

# L'allergie digestive existe-t-elle ?

L'allergie alimentaire correspond à une réaction non toxique, d'ordre immunologique à un aliment ou à un composant d'un aliment chez un sujet génétiquement prédisposé (atopique). Sa définition ne se limite pas uniquement aux conséquences de l'ingestion d'allergènes d'origine alimentaire. Cependant, certains allergènes peuvent pénétrer par voie respiratoire lors de la cuisson (poisson) ou par simple contact cutané (urticaire de contact au poisson). Cette mise au point se limitera à l'allergie alimentaire IgE-dépendante, qui est la mieux documentée et dont l'existence est clairement démontrée.

L'allergie alimentaire est longtemps restée une entité controversée du fait de l'absence de consensus concernant sa classification parmi les réactions alimentaires adverses qui ne sont pas toutes de nature allergique. Parmi les différentes classifications qui ont été

proposées, celle de l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique, basée sur les mécanismes physiopathologiques, a le mérite d'être claire (Figure 1). Elle distingue les réactions alimentaires adverses toxiques et les non toxiques [1].

L'ensemble d'une population peut être sujet à une réaction toxique, pour peu que la dose de toxine contenue dans l'alimentation ingérée soit suffisante. Ces toxines résultent soit du procédé d'élaboration de l'aliment (préparation, additifs, contaminants tels que la toxine botulique), soit de l'aliment lui-même (ex. phalloïtine de l'amanite phalloïde).

Les réactions adverses alimentaires non toxiques font intervenir une susceptibilité individuelle. Elles se subdivisent en réactions d'ordre immunologique (allergie alimentaire) ou non immunologique (intolérances alimentaires). Ces dernières regroupent les déficits



D. SÉGUY  
(Lille)

enzymatiques et les réactions pharmacologiques encore appelés fausses allergies alimentaires ou pseudo-allergies. Les déficits enzymatiques sont pour la plupart congénitaux (ex. phénylcétonurie, galactosémie, favisme, 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. Parmi les fausses allergies alimentaires, il faut distinguer : 1) les apports excessifs en amines biogènes vasoactives contenus dans les aliments (ex. histamine dans les fruits de mer et les conserves ou tyramine dans le gruyère et le vin blanc) ou synthétisés lors de leur cuisson, de leur stockage et par la flore intestinale (exemples : putrescine, cadavérine, spermidine) ; 2) la libération non immunologique par les mastocytes muqueux intestinaux de médiateurs chimiques secondaires à l'ingestion d'aliments histaminolibérateurs (ex. oeuf, chocolat, fraise) ou d'additifs alimentaires (ex. conservateurs, antioxydants, stabilisants) ; 3) les réactions faisant intervenir d'autres mécanismes souvent méconnus parmi lesquels les interférences avec le métabolisme de l'acide arachidonique (ex. colorants azoïques) ou avec la neurotransmission (ex. réaction vagale aux métabisulfites ou glutaminergique dans le syndrome du restaurant chinois).

Parmi les réactions d'ordre immunologique, la distinction est faite entre la forme classique d'allergie alimentaire IgE-dépendante correspondant à une hypersensibilité de type I (classifi-

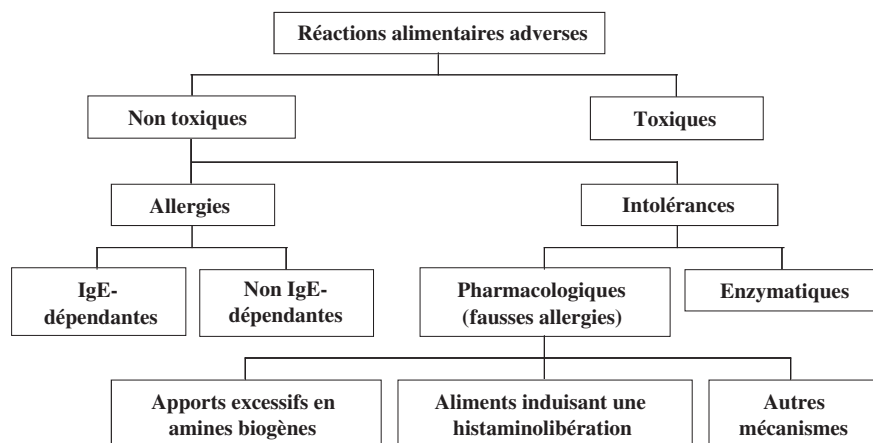


FIGURE 1. - Classifications des réactions adverses alimentaires de l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie Clinique, basée sur leurs mécanismes physiopathologiques

Tirés à part : David Seguy, Service de Nutrition - Faculté de Médecine - Pôle Recherche 59045 Lille cedex.

cation de Gell et Coombs), et les formes non IgE-dépendantes impliquant d'autres immunoglobulines (IgG, IgM), des complexes immuns ou l'immunité à médiation cellulaire. La responsabilité de ces autres formes d'hypersensibilité alimentaire non IgE-dépendantes est souvent impliquée dans la survenue de manifestations digestives (Figure 2) [2]. Cependant, l'existence de ces formes n'a pu, à ce jour, être clairement démontrée et reste pour cette raison contestée. Il est possible que la classification opposant les réactions IgE et les non IgE-dépendantes soit réductrice, la participation respective des IgE et de la médiation cellulaire pouvant être variable en fonction de la réaction.

## Epidémiologie

Le manque de données disponibles et le fait que l'allergie alimentaire soit fréquemment confondue avec les fausses allergies alimentaires, en l'absence de test simple permettant de les distinguer, ont pour conséquence une méconnaissance de la prévalence précise de celle-ci. Dans les enquêtes par questionnaire, près d'un tiers de la population rapporte des manifestations compatibles avec des réactions alimentaires adverses non toxiques dont beaucoup sont étiquetées indûment « allergie », symptomatiques d'un défaut d'information sur le sujet. A titre d'exemple, le chocolat est un des aliments le plus souvent incriminé chez l'enfant. Or celui-ci est reconnu comme histamino-libérateur et non comme allergénique. Cependant, l'allergie alimentaire prouvée par la réalisation d'un test de provocation en double aveugle contre placebo est moins fréquente puisqu'elle concerne moins de 2 % de la population générale [3]. Récemment, un étude épidémiologique par questionnaire, réalisée sur 33 100 patients correspondant à un échantillon représentatif au 1/1000<sup>ème</sup> de la population française de moins de 61 ans, a constaté une augmentation rapide de la prévalence de l'allergie alimentaire évaluée à 3,5 % dans la

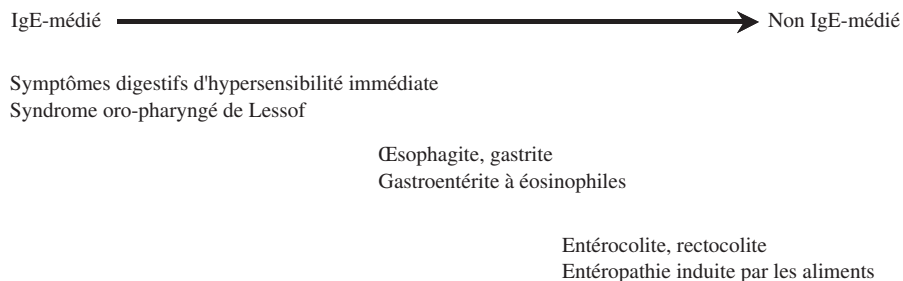


FIGURE 2. – Diversité des manifestations gastro-intestinales en fonction du mécanisme immuno-allergique (d'après [2])

population générale. Celle-ci diminuait avec l'âge puisqu'elle était estimée entre 5 à 8 % chez l'enfant de moins de 3 ans [4]. Cette étude rapportait une fréquence plus importante d'allergie alimentaire dans la population urbaine (80 *versus* 76 %), chez la femme (63 *versus* 50 %) et les personnels soignants (11 *versus* 4 %). Cette évolution s'accompagne d'une augmentation des réactions anaphylactiques secondaires à une allergie alimentaire. Aux Etats-Unis, elles représentent près de 30 % du nombre total de réactions anaphylactiques. Il existe également une augmentation du nombre d'aliments incriminés en parallèle des allergies respiratoires dues aux pollens [5].

Bien que non héréditaire, l'allergie alimentaire se développe chez les sujets atopiques génétiquement prédisposés. Le risque atopique d'un sujet peut être apprécié en fonction de l'atopie familiale : 60 % si les deux parents et 30 % si 1 parent et 1 frère/sœur le sont, 10 % si aucun d'entre eux ne le sont [5].

## Mécanismes/ Physiopathologie

### Les aliments allergéniques

Tout aliment étant potentiellement allergénique, la liste des aliments allergéniques n'est ni immuable ni exhaustive. Certains aliments sont cependant beaucoup plus allergisants que d'autres. La fréquence relative des aliments responsables d'allergie varie en fonction du pays étudié, des habitudes alimentaires de celui-ci (prépa-

ration, consommation), de la population, de l'environnement. Cette fréquence reflète globalement les consommations nationales d'aliments (par exemple, l'allergie au riz au Japon ou au poisson en Suède sont fréquentes) et elle varie en fonction du groupe d'âge concerné. Quel que soit le pays, l'œuf est un allergène important chez l'enfant, au même titre que les aliments d'origine animale, alors que chez l'adulte, les allergènes végétaux deviennent prépondérants. En France, la banque de données du CICBAA (Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire) a permis de préciser, à partir de près de 1000 observations, les prévalences respectives des allergies alimentaires en fonction de l'âge, confirmées par prick-tests et/ou IgE spécifiques et par test de provocation oral positif, conformément aux recommandations internationales [6]. Chez l'enfant jusqu'à 15 ans, 5 allergènes représentaient 78 % des allergies alimentaires (œuf 36 %, arachide 24 %, lait de vache 8 %, moutarde 6 %, morue 4 %) alors que chez l'adulte où la diversité alimentaire est plus importante, parmi les 270 aliments répertoriés, les 8 principaux représentaient 42 % des observations recueillies (pomme 7 %, noisette 6 %, céleri 6 %, œuf 5 %, avocat 5 %, sésame 5 %, arachide 4 % et banane 4 %) [6]. Cette corrélation entre la fréquence relative de l'allergie et la consommation de l'aliment responsable permet de comprendre l'augmentation de la sensibilisation à de nouveaux allergènes ces dernières décennies en France, du fait de la mondialisation (fruits exotiques : papaye, mangue, litchi) ou de l'américanisation (arachide et sésame).

## Les allergènes des aliments / les haptènes

Les allergènes alimentaires ou trophallergènes sont des protéines ou des glycoprotéines dont le poids moléculaire est compris entre 5 et 100 kDa. Un même aliment peut contenir différents allergènes dont le pouvoir allergisant est différent. Un allergène est considéré comme majeur lorsque 50 % au moins des sujets sensibilisés à l'aliment qui le contient ont élaborés des anticorps IgE spécifiques détectables dans le sérum, et comme mineur dans la cas contraire [5]. Par conséquent, plus un aliment contient d'allergènes majeurs, plus il est sensibilisant (par exemple, Ara h1 et Ara h2 sont les 2 trophallergènes majeurs thermostables de l'arachide). Pour autant, chez une personne sensibilisée, la gravité des symptômes secondaires à une exposition allergénique peut-être la même, qu'il s'agisse d'un allergène majeur ou mineur [7]. Les épitopes ou déterminants antigéniques correspondent aux régions d'une molécule antigénique qui interagissent avec les anticorps spécifiques. Un épitope est constitué au minimum de 5 à 6 acides aminés. Il peut en exister plusieurs sur une même molécule antigénique. L'épitope est dit séquentiel lorsqu'il dépend de la structure primaire de la molécule (séquence linéaire d'acides aminés). Il est de ce fait très résistant à toute dénaturation qu'elle soit physique ou chimique. Il est dit conformationnel lorsqu'il résulte de la structure tertiaire de la protéine (conformation dans l'espace). Il est généralement dans ce cas thermolabile. A côté des trophallergènes qui sont responsables de la grande majorité des allergies alimentaires (98 %), il existe les haptènes, qui sont des substances non allergéniques de faible poids moléculaire, qui n'acquiescent une immunogénicité qu'en association avec un « porteur ». Les haptènes peuvent provenir des aliments eux-mêmes (terpènes des agrumes ou des tomates, quinine de certains extraits végétaux), de contaminants (le nickel est un contaminant fréquent dans les aliments, il peut aussi provenir des casseroles) ou d'additifs alimentaires (conservateurs, colorants, arômes tels que la vanilline) [5].

## Facteurs influençant l'immunogénicité des aliments

Différents facteurs sont susceptibles de modifier l'antigénicité des aliments (conservation, préparation culinaire, acidité gastrique et protéases de la digestion). Habituellement, le mûrissage des fruits augmente leur antigénicité. Le chauffage peut inactiver certains trophallergènes existants (pomme, pomme de terre) ou en faire apparaître de nouveaux (ex. céréales), tandis que certains sont tout simplement thermostables (céleri, arachide). La congélation et la réfrigération semblent avoir peu d'influence mais pourrait parfois augmenter l'allergénicité (pomme). Concernant l'émergence d'organismes génétiquement modifiés, un état de « veille allergique » est proposé afin de tenter de prévenir le risque allergique (le soja transgénique contenait un des allergènes de la noix de cajou). Inversement, le développement de cette technique permet de créer des aliments transgéniques hypoallergéniques (riz) [8].

L'ingestion de substances capables d'induire une vasodilatation ou d'augmenter la perméabilité muqueuse comme l'aspirine, l'alcool, le nitrite de sodium, sont susceptibles de favoriser le passage de substances allergisantes, au même titre que toute agression de la muqueuse digestive. L'anaphylaxie peut-être induite par l'effort ou l'exercice physique sans pour autant que l'ingestion de l'aliment en cause à lui seul déclenche de réaction (syndrome pizza / discothèque). Il a été rapporté que la carence en magnésium pouvait être à l'origine d'une hyper-réactivité à l'histamino-libération. Enfin, il faut garder à l'esprit que plusieurs réactions adverses alimentaires peuvent être intriquées chez un même patient, victime à la fois de phénomènes allergiques et pseudo-allergiques.

## Dose réactogène d'un allergène / allergène caché

Même si elle est faible (de l'ordre du milligramme), la dose d'allergène à ab-

sorber nécessaire pour induire une réaction allergique doit franchir un seuil qui varie en fonction de la sensibilité du sujet, de l'allergène lui-même et des facteurs qui influencent son immunogénicité (cf. *supra*) [9]. Cependant, il n'y a pas de relation dose-réponse clairement établie concernant la gravité d'une réaction allergique et une quantité minimale suffit parfois à provoquer un choc grave. Dans ce contexte, la notion d'allergène caché prend toute son importance, tant elle est parfois difficile à appréhender du fait des imperfections de l'étiquetage, du nombre souvent important des ingrédients intervenant dans l'élaboration des préparations alimentaires industrielles et de la possibilité de contaminations secondaires aux procédés de fabrication. L'existence d'allergies croisées ajoute encore à la complexité de la question.

## Les allergies croisées

Elles correspondent à des manifestations cliniques d'allergie vis-à-vis de plusieurs allergènes différents, sans qu'il y ait eu pour autant une sensibilisation préalable à chacun de ces allergènes. D'un point de vue physiopathologique, le phénomène s'explique par la présence d'homologies de structures entre les différents allergènes croissants qui peuvent aller de quelques épitopes communs à une quasi identité de structure. Il peut s'agir d'allergènes alimentaires taxonomiquement proches (allergie croisée aux crustacés : crabe-crevette ou aux légumineuses : arachide, soja, lentilles) ou de croisements entre trophallergènes et pneumallergènes (pomme-pollens de bouleau, syndrome porc-chat ou œuf-oiseau) [8]. Les allergènes responsables de ces réactions croisées semblent être la résultante de l'évolution d'espèces ayant des protéines ancestrales communes (albumines des animaux et profilines des végétaux). Cependant, une sensibilisation croisée prouvée immunologiquement par prick-tests ou par la présence d'IgE spécifiques n'implique pas nécessairement l'existence de signes cliniques lors de l'absorption de(s) allergène(s) croisant(s) (6 fois moins d'allergie croisée que de sensi-

bilisation croisée avec la tomate / les graminées). En revanche, un sujet sensibilisé à un pneumallergène peut développer secondairement une allergie à trophallergène en raison d'une allergie croisée entre pollens et aliments (pollens d'armoise et céleri) [8].

## La tolérance orale

La tolérance orale est l'état qui permet que l'ingestion, la digestion et l'absorption des aliments au travers de la muqueuse intestinale reste un phénomène physiologique n'entraînant aucune manifestation pathologique. Dans la lumière intestinale, la tolérance repose sur l'absence de pénétration massive d'antigènes alimentaires et l'exclusion antigénique. Cette dernière est obtenue grâce à la présence d'une muqueuse digestive fonctionnelle et d'IgA sécrétoires qui vont former des complexes immuns intraluminaux avec les antigènes alimentaires, après avoir été synthétisés par les plasmocytes intramuqueux. D'autres éléments du GALT (gut-associated lymphoid tissue) sont essentiels à l'acquisition et au maintien de cet état de tolérance, en particulier les lymphocytes T auxiliaires (CD4+) et suppresseurs (CD8+) qui interviennent dans les phénomènes de suppression active des clones auto-réactifs mais également de délétion et d'anergie clonale qui semblent dépendre de la quantité d'antigènes alimentaires ingérés [10]. En situation physiologique, l'équilibre reposerait sur la balance entre la suppression active, donc la non réponse lymphocytaire T qu'induirait de faibles doses et la délétion par apoptose et/ou l'anergie d'antigènes favorisées par des doses plus importantes [5]. L'apparition de l'allergie alimentaire correspond à une absence, un retard ou une rupture de ce phénomène de tolérance orale chez un sujet prédisposé génétiquement [11]. La réaction allergique se déroule en deux phases distinctes : la sensibilisation puis la réaction allergique.

## La sensibilisation

Cette phase silencieuse constitue le premier contact entre le/les allergènes

qui, à l'état natif, traversent la barrière intestinale et les effecteurs humoraux et cellulaires de la réaction allergique [12]. Après leur internalisation par les cellules dendritiques, les épitopes des allergènes ainsi « apprêtés » sont exposés à la surface de ces cellules spécialisées dans la présentation d'antigènes, permettant ainsi leur interaction avec les récepteurs spécifiques (TcR) des lymphocytes T CD4+. Cette exposition fait intervenir les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH), au sein de la niche peptidique desquelles les épitopes sont localisés. L'activation de ces lymphocytes stimule leur prolifération et la sécrétion de cytokines de type Th2 telles que l'interleukine 4 (IL4) et IL5. Ces cytokines induisent la synthèse d'IgE spécifiques par les lymphocytes B et le recrutement de cellules de l'inflammation (mastocytes et éosinophiles) [12]. Les IgE sécrétées vont se fixer à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles grâce à un récepteur de haute affinité (FcεRI). L'ensemble des cellules impliquées dans cette réaction inflammatoire va ensuite être redistribué librement aux autres tissus lymphoïdes de l'organisme par voie hémolymphatique.

## La réaction allergique

Une nouvelle rencontre avec l'allergène, même si elle ne se fait pas obligatoirement par voie digestive, va aboutir à sa fixation aux IgE spécifiques présents à la surface des mastocytes de l'hôte. Le couplage de l'antigène avec deux IgE de surface va provoquer la dégranulation des mastocytes, entraînant la libération de médiateurs préformés comme l'histamine et néoformés comme les métabolites de l'acide arachidonique et les cytokines. Cette réaction immédiate va être amplifiée par l'activation des lymphocytes T spécifiques libérant à leur tour des cytokines responsables du recrutement de nouvelles cellules sensibles à la présence d'IgE capables de se dégranuler (mastocyte, éosinophile, macrophage, plaquette) et d'augmenter la perméabilité intestinale favorisant une polysensibilisation alimentaire fréquente chez ces patients. Dans l'al-

lergie alimentaire, cette réaction se maintient d'autant plus longtemps que contrairement à un pneumallergène, les trophallergènes vont persister dans la lumière intestinale durant toute leur digestion. Ce paramètre important est en particulier à prendre en compte dans la prise en charge des patients afin d'éviter, après le traitement initial d'une allergie aiguë, la pérennisation des troubles les heures suivantes.

## Manifestations cliniques

### Digestives

La symptomatologie digestive est fréquente (2/3 des patients) mais rarement bruyante. Elle se manifeste volontiers par des signes non spécifiques, tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée par hypersécrétion et hypermotilité intestinale. Ces signes, qui peuvent faire évoquer des troubles fonctionnels intestinaux, passent souvent au second plan en raison de la sévérité des manifestations de l'anaphylaxie. L'origine IgE-dépendante de ces manifestations est supposée, du fait de leur survenue rapide après l'ingestion de l'aliment responsable mais non certifiée [5]. Le syndrome oro-pharyngé de Lessof, caractéristique d'une allergie croisée trophallergène / pneumallergène (pomme et pollens de bouleau), est une forme d'urticaire de contact avec prurit touchant les lèvres et l'oro-pharynx, apparaissant dans les 5 minutes suivant la prise de l'aliment et s'accompagnant d'une sensation de gonflement vélopalatin et de striction pharyngée avec œdème. La poursuite de l'ingestion de l'aliment causal peu provoquer la généralisation de l'urticaire. Les ombellifères (céleri) et les drupacées (pomme, cerise, abricot) sont les plus fréquemment incriminés dans ce syndrome.

### Extradigestives

Le choc anaphylactique par allergie alimentaire, dont la fréquence est en augmentation et dépasse maintenant celle des chocs par piqûre d'hyménoptère, constitue l'expression la plus grave de l'allergie alimentaire. Il sur-

vient quelques minutes après l'ingestion de l'allergène. Parmi les allergènes incriminés, certains sont susceptibles d'entraîner une réaction mortelle tels que l'arachide, les noix et noisettes, les crustacés, les poissons, les œufs et le lait de vache [9]. L'urticaire aiguë (durée inférieure à 6 semaines) avec parfois angio-œdème et l'œdème de Quincke sont également des manifestations IgE dépendantes. L'allergie alimentaire est plus rarement en cause dans l'urticaire chronique. La responsabilité des allergènes alimentaires est plus difficile à prouver dans la dermatite atopique où une rhinite est souvent associée. L'asthme lié à une allergie alimentaire est plus rare en particulier chez l'adulte, mais peut être déclenché par simple inhalation des allergènes (vapeurs de cuisson de poissons ou de crustacés). Le syndrome œuf-oiseau rentre dans ce cadre (manifestations respiratoires après ingestion d'œuf chez les patients allergiques aux plumes d'oiseaux). Au minimum, il peut s'agir d'une toux chronique inexplicquée.

L'évolution de l'allergie alimentaire est variable en fonction de l'allergène. Chez l'enfant, l'allergie au lait de vache pourra, avec le temps, devenir cliniquement asymptomatique, tandis qu'avec l'arachide, le poisson ou les crustacés, les réactions allergiques se produiront à chaque exposition, toute la vie durant.

## Démarche diagnostique

### ÉTAPE CLINIQUE

La première étape cruciale du diagnostic d'allergie alimentaire reste l'interrogatoire. Ce dernier est souvent comparé à celui d'une enquête policière tant sa précision et sa minutie doivent être importantes. Outre l'existence d'antécédents familiaux ou personnels d'atopie et d'allergie, il permet de rechercher la triade dramatique de l'allergie afin de reconstituer l'unité de lieu, l'unité de temps et l'unité d'action. Il est essentiel de faire préciser à la victime les aliments suspectés, les symptômes et leur reproductibilité avec le même aliment, l'intervalle entre l'ingestion et les symptômes, la prise unique ou simultanée de différents ali-

ments, le contexte de survenue (prise d'alcool, de médicaments, effort, stress), l'existence concomitante de maladies capables d'altérer la muqueuse digestive [5]. Bien conduit, il permet à un enquêteur expérimenté de mettre en évidence les allergies croisées (asthme aux acariens et allergie alimentaire à la crevette). L'interrogatoire doit s'acharner à traquer l'existence d'allergènes cachés, tâche qui s'avère parfois terriblement difficile du fait, entre autre, de l'imperfection du système d'étiquetage des préparations alimentaires industrielles (cf. infra) dont la fabrication est de plus en plus élaborée.

La réalisation d'une enquête catégorielle grâce à un journal alimentaire rapportant précisément les aliments consommés durant plusieurs semaines peut constituer une aide appréciable, permettant de démasquer le coupable. De plus, l'anamnèse permet de rechercher des arguments plaidant en faveur d'une fausse allergie alimentaire tels que la dose-dépendance (les symptômes sont proportionnels à la dose ingérée) et le caractère stéréotypé de la réaction (sans aggravation au fur et à mesure des réintroductions). La difficulté de cette étape incontournable qu'est l'interrogatoire, souligne la nécessité de bénéficier de l'assistance d'une diététicienne avertie. L'examen clinique est quant à lui souvent peu contributif en dehors des épisodes aigus.

### ÉTAPE BIOLOGIQUE

Cette seconde étape consiste à prouver l'existence d'une sensibilisation à un ou plusieurs allergènes. Les tests cutanés ou prick-tests sont les plus couramment utilisés pour démontrer une sensibilisation à un allergène. Ils révèlent, par leur positivité, la présence d'une dégranulation des mastocytes cutanés IgE-dépendante. Ces tests rapides, indolores et sans danger peuvent être utilisés vis-à-vis d'une quarantaine d'aliments courants. Ils sont habituellement réalisés sur la face antérieure des avant-bras ou dans le dos. Ils consistent à déposer sur la peau, une goutte de l'extrait allergénique au travers de laquelle on pique avec une lancette afin de faire pénétrer celui-ci. La lecture s'effectue dans le quart d'heure qui suit. La réalisation d'un té-

moins négatif (sérum glycéro-salin) permet d'éliminer une histaminolibération non spécifique ; sa positivité rend l'interprétation du prick-test impossible. Un témoin positif (induisant une dégranulation mastocytaire non spécifique) est également pratiqué, sa négativité traduit une anergie cutanée qui diminue la sensibilité du prick-test [13]. La réaction papulo-érythémateuse va traduire le degré de sensibilisation du sujet. La négativité des prick-tests utilisant des extraits commerciaux standardisés justifie le recours aux tests à base d'aliments natifs dont la sensibilité est bien meilleure (80 à 90 %). Ces derniers sont réalisés en piquant la peau soit au travers d'une goutte de broyat en sérum physiologique soit directement au travers de l'aliment natif (prick-prick tests) [14]. Cependant, si la positivité des prick-tests signe la sensibilisation à l'aliment, elle n'est pas synonyme d'allergie (leur valeur prédictive positive est inférieure à 35 %). Leurs résultats doivent, par conséquent, être interprétés en fonction des manifestations cliniques à l'allergène suspecté. Inversement, leur valeur prédictive négative est excellente (supérieure à 95 % avec les aliments natifs).

La mise en évidence d'IgE spécifiques dans le sérum permet de confirmer les résultats des prick-tests et constitue une alternative en cas d'eczéma diffus ou de traitement de fond par antihistaminiques. Divers techniques (ELISA, RIA, RAST) et kits (CAP System, Alastat) sont disponibles, permettant de tester à partir d'une simple prise de sang, de nombreux aliments. En l'absence d'éléments d'orientation malgré l'étude anamnétique, il existe des mélanges multi-allergéniques détectant les allergènes les plus fréquemment impliqués en fonction de l'âge (Fx5, Fx8). Comme pour les prick-tests, les résultats sont basés sur l'utilisation d'extraits standardisés donc moins performants que les aliments natifs. Cependant, il est possible de déterminer des seuils d'IgE spécifiques, au-delà desquels la valeur prédictive positive d'allergie est proche de 100 % (7 kU/l pour l'œuf, 14 kU/l pour l'arachide, 20 kU/l pour le poisson) [15]. Ce principe a l'avantage, en cas de

fortes présomptions cliniques, d'éviter un test de provocation orale lorsqu'il s'agit d'allergènes à l'origine de réactions potentiellement mortelles.

## Tests de provocation

Le test de provocation orale en double insu contre placebo constitue l'étalon or du diagnostic d'allergie alimentaire. Il permet d'établir un lien de causalité en reproduisant les symptômes avec l'aliment suspecté. 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 n'est jamais réalisé en première intention même s'il fait partie intégrante de la démarche diagnostique [16]. En pratique, il implique un séjour en milieu hospitalier afin de permettre une surveillance médicale stricte dans les 10 à 24 heures qui suivent, étant donné le risque de réactions anaphylactiques sévères. Idéalement, l'aliment est lyophilisé et administré à doses progressivement croissantes sous forme de gélules, afin de ne pouvoir être différencié du placebo. L'indication de ce test est retenue en tenant compte du bénéfice qu'il peut apporter. Il ne sera généralement pas proposé lorsque le prick-test ou les IgE spécifiques sont très positifs ou qu'il existe des antécédents de choc anaphylactique, de bronchospasme ou d'œdème de Quincke.

Le test de provocation labiale consiste à déposer l'aliment suspecté au contact de la muqueuse à l'angle externe de la lèvre inférieure. Une réaction de grade III (déplissement homolatéral de la lèvre avec disparition des sillons) sur une échelle de V dans le quart d'heure qui suit, est considérée comme positive. Ce test n'entraînant pas de réaction générale, il a l'avantage de ne justifier qu'une heure de surveillance ; en revanche, une réaction locale ou loco-régionale est possible. En cas de négativité (sensibilité de 77 %), le test de provocation orale reste la référence [17].

## Examens complémentaires

Il peut être utile de s'assurer de l'intégrité de la muqueuse digestive en

recherchant une parasitose (éosinophilie, sérodiagnostics, examen des selles) ou toute autre affection digestive associée (maladie de Crohn, diarrhée infectieuse) favorisant le passage des allergènes. Cette augmentation de la perméabilité intestinale peut être objectivée par différents types de tests. Chez le sujet allergique, la réalisation d'un test de perméabilité au lactulose (qui traverse l'épithélium au niveau des espaces inter-entérocytaires) / mannitol (qui traverse les entérocytes après avoir été absorbé par la bordure en brosse), couplé à un test de provocation orale, va permettre de constater une augmentation du rapport lactulose/mannitol urinaire qui régresse avec le régime d'éviction.

Diverses techniques mettant à profit l'endoscopie digestive, ont été proposées (biopsies avec quantification des plasmocytes à IgE, prick-tests muqueux). Elles restent du domaine de la recherche compte tenu de leur caractère invasif et peu adapté à la pratique clinique.

## Traitement

### Prévention

En cas de contexte familial à haut risque allergique, l'éviction des aliments très allergisants durant la grossesse est controversée car elle peut perturber l'équilibre alimentaire de la mère. En revanche, ce type de mesure pourrait diminuer la fréquence et l'intensité de la dermatite atopique durant l'allaitement. De même, l'utilisation de lait hypoallergénique à base d'hydrolysats de protéines semble efficace et il peut être conseillé d'introduire les aliments les plus allergisants (œuf, arachide) après l'âge de 2 à 3 ans.

### Gestion du risque

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. En effet, la réglementation européenne actuellement en

vigueur (directive 2000/13/CE) n'impose de mentionner la présence d'un ingrédient que lorsqu'il participe à plus de 25 % de la quantité totale du produit fini ou lorsqu'il s'agit d'un allergène majeur (arachide). Afin de palier à cette carence, une nouvelle directive dont le délai d'application est fixé à novembre 2005 (2003/89/CE) abolit la « règle des 25 % » et prévoit de référencer clairement les allergènes. Cependant, elle ne prend pas en compte le problème des traces fortuites ou des contaminations accidentelles (ex. huile de sésame utilisée pour lubrifier un moule à chocolat, chaîne de fabrication servant à la production de différents biscuits aux fruits). De plus, le nombre souvent important et le type d'ingrédients utilisés peut varier avec le temps et en fonction des fournisseurs, et ce pour un produit auquel un sujet se savait jusqu'alors non allergique (ex. remplacement d'une graisse animale par de l'huile d'arachide).

## Traitement curatif

Le régime d'éviction est le seul traitement réellement efficace de l'allergie alimentaire. Il doit se faire de façon ciblée et raisonnée, sur la foi d'arguments solides, étant donné le niveau de contrainte élevé qu'il implique, en particulier quand plusieurs allergènes sont incriminés [18]. La tâche peut s'avérer particulièrement difficile lorsqu'il s'agit d'un aliment, tel que l'œuf, qui rentre dans la composition de nombreuses préparations alimentaires. L'aide de la diététicienne devient alors essentielle pour prévenir le risque de déséquilibre alimentaire et de carence. Dans ce contexte, la réalisation d'un test de provocation orale peut avoir l'intérêt de déterminer la dose seuil en deçà de laquelle le sujet n'aura pas de réaction allergique. Ce régime sera associé à l'éviction de tout facteur favorisant (irritants, alcool, aspirine). Le régime doit être poursuivi un an avant de pouvoir envisager, pour certains allergènes, une réintroduction orale prudente sous contrôle médical [5].

Les causes d'échec du régime d'éviction sont nombreuses. Le contact avec l'allergène pouvant se faire par ingestion, inhalation, ou contact cutané, la

liste de produits à proscrire peut devenir ingérable (cosmétiques ou médicaments contenant de l'huile de sésame ou de la lécithine de soja). L'échec peut être favorisé par l'existence d'aliments cachés, d'une polyallergie ou de réactions croisées (allergènes végétaux ou animaux) non identifiées. Malgré toutes ces précautions, le régime d'éviction, étant donné son retentissement psychologique, social et financier, reste très difficile, voire impossible à appliquer chez un quart des patients dont l'observance est médiocre.

### Traitement symptomatique

En cas d'antécédents de manifestations anaphylactiques graves (choc, œdème de Quincke, bronchospasme), de réaction à un aliment très allergisant (œuf, arachide) ou s'aggravant à chaque nouvelle exposition, les sujets doivent disposer d'une trousse d'urgence. L'injection intra-musculaire ou sous-cutanée d'adrénaline permet d'éviter un accident mortel en attendant l'arrivée du SAMU. Chez l'adulte, la posologie est de 0,3 mg (solution à 1 mg/ml) à renouveler éventuellement dans les 10 minutes en cas d'efficacité insuffisante. Les kits de type Anahelp® ou Anakit® se conservent de préférence au réfrigérateur tandis que le stylo auto-injecteur Anapen® a l'avantage de rester valable un an à 30 °C. La prescription d'une trousse s'accompagne obligatoirement de l'apprentissage de sa technique d'utilisation. Étant donné la persistance de l'allergène après son ingestion, un traitement par antihistaminiques et corticoïdes peut être utile dans les jours qui suivent un épisode aigu.

Les traitements de fond par antihistaminiques ou par stabilisateurs de membrane mastocytaires (cromoglycate disodique, kétotifène) pourraient améliorer les symptômes cliniques de l'allergie aiguë mais ils ne peuvent remplacer l'éviction allergénique qui reste le traitement de référence. Les protocoles de désensibilisation spéci-

fiques ne sont quant à eux plus proposés faute d'efficacité prouvée [19].

### Conclusion

L'allergie alimentaire est une réalité clinique qui peut-être prouvée par une démarche diagnostique rigoureuse. Sa méconnaissance et la lourdeur des moyens diagnostiques à mettre en œuvre pour l'objectiver font que si elle est alléguée par un sujet sur trois, elle n'est démontrée que chez moins de 2 % de la population adulte. C'est probablement la seule pathologie qui dispose d'un traitement tout aussi infaillible que difficile à mettre en place : l'éviction alimentaire. Sa fréquence et sa gravité augmentent avec le progrès des hommes, ce même progrès qui permet déjà de produire des aliments génétiquement modifiés hypoallergéniques.

### RÉFÉRENCES

1. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindsvlev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D et al. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995; 50: 623-35.
2. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.
3. Woods RK, Stoney RM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FC. Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 31-6.
4. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 133-40.
5. Vandezande LM, Sauvage C, Lamblin C, Wallaert B. Allergie alimentaire. In: Médecine-Sciences, ed. *Traité de Gastro-entérologie*. Paris: Flammarion, 2000; 845-58.

6. Rance F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin D. Aspects cliniques de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol* 1998; 38: 900-5.
7. Wal JM. Allergies alimentaires : mécanismes physiopathologiques, identification des allergènes alimentaires. *Nutr Clin Métabol* 2004; 18: 15-9.
8. Bousquet J, Jaffuel D, Demoly P, Michel FB. Allergie alimentaire. In : Médecine-Sciences, ed. *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Paris : Flammarion, 2001; 519-26.
9. Bousquet J, Bjorksten B, Bruijnzeel-Koomen CA, Huggett A, Ortolani C, Warner JO et al. Scientific criteria and the selection of allergenic foods for product labelling. *Allergy* 1998; 53: 3-21.
10. Nagler-Anderson C. Tolerance and immunity in the intestinal immune system. *Crit Rev Immunol* 2000; 20: 103-20.
11. Kay AB. Allergy and allergic diseases. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344: 109-13.
12. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344: 30-7.
13. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1540-6.
14. Dreborg S. Skin test in diagnosis of food allergy. *Allergy Proc* 1991 ; 12 : 251-4.
15. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 891-6.
16. Sampson HA. Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Ann Allergy* 1988; 60: 262-9.
17. Rance F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 41-4.
18. Pastorello EA, Stocchi L, Pravettoni V, Bigi A, Schilke ML, Incorvaia C et al. Role of the elimination diet in adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 475-83.
19. Lehrer SB, Wild LG, Bost KL, Sorensen RU. Immunotherapy for food allergies. Past, present, future. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999; 17: 361-81.