée et stockée dans les granules des polynucléaires basophiles et des mastocytes. Elle est immédiatement libérée lors de la dégranulation induite en cas de capture de l'allergène par des IgE de surface. La libération d'histamine est précoce et limitée dans le temps avec un pic à 30 minutes.

En cas de suspicion clinique de réaction anaphylactique, le dosage de l'histaminémie (sur tube EDTA) peut compléter celui de la tryptasémie pour confirmer une implication des polynucléaires basophiles et des mastocytes, quelle que soit la cause de la dégranulation. Le prélèvement doit être réalisé entre 15 et 30 minutes après les premiers symptômes d'anaphylaxie.

Ce dosage est inutile chez la femme enceinte (après 20 semaines d'aménorrhée et jusqu'à l'accouchement) et chez les patients traités par héparine à dose massive (circulation extracorporelle) car il peut être faussement négatif.

Depuis juillet 2015, en France ce dosage est exclu de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale et par conséquent non remboursé (DGOS JO 31.07.2015).

Autres tests biologiques et fonctionnels

Les autres tests biologiques fonctionnels (test de transformation lymphoblastique, test d'activation leucocytaire, test de cytotoxicité) ne sont pas recommandés.

Les tests et dosages suivants n'ont pas fait la preuve scientifique de leur efficacité diagnostique et de ce fait n'ont aucune indication ou utilité dans le diagnostic et la prise en charge de l'allergie ou de l'intolérance alimentaire : le dosage des IgG sériques anti-aliments, les tests de cytotoxicité cellulaire, les tests de transformation lymphoblastique, les dosages de métaux (minéralogramme), les dosages des peptides urinaires, les analyses de cheveux.

Tests de provocation orale et de provocation labiale

Seul le test de provocation orale (TPO) standardisé, en simple ou double aveugle, est capable de confirmer une réelle allergie alimentaire et de la différencier d'une simple sensibilisation. Il permet d'établir un lien de causalité en reproduisant les symptômes avec l'aliment suspecté.

Un test est considéré comme positif lorsque les symptômes sont observés de quelques minutes à quelques heures (parfois 48 heures) après l'ingestion de l'aliment. Son intérêt est aussi de déterminer la dose minimale à laquelle la réaction se produit, sachant que celle-ci est variable d'un sujet à l'autre. Ce test, qui n'est jamais réalisé en première intention, doit s'effectuer en milieu hospitalier, en raison du risque de réaction anaphylactique sévère, permettant une surveillance médicale stricte dans les 10 à 24 heures qui suivent l'ingestion. Il est ainsi contre indiqué si l'allergie alimentaire s'est révélée par une anaphylaxie aiguë.

En pratique, l'aliment est lyophilisé et administré à doses progressivement croissantes sous forme de gélules afin de ne pouvoir être différencié du placebo. Le TPO n'est généralement pas proposé lorsque le prick-test ou les IgE spécifiques sont très positifs ou lorsqu'il existe des antécédents de choc anaphylactique, de bronchospasme ou d'œdème de Quincke.

Le test de provocation labiale (TPL) consiste à déposer l'aliment suspecté au contact de la muqueuse à l'angle externe de la lèvre inférieure. Les critères de positivité présentent 5 stades, une réaction d'au moins de stade 3 (urticaire de la joue et du menton) survenant dans le quart d'heure qui suit permettant de considérer le TPL comme positif. Ce test n'entraînant pas de réaction générale, il a l'avantage de ne justifier qu'une heure de surveillance. En cas de négativité (sensibilité de 77 %), le test de provocation orale reste la référence.

Diagnostic des allergies alimentaires à manifestations digestives de mécanisme non IgE-médié

Il repose principalement sur la présentation clinique (symptômes, délai d'apparition, évolution), l'absence d'IgE spécifiques détectables vis-à-vis de l'aliment suspect et éventuellement la présence de signes histologiques sur les biopsies de la muqueuse digestive.

Les patch tests, utilisés pour le diagnostic des manifestations allergiques par hypersensibilité retardée, consistent à laisser l'aliment au contact de la peau, sous occlusion, pendant 24 heures, la lecture se faisant au bout de 72 heures. Ils ne sont actuellement pas recommandés en raison de leurs sensibilité et spécificité insuffisantes.

Principes thérapeutiques

Le régime d'éviction du (ou des) aliment(s) incriminé(s) est le seul traitement préventif efficace et peu coûteux de l'allergie alimentaire. Cette éviction nécessite une identification précise du ou des allergènes en cause afin d'éviter des régimes alimentaires abusivement restrictifs et déséquilibrés, sources de carences sévères, chez des patients polysensibilisés sans allergie vraie. L'éviction d'un certain nombre d'allergènes présents dans la composition de nombreuses préparations est parfois difficile et requiert

une attention toute particulière vis-à-vis de la lecture des étiquetages des produits. La prise en charge par une diététicienne spécialisée est de ce fait le plus souvent nécessaire, afin d'assurer un régime d'éviction efficace, tout en maintenant un régime alimentaire équilibré. Par ailleurs, la crainte de l'aliment caché est une préoccupation quotidienne du patient allergique qui doit faire face à l'insuffisance de la réglementation sur l'étiquetage des préparations alimentaires industrielles, qui ne prend pas en compte les traces fortuites ou les contaminations accidentelles par l'allergène en cause.

Excepté pour certains allergènes comme l'arachide, dont l'allergie est durable, le régime doit être poursuivi un an avant de pouvoir envisager, pour certains allergènes, une réintroduction orale prudente sous contrôle médical.

En dehors de l'indispensable régime d'éviction, des traitements anti-allergiques comme les antihistaminiques, les stabilisateurs des mastocytes (ketotifène, cromoglycate de sodium) et les inhibiteurs de leucotriènes (montélukast) ont été proposés avec plus ou moins de succès pour limiter les conséquences d'une exposition accidentelle à l'allergène en cause. D'une manière générale, ces traitements ont pour objectif principal de limiter certains effets secondaires de l'allergie mais ne peuvent se substituer au régime d'éviction.

Enfin, les traitements reposant sur l'immunothérapie spécifique (ou désensibilisation spécifique) sont fréquemment utilisés dans le cadre des allergies respiratoires, leur efficacité étant moins encourageante dans la prise en charge des allergies alimentaires et doivent être assurés par des allergologues en milieu spécialisé.

Conclusion

L'allergie alimentaire est une entité clinique qui a été longtemps controversée en raison de la confusion avec les réactions d'intolérance alimentaire. Elle constitue actuellement un réel problème de santé publique, le nombre d'enfants et adultes concernés étant croissant au cours de ces dernières décennies.

Le diagnostic d'AA est difficile à faire et doit reposer sur une démarche rigoureuse associant généralement, sur un terrain atopique prédisposant, une histoire clinique compatible, des manifestations d'allure allergique et/ou des troubles digestifs rythmés par l'alimentation. L'association de ces éléments doit conduire le gastroentérologue à évoquer le diagnostic et à assurer les premières étapes diagnostiques.

Le diagnostic d'AA ne doit jamais être un "diagnostic de facilité", afin d'éviter d'imposer un régime d'éviction rigoureux, lourd et de ce fait inutile à un patient chez qui il n'est pas indiqué. À l'inverse, il est fondamental de ne pas méconnaître une allergie alimentaire vraie et de ne pas minimiser des symptômes, en apparence anodins mais qui masquent un réel danger vital.

Références

1. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabee J, *et al.* Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 133-40.
2. Mc Bride D, Keil T, Grabenhenrich L, *et al.* The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: Baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 23: 230-9.
3. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58.
4. Xu CJ, Söderhäll C, Bustamante M, *et al.* DNA methylation in childhood asthma: an epigenome-wide meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018;6(5):379-88.
5. Sbihi H, Boutin RC, Cutler C, *et al.* Thinking bigger: How early-life environmental exposures shape the gut microbiome and influence the development of asthma and allergic disease. *Allergy*. 2019;74(11):2103-15.
6. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75:63-74.
7. De Martinis M, Sirufo MM, Ginaldi L. Allergy and Aging: An Old/New Emerging Health Issue. *Aging Dis*. 2017, 8, 162-75.
8. Buijnzeel-Koomen C, Oortolani C, Aas K, *et al.* Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995; 50: 623-35.
9. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, *et al.* Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergo J Int* 2015; 24: 256-93.
10. Sampson HA, Metcalfe DD. Food allergies. *JAMA* 1992; 268: 2840-4.
11. Rancé F, Bidat E. Allergie alimentaire chez l'enfant. *Médecine et Hygiène* 2000: 134-50.
12. Kuehn A, Swoboda I, Arumugam K, Hilger C, Hentges F. Fish allergens at a glance: variable allergenicity of parvalbumins, the major fish allergens. *Frontiers in immunology* 2014, 5(179):1-8. doi: 10.3389/fimmu.2014.00179. eCollection 2014.
13. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *All Asthma and Clin Immunology* 2010;6(1):1-14. doi: 10.1186/1710-1492-6-1. doi: 10.1186/1710-1492-6-1.
14. Catassi C, Elli L, Bonaz B, *et al.* Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966-77. doi: 10.3390/nu7064966.
15. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, *et al.* Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2018; 154(3): 529-39 e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.040.
16. Uhde M, Ajamian M, Caio G, *et al.* Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut*. 2016; 65(12): 1930-7. doi:10.1136/gutjnl-2016-311964.
17. Bouteloup C. Les pathologies digestives liées au blé ou au gluten : certitudes et doutes. *Cah Nutr Diététique* 2016 ; 51 : 248-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnd.2016.06.002>
18. Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:295-9. doi: 10.1038/nrgastro.2012.15.
19. Rej A, Sanders DS, Shaw CC, *et al.* Efficacy and acceptability of dietary therapies in non-constipated irritable bowel syndrome: A randomized trial of traditional dietary advice, the low FODMAP Diet, and the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022 ;Dec; 20(12):2876-87.e15. doi: 10.1016/j.cgh.2022.02.045.
20. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, *et al.* Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergo J Int* 2015 ; 24 : 256-93. doi: 10.1007/s40629-015-0074-0.
21. Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, Giannetti A, Gallucci M, Caffarelli C. Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jul 23;55(7):400. doi: 10.3390/medicina55070400.
22. Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström J, Tanaka A. Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis—Importance of Omega-5 Gliadin and HMW-Glutenin as Causative Antigens for Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *Allergology International*. 2009;58:493-8. doi: 10.2332/allergolint.09-RAI-0125.
23. Palosuo K, Alenius H, Varjonen E, *et al.* A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:912-7. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70438-0.
24. Dutau G, Rancé F. Anaphylaxie induite par l'exercice physique et l'ingestion d'aliments. *Rev Fr Allergol* 2007; 47: 47-54.
25. Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L, *et al.* Investigation into the α -Gal Syndrome: Characteristics of 261 Children and Adults Reporting Red Meat Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Sep-Oct;7(7):2348-2358.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.031.
26. Thomas H, Beaudouin E, Nguyen VM, *et al.* Anaphylaxie alimentaire à alpha-Gal : analyse des données du Réseau d'allergo-vigilance (RAV). *Revue Française d'Allergologie* 2016, 56 (3), 273. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2016.02.025>.
27. Chinuki Y, Morita E. Alpha-Gal-containing biologics and anaphylaxis. *Allergology International* 2019 ;68(3) :296-300.
28. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic oesophagitis. *N Engl J Med* 2004. Aug 26 ;351(9) :940-1. doi: 10.1056/NEJM200408263510924.
29. Zerbib F, Berger A, Hagège H, *et al.* Recommandations françaises pour le diagnostic et la prise en charge de l'œsophagite à éosinophiles chez l'adulte (SNFGE) – Texte court. *HGOD* 2024 ; 31 ;6 :563-74.
30. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, Ritz S, Ditto AM, Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012;142(7):1451-9 e1;quiz e14-5.
31. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, *et al.* Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:797-804. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.664.
32. Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: Estimates from a national administrative database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62(1): 36–42. doi: 10.1097/MPG.0000000000000865.
33. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1):11-28.
34. Zhang L, Duan L, Ding S, *et al.* Eosinophilic gastroenteritis: clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients. *Scand J Gastroenterol*. 2011; 46(9): 1074–80. doi: 10.3109/00365521.2011.579998.
35. Zammit SC, Cachia M, Sapiano K, Gauci J, Montefort S, Ellul P. Eosinophilic gastrointestinal disorder: is it what it seems to be? *Annals of Gastroenterol* 2018; 31: 475-80. doi: 10.20524/aog.2018.0263.
36. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, Collins MH, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr* 2002; 141(4): 576-81. doi: 10.1067/mpd.2002.127663.
37. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine* 1970; 49(4): 299-319. doi: 10.1097/00005792-197007000-0000.
38. Díaz del Arco C, Taxonera C, Estrada Muñoz L, Olivares D, Fernandez Acenero MJ. Eosinophilic colitis: experience in a large tertiary hospital. *Rom J Morphol Embryol* 2017; 58(3): 783–9.
39. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, Shih SC, Wang TE. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2813-6.

40. Tan AC, Kruiemel JW, Naber TH. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(4): 425-7. doi: 10.1097/00042737-200104000-00021.
41. Siewert E, Lammert F, Koppitz P, Schmidt T, Matern S. Eosinophilic gastroenteritis with severe protein-losing enteropathy: successful treatment with budesonide. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 55-9. doi: 10.1016/j.dld.2005.06.013.
42. Katsinelos P, Pilpilidis I, Xiarchos P, *et al.* Oral administration of ketotifen in a patient with eosinophilic colitis and severe osteoporosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(4): 1072-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05643.
43. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, *et al.* International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Work-group Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1111-26. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966.
44. Miceli Sopo S, d'Antuono A, Morganti A, Bianchi A. Food protein-induced syndrome due to oyster ingestion. *Israel Med Ass J* 2015;17:188-9.
45. Buyuktiryaki B, Kulhas Celik I, Bahceci Erdem S, *et al.* Risk factors influencing tolerance and clinical features of food protein-induced allergic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:574-9, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002629>
46. Monneret-Vautrin DA, Kanny G, Frémont S. Laboratory tests for diagnosis of food allergy: advantages, disadvantages and future perspectives. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003 Apr ;35(4) :113-9.
47. Chabane H, Apoil PA, Castelain C, *et al.* Recommandations de bonne pratique de prescription et d'interprétation de la biologie de l'allergie : démarche méthodologique d'actualisation 2018 par le groupe de travail de la Société française d'allergologie. *Revue Française d'allergologie* 2018 ? Vol 58 ; 3 : 293.

5

Les cinq points forts

- Il est important de distinguer l'allergie alimentaire faisant intervenir des mécanismes immunologiques IgE médiés correspondant à l'allergie immédiate, ou non IgE médiés à l'origine de manifestations digestives à type d'entéropathie et l'intolérance alimentaire d'origine pharmacologique ou enzymatique.
- Les principales allergies alimentaires IgE médiées sont le syndrome d'allergie orale, la gastrite et gastro-entérite allergiques immédiates, l'anaphylaxie au blé induite par l'exercice physique et le syndrome d'alpha-gal.
- Chez l'adulte, les principales allergies alimentaires non IgE médiées sont les pathologies digestives à éosinophiles (œsophagite, entérocolite) et le syndrome d'entérocolite induit par les protéines alimentaires (SEIPA).
- La sensibilité au blé non cœliaque se caractérise par un tableau de syndrome de l'intestin irritable lié à la consommation de gluten et d'autres composants du blé tels que les FODMAPs (fructane) et régressant à leur éviction ; son diagnostic est retenu après élimination d'une allergie au blé et d'une maladie cœliaque.
- La démarche diagnostique d'une allergie alimentaire IgE médiées nécessite un interrogatoire minutieux et la recherche d'une sensibilisation par la réalisation de tests cutanés et de dosages d'anticorps spécifiques anti-aliment, un test de provocation orale pouvant être nécessaire pour confirmer le diagnostic.