



Les allergies alimentaires

Dr. Franck GODESKY

Praticien Attaché

Service d'Allergologie et d'Immunologie Clinique

CHLS

Introduction - Epidémiologie

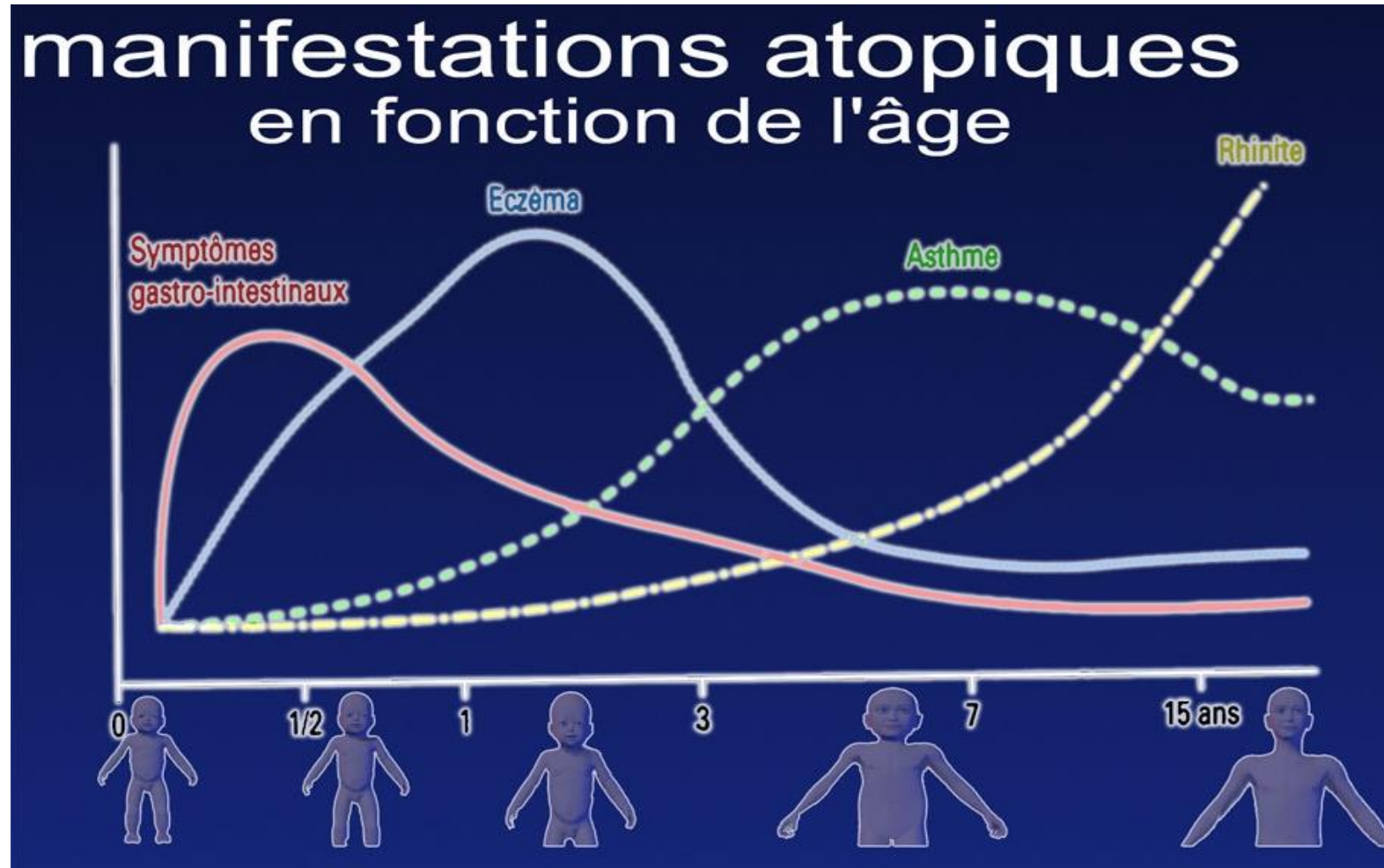
Introduction

- ▶ Fréquence des allergies alimentaires a doublé en 5 ans
- ▶ Ces allergies sont 3,6 fois plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte
- ▶ Répercussions multiples:
 - Altération de la qualité de vie
 - Troubles psychologiques
 - Impact familial
 - Impact financier
 - Impact scolaire
- ▶ Gravité variable: du simple prurit buccal au décès

Epidémiologie

- ▶ Apparition de l'allergie avant 15 ans dans 75% des cas
- ▶ Mais parfois plus tardif: 65-70 ans!
- ▶ 2,1% à 3,8% dans la population générale française (prouvée par TPO)
- ▶ Apparition chez des patients bien souvent atopiques
 - Dermatite atopique
 - Rhino-conjonctivite
 - Asthme

La Marche Atopique



La Marche Atopique

- ▶ Les premières manifestations de l'atopie sont très souvent la dermatite et les allergies alimentaires
- ▶ La DA est un facteur de risque d'allergie alimentaire surtout si la DA est sévère et qu'elle débute tôt
- ▶ L'asthme est un facteur franc de gravité dans l'allergie alimentaire
- ▶ L'allergologue doit prendre en charge le patient dans sa globalité:
 - La DA sévère et non améliorée par les dermocorticoïdes doit être explorée
 - Une allergie alimentaire doit faire rechercher un asthme
 - Une allergie alimentaire doit faire rechercher des sensibilisations pneumallergéniques

Les principaux allergènes chez l'adulte

Allergènes ou groupe d'allergènes	Fréquence observée
Rosacées	27,3%
Fruits Latex (kiwi, banane, avocat...)	23%
Ombellifères (céleri, fenouil, carottes...)	17,5%
Fruits à coques	16%
Groupes céréales (gluten, orge...)	14,4%
Cacahuètes	10,1%
Blanc d'œuf	7%
Légumineuses (soja, lupin, lentilles...)	6,5%
Sésame	5,8%
Crustacés	4,7%
Poissons	3%
Viandes	2,7%

Données CICBAA
2005

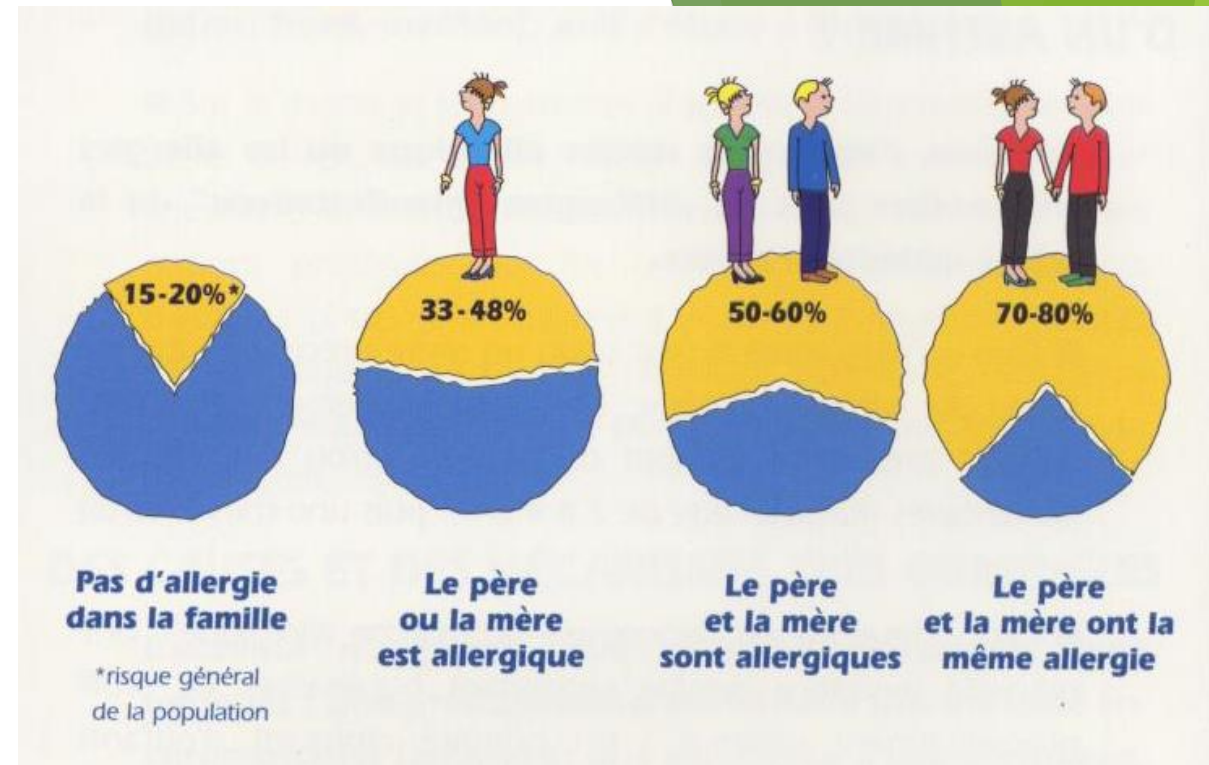
Les principaux allergènes chez l'enfant

Allergènes ou groupe d'allergènes	Fréquence observée
Œuf	50,9%
Arachide	40,41%
LDV	16,37%
Légumineuses	8,01%
Poissons	6,88%
Fruits à coques	6,32%
Crevettes	5,3%

Sans oublier le gluten, le kiwi...

La part génétique

- ▶ L'atopie est un terrain qui se cède:
 - Pas d'ATCD atopique familiaux: 5 à 15% de risque
 - 1 frère atopique: 25 à 35%
 - 1 parent atopique: 20 à 40%
 - 2 parents atopiques: 40 à 60%
 - 2 parents avec la même allergie: >80%
- ▶ Mais l'explosion des maladies allergiques, notamment alimentaires ne peut s'expliquer par des mutations génétiques: pas de phénomène X-MEN!



La vie à la Ferme d'Erika Von Mutius

- ▶ Grandir à la ferme protège contre l'asthme et l'atopie
- ▶ Ce que ne fait pas la vie en zone rurale sans contact avec la ferme et le bétail
- ▶ Importance des substances microbiennes:
 - Viables ou non
 - Infectieuses ou non
 - Bactériennes: endotoxines, fragments capsulaires
 - Fongiques: glycanes et polysaccharides extracellulaires
- ▶ Mise en jeu de l'immunité innée:
 - Lipopeptides bactériens $\leftrightarrow$ TLR 2
 - Endotoxines $\leftrightarrow$ TLR 4
 - Ilots CpG $\leftrightarrow$ TLR 9



Les réactions IgE médiées

- ▶ Requièrè une primo-sensibilisation, un premier contact
- ▶ Production d'IgE spécifiques d'un épitope conformationnel
- ▶ Cette production préférentielle d'IgE est due à un environnement Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13)
- ▶ Les IgEs sont peu circulantes et pour la plupart liées à leur RFcε1 sur les mastocytes/basophiles
- ▶ Pour différentes raisons, absence, retard ou rupture de tolérance
- ▶ Lors d'un contact ultérieur: dégranulation mastocytaire massive

Tableaux cliniques

La traque de l'hypersensibilité allergique de type I

L'anamnèse apporte le diagnostic à l'immuno-allergologue

- ▶ Les données de l'interrogatoire sont essentielles au diagnostic d'allergie alimentaire
- ▶ Elles doivent permettre de différencier allergie et intolérance
- ▶ Un interrogatoire bien mené permet le diagnostic dans 90% des cas
- ▶ Cet interrogatoire doit permettre de :
 - Préciser le mécanisme immunologique ou non
 - Retrouver la présence de cofacteurs
 - D'évaluer le potentiel de sévérité des réactions

Quelles questions?

- ▶ Les antécédents et notamment:
 - Dermatite atopique?
 - Asthme?
 - Autres pathologies: urticaire chronique? Maladies inflammatoires?
 - Quel traitement au long cours: bêtabloqueurs? Anti-h1?
- ▶ Le mode de vie (profession, habitudes alimentaires)
- ▶ Antécédents familiaux: atopie? Urticaire chronique?

Anamnèse de l'accident (1)

- ▶ Quelle heure de la journée?
- ▶ Délais entre l'apparition des symptômes et le dernier aliment ingéré:
PRIMORDIAL: anaphylaxie si <1h mais attention aux réactions retardées
- ▶ Nature du dernier repas: détailler au maximum, même les choses qui peuvent paraître anodines
- ▶ Quelle quantité ingérée?
- ▶ Description des symptômes:
 - Premiers signes?
 - Eruption cutanée?
 - Autres organes atteints?
 - Sensation de mort imminente?

Anamnèse de l'accident (2)

- ▶ Quelle attitude de la personne ou de l'entourage?
- ▶ Mode de traitement?
- ▶ Si passage aux urgences, récupérer l'observation. Attention, aux urgences, un angioedème est systématiquement un Œdème de Quincke. Vérifier les constantes et les traitements mis en place (IV, PO, O2)...
- ▶ Délais de guérison:
 - Une fois que les mastocytes ont dégranulé, période réfractaire
 - Pas d'urticaire récidivante dans les jours qui suivent
- ▶ Le patient a-t-il une trousse d'urgence?

Quels symptômes?

- ▶ Signes cutanéomuqueux
- ▶ Signes digestifs
- ▶ Signes respiratoires
- ▶ Signes cardio-vasculaires



Signes cutanéomuqueux

- ▶ Il s'agit le plus souvent d'une urticaire (libération d'histamine)
- ▶ Elle peut être géante ou localisée
- ▶ Superficielle ou profonde (attention aux œdèmes laryngés)
- ▶ Parfois ne concernent que les paumes des mains et le scalp++ et signent alors volontiers l'anaphylaxie
- ▶ Les signes cutanés ou muqueux sont extrêmement fréquents (>80% des cas) mais peuvent manquer si collapsus associé

Signes digestifs

- ▶ Vomissements souvent immédiats
- ▶ Douleurs abdominales violentes
- ▶ Diarrhée dans les deux heures
- ▶ Parfois juste un syndrome oral
- ▶ Tous ces symptômes sont liés à la dégranulation des mastocytes du tube digestif

Signes ORL et Respiratoire

- ▶ Rhinite
- ▶ Conjonctivite
- ▶ Toux
- ▶ Crise d'asthme
- ▶ Le bronchospasme est responsable du décès dans 96% des cas



Il est capital de dépister, de traiter et d'équilibrer l'asthme des patients allergiques alimentaires

Signes cardio-vasculaires

- ▶ Tachycardie (au début)
- ▶ Hypotension artérielle
- ▶ Choc anaphylactique par vasoplégie
- ▶ L'anaphylaxie sévère est mortelle dans 2% des cas

Différence enfants/adultes

Tableau 1 Tableaux cliniques des urgences allergiques comparées en population pédiatriques et en population adulte

		Enfants		Adultes	
Total des observations		65 (46.8%)		74 (53.2%)	
Tableau clinique	Décès	1	1.5%	1	1.3%
	Choc anaphylactique	5	7.7%	30	40.5%
	Asthme Aigu Grave	5	7.7%	1	1.3%
	Angioedème laryngé	9	13.8%	11	14.9%
	Réaction systémique sérieuse	48	73.8%	39	52.7%

Réseau allergeo-vigilance 2007

Evaluer la gravité

Tableau 1. Classification de Ring et Messmer.

I	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème
II	Atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)
III	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle
IV	Arrêt circulatoire et/ou respiratoire

Places des cofacteurs

- ▶ Certains cofacteurs peuvent influencer les réactions d'allergies alimentaires
- ▶ Font passer un patient du statut de sensibilisé au statut d'allergique (reproductibilité?)
- ▶ Font apparaître des symptômes allergiques IgE-médiés jusqu'à plusieurs heures après ingestion
- ▶ Aggravent singulièrement la réaction allergique du patient
- ▶ On retrouve:
 - L'alcool
 - Les AINS
 - La chaleur
 - Le stress
 - L'effort



L'anaphylaxie Induite par l'Exercice

- ▶ Mise en évidence d'une sensibilisation alimentaire IgE-médiée
 - ▶ Ingestion de l'aliment sans effort bien tolérée
 - ▶ Effort non précédé de l'ingestion de l'aliment impliqué bien toléré
 - ▶ Ingestion de l'aliment impliqué suivi d'un effort: déclenchement des symptômes
-
- ▶ Plus fréquent qu'on ne le pense car sous-diagnostiquée (urticaire cholinergique...)
 - ▶ Symptômes parfois sévère avec mise en jeu du pronostic vital

Anaphylaxie induite par l'effort

- ▶ Tous les aliments peuvent être impliqués mais prédominance:
 - d'une fraction du gluten: ω 5-gliadine (rTri a 19)
 - Des crustacés et notamment la crevette
- ▶ Traitement simple:
 - Pas d'effort pendant 4 heures après ingestion de l'aliment
 - Trousse d'urgence avec adrénaline auto-injectable.
- ▶ Physiopathologie?
- ▶ Attention, certaine AIE deviennent « autonome » et n'ont plus besoin de l'exercice

Ce qui n'est pas de l'allergie alimentaire

- Les intoxications à l'histamine:
 - Majeure dans les scombroidoses (peut mimer des grades 2)
 - Moindre avec les aliments riches en histamine (urticaires simples)

Aliments frais	Histamine ($\mu\text{g/g}$)	Autres aliments	Histamine ($\mu\text{g/g}$)	Aliments	Tyramine ($\mu\text{g/g}$)
Tomates	22	Saucisson sec	225	Chocolat	500
Epinards	37,5	Fromages fermentés	Jusqu'à 1 330	Gruyère	510
Viandes (bœuf, veau)	10	Boissons fermentées	20	Roquefort	510
Foie de porc	25	Choucroute	160	Brie	180
Crustacés frais	0,2	Conserves de thon	20	Fromage anglais	400 à 1 400
Thon	5,4	Conserves d'anchois	33	Harengs marinés	3 030
Saumon	7,4	Conserves d'œufs de hareng fumé	20	Levure de bière	1 500

Ce qui n'est pas de l'allergie alimentaire

► L'intolérance au lactose (galactose-glucose):

- Diagnostic à évoquer chez des adultes avec douleurs abdominales chroniques, diarrhée, ballonnements
- Rythmée par les prises de lactose (symptômes 2-3h après)
- Diagnostic simple: régime d'éviction sur 21 jours. Test respiratoire possible
- Avis diététicien

► Les troubles fonctionnels intestinaux:

- Errance diagnostic
- Les patients finissent souvent chez l'allergologue
- Un minimum d'écoute permettra peut-être de redresser le diagnostic (MICI, MC) voire de réorienter le patient (et d'éviter les test ImmuPro...)

Ce qui n'est pas de l'allergie

► Les dermites d'irritations péribuccales:

- Enfants avec DA ou xérose
- Aliments irritants: tomate, œuf, aubergine
- Irritation péribuccale fugace per et post prandiale

► Mastocytoses systémiques/ SAMA:

- Accidents anaphylactiques fréquents
- Gravité des réactions contrastant avec la négativité du bilan allergologique

Un point sur l'Œsophagite à Eosinophiles

- ▶ Maladie inflammatoire de l'œsophage à PNE
- ▶ PNE > 15/ champs
- ▶ Micro abcès à éosinophile
- ▶ L'aspect endoscopique est celle de dépôts blanchâtres et parfois de sténoses
- ▶ Trouble de la motilité oesophagienne
- ▶ En clinique:
 - Douleurs à la déglutition
 - Blocages alimentaires
 - Perte de poids
 - Repas longs++++ (>1h!)
 - Terrain atopique

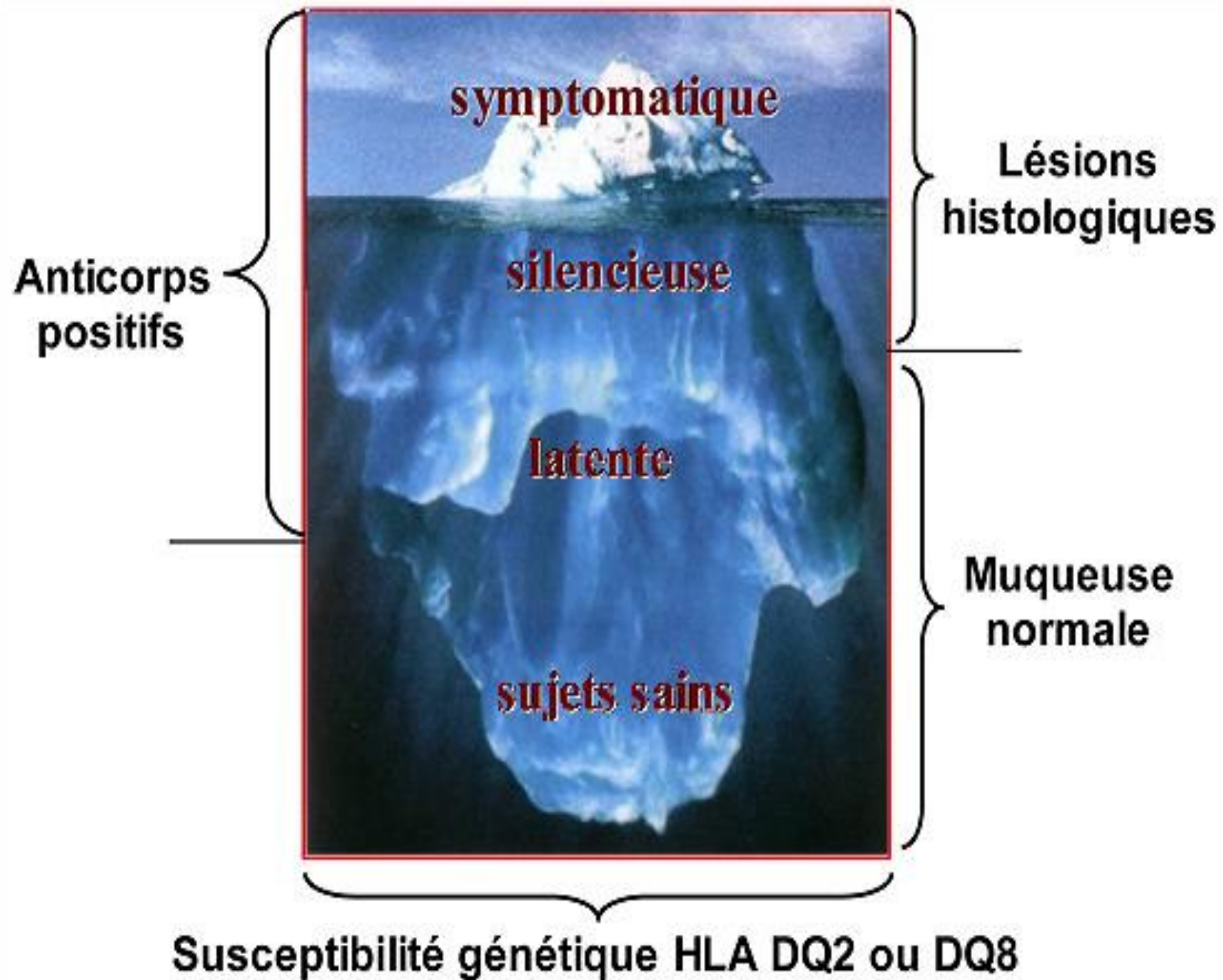


Traitement de l'Œsophagite à Eosinophiles

- ▶ IPP: TOUJOURS
 - Essai sur 8 à 12 semaines
 - A probablement laisser au long cours
- ▶ Corticothérapie au long cours:
 - Systémique dans les atteintes sévères avec sténose majeure
 - Locale le plus souvent avec budésonide ou fluticasone déglutis
- ▶ Bilan allergologique avec à la clef:
 - Éviction allergénique si possible
 - Tentative d'éviction des « Big 6 »: lait de vache, soja, œuf, blé, arachide/fruits à coque, poissons/crustacées
- ▶ Evaluation des Biothérapies (anti-IL5, anti-IL-13 et anti-IgE)

Un point sur la Maladie Coeliaque

- ▶ Hypersensibilité au complexe Gliadine-Transglutaminase
- ▶ Réponse lymphocytaire T et B avec création de LT spécifiques de néo-épitopes et de LB producteurs d'IgA transglutaminases
- ▶ Atrophie villositaire et infiltrats de lymphocytes intra-épithéliaux
- ▶ Sérologie coeliaque: IgA anti-TG et IgA totales (déficit en IgA fréquents chez les coeliaques)
- ▶ Savoir l'évoquer (il n'y a pas d'âge pour faire le diagnostic!)
 - Douleurs abdominales chroniques avec Sd de malabsorption
 - Carence martiale
 - Asthénie, aphtose, Dysménorrhée
 - Irritabilité



Traitement de la Maladie Coéliquaue

- ▶ Eviction stricte du gluten à vie
- ▶ Surveillance endoscopique
- ▶ Risque de Lymphome du MALT en cas de non respect du régime
- ▶ Attention aux autres MAI associée: Diabète insulino-dépendant (je vous laisse imaginer le régime...)

Les outils diagnostiques

Interrogatoire

- ▶ Il suffit quasiment à lui seul pour faire le diagnostic
- ▶ C'est une étape indispensable en allergologie
- ▶ Ne jamais hésiter à requestionner votre patient++
- ▶ On peut revenir à l'interrogatoire à n'importe quel étape du bilan:
 - Après les tests cutanés
 - Après les tests biologiques
 - Après le test de provocation oral

Les tests cutanés

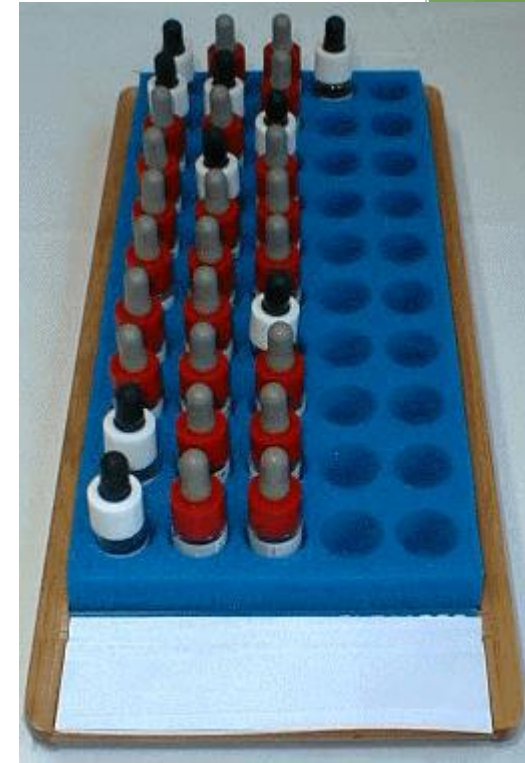
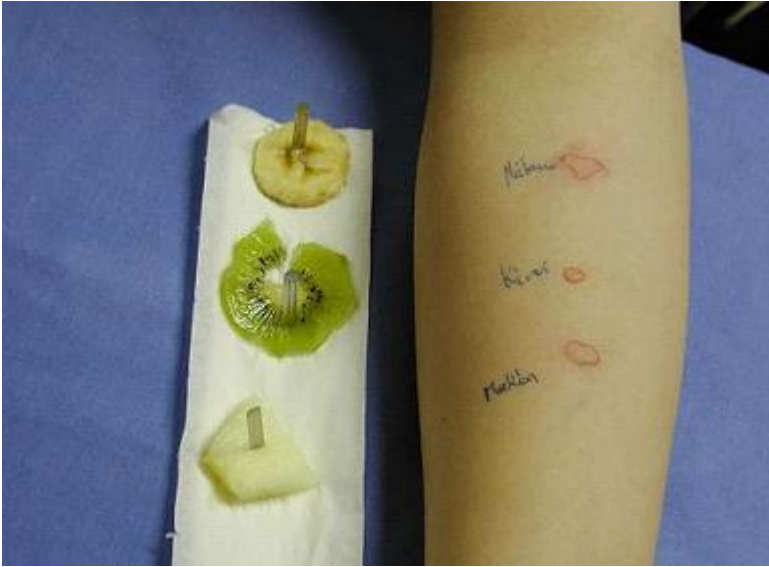
- ▶ Une aide précieuse pour l'allergologue
- ▶ Permettent de tester de nombreux pneumallergènes et trophallergènes en 20 minutes
- ▶ Le praticien averti pourra déjà phénotyper son patient (familles moléculaires)
- ▶ Il existe des règles de bonnes pratiques
- ▶ L'interprétation de ces tests doit être prudente et encore une fois:

SENSIBILISATION ne signifie pas ALLERGIE++++++

Les tests cutanés

- ▶ Nécessité de deux témoins positifs: Histamine et codéine (différence d'action)
- ▶ Nécessité d'un témoin négatif (solvant)
- ▶ Désinfection de la peau
- ▶ Poubelle « jaune » = DASRI
- ▶ Lecture à 15-20 minutes
- ▶ Savoir se constituer une batterie pneumallergènes et trophallergènes en fonction de la région d'exercice
- ▶ Les tests aux pneumallergènes sont très utiles en allergie alimentaire

Les tests cutanés



Les tests cutanés : facteurs confondants

- ▶ Dermographisme : faux positifs++
- ▶ Patient sous anti-histaminiques
- ▶ Majoration des réactions cutanés pendant les périodes polliniques
- ▶ Réactivité cutanée plus faible aux 2 extrémités de la vie
- ▶ Période réfractaire post anaphylaxie

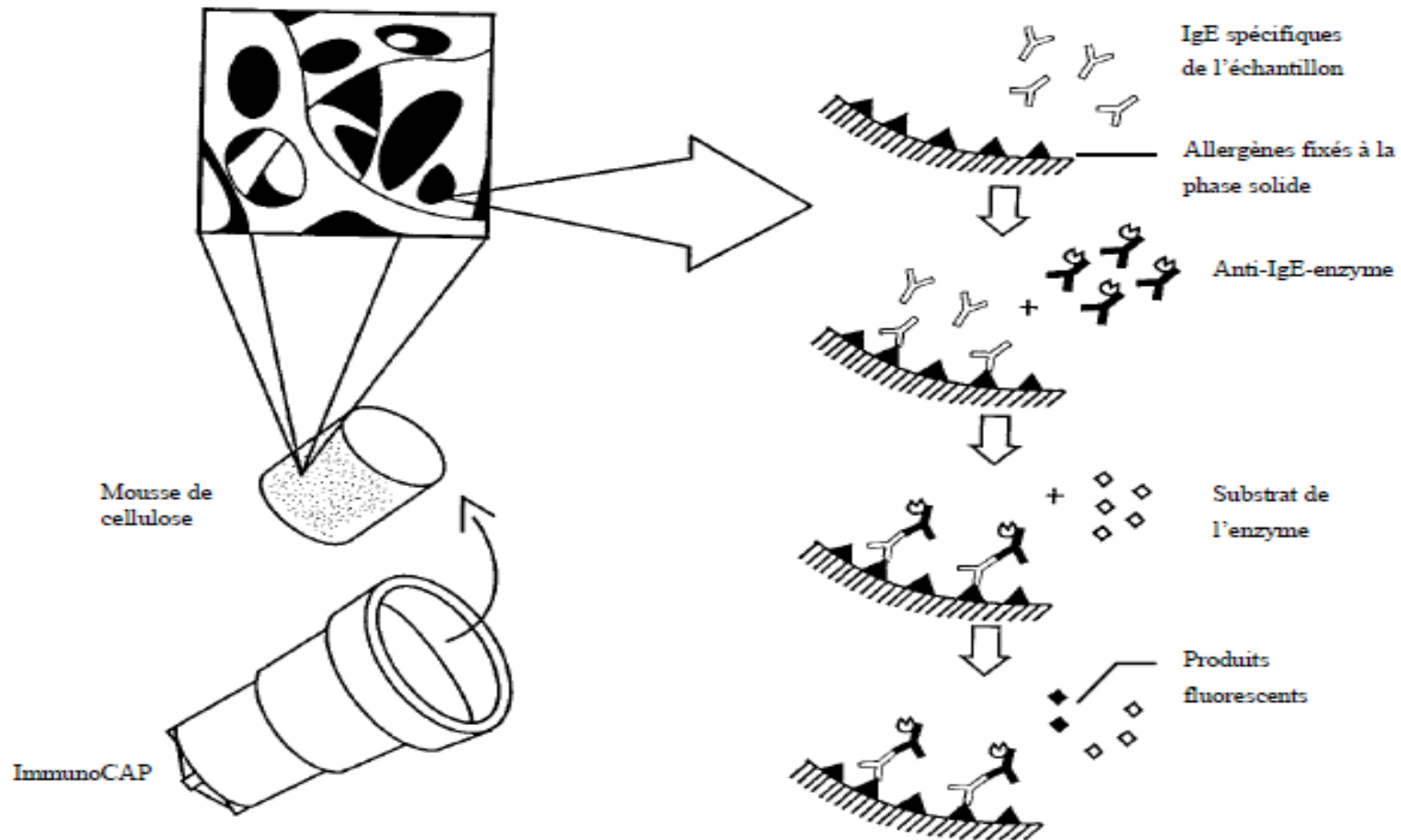
Performance des tests cutanés

- ▶ Spécificité (dépistage des vrais négatifs)
 - PNA: 70 à 95%
 - TPA: 30 à 70%
- ▶ Sensibilité (dépistage des vrais positifs)
 - PNA: 80 à 97%
 - TPA: 20-60% en extrait et 90% en Natif
- ▶ Gros intérêt des tests natifs en allergie alimentaire avec technique « Prick to Prick »

Tests biologiques

- ▶ Tests spécifiques: IgE spécifiques (~600 tests)
- ▶ Tests multiallergéniques (mélange/dépistage)
- ▶ Tests unitaires (identification)
- ▶ Tests unitaire pour allergènes recombinants

Tests unitaires



Tests unitaires (IgE spécifiques)

- ▶ Limite de détection à 0,10 kU/L
- ▶ Automatisation: ImmunoCAP
 - Fixation de l'allergène sur un support
 - Incubation serum du patient
 - Révélation du complexe avec anti-IgE marqué
- ▶ Résultats en 1H
- ▶ Pas de nécessité d'être à jeun++

Tests unitaires IgEs et allergènes recombinants

- ▶ Permet le dosage d'IgEs dirigées contre les différentes fractions allergéniques
- ▶ Permet de jauger le potentiel de sévérité des sensibilisations alimentaires
- ▶ Permet de prédire les réactions croisées en fonctions des différentes familles d'allergènes
- ▶ Limitation en « ville » à 5 IgEs PNA et 5 IgEs TPA

Tests de dépistage

- ▶ TROPHATOP: mélanges d'allergènes
 - Faux négatifs possibles car tous les allergènes ne sont pas représentés
 - Faux positifs++++ (réactions croisées avec les pollens)
- ▶ CLA 30 trophallergènes
 - Devenu un peu obsolète avec l'avènement des allergènes recombinants
 - Nombreux faux positifs
 - Le praticien inexpérimenté « va à la pêche » à l'allergie...

Biopuce ISAC

- ▶ Outils diagnostique très intéressant
- ▶ Tests multiallergéniques avec dosage d'IgEs anti composants allergéniques
- ▶ Permet le dosage d'anticorps dirigés contre 112 allergènes issus de 51 sources allergéniques grâce à 30µL de sang
- ▶ Prescription réservée aux spécialistes de l'allergologie
- ▶ Indications précises:
 - Anaphylaxie idiopathique
 - Asthme sévère
 - Oesophagite à éosinophiles
 - Poly-sensibilisation et poly-allergie alimentaire et respiratoire

1. Résumé des résultats des dosages d'IgE spécifiques positifs

Composants d'aliments principalement spécifiques d'espèces

Blanc d'œuf	nGal d 3	Conalbumine / Ovotransferrine	0,8 ISU-E	
Cabillaud	rGad c 1	Parvalbumine	0,8 ISU-E	
Crevette	nPen m 4	Prot. sarcoplasmique de liaison au calcium	5 ISU-E	
Noix de cajou	rAna o 2	Prot. de stockage, globuline 11S	0,9 ISU-E	
Graine de sésame	nSes i 1	Prot. de stockage, albumine 2S	2,8 ISU-E	
Arachide	rAra h 1	Prot. de stockage, globuline 7S	5,7 ISU-E	
	rAra h 2	Prot. de stockage, Conglutine	0,4 ISU-E	
	nAra h 6	Prot. de stockage, albumine 2S	8 ISU-E	
Soja	nGly m 5	Prot. de stockage, Bêta-conglycinine	1,2 ISU-E	
	nGly m 6	Protéine de stockage, Glycinine	1,1 ISU-E	
Kiwi	nAct d 1	Cystéine protéase	2,3 ISU-E	

Composants d'aéroallergènes principalement spécifiques d'espèces

Pollens de graminées

Phléole	rPhl p 1	Graminées, groupe 1	0,4 ISU-E	
---------	----------	---------------------	-----------	---

Pollens d'arbres

Pollen d'olivier	rOle e 1	Oléacées, groupe 5	10 ISU-E	
------------------	----------	--------------------	----------	---

Pollens d'herbacées

Ambroisie	nAmb a 1	Pectate lyase	0,4 ISU-E	
-----------	----------	---------------	-----------	---

Animaux

Chien	rCan f 1	Lipocaline	21 ISU-E	
-------	----------	------------	----------	---

rCan f 5	Arginine-estérase	8,2 ISU-E	
----------	-------------------	-----------	---

Cheval	rEqu c 1	Lipocaline	9,2 ISU-E	
--------	----------	------------	-----------	---

Chat	rFel d 1	Utéroglobine	46 ISU-E	
------	----------	--------------	----------	---

Souris	nMus m 1	Lipocaline	0,5 ISU-E	
--------	----------	------------	-----------	---

Composants marqueurs de réactivité croisée

Tropomyosine

Anisakis	rAni s 3
Blatte	nBla g 7
D. pteronyssinus	rDer p 10

Tropomyosine	8,9 ISU-E
Tropomyosine	8,2 ISU-E
Tropomyosine	9 ISU-E



Tropomyosine

Crevette	nPen m 1
----------	----------

Tropomyosine	10 ISU-E
--------------	----------



Protéines de transfert des lipides (nsLTP)

Arachide	rAra h 9
Noisette	rCor a 8
Pêche	rPru p 3
Armoise	nArt v 3
Pollen de platane	rPla a 3

Prot. transfert des lipid. (nsLTP)	0,6 ISU-E
Prot. transfert des lipid. (nsLTP)	0,6 ISU-E
Prot. transfert des lipid. (nsLTP)	0,5 ISU-E
Prot. transfert des lipid. (nsLTP)	0,6 ISU-E
Prot. transfert des lipid. (nsLTP)	0,4 ISU-E



Profilines

Bouleau	rBet v 2
Latex	rHev b 8
Mercuriale	rMer a 1
Phléole	rPhl p 12

Profiline	13 ISU-E
Profiline	16 ISU-E
Profiline	12 ISU-E
Profiline	5,6 ISU-E



Apport de l'ISAC

- ▶ Une synthèse allergologique, une vue « d'ensemble » du patient
- ▶ Dresser un « profil allergénique » du patient
- ▶ Cela permet de suivre les sensibilisations et leur évolution
- ▶ Cela permet d'affiner l'éviction, parfois en diminuant, parfois en augmentant les restrictions.
- ▶ Module les indications de TPO (tests de provocation orale)

Intérêt de la NFS

- ▶ Rechercher une hyperéosinophilie
- ▶ L'hyperéosinophilie peut être rattachée à l'atopie sans bilan complémentaire si elle est $<1,5\text{G/L}$
- ▶ Au dessus, il est IMPERATIF de déclencher le bilan d'hyperéosinophile

La synthèse du clinicien

- ▶ Le diagnostic allergologique repose sur un trépied:
 - Interrogatoire
 - Tests cutanés
 - Tests biologiques
- ▶ On peut également ajouter l'exploration fonctionnelle respiratoire afin de dépister l'asthme (l'asthme tue en allergie alimentaire)
- ▶ La décision finale du clinicien peut aboutir à l'indication d'un test de provocation oral
- ▶ Le TPO reste le Gold-Standard en méthodes diagnostiques allergologiques

Le TPO

- ▶ Lorsque le bilan allergologique ne permet pas de trancher entre sensibilisation et allergie
- ▶ Lorsque l'on désire juger de l'acquisition de la tolérance
- ▶ Lorsque l'on recherche la dose de déclenchement des réactions
- ▶ N'est normalement réalisé qu'en milieu hospitalier, avec mesures de sécurité adéquat
- ▶ A réaliser dans le meilleur des cas en double aveugle contre placebo
- ▶ Lui seul permet le diagnostic d'allergie alimentaire avec (quasi) certitude

Un grand merci pour votre attention