



**HAL**  
open science

## Les allergies alimentaires

Jacqueline Garson

► **To cite this version:**

| Jacqueline Garson. Les allergies alimentaires. Sciences pharmaceutiques. 1988. dumas-01858918

**HAL Id: dumas-01858918**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01858918>**

Submitted on 21 Aug 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



115 015386 7

2e exemplaire

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE TECHNOLOGIQUE, ET MEDICALE DE GRENOBLE

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1988

N° D'ORDRE

7007

LES ALLERGIES ALIMENTAIRES

T H E S E

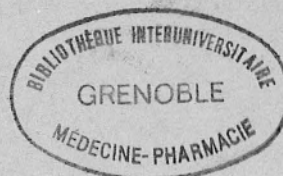
Présentée à :

l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE TECHNOLOGIQUE, et MEDICALE DE  
GRENOBLE, pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

par

Mademoiselle Jacqueline GARSON

[Données à caractère personnel]



45

Cette thèse sera soutenue publiquement le : 11 janvier 1988

devant M. le Professeur J. ROCHAT, PRESIDENT du Jury

et

M. B. EHRHART, Docteur en médecine

Mlle C. ZIFFEL, Docteur en pharmacie.

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1988

N° D'ORDRE

LES ALLERGIES ALIMENTAIRES

T H E S E

Présentée à :

l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE TECHNOLOGIQUE, et MEDICALE DE  
GRENOBLE, pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE.

par

Mademoiselle Jacqueline GARSON

[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le : 11 janvier 1988

devant M. le Professeur J. ROCHAT, PRESIDENT du Jury

et

M. B. EHRHART, Docteur en médecine

Mlle C. ZIFFEL, Docteur en pharmacie.



A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur J. ROCHAT,

Directeur de l'U.E.R de Pharmacie,

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail, nous a soutenu dans l'élaboration de cette thèse et que nous avons toujours trouvé disponible.

En témoignage de notre gratitude.

A nos juges

Mademoiselle Carole ZIFFEL, Docteur en Pharmacie,  
en souvenir de tous ces mois de collabora-  
tion passés dans une ambiance amicale,

Monsieur le Docteur Bernard EHRHART, Médecin,  
auprès duquel nous avons toujours trouvé  
une écoute attentive et une aide efficace.

Nous les remercions de l'intérêt qu'ils ont bien  
voulu nous porter en acceptant de juger cette  
thèse,

En témoignage de notre profond respect.

En souvenir de mes grands-parents,

A mes parents,

A ma soeur Françoise et Philippe, son mari,

A François,

A toute ma famille,

A tous mes amis,

A mes maîtres de stage,

Monsieur Philippe GLORIEUX  
et Monsieur Paul ISERIN

En témoignage de mon affection, en reconnaissance  
de tout ce qu'ils ont fait pour moi.

Nous adressons tous nos remerciements

à M. le Docteur D. CAPERAN, Dermatologue,  
Chargé de cours en Allergologie  
à la Faculté de Médecine de Grenoble.

à M. le Professeur V. CARLIER, responsable du  
Service d'Hygiène et d'Industrie des  
Denrées alimentaires d'origine anima-  
les à l'Ecole Nationale Vétérinaire

à M. le Docteur Vétérinaire H. VERCELLOTTI, D.S.V.

pour l'aide qu'ils nous ont apportée à la pré-  
paration de ce travail.



**SOMMAIRE**

INTRODUCTION . . . . .	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES CONCERNANT L'ALLERGIE ET L'ALIMENTATION . . . . .	3
I L ' A L L E R G I E . . . . .	4
I.1 NOTION D'IMMUNOLOGIE . . . . .	4
I.1.1 Structure du système immunitaire . . . . .	4
I.1.1.1 Les Lymphocytes . . . . .	4
I.1.1.2 Les cellules accessoires . . . . .	7
I.1.1.3 Les immunoglobulines . . . . .	8
I.1.1.4 Le complément . . . . .	11
I.1.2 Les antigènes (Ag) . . . . .	12
I.1.2.1 Xenoantigène . . . . .	12
I.1.2.2 Alloantigènes . . . . .	13
I.1.3 Induction de la réponse immunitaire . . . . .	13
I.1.3.1 La reconnaissance du "soi" . . . . .	14
I.1.3.2 La tolérance naturelle . . . . .	14
I.1.3.3 Captation des antigènes étrangers . . . . .	14
I.1.4 Interactions cellulaires et régulation de la Réponse immunitaire . . . . .	16
I.1.4.1 Nécessité des coopérations cellulaires . . . . .	16
I.1.4.2 Caractéristiques de l'effet "helper" . . . . .	17
I.1.4.3 Régulation par les Ac . . . . .	17
I.1.4.4 Contrôle génétique . . . . .	17
I.1.5 Expression de la réponse immunitaire . . . . .	18
I.1.5.1 Réponse humorale . . . . .	18
I.1.5.2 Réponse cellulaire . . . . .	19
I.1.6 Bases d'immunopathologie . . . . .	22
I.2 MECANISMES DE L'ALLERGIE . . . . .	22
I.2.1 Classification des hypersensibilités . . . . .	23
I.2.2.1 Type I : hypersensibilité immédiate . . . . .	23
I.2.2.2 Type II . . . . .	27
I.2.2.3 Type III . . . . .	27
I.2.2.4 Type IV . . . . .	29

II. PHYSIOPATHOLOGIE ALIMENTAIRE . . . . .	31
II.1 LA TOXICITE ALIMENTAIRE . . . . .	32
II.1.1 Toxicité aiguë . . . . .	32
II.1.2 La toxicité à long terme . . . . .	33
II.2 LES INTOLERANCES ALIMENTAIRES . . . . .	36
II.3 L'ALLERGIE ALIMENTAIRE . . . . .	37
DEUXIEME PARTIE : LES ALLERGIES ALIMENTAIRES . . . . .	38
I SYMPTOMATOLOGIE ET CIRCONSTANCES FAISANT SUSPECTER	
L'ALLERGIE ALIMENTAIRE . . . . .	39
I.1 CHEZ LE NOURRISSON . . . . .	40
I.1.1 Manifestations d'ordre digestif . . . . .	40
I.1.2 Manifestations respiratoires . . . . .	43
I.1.3 Manifestations dermatologiques . . . . .	44
I.2 CHEZ L'ENFANT AU DESSUS DE 2 ANS . . . . .	46
I.3 CHEZ L'ADULTE . . . . .	47
I.3.1. Troubles digestifs . . . . .	47
I.3.1.1 Niveau cavité buccale et oesophage . . . . .	47
I.3.1.2 Niveau estomac et duodenum . . . . .	48
I.3.1.3 Niveau intestin grêle et colon . . . . .	50
I.3.1.4 Foie, voies biliaires et pancréas . . . . .	52
I.3.2 Troubles extradigestifs . . . . .	52
I.3.2.2 Urticaire et oedème de QUINCKE . . . . .	53
I.3.2.3 L'asthme . . . . .	56
I.3.2.4 Céphalées . . . . .	59
I.3.2.5 L'eczéma de contact . . . . .	61
I.3.3. Symptomatologie rare . . . . .	63

II PATHOGENIE DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE . . . . .	65
II.1. MECANISME DE LA REPONSE IMMUNITAIRE NORMALE	
AUX ANTIGENES PROVENANT DU TUBE DIGESTIF . . . . .	65
II.1.1 Les différentes lignes de défense successives . . . . .	67
II.1.1.1 Lamina propria . . . . .	67
II.1.1.2 La muqueuse . . . . .	67
II.1.1.3 Le rôle du foie . . . . .	72
II.1.1.4 La rate . . . . .	72
II.1.2 La tolérance alimentaire . . . . .	73
II.2 ATOPIE ET LA REPONSE IMMUNITAIRE IgE . . . . .	73
II.2.1 Définition et application de l'atopie . . . . .	73
II.2.2 Déficit des IgA . . . . .	77
II.2.3 Rôle du colostrum et du lait maternel . . . . .	77
II.2.3.1 Composition du colostrum et du lait . . . . .	78
II.2.3.2 Rôle du colostrum et du lait maternel . . . . .	79
II.2.4 Digestion et perméabilité de la muqueuse . . . . .	79
II.2.4.1 Digestion . . . . .	80
II.2.5 Immunogénéicité et allergénicité des aliments . . . . .	81
II.2.6 Facteurs de modulation de la réponse allergique . . . . .	82
II.2.6.1 Equipement en histamine et en IgE des	
cellules-cibles . . . . .	82
II.2.6.2 Rappel du mécanisme de dégranulation IgE	
dépendante : libération de l'histamine . . . . .	83
II.2.6.3 L'hyper-réactivité à l'histamine . . . . .	83
II.2.7 Incidence des voies de sensibilisation . . . . .	83
III PHYSIOPATHOLOGIE DE L'A.A. et F.A.A. . . . .	86
III.1 LES DIFFERENTS TYPES D'A.A. VRAIES . . . . .	86
III.1.1 Hypersensibilité type I . . . . .	86
III.1.2 Hypersensibilité type III . . . . .	87
III.1.2 Hyersensibilité type IV retardée . . . . .	87
III.1.3 Possibilité d'association de ces différents types	87



III.2 EVOLUTION DE L'A.A. . . . . .	88
III.2.1. Evolution naturelle . . . . .	88
III.2.2 Facteurs favorisant l'A.A. . . . . .	89
III.2.2.1 Système immunologique . . . . .	89
III.2.2.2 Muqueuse digestive . . . . .	89
III.2.2.3 Déséquilibre alimentaire . . . . .	91
III.2.2.4 L'effort . . . . .	91
 III.3 MECANISME NON IMMUNOLOGIQUES : LES FAUSSES ALLERGIES ALIMENTAIRES . . . . .	 91
III.3.1 Mécanismes histaminiques et non histaminiques . . . . .	92
 IV. ALLERGENES ALIMENTAIRES OU TROPHALLERGENES . . . . .	93
IV.1. ALLERGENES D'ORIGINE ANIMALE . . . . .	95
IV.1.1. Le lait de vache . . . . .	95
IV.1.2. L'oeuf de poule . . . . .	96
IV.1.3. Les poissons . . . . .	97
IV.1.4. Les crustacés . . . . .	98
IV.1.5. Les mollusques . . . . .	98
IV.1.6. Les viandes . . . . .	99
IV.2. Allergènes d'origine végétale . . . . .	99
IV.2.1. Les céréales . . . . .	99
IV.2.2. Les légumineuses . . . . .	101
IV.2.3. Les crucifères . . . . .	102
IV.2.4. Les ombellifères . . . . .	102
IV.2.5 Les solanacées . . . . .	103
IV.2.6 Les liliacées . . . . .	104
IV.2.7 Les rosacées . . . . .	104
IV.2.8 Les agrumes ou rutacées . . . . .	105
IV.2.9 Les noix et cacahuètes . . . . .	105
IV.2.10 Les autres fruits . . . . .	106
IV.2.10.1 La banane . . . . .	106
IV.2.10.2 L'ananas et la papaye . . . . .	106
IV.2.10.3 Le raisin . . . . .	106
IV.2.10.4 Les fruits exotiques . . . . .	107
IV.2.11 Le chocolat . . . . .	107
IV.2.12 Le café . . . . .	107
IV.2.13 Les épices aromates . . . . .	107
IV.2.14 Les aliments rares . . . . .	108

IV.3 LES ADDITIFS ALIMENTAIRES . . . . .	108
IV.3.1 Les colorants . . . . .	108
IV.3.2 Les conservateurs . . . . .	110
IV.3.3 Les gélifiants, épaississants, stabilisants . . . . .	112
IV.3.4 Les aromatisants, releveurs de goût, édulcorants . . . . .	112
IV.3.5 Les enzymes . . . . .	112
IV.4 CONTAMINANTS ALIMENTAIRES . . . . .	112
IV.4.1 Pesticides, insecticides, bactéricides et fungicides . . . . .	112
IV.4.2 Levures et moisissures . . . . .	113
IV.5 ALIMENTS RESPONSABLES DES ACCIDENTS PSEUDO- ALLERGIQUES ALIMENTAIRES . . . . .	114
IV.5.1 Les aliments riches en histamine . . . . .	114
IV.5.1.1 Les aliments frais . . . . .	114
IV.5.1.2 Les aliments en conserves . . . . .	114
IV.5.2 Les aliments histamino-libérateurs . . . . .	115
IV.5.3 Les aliments riches en tyramine . . . . .	115
IV.5.4 Une dernière catégorie . . . . .	115
IV.6 FREQUENCE DES TROPHALLERGENES . . . . .	116
IV.7 PARTICULARITES D'EXPRESSIONS CLINIQUES DES DIFFERENTS TROPHALLERGENES . . . . .	117
V. CONDUITE DU DIAGNOSTIC DES A.A. et F.A.A. . . . .	118
V.1 INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE . . . . .	119
V.2 TESTS CUTANES . . . . .	126
V.2.1 Le prick-test . . . . .	126
V.2.2 Intradermo-réaction . . . . .	127
V.2.3 Test de Prausnitz-Küstner . . . . .	127

V.3 DOSAGES BIOLOGIQUES . . . . .	128
V.3.1 RAST <sup>®</sup> : dosage des IgE spécifiques . . . . .	128
V.3.2 Test de dégranulation des basophiles . . . . .	130
V.3.3 Test d'inhibition de migration des leucocytes . . . . .	131
V.3.4 Recherche d'immuns complexes. . . . .	132
V.4 INTERPRETATIONS DE CES TESTS. . . . .	132
V.5 EPREUVE DE PROVOCATION PAR INGESTION DE L'ALIMENT. . . . .	133
V.6 ELIMINATION DE L'ALIMENT : REGIME D'EXCLUSION . . . . .	136
V.7 EXPLORATION DE LA FONCTION INTESTINALE . . . . .	138
V.7.1 Prélèvements biopsiques et dosage des IgE et IgA <sub>s</sub> intestinales . . . . .	138
V.7.2 Mesure de la perméabilité intestinale . . . . .	138
VI THERAPEUTIQUE DES A.A. ET DES F.A.A. . . . . .	141
VI.1 LE TRAITEMENT . . . . .	141
VI.1.1 Le traitement des symptômes . . . . .	141
VI.1.1.1 Forme majeure . . . . .	141
VI.1.1.2 Formes annexes . . . . .	142
VI.1.2 Le traitement de fond et d'entretien . . . . .	143
VI.1.2.1 Eviction de l'allergène . . . . .	143
VI.1.2.2 Restauration de la fonction digestive . . . . .	144
VI.1.2.3 Désensibilisation progressive . . . . .	145
VI.1.2.4 Couverture médicamenteuse complémentaire . . . . .	145
VI.1.2.4.1 Les antihistaminiques . . . . .	145
VI.1.2.4.2 Le Cromoglycate de Sodium . . . . .	146
IV.1.2.4.3 Autres cas . . . . .	151
VI.2 PREVENTION . . . . .	151
VI.2.1 Pendant la grossesse . . . . .	151
VI.2.2 Chez le nourrisson . . . . .	152
VI.2.3. Chez l'enfant . . . . .	152
VI.2.4 Chez l'adulte . . . . .	153
CONCLUSION . . . . .	154
BIBLIOGRAPHIE. . . . .	157

I N T R O D U C T I O N



Les allergies alimentaires (A.A.) et les fausses allergies alimentaires (F.A.A.) sont un sujet d'actualité. Il s'agit d'un grand chapitre de la pathologie alimentaire. Pourtant, la responsabilité de l'allergie alimentaire est trop rarement invoquée pour expliquer des signes ou une symptomatologie clinique. En pratique, ce diagnostic est seulement retenu à l'occasion de scènes caricaturales, telles le choc anaphylactique survenant dans une situation précise, ou par quelques médecins particulièrement avisés.

A l'heure actuelle, il est pourtant évident que l'on ne peut plus rejeter le concept de l'allergie alimentaire, mais les circonstances qui méritent de faire évoquer cette hypothèse et plus encore les moyens de prouver objectivement que le mécanisme anaphylactique est bien en cause, en sont encore à l'ère des tâtonnements.

Tout au long de ce travail, nous exposerons les données actuelles concernant l'allergie alimentaire en général. Après un rappel d'immunologie pour comprendre les mécanismes de l'allergie, nous essayerons de la situer parmi les différentes pathologies d'origine alimentaire.

Nous rassemblerons tous les symptômes cliniques pouvant faire soupçonner une allergie, dans de nombreuses maladies d'origine digestive chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte. Ce qui nous amènera à étudier la pathogénie et la physiopathologie de l'A.A. et F.A.A.

Nous parlerons ensuite des différents allergènes alimentaires, pour finir par la conduite du diagnostic et les thérapeutiques curatives et surtout préventives actuelles de l'A.A. (4, 78, 82).

P R E M I E R E   P A R T I E

GENERALITES CONCERNANT L'ALLERGIE ET L'ALIMENTATION

# I L ' A L L E R G I E

## I.1 NOTION D'IMMUNOLOGIE :

Dans un premier temps nous présenterons la morphologie du système immunitaire puis dans un deuxième temps son mode de fonctionnement et d'expression. (10, 24, 26).

### I.1.1 Structure du système immunitaire

#### I.1.1.1 Les Lymphocytes :

- . Ce sont les cellules centrales du système immunitaire. Le génome des lymphocytes est principalement consacré à la production de substances solubles (Ac et lymphokines) qui remplissent des fonctions de messenger.
- . L'aspect morphologique des lymphocytes est relativement univoque (taille de 8 à 16 $\mu$ ), ce sont des cellules possédant un gros noyau qui occupe la majeure partie du cytoplasme.
- . Les lymphocytes sont présents dans la circulation générale et dans les organes lymphoïdes.
  - Dans le sang, ces cellules constituent 25 % des leucocytes chez l'adulte normal.
  - Dans les organes lymphoïdes, ils se répartissent en 2 groupes, les organes centraux et les organes périphériques.Les organes centraux sont la moëlle osseuse et le thymus.

Les organes lymphoïdes périphériques sont distribués dans tout l'organisme, surtout au niveau des grands carrefours. Les organes effecteurs de la réponse immunitaire hébergent des lymphocytes et des macrophages.

On distingue les ganglions lymphatiques d'où partent les vaisseaux lymphatiques, la rate, les amygdales, le tissu lymphoïde.

- Les lymphocytes recirculent sans cesse entre les organes lymphoïdes, les vaisseaux lymphatiques et le sang.

. L'ontogénèse des plasmocytes apparaît dès la troisième semaine de la vie embryonnaire. Le foie foetal représente le premier organe lymphoïde, puis la moëlle osseuse prend le relais dès le troisième mois.

Le thymus épithélial apparaît vers la septième semaine. (voir figure n°1).

Les lymphocytes pré-T qui passent par le thymus acquièrent la thymodépendance et deviennent les lymphocytes T. Les lymphocytes pré-B ne migrent pas dans le thymus et deviennent des lymphocytes B, médullo-dépendants.

L'ensemble du système immunitaire est en place dès la quatorzième semaine de vie embryonnaire, mais sa maturation complète nécessite les différentes stimulations antigéniques qui surviennent après la naissance.

Les lymphocytes T vont se différencier en 2 sous populations : lymphocytes T "helper" et lymphocytes T **suppresseurs/cytotoxiques**. Leur structure membranaire comporte :

- des antigènes H L A classe I
- des récepteurs pour les hématies
- des antigènes de différenciation.

Les cellules T portant des récepteurs pour le fragment F<sub>c</sub> des IGM représentent 40 % des lymphocytes sanguins. Elles correspondent à la fonction "helper".



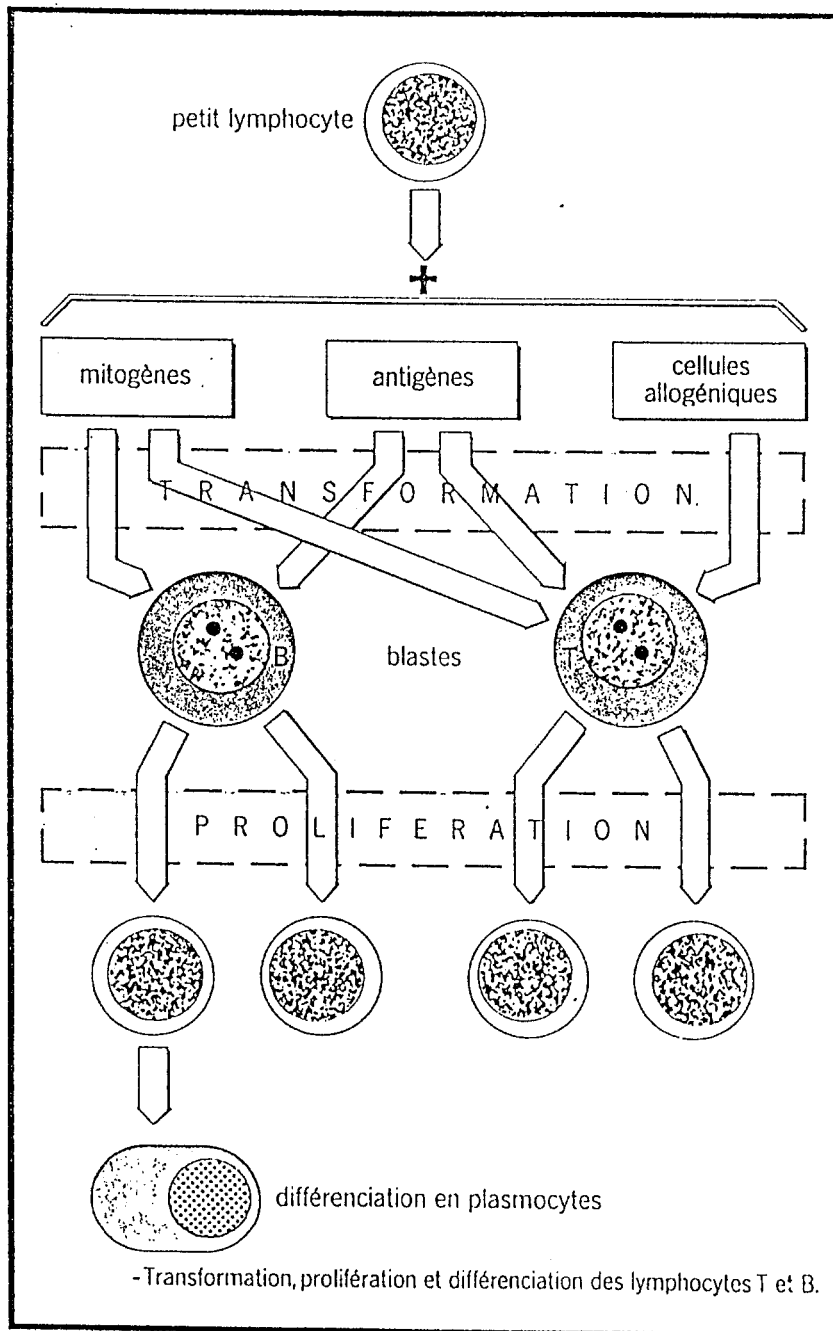


Figure n° 1 (24)

Les cellules T portant des récepteurs pour le fragment  $F_c$  des IgG constituent environ 20-25 % des lymphocytes sanguins. Elles participent à la fonction suppresseur/cytotoxique.

Les lymphocytes B possèdent les structures membranaires suivantes :

- des immunoglobulines de membrane (IgM, IgD, IgG et IgA)
- des Antigènes (Ag)
- des récepteurs pour des fragments du complément (Fc)
- des récepteurs Fc de IgG
- des antigènes HLA de classe II.

Il existe aussi des lymphocytes nuls qui ne possèdent ni les caractéristiques de cellule T ni de cellule B.

Les cellules NK sont de grands lymphocytes doués d'une propriété cytotoxique spontanée.

- . Les cellules lymphoïdes ont la capacité de synthétiser et de sécréter des protéines plus ou moins glycosylées. Les lympho B secrètent des immunoglobulines et produisent en outre des antigènes HLA de classe II.

Les lympho T-"helper" libèrent des lymphokines qui interviennent dans les phénomènes de régulation de la réponse immunitaire et dans l'expression de l'immunité fonctionnelle.

#### I.1.1.2 Les cellules accessoires

On range sous ce terme l'ensemble des cellules qui participent à la réponse immunitaire à côté des lymphocytes. Ce sont les phagocytes mononuclées (monocytes et macrophages), les cellules dendritiques et les cellules endothéliales. Les monocytes présents uniquement dans le sang sont de grandes cellules très mobiles et adhérentes, elles portent des récepteurs pour le fragment  $F_c$  des immunoglobulines et pour le complément.

Les macrophages sont l'expression tissulaire des monocytes. Ils adhèrent fortement aux surfaces. On les trouve dans la peau, dans les cavités séreuses, dans les alvéoles pulmonaires, dans le foie, dans la rate, dans les ganglions et dans le système nerveux.

La lignée monocyte-macrophage prend naissance dans la moëlle osseuse.

Les cellules accessoires ont en commun la présence d'antigènes HLA de classe II sur leur surface. Cette propriété semble conditionner leur interaction avec les cellules lymphoïdes lors de la réponse immunitaire.

Après stimulation, les macrophages activés sont capables de sécréter un grand nombre de produits :

- des enzymes
- des prostaglandines
- du lysosyme actif sur la paroi bactérienne
- de l'interferon
- de l'interleukine I

#### I.1.1.3 Les immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont des protéines synthétisées par les lymphocytes B et les plasmocytes. Elles présentent un polymorphisme remarquable qui les distingue des autres protéines plasmatiques.

Il existe 5 classes d'Ig dont les caractéristiques sont différentes :

IgG : (voir fig. n° 2)

Elle est la mieux connue et la plus importante quantitativement dans le sérum (8 à 12 g/l).

Elle est composée de 3 fragments :

- 2 fragments Fab (fragment "antigen-binding" différents du fragment fixant l'antigène)

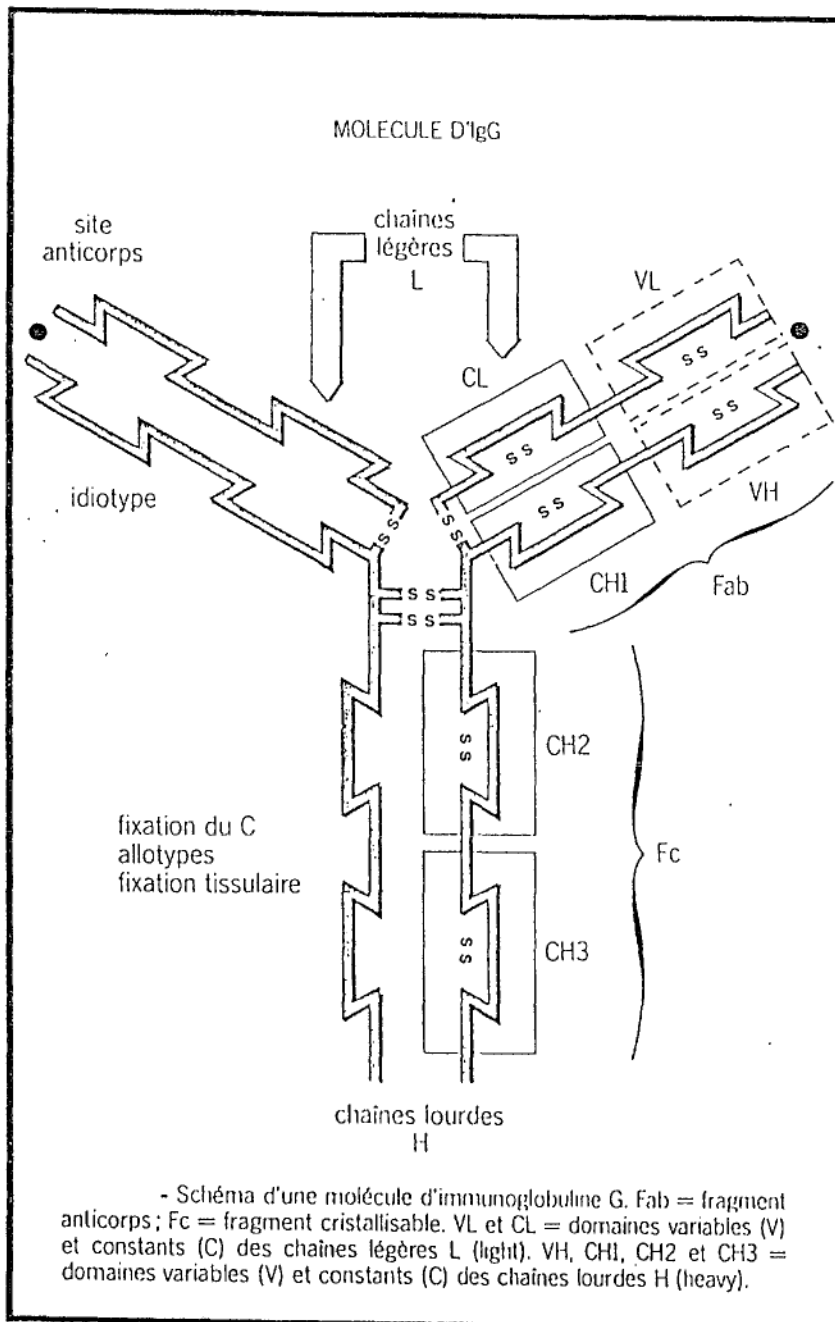


Figure n° 2 (24)

- 1 fragment Fc dépourvu de toute activité "anticorps" mais qui possède de nombreuses autres propriétés biologiques : activité antigénique, fixation sur certaines cellules, fixation de complément, passage placentaire.

Les IgG se répartissent en 4 sous-classes : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

IgM :

C'est l'Ig la plus volumineuse. Elle est constituée de 5 sous-unités de constante de sédimentation 7 S, chacune de ces unités ayant 2 sites anti-corps, l'IgM a 10 sites pour fixer l'antigène (10 valences) disposés en étoile.

IgA :

Les IgA se trouvent dans l'organisme, dans le sérum et les sécrétions. Les IgA sériques ressemblent aux IgG. Leur fragment Fc a des propriétés différentes de celles du Fc des IgG : il ne fixe pas le complément par voie classique d'activation.

Les IgA sécrétoires ont une structure particulière.

IgD :

Cette Ig est en quantité faible dans le sérum humain (0,03 à 0,04 g/l). Sa structure est proche des IgG. Elle représente un des principaux récepteurs des lymphocytes B.

IgE :

Cette Ig est présente en très faible quantité dans le sérum normal ; l'IgE a surtout un rôle biologique très particulier, intervenant au niveau cellulaire chez les sujets présentant une allergie de type immédiat (atopie). Fixée sur les cellules (polynucléaires basophiles et mastocytes), l'IgE capte l'allergène et provoque la libération d'amines vasoactives telles que l'histamine et la sérotonine. L'IgE ne fixe pas le complément.

Les Ig ont de nombreuses propriétés biologiques qui sont liées à leur structure : Fragment Fab et Fragment Fc.

Le site anticorps du Fragment Fab porte le site de fixation de l'Ag.

Le Fragment Fc conditionne les activités biologiques suivantes :

- passage placentaire ( transfert placentaire mère-enfant)
- fixation du complément
- fixation aux cellules mononuclées (lympho et monocytes)
- fixation des IgE aux mastocytes et aux polynucléaires basophiles.

#### I.1.1.4 Le complément

Le complément est un ensemble de 20 protéines qui peuvent interagir avec les membranes biologiques et s'activer de façon séquentielle pour donner naissance à plusieurs activités biologiques. Il joue un rôle particulièrement important dans l'immunité anti-infectieuse et dans la pathogénie des lésions de certaines maladies autoimmunes.

L'activation des protéines du complément aboutit à l'apparition de plusieurs fragments doués de nombreuses propriétés biologiques :

- effet sur les cellules phagocytaires ; la présence du complément activé sur des IgG, des IgM ou même sur des antigènes particuliers favorise l'opsonisation.
- effet sur les lymphocytes : les lympho B, les lymphocytes nuls ont des récepteurs pour le C<sub>3</sub>
- effet sur la réaction inflammatoire : les fragments C<sub>3</sub> et C<sub>5</sub> sont des anaphylatoxines capables de provoquer la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles.
- Interaction avec la coagulation.

### Spécificité antigénique

Ayant induit une réponse immune, l'antigène a la propriété de se lier spécifiquement avec les éléments produits. La liaison avec l'Ac correspondant est stéréo-spécifique.

#### I.1.2.2 Alloantigènes

= autoantigènes pour un sujet donné.

. Les alloantigènes du groupe sanguin :

Ils sont présents à la surface des érythrocytes

——> système ABO

——> système rhésus

. Les alloantigènes d'histocompatibilité :

Ils sont présents sur les membranes de toutes les cellules d'un même individu, caractérisant cet individu et responsables des phénomènes de rejet de greffes. C'est le système HLA (Human Leucocyte Antigen) ou le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

La transmission du système HLA entre les parents et les enfants obéit aux règles de la génétique mendélienne. Il y a 3 classes d'Ag HLA :

- classe I présents sur toutes les cellules de l'organisme
- classe II présents sur les lympho B, monocytes macrophages et lympho T activés.
- classe III présents sur le complément.

Les Ag HLA sont des glycoprotéines synthétisées par la membrane cellulaire.

#### I.1.3 Induction de la réponse immunitaire

L'existence d'une réponse immunitaire n'est pas conditionnée par l'arrivée d'un antigène. Il y a de façon constante des réactions humorales et cellulaires qui permettent le maintien d'un certain équilibre.



#### I.1.3.1 La reconnaissance du "soi"

Le système immunitaire reconnaît en permanence l'intégrité du "soi". Les Ag du "soi" sont les HLA.

#### I.1.3.2 La tolérance naturelle

Il existe une tolérance naturelle vis-à-vis des autoantigènes qui constituent l'organisme humain. Elle se traduit par une absence de réponse humorale et/ou cellulaire intense contre ces autoantigènes.

#### I.1.3.3 Captation des antigènes étrangers

La première phase de la réponse immunitaire correspond aux événements précoces qui surviennent dès la pénétration d'une substance étrangère dans un organisme.

(fig. n° 3).

L'information du système immunitaire se fait d'autant plus vite que les antigènes diffusent mieux dans l'organisme. La plupart de l'information antigénique arrive par voie respiratoire, digestive ou transcutanée. Les Ag sont captés par les macrophages qui les transfèrent jusqu'au ganglion local régional.

Les macrophages induisent le déclenchement de la réponse immunitaire :

- par phagocytose après chimiotactisme (attirance dépendant de nombreux facteurs favorisants).
- par manipulation de l'Ag en dégradant la majeure partie de l'antigène et en rejetant les déterminants antigéniques qui vont demeurer sur la paroi de la cellule en conservant ainsi toute leur immunogénicité.

Puis activation du macrophage et production de substances libérées telle l'interleukine-I ayant comme cible les lympho T qu'elle stimule.

#### Reconnaissance des Ag

Certaines cellules lymphoïdes, non sensibilisées, sont capables de fixer un antigène étranger qu'elles n'ont jamais rencontré auparavant et de le reconnaître; Ce phénomène a lieu au niveau de la membrane des macrophages qui présentent l'Ag.

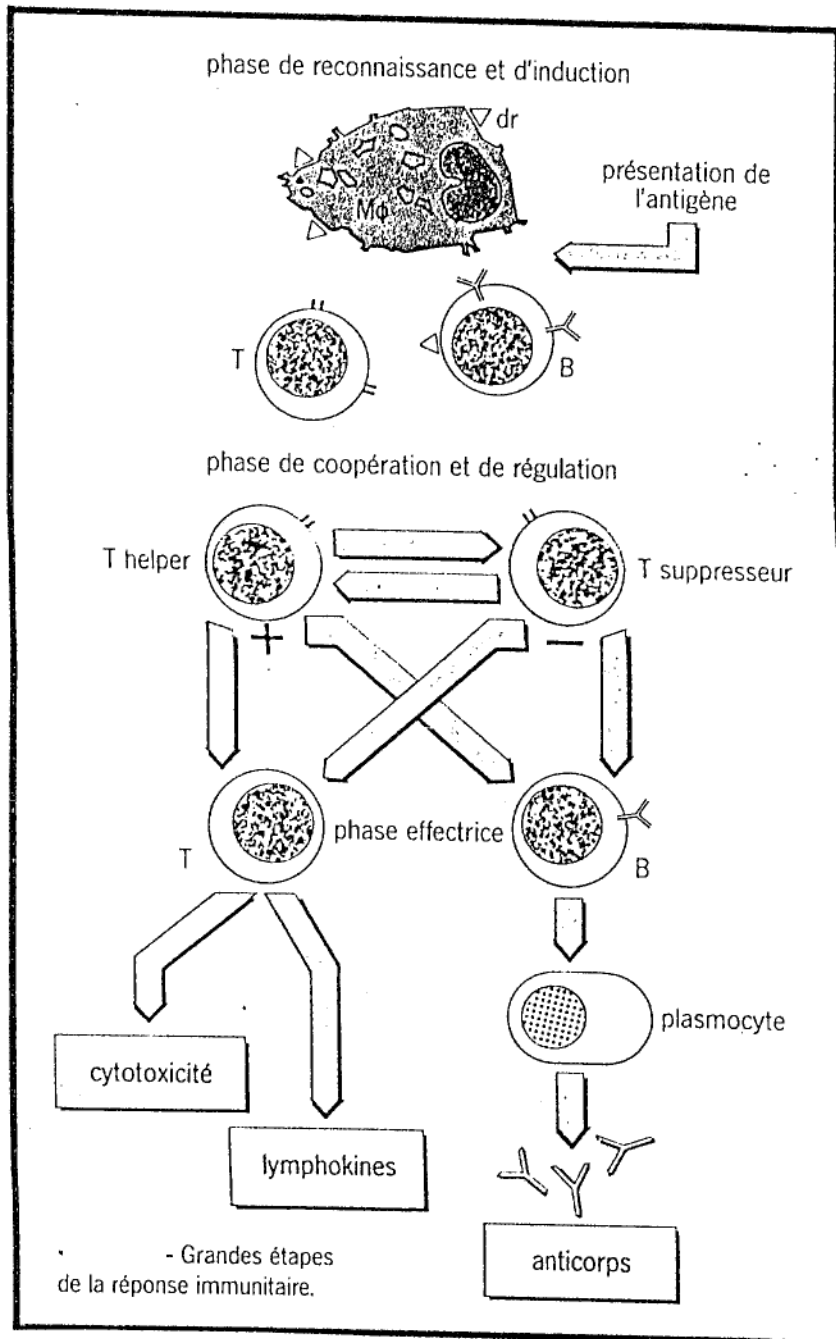


Figure n° 3 (24)

. Reconnaissance par les lymphocytes B.

Les lymphocytes lient l'Ag par les récepteurs spécifiques que sont les immunoglobulines de surface. On estime habituellement qu'un individu peut synthétiser  $10^5$  à  $10^7$  anticorps différents, ce qui semble couvrir toutes les spécificités antigéniques possibles.

. Reconnaissance par les lymphocytes T.

Un élément lie et reconnaît la partie porteuse de l'Ag.

Un élément lie obligatoirement le "soi", constitué par les Ag HLA de classe II.

Ces deux systèmes sont indissociables, il n'y a pas reconnaissance d'un xenoantigène s'il n'y a pas reconnaissance simultanée du "soi".

Cette phase de reconnaissance de l'Ag et d'induction de réponses immunitaires nécessite donc :

- la manipulation et la présentation de l'Ag par le macrophage
- la participation des lympho T "helper" coreconnaissant l'Ag et le "soi"
  
- la libération par les macrophages d'interleukine-I qui va stimuler et activer les cellules T "helper" et les cellules B.

#### I.1.4 Interactions cellulaires et régulation de la Réponse immunitaire

Avant que la réponse ne s'exprime, il y a d'abord toute une phase d'interactions cellulaires et de signaux de régulation.

##### I.1.4.1 Nécessité des coopérations cellulaires

La coopération des lympho B et des lympho T est nécessaire pour l'induction immunitaire.

#### I.1.4.2 Caractéristiques de l'effet "helper"

L'aide apportée aux lymphocytes B par les lympho T "helper" est évidente pour l'effet "porteur". Il a été clairement démontré que les lympho B se lient à la partie hapténique des Ag, alors que les cellules T lient cette protéine porteuse.

Les lymphocytes T "helper" interviennent à plusieurs niveaux du déroulement de la réponse immunitaire :

- reconnaissance conjointe d'une partie du xénoantigène et des Ag HLA de classe II.
- coopération avec les lympho B (réponse humorale), d'autres lympho B en plasmocytes sécrétant des IgM
- commutation des Ac de classe IgM en classe IgG
- augmentation de l'affinité des Ac
- participation aux phases de maturation indépendantes de l'Ag, des lymphocytes B pendant la vie embryonnaire.

L'effet "helper" repose sur un ensemble de mécanismes faisant intervenir l'Ag étranger, les alloantigènes du "soi" et des facteurs solubles sécrétés par les lympho T.

#### I.1.4.3 Régulation par les Ac

Effet "feed-back" : l'administration passive à un sujet immunisé d'Ac dirigés contre l'Ag immunisant inhibe, en totalité ou en partie, la réponse immunitaire.

#### I.1.4.4 Contrôle génétique

La réponse à un Ag, ses modalités et son intensité, sont contrôlées par un système génétique bien étudié chez l'animal de laboratoire et qui commence à être perçu chez l'homme. Trois types de gènes sont impliqués : les gènes Ir qui contrôlent la réponse immunitaire, des gènes qui contrôlent l'intensité de la production d'Ac, et enfin des gènes qui assurent le contrôle de la synthèse des Ig.

### I.1.5 Expression de la réponse immunitaire (voir fig. n°3)

Arrivé à ce stade du déroulement de la réponse immunitaire, l'organisme contient des cellules lymphoïdes activées et différenciées ce sont :

- des plasmocytes qui synthétisent et sécrètent des Ac
- des lymphocytes T "helper" qui libèrent des produits d'activation ou des lymphokines
- des lympho T cytotoxiques qui tuent les cibles portant les Ag spécifiques.

Cette phase effectrice aboutit à la destruction ou au rejet de l'Ag étranger hors de l'organisme.

Le système immunitaire garde alors la mémoire du contact antigénique, tandis que les témoins de l'immunisation (anticorps, lymphocytes sensibilisés) demeurent présents dans l'hôte pendant un laps de temps variable.

#### I.1.5.1 Réponse humorale

Les cellules sécrétant les Ig sont les plasmocytes qui proviennent des lympho B. Ils sont localisés presque uniquement dans les tissus : centre germinatif des organes lymphoïdes périphériques, moëlle osseuse, muqueuse des tissus digestifs et bronchiques.

Un plasmocyte ne synthétise qu'une seule immunoglobuline d'une seule et même spécificité d'Ac. Deux mille molécules d'Ig peuvent être produites par seconde par un plasmocyte. En réponse à un Ag, l'organisme réagit en générant des lympho B et des Ac sériques.

On a pu démontrer 2 types de réponses humorales :

- la réponse primaire correspondant à la première introduction d'un Ag étranger dans un hôte. Après un temps de latence variable dépendant du métabolisme propre de l'Ag et du temps de réaction du système immunitaire, les Ac sériques apparaissent, augmentent rapidement puis amorcent un plateau et une décroissance progressive et lente.

- la réponse secondaire se produit lors du deuxième contact de l'organisme avec le même Ag. Elle est caractérisée par le fait que le temps de latence est réduit (réponse précoce), que les taux d'Ac sont plus élevés et se maintiennent plus longtemps dans le sérum.

Cette observation est à la base même des processus de vaccination, qui comportent toujours des injections de rappel destinées à provoquer une réponse intense et durable.

Au cours de la réponse primaire, les premiers Ac produits sont de classe IgM. Puis progressivement des IgG prennent le relais alors que la synthèse d'IgM s'arrête. Ce phénomène est dû à une commutation d'IgM en IgG, qui se produit dans la cellule.

Au cours de la réponse secondaire, ce ne sont presque que des IgG qui sont secrétées.

#### I.1.5.2 Réponse cellulaire

A la différence de la réponse humorale, la réponse à médiation cellulaire ne produit pas l'Ac mais seulement des cellules lymphoïdes sensibilisées et spécifiques de l'Ag en cause. Celles-ci sont uniquement des lympho-T qui agissent par eux-mêmes et/ou par l'intermédiaire de médiateurs solubles de l'immunité cellulaire.

#### . Réponse de type hypersensibilité retardée (HSR) (voir fig. n°4)

L'HSR se définit comme une réaction immune d'hypersensibilité survenant tardivement à la 48<sup>ème</sup> heure, et dépendant des seules cellules T, définition qui, initialement, a été établie par opposition aux phénomènes d'hypersensibilité immédiate (choc anaphylactique).

Dans la plupart des cas, la réaction immunitaire est bénéfique pour l'organisme, puisqu'elle a pour but de protéger contre l'agression antigénique.

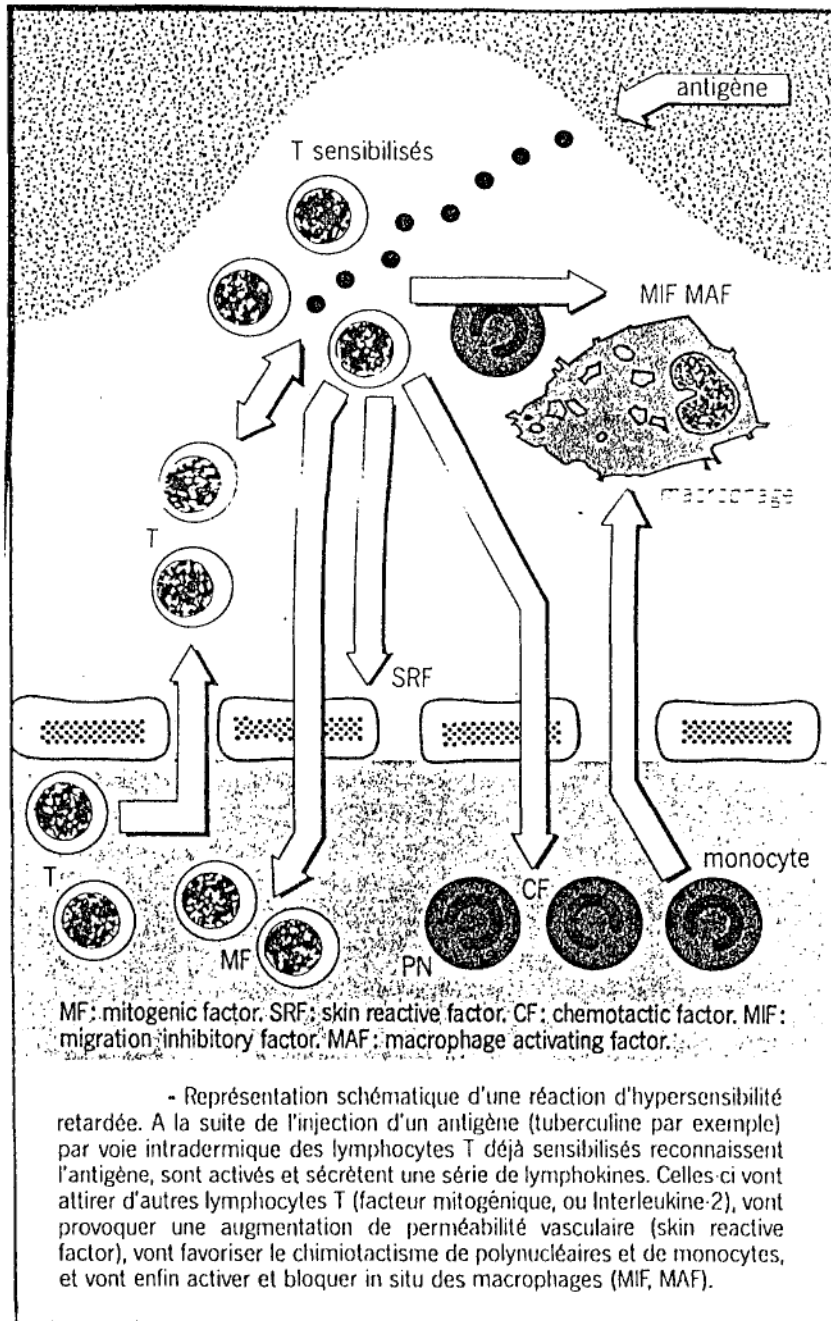


Figure n° 4 (24)

Toutefois, la sensibilisation de l'hôte peut parfois être néfaste : on parle alors d'atopie, d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité.

A l'inverse, l'HSR peut n'être qu'un témoin d'une réponse à médiation cellulaire. Le modèle classique d'HSR est l'infection tuberculeuse. L'injection intradermique de tuberculine chez <sup>un</sup> sujet ayant été au contact du bacille de Koch par infection ou par vaccination, provoque une réaction cutanée au point d'injection, dont le maximum est à la 48<sup>ème</sup> heure.

Certaines manifestations de l'HSR peuvent être pathologiques (allergies).

#### Mécanismes de l'HSR (fig. n° 4)

Les différents aspects de l'HSR sont sous la responsabilité des lympho T "helper". Ces lymphos T sensibilisés produisent des lymphokines qui agissent soit sur les lymphocytes et participent à la régulation de la réponse immunitaire, soit sur d'autres types cellulaires et se comportent comme de vrais médiateurs de la réaction inflammatoire.

#### . Cytotoxicité

L'autre moyen d'expression de la réponse cellulaire est la cytotoxicité qu'expriment certaines cellules lymphoïdes. La cytotoxicité est lympho T dépendante. Elle est utilisée dans les rejets de greffes (cellules allogéniques) ou la défense anti-virale.

#### - Expression in vivo de la réponse immunitaire

L'action des Ac produits par les plasmocytes et celle des lymphocytes sensibilisés doivent entraîner l'élimination de l'antigène, lors de la réponse immunitaire normale.

Les 2 grandes modalités d'expression de la réponse immunitaire sont :

- la cytotoxicité
- l'inflammation dues à certains fragments du complément, à la phagocytose des complexes immuns, aux infiltrats de polynucléaires ou des cellules mononuclées attirés et activés par les lymphokines.



### I.1.6 Bases d'immunopathologie

De très nombreuses situations pathologiques s'accompagnent de désordres immunitaires, causes ou conséquences des manifestations observées.

On peut schématiquement distinguer :

- des maladies dues à une absence plus ou moins complète des fonctions essentielles du système immunitaire. Ce sont les déficits immunitaires congénitaux ou acquis portant sur la réponse humorale, la réponse cellulaire ou seulement un élément particulier (IgA par exemple).
- des maladies s'accompagnant de perturbations immunitaires : maladies autoimmunes (autoanticorps), hyperactivité des lympho B, etc...
- des maladies dues à une hypersensibilité : choc anaphylactique, atopie (hypersensibilité immédiate à IgE), les réactions d'hypersensibilité retardée (dermite de contact). Ce sont les mécanismes que l'on retrouve dans l'allergie.

## I.2 MECANISMES DE L'ALLERGIE

On appelle allergie l'état d'un individu qui, sensibilisé à une substance, y réagit de façon anormale lorsqu'elle est réintroduite dans son organisme.

Ainsi est né le concept des maladies par hypersensibilité survenant chez des individus génétiquement prédisposés à se sensibiliser spontanément à divers allergènes.

Un allergène est un antigène qui provoque l'allergie. Il convient de bien distinguer l'allergie vraie de la "simple intolérance".

Dans le premier cas, il y a production d'IgE spécifiques, phénomène absent dans les intolérances, dont la symptomatologie se rapproche parfois très étroitement des tableaux allergiques. (7, 8, 9, 23, 25, 83)

### I.2.1 Classification des hypersensibilités

Classification de GELLE et COMBS (tableau p 48  
Chimistry & Industry 6.02.84)

Les hypersensibilités à l'origine des réactions allergiques appartiennent à quatre types différents, à savoir :

- 1) L'hypersensibilité réagénique immédiate dite encore "anaphylactique" de "type I"
- 2) l'hypersensibilité cytotoxique ou de "type II"
- 3) l'hypersensibilité liée aux complexes immuns, semi-retardée dite encore de "type III"
- 4) l'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire dite encore "tuberculinique" ou de "type IV".

Développons ces différents mécanismes : (voir fig. n°5)

#### I.2.2.1 Type I : hypersensibilité immédiate

C'est l'ensemble des réactions locales et générales qui résultent de la dégranulation explosive (libération des granules cytoplasmiques dans le milieu extracellulaire) de cellules spécialisées, basophiles et mastocytes, sensibilisées par des immunoglobulines à action anaphylactique.

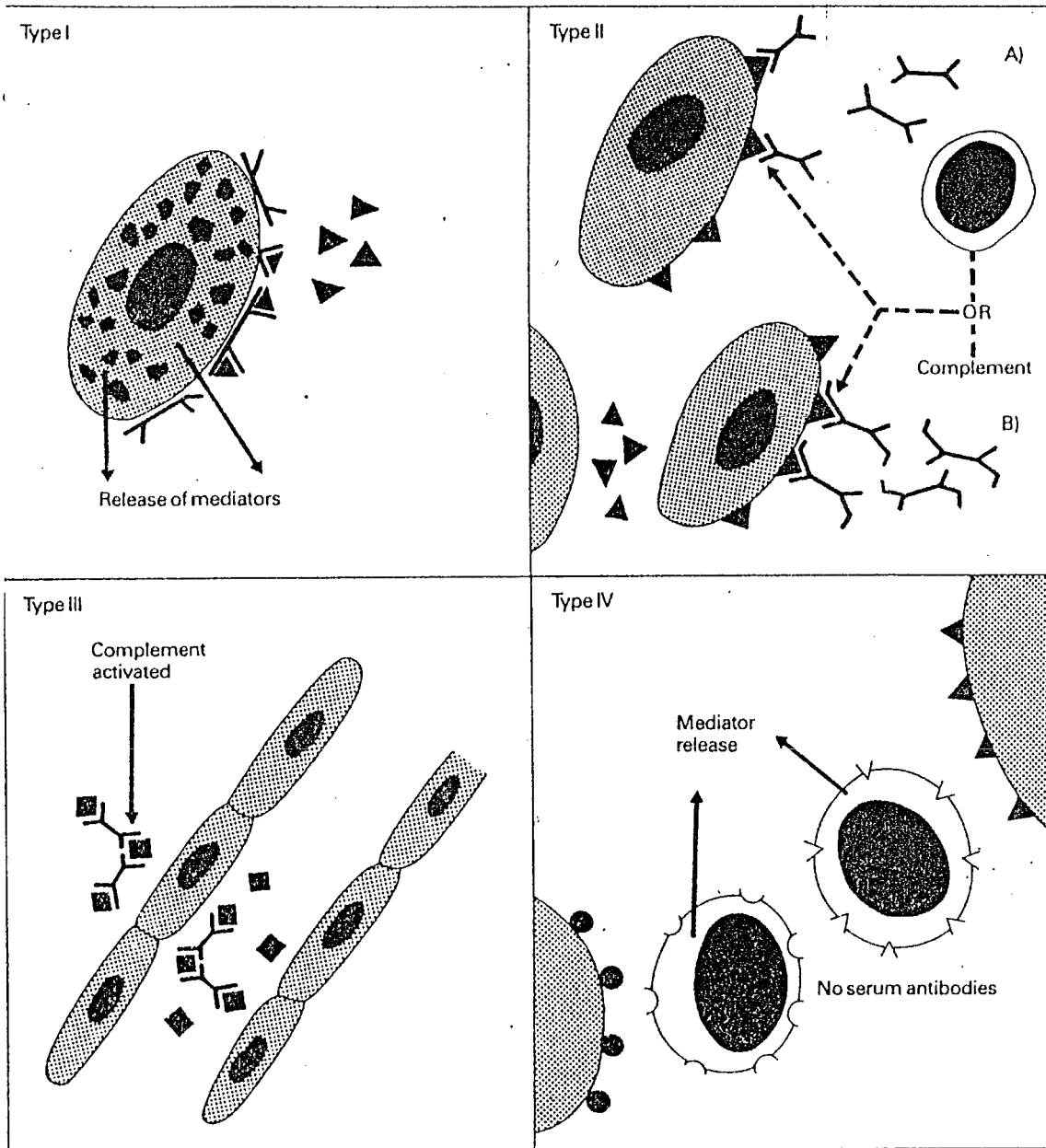
Cette réaction est probablement à la base de la grande majorité des symptômes présentés par les maladies allergiques.

De récentes recherches ont commencé à définir les nombreux systèmes d'activation métabolique permettant de relier l'interaction membranaire de l'Ag et de l'Ac sensibilisant avec la libération des médiateurs.

Les anticorps mis en jeu sont essentiellement des IgE. L'IgE possède sur la partie Fc de sa chaîne lourde un site de fixation sur les membranes des basophiles et des mastocytes.

L'IgE a une très haute affinité pour ces récepteurs, ce qui explique qu'une très faible quantité d'Ac soit capable de sensibiliser de façon prolongée les cellules cibles.

La réaction anaphylactique est déclenchée par le pontage de molécules d'IgE par l'Ag.



Diagrammatic illustration of the four types of anaphylactic allergic reaction (courtesy of Blackwell Scientific Publications)

- ■ ▼ Antigens
- Liberation of histamine and other pharmacologically active substances
- Y Antibody
- - - Sites of involvement of complement or non-allergised lymphocytes (K lymphocytes)
- ⊂ ⊃ Specific antigen-combining receptors on membrane of specifically allergised lymphocytes

Figure n° 5 (31)

Comme pour les autres classes d'immunoglobulines il a été établi qu'une coopération entre cellules T et cellules B était nécessaire pour la réponse IgE.

**Mécanisme** : la première cellule impliquée dans la réponse de l'appareil immunitaire à l'introduction de l'Ag est le macrophage qui phagocyte l'Ag et présente cette information antigénique au lymphocyte. Le lympho T "helper" reconnaît le macrophage qui secrète des lymphokines pour activer le lympho T. Ce lympho T activé secrète à son tour une substance qui attire le lympho T cytotoxique ou un lymphocyte B qui va secréter les immunoglobulines  $\times$  IgE.

Des cellules T suppressives régulent la réponse IgE. Les cellules sont produites par de fortes doses ou des doses répétées d'Ag.

Mastocytes et basophiles sont les responsables de la libération explosive des médiateurs de l'hyper~~s~~ensibilité. Cette dégranulation est déclenchée par la combinaison de l'Ag avec l'Ac réagénique fixé sur les récepteurs spécifiques de la membrane des cellules.

La libération anaphylactique des médiateurs par le basophile et le mastocyte humain est l'aboutissement d'une série de réactions contemporaines ou se succédant rapidement, mais dont les interrelations et les interdépendances sont encore mal connues.

#### Les médiateurs :

Le pontage des Ac par l'Ag et la fusion des récepteurs qui en résulte entraîne la libération de substances que l'on appelle médiateurs parce qu'ils paraissent responsables de l'apparition des symptômes de l'allergie. Ils sont de 2 types préformés et stockés dans la cellule, néoformés au moment de la stimulation cellulaire.

#### Préformés

- l'Histamine :

Dans les basophiles et les mastocytes l'histamine est entreposée dans les granules.

La contribution de l'histamine dans les manifestations allergiques est clairement démontrée.

Par exemple, l'histaminémie est élevée après provocation d'urticaire au froid, lors des réactions d'anaphylaxie provoquée par l'Ag.

L'action de l'histamine s'effectue à travers 2 types de récepteurs :  $H_1$  et  $H_2$ .

Les  $H_1$  sont présents sur les fibres musculaires lisses, les cellules endothéliales, les polynucléaires. L'interaction de l'histamine avec ces récepteurs entraîne respectivement une contraction des muscles lisses, une vasoperméabilité et une augmentation du chimiotactisme.

À travers les récepteurs  $H_1$ , l'histamine exerce de nombreuses fonctions comme la vasoconstriction pulmonaire, la production de mucus nasal et de prostaglandines.

L'action de l'histamine par l'intermédiaire des récepteurs  $H_2$  est assez différente. La stimulation des récepteurs  $H_2$  antagonise celle des récepteurs  $H_1$ .

Au niveau cardiaque l'histamine, par un mécanisme complexe de stimulation des récepteurs  $H_1$  et  $H_2$  entraîne une diminution du seuil de fibrillation.

- La sérotonine a les mêmes propriétés que l'histamine
- Facteurs chimiotactiques dans les éosinophiles, ce sont les ECF (Eosinophil Chemotactic Factors) dans les neutrophiles de haut PM ce sont les HMW-NCF (high molecular weight neutrophil chemotactic factors)

Une neutrophénie est observée en parallèle avec l'apparition de cette activité dans la circulation.

- médiateurs protéïques

Les mastocytes produisent divers enzymes protéolytiques.

La trypase est libérée en parallèle avec l'histamine.

- protéoglycanes

L'héparine est présente dans les mastocytes humains de la peau et des poumons. Cette substance a des propriétés anticoagulantes, régule l'activité du système de complément.

Néoformés :

- dérivés de l'acide arachidonique dont certaines substances sont de puissants agents chimiotactiques.  
Des prostaglandines telle  $PGD_2$  ont de nombreuses activités biologiques en rapport avec l'allergie.
- Le PAF - Acether  
initialement décrit comme un activateur des plaquettes est un phospholipide.  
Il y a libération de PAF par les macrophages alvéolaires lors de leur stimulation par le pneumallergène spécifique. Ce qui entraîne une bronchoconstriction et un oedème pulmonaire.  
Ces substances sont donc responsables des manifestations inflammatoires de type immédiat ou anaphylaxie.

I.2.2.2 Type II

Notons au passage que l'hypersensibilité par cytotoxicité ne paraît pas impliquée dans les réactions allergiques strictogènes.

Cette hypersensibilité groupant les atteintes cytotoxiques hépatiques, rénales ou sanguines (telle la thrombopénie aux agrumes) est exceptionnelle.

I.2.2.3 Type III

Dans les réactions allergiques de type III, les Ac sont en général des IgG qui interréagissent d'abord avec un Ag puis se lient au complément. On obtient un complexe immun.

Il y a 3 situations principales dans ces types III :

1) Le phénomène d'Arthus

Il constitue le modèle expérimental de base pour la réaction locale d'hypersensibilité due à des complexes immuns. Cette forme d'hypersensibilité dépend de l'interaction d'Ag avec des Ac humoraux. Le phénomène d'Arthus est obtenu en excès d'Ag, des complexes solubles sont formés qui peuvent causer des réactions systémiques.

Cette forme d'hypersensibilité porte le nom de l'auteur qui l'a décrite il y a 75 ans. ARTHUS observa que si l'on injecte du sérum de cheval de façon répétée à des lapins par voie sous-cutanée à quelques jours d'intervalle, on voit apparaître au lieu de l'injection des phénomènes inflammatoires. Au cours des injections suivantes, les phénomènes inflammatoires s'accroissent, se caractérisant par des phénomènes d'induration puis d'hémorragie intense.

L'injection de l'Ag dans la peau d'un animal hyperimmunisé provoque l'apparition (15-30 mn) d'un oedème local persistant sur lequel apparaissent des foyers hémorragiques (1 à 2 h) qui aboutissent à une nécrose tissulaire locale et à la formation d'une escarre (1 à plusieurs jours).

Ce phénomène est distinct de l'anaphylaxie cutanée qui produit seulement un oedème réversible.

A la différence de la réaction anaphylactique, le phénomène d'ARTHUS est produit par des Ac-IgG qui forment avec l'Ag dans les parois des capillaires et des veinules, des complexes capables de fixer certains composants du complément.

Le complément ainsi activé est doué de propriétés chimiotactiques qui provoquent l'accumulation de leucocytes polymorphonucléaires aux parois des vaisseaux terminaux. Il se forme des agrégats leucoplaquettaires constituant de véritables trombi. Des agents sont libérés : enzymes protéolytiques qui contribuent aux dégâts vasculaires.

## 2) Maladie du sérum

La maladie du sérum elle-même est rarement rencontrée de nos jours mais cette réaction type est importante dans les maladies à complexes immuns. Dans ce cas, l'Ag et l'Ac forment un complexe immun dans le sang et pour des raisons et des circonstances qui restent vagues, ces complexes se localisent dans différents lieux du corps comme les parois des vaisseaux, les glomérules du rein ou le liquide synovial. Après avoir consommé un repas riche en protéines allergisantes, on peut détecter la présence de complexes immuns dans le sang.

Ce phénomène est probablement physiologique et il existe un mécanisme d'élimination de ces complexes qui reste anodin pour l'organisme. Le problème est de savoir en fait dans quelle mesure ce phénomène devient pathologique ?

3) Syndrome d'activation massive de complément que nous ne ferons que citer.

#### I.2.2.4 Type IV

Sous le nom de réaction allergique de type retard, dit de type IV, on entend généralement une réaction débutant macroscopiquement 6 à 12 h après l'administration d'Ag, atteignant son maximum après 24 à 48 h.

Les exemples classiques d'hypersensibilité retardée sont les réactions tuberculiques consécutives à l'injection intradermique de mycobactéries.

Les lymphocytes sensibilisés T paraissent être les éléments immunologiques spécifiques directement responsables de la sensibilisation et de la production d'un infiltrat inflammatoire lors d'un nouveau contact avec l'Ag conduit au déroulement de la réaction inflammatoire caractéristique

##### a) phase de sensibilisation

Après pénétration de l'Ag par différentes voies possibles les macrophages présentent l'Ag aux lymphocytes T qui, de ce fait, se stimulent.

L'intégrité des voies lymphatiques afférentes à des ganglions lymphatiques régionaux est indispensable au processus de sensibilisation.

##### b) phase de développement

Une fois le contact Ag-lympho T établi, les lympho T stimulés se mettent à proliférer et se transforment en immunoblastes qui se divisent eux-mêmes en petits lymphocytes T sensibilisés.

Des cellules sensibilisées sont présentes en nombre suffisant dans le ganglion régional pour causer une réaction inflammatoire locale lors d'un contact renouvelé avec l'Ag.



c) phase effectrice

Une nouvelle application ou injection d'antigène dans la peau d'un individu sensibilisé entraîne le développement d'une réaction inflammatoire, se manifestant dans les 6 à 12 heures qui suivent par un érythème, accompagné d'une induration tissulaire progressive atteignant son maximum après 24 à 48 heures.

Les lympho T sensibilisés stimulés vont synthétiser et libérer dans les tissus des médiateurs de l'inflammation connus sous le nom de lymphokines.

Une des premières manifestations de l'inflammation consiste en une augmentation de la perméabilité capillaire qui permet une augmentation du flux cellulaire dans le tissu.

On observe aussi dans le tissu concerné un afflux de divers types cellulaires comme des <sup>mono</sup>polynucléaires (monocytes et petits lympho).

Les manifestations cliniques de cette réaction sont de plusieurs niveaux :

- réactions locales (cf. tuberculine)
- réactions focales : inflammation locale chronique sous la forme d'un granulome
- réactions de type retard généralisées.

Elles sont relatives à l'administration parentérales de l'Ag (ex. : injection de tuberculine, certains médicaments). Ce sont des manifestations fébriles et des exanthèmes cutanés.

En résumé, bien que la cinétique et les caractéristiques des réactions d'hypersensibilité retardée puissent varier suivant le mode d'administration de l'Ag et le tissu dans lequel la réaction se déroule, une physiopathologie commune où lymphocytes T et lymphokines jouent un rôle déclenchant majeur, confère son individualité à cette réaction de type IV.

## II. PHYSIOPATHOLOGIE ALIMENTAIRE

Ou les différents mécanismes responsables d'ennuis alimentaires.

La pathologie alimentaire comporte deux grands chapitres, selon que l'on étudie les conséquences pathologiques d'un déséquilibre quantitatif ou celle d'une anomalie ayant trait à la qualité propre d'un aliment.

Les premières sont les maladies nutritionnelles, par excès d'une ou l'autre classe chimique (protéines, lipides, hydrates de carbone) ou par carence.

Les secondes incriminant la qualité d'un aliment comporte 3 types de pathologies : la toxicité, l'intolérance et l'allergie

Le trait majeur qui les différencie est un partage de responsabilité variable entre l'organisme et la substance alimentaire. Soulignons ceci de façon schématique : dans les phénomènes de toxicité, tout dépend de l'aliment. Dans les phénomènes d'intolérance, un type d'aliment est responsable de phénomènes pathologiques chez des individus prédisposés par une "fragilité" constitutionnelle. Enfin, dans l'allergie, des aliments consommés couramment, sans dommages, provoquent une maladie chez des sujets particuliers, qui se sont sensibilisés.

En fait, la compréhension des mécanismes physiopathologiques montre que les différences ne sont pas aussi clairement tranchées.

D'autre part, la réalité apprend que le problème de l'intolérance se pose quotidiennement sous le masque de "l'allergie".

C'est pourquoi il paraît utile de situer les trois domaines : toxicité, intolérance et allergie alimentaires (82).

## II.1 LA TOXICITE ALIMENTAIRE

On pourrait penser qu'au niveau scientifique actuellement atteint, toute cause toxique est connue et que l'alimentation humaine est suffisamment protégée par les lois pour qu'il s'agisse d'un problème résolu.

Ceci n'est nullement vrai : d'une part parce que de nouveaux agents toxiques surgissent (métaux lourds par exemple), d'autre part parce que si la toxicité aiguë ne peut être qu'accidentelle, la toxicité à long terme devient préoccupante.

Constatons aussi que pour éviter les détériorations bactériennes, fongiques ou chimiques, l'industrie agro-alimentaire utilise de plus en plus d'additifs dont certains provoquent intolérance ou hypersensibilité.

Il existe deux sortes de toxicité alimentaire :

### II.1.1 Toxicité aiguë

Celle-ci entraînant un risque mortel peut-être le fait de substances naturellement présentes dans l'alimentation. A notre époque, cette toxicité primaire devrait être accidentelle et exceptionnelle.

Les accidents sont dûs à des substances végétales : alcaloïdes de baies vénéneuses (belladone), champignons vénéneux, ou encore bulbe de tulipe confondu avec un oignon! Quelques traces suffisent parfois.

Dans le règne animal, certaines familles de poissons (tetraodons) provoquent des accidents mortels. L'intoxication par des coquillages (moules, clams, huîtres) est due à la saxitoxine, un des poisons de petit poids moléculaire le plus puissant. Il est produit par le plancton parasitant la moule et est particulièrement concentré dans son hépato-pancréas.

Enfin, il peut s'agir d'une substance toxique volontairement introduite soit à des fins criminelles soit simplement des frelatants : des alcools (alcool méthylique, tri-orthocresol) ou des huiles.

La toxicité aiguë peut alternativement dépendre d'une substance secondairement apparue, qu'il s'agisse d'un produit de fermentation, d'une contamination bactérienne ou fongique.

La transformation des protéines aboutit à des polyamines (gibier faisandé) ou à l'accumulation d'histamine. Bien que cette cause d'intoxication ait pratiquement disparu de nos jours, des cas d'accidents histaminiques dûs au thon furent encore décrits il y a quelques années à Lyon.

Les contaminations bactériennes sont épisodiques : enterotoxines (thermorésistantes) de staphylocoques pyogènes et yersinoses, exotoxines de *Clostridium perfringens*, formées dans les aliments cuits (jambon, conserves "maison" ; etc...).

Les neurotoxines botuliniques inhibent la libération d'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques et peuvent entraîner la mort, par paralysie respiratoire.

Les premiers accidents aigus par contamination fongique furent décrits sous le nom de "feu de Saint Antoine" : il s'agissait de l'ergotisme dû au *Clavipes Purpurea*, ou ergot de seigle, parasitant les céréales ...

### II.1.2 La toxicité à long terme

Celle-ci a une importance immense en raison de l'étendue des problèmes et de la gravité de ses implications ; neuro- et hépato-toxicités, cancérogénèse, stérilités et risques mutagènes en sont les principaux aspects. Substances naturelles, contaminants fongiques, contaminants chimiques en sont les principaux agents.

Ainsi, l'ingestion de gesse (*Lathyrus sativus*) provoque une paralysie (lathyrisme).

Des neuropathies endémiques et des cécités sont induites par l'ingestion de cassare insuffisamment fermentée dans certains pays africains en raison de la persistance de glucosides cyanogénétiques inhibant la cytochrome - oxydase.

Dans l'île de Guam, le taux inhabituellement élevé de sclérose latérale amyotrophique a été mis en relation avec la consommation de graines de Cycades (gymnospermes).

La cycadine est hydrolysée par la flore intestinale en un métabolite neurotoxique.

L'alimentation européenne, la plus banale, n'est pas exempté de risques cancérigènes : les Nitrosamines constituent une classe de composés dont le pouvoir mutagène et cancérigène est démontré chez l'animal. Les sources alimentaires en sont nombreuses : poissons, charcuterie additionnée de nitrate de potassium qui se transforme en nitrite, bières, épices ... De surcroît, en présence de nitrites, la digestion, libérant des aminoacides, conduit à la formation de nitrosamines endogènes. L'ingestion de médicaments tels que l'amidopyrine, la pipérazine est une source de précurseurs aminés pour la formation de ces composés. L'industrie alimentaire, avertie de ce risque, peut mettre en oeuvre des techniques diminuant la quantité de nitrosamines dans les aliments. Ainsi, un très net progrès est enregistré dans la brasserie depuis quelques années.

En fait, le problème majeur est celui de trois familles de moisissures : *Aspèrgillus*, *Penicillium* et *Fusarium*.

Différentes affections neurologiques, avec atteinte cérébelleuse, constatées au Nigéria et en Inde, pourraient être rattachées à l'ingestion d'aliments (riz) parasités par des *penicillium*. Certains composés des *Fusarium* ont été sans aucun doute responsables de l'aleucie toxique endémique alimentaire en U.R.S.S. pendant la deuxième guerre mondiale.

Les graines de colza contiennent des thioglucosides dont les produits de dégradation sont goitrigènes.

Parmi les contaminants chimiques, la première place revient aux nitrates, dûs à la décomposition de la matière organique du sol et aux engrais universellement utilisés, ainsi qu'aux nitrites, additifs alimentaires, formés également à partir des nitrates.

Puissants oxydo-réducteurs, les nitrites transforment l'hémoglobine en méthémoglobine incapable de fixer l'oxygène. Le risque est certain chez le nourrisson dont le pH gastrique est favorable à l'action de la flore stomacale, réduisant les nitrates en nitrites et dont l'hémoglobine foetale est plus fragile que l'hémoglobine adulte.

Selon DE SAINT-BLANQUAT, "à l'heure actuelle, le problème des nitrates représente l'un des deux ou trois problèmes les plus importants et les plus inquiétants de la toxicologie alimentaire".

Les pesticides organo-chlorés, comme le DDT, offrent un risque potentiel pour les nourrissons : une infime quantité résiduelle sur l'herbe est concentrée dix fois dans le lait de vache. Chez la femme allaitante, le taux du lait de vache est de nouveau multiplié par dix dans le lait maternel.

Les métaux lourds (plomb, arsenic, cadmium, mercure) se complexent aux protéines et bloquent de nombreuses réactions enzymatiques. Le mercure, antiseptique et pesticide, utilisé dans les rizières, a été le premier incriminé formellement : la pollution de la baie de Minimata avait entraîné celle des poissons et la consommation de ceux-ci provoqua une catastrophe.

Un aspect très actuel de la toxicité à long terme des métaux lourds a trait à leur effet sur les lymphocytes, monocytes et macrophages, cellules-clés des réactions immunologiques. Le plomb et le cadmium induisent une dépression de l'activité macrophagique ce qui réduit la réponse de l'hypersensibilité retardée de contact.

Les sels de nickel, de mercure, de chrome induisent "in vitro" une transformation lymphoblastique non spécifique ainsi qu'une inhibition de migration leucocytaire, d'origine non toxique.

D'autres actions, comme l'accroissement de perméabilité capillaire engendré par le cobalt, invitent à considérer les métaux lourds comme des agents susceptibles de modifier les réponses immunitaires et d'interférer avec la constitution et l'expression d'une hypersensibilité.

## II.2 LES INTOLERANCES ALIMENTAIRES

Ce mot caractérise une pathologie où un type d'aliment provoque des troubles chez des individus prédisposés par une fragilité constitutionnelle, la sensibilisation étant exclue.

L'intolérance, ou idiosyncrasie, alimentaire est réservée à des mécanismes pharmacologiques non immunologiques. Seules, les intolérances par anomalie enzymatique sont assez bien connues (favisme, intolérance aux sucres).

- Le Favisme est une anémie hémolytique provoquée par l'ingestion de fèves, chez un sujet déficient en glucose-6-phospho-déshydrogénase ( $G_6 - P D$ ). Les fèves contiennent une substance oxydante aboutissant à l'accumulation de peroxydes, normalement détoxifiés en présence de  $G_6 - P D$  par voie des pentoses. En cas de déficit, les peroxydes se lient à certains lipides de la membrane erythrocytaire et entraînent l'hémolyse. Cette maladie touche surtout le bassin méditerranéen (où la tare enzymatique peut atteindre jusqu'à 30% de la population, dans certaines régions comme la Sicile ou la Sardaigne). Elle atteint 0,1% de la population européenne.

- Les intolérances aux monosides regroupent la galactosémie (par déficit en galactose-I-phosphate-uridyl-transferase) dont le tableau clinique est rapidement sévère chez le nourrisson (cirrhose avec ictère, retard psychomoteur et cataracte) et l'intolérance au fructose (déficit en I-phospho-fructaldosase) se révélant par une hypoglycémie aiguë suivie de troubles digestifs. L'évolution est simple et les troubles disparaissent si l'éviction en fruit et saccharose est réalisée.

L'intolérance aux diholosides et surtout l'intolérance au lactose apparaissent dès les premiers jours de la vie, même avec allaitement maternel.

Cependant, le déficit en disaccharidases peut être secondaire à une atteinte de la muqueuse intestinale, provoquée par des gastroentérites aiguës, une malnutrition, des infestations parasitaires, une atrophie villositaire totale liée à une maladie coeliaque ou une allergie aux protéines du lait.

Il existe également des intolérances par déficit partiel enzymatique.

Signalons encore la maladie de Refsun, qui associe une rétinite pigmentaire, une polynévrite et une ichtyose. Cette affection est en relation avec la consommation de phytols alimentaire, les diterpènes ayant pour origine des pigments végétaux. Le déficit enzymatique empêche l'oxydation de l'acide phytanique dérivé des phytols. Cette substance est responsable des troubles cliniques.

### II.3 L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

L'allergie alimentaire se définit comme une maladie provoquée par l'ingestion d'aliments qui ne déterminent aucun trouble chez les sujets non sensibilisés.

La différence essentielle avec les phénomènes de toxicité et d'intolérance est que le mécanisme physiopathologique de l'allergie est immunologique.

La difficulté de compréhension naît du fait que la symptomatologie ne permet pas de faire de distinction.

Il est difficile de chiffrer la fréquence de l'allergie alimentaire puisque le syndrome est nié par les uns alors que d'autres affirment l'observer chez 10% des enfants. Une estimation raisonnable aboutit au chiffre de 1% de la population.

Il faut distinguer allergie alimentaire et allergie digestive.

L'allergie digestive est caractérisée uniquement par des symptômes digestifs liés à divers allergènes ingérés, alimentaires ou autres.

Il convient également de distinguer formellement l'allergie alimentaire vraie et les fausses allergies alimentaires. Dans l'allergie alimentaire vraie la libération de l'histamine est endogène, provoquée par le conflit Ag-Ac alimentaires. Dans la fausse allergie alimentaire, les troubles cliniques sont provoqués par la richesse de l'alimentation en histamine ou par des aliments histamino-libérateurs.

Malgré les différents mécanismes provoquant ces vraies ou fausses ou pseudo allergies, la symptomatologie reste identique avec parfois quelques petites variantes (17, 23, 27).



DEUXIEME PARTIE

LES ALLERGIES ALIMENTAIRES

I SYMPTOMATOLOGIE ET CIRCONSTANCES FAISANT SUSPECTER L'ALLERGIE ALIMENTAIRE
--

L'allergie alimentaire est susceptible de provoquer de très nombreuses manifestations. Certaines sont encore discutées et de survenue sans doute rare. (voir fig. n°6).

D'autres apparaissent évidentes mais pourtant il faut toujours garder à l'esprit la notion que ces signes n'ont aucune spécificité et que les mêmes symptômes peuvent avoir été induits par des mécanismes distincts de l'anaphylaxie. L'oedème de QUINCKE, par exemple, peut-être lié à l'allergie, mais aussi entrer dans le cadre de l'oedème angio-neurotique.

L'aphtose buccale est selon les cas une lésion de cause toxique, allergique ou virale. Cette précaution étant prise, on peut établir la liste des signes et symptômes suivants :

oedèmes des lèvres, oedème de Quincke, aphtes, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, gastrite varioliforme, gastroentérite à eosinophiles, rhinite, conjonctivite, asthme, urticaire, eczéma, syndrome nephrotique, choc, migraine.

L'existence d'une symptomatologie digestive bruyante, traduisant l'association d'une allergie digestive à l'allergie alimentaire, n'est pas un signe d'appel sauf chez le petit enfant. Les symptômes cliniques varient en fonction de l'âge du sujet (82).

## I.1 CHEZ LE NOURRISSON

Chez le nourrisson, l'allergie digestive est très fréquente, la paroi digestive étant très perméable. Cette allergie provoque une altération sévère de la muqueuse allant même jusqu'à l'atrophie villositaire totale.

Chez l'enfant, les désordres histologiques de la muqueuse intestinale deviennent mineurs mais l'allergie alimentaire revêt le plus souvent un masque d'allergie digestive.

Chez l'adulte, l'allergie alimentaire (bien qu'en relation avec les désordres fonctionnels au niveau de la muqueuse digestive) induit surtout des symptômes extra digestifs, principalement cutanés et essentiellement respiratoires.

### Signes cliniques chez le nourrisson

——> intolérance aux protéines du lait de vache

Chez le nourrisson de quelques semaines, le lait de vache est l'aliment le plus fréquent et les organes les plus touchés sont d'abord le tube digestif, l'arbre respiratoire et la peau (39, 75, 76, 82).

#### I.1.1 Manifestations d'ordre digestif

Certaines observations font état d'une série de troubles gastro-intestinaux associant vomissements et diarrhées plus ou moins importantes pouvant conduire rapidement le jeune nourrisson à un état de déshydratation aiguë, voire d'état de choc si l'alimentation lactée est réintroduite après une période d'exclusion, sans qu'un certain nombre de précautions aient été prises. Dans d'autres cas, il s'agit de formes chroniques avec perte de poids, retard du développement staturo-pondéral, évoquant un syndrome de malabsorption digestive. Elles sont objectivées par un certain nombre d'examen, en particulier la biopsie jéjunale montre une atrophie villositaire à des stades plus ou moins avancés.

Les hémorragies intestinales peuvent apparaître dans les premières semaines de la vie : sang visible à l'oeil nu, mélangé aux fécès ou bien hémorragies occultes se traduisant par une anémie ferriprive en relation, d'après certains auteurs, avec la présence de protéines thermolabiles retrouvées dans le lait pasteurisé homogénéisé et détruites dans les laits bouillis ou évaporés. Intolérance au Gluten ou maladie coeliaque.

Nous ne ferons que la citer car il s'agit d'une maladie qui reconnaît des mécanismes immunologiques complexes où interviennent des facteurs immunitaires mixtes de type cellulaire (IV) et humoral (III). Sur le plan clinique, elle se caractérise par un syndrome de malabsorption (ensemble de signes traduisant une dénutrition amaigrissement, anémie oedèmes, carences multiples) avec atrophie villositaire totale ou subtotale, qui régresse sur le plan clinique, biologique et histologique sous régime sans gluten et qui rechute après réintroduction de ce composé. Enfin, la maladie coeliaque reconnaît une prédisposition génétique. Elle survient avec une plus grande fréquence chez les sujets porteurs de l'antigène B<sub>8</sub> du système HLA (80% des patients).

Dans certains cas, elle se déclare sur un terrain atopique et des IgE spécifiques antigliadines ont été détectées. (voir fig. n° 6)

En l'absence d'instauration de régime sans gluten, cette forme classique et sévère de la maladie coeliaque du petit enfant aboutissait à la mort dans 50% des cas, le décès survenait au cours d'une crise cholériforme provoquant une déshydratation aiguë, ou à la suite d'infection récidivante.

Dans le cadre digestif ont été également décrites des colopathies d'allure aiguë.

On remarque enfin que dans un tiers des cas, les enfants allergiques aux protéines du lait de vache présentent les mêmes symptômes vis-à-vis des protéines du soja (souvent donné en remplacement du lait) :

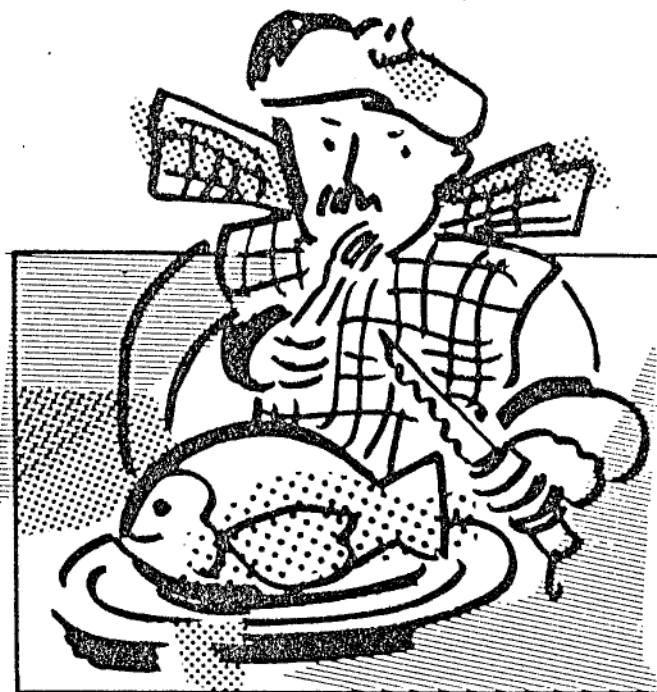
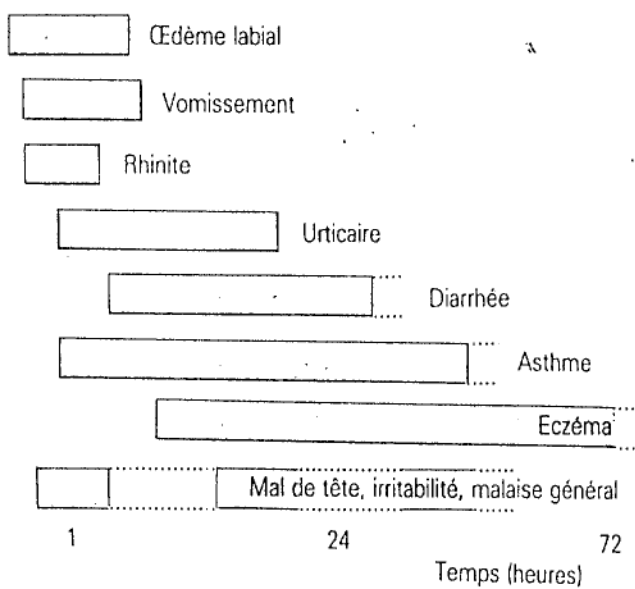


Tableau ~  
Tableaux Cliniques dus aux aliments



Lessof, "Clinical reactions to food", 1983.

Figure n° 6 (83)

troubles digestifs, perte de poids, déshydratation aiguë avec choc, syndrome de malabsorption, atrophie villositaire lors d'une biopsie du grêle (96).

### I.1.2 Manifestations respiratoires

L'arbre respiratoire représente probablement l'organe cible le plus touché, après le tube digestif, dans l'allergie au lait de vache.

Les symptômes varient de la simple rhinorrhée aux formes pulmonaires les plus sévères. La plupart de ces formes respiratoires sont IgE dépendantes. Dans les formes chroniques cependant, la formation d'immuns complexes par réaction de type cellulaire retardée prédominent.

Ces manifestations respiratoires peuvent être :

Rhinite, toux chronique, bronchite, asthme, pneumopathie récidivante, hémosidérose pulmonaire, obstruction des voies respiratoires supérieures, otite séreuse de l'oreille moyenne.

Les formes respiratoires bien que décrites abondamment dans la littérature anglosaxonne, ne semblent pas retenir suffisamment l'attention des pédiatres et des allergologues français. C'est pourquoi il est indispensable chez tout jeune enfant souffrant d'obstruction nasale chronique, d'éternuements fréquents ou bien de quintes de toux, voire de crise de laryngites à répétition, de rechercher une sensibilisation aux protéines du lait de vache par une tentative d'exclusion de cet aliment pendant une période de quelques semaines.

De même, les bronchites à répétition ; l'apparition de signes auscultatoires évoquant des formes de bronchopathies dyspnéiques chez un jeune enfant doivent y faire penser. HEINER en 1958, a décrit un syndrome pulmonaire associant une pneumopathie à précipitine aux protides lactés bovins, avec hémosidérose pulmonaire caractérisé par de la toux, de la dyspnée et des hémoptysies, évoluant généralement par

poussées en quelques semaines ou quelques années, vers la mort par anémie hypochrome ou insuffisance respiratoire ou cardiaque ; les poumons sont brun-rouges, hémorragiques, surchargés en fer : il existe des dépôts d'hémossiderine dans les alvéoles, dans des cellules alvéolaires hyperplasées et dégénérées dans les parois des capillaires dilatés et parfois une fibrose interstitielle diffuse à une gastroenteropathie exsudative récidivante et hypoprotidémiant.

Nous insisterons en pratique courante sur le nombre important d'otites séreuses à répétition avec présence de glue épaisse lors de la ponction. Là aussi, le rôle joué par une sensibilisation au lait de vache doit être recherché soigneusement. Le dysfonctionnement tubaire d'origine allergique, par sensibilisation nasale mérite une collaboration étroite entre ORL et pédiatres allergologues (89).

#### Cas particulier de la mort subite du nourrisson :

Bien que d'évidence, les causes invoquées de la mort subite du nourrisson soient variées, l'hypothèse d'une anaphylaxie au lait de vache a pu être avancée par Parish.

L'accident serait dû à l'inhalation de lait regurgité pendant le sommeil de l'enfant. Un tel accident est obtenu expérimentalement chez le cobaye sensibilisé par instillation intrachéale.

A l'appui de cette hypothèse, vient la constatation d'un haut taux d'anticorps aux protéines du lait dans le sang de ces enfants.

Une donnée épidémiologique appuie encore cette étiologie puisque la mort subite est deux fois plus fréquente chez les sujets non allaités maternellement.

### I.1.3 Manifestations dermatologiques

Liées à l'allergie aux protéines du lait de vache, elles surviennent dans plus de la moitié des cas chez des nourrissons sensibilisés à ces protéines.

Voici les différents tableaux cliniques que l'on peut observer selon HEINER : dermatite atopique, urticaire, angiooedème, rash séborrhéique, rash par contact, éruption peri-anale, purpura, dermatite herpétiforme, alopecie.

La dermatite atopique ou eczema constitutionnel atteint 2 à 3% des enfants occidentaux. Cette maladie apparaît dans le tiers des cas avant l'âge de 3 mois et reconnaît une hérédité vraisemblablement autosomale dominante.

De nombreuses études ont rapporté le rôle indiscutable joué par les protéines du lait de vache dans le déclenchement ou l'entretien de cette forme chronique d'eczema.

Les lésions chez le nourrisson ont un aspect érythémateux puis vésiculeux, suintant, et la surinfection fréquente est suivie de croûtes plus ou moins épaisses. Le grattage important indique que le prurit est vif, source d'agitation, de pleurs et de nervosité. L'eczema débute souvent aux joues puis se généralise au corps et aux membres, respectant les orifices. L'eczema généralisé évolue par poussées successives.

Après l'âge de 2 ans, l'aspect et la topographie se modifient : la dermatose prend la forme de placards érythémateux et de papules disséminées. La peau sèche prend, surtout aux plis, un aspect lichénifié. Les lésions prédominent aux plis antérieurs des coudes, postérieurs des genoux, au cou, aux sillons retroauriculaires, aux poignets et aux mains. Le visage même indemne présente souvent des yeux cernés et une ligne doublant la paupière inférieure sur son tiers interne, la ligne de Dennie.

La maladie évoluera indépendamment, guérissant souvent dans l'enfance ou l'adolescence, alors que des poussées d'eczema continuent.

L'urticaire est moins fréquente que la dermatite atopique, cette affection n'est quelquefois que la seule manifestation cutanée, ou dans certains cas la première manifestation cutanée à la réintroduction du lait après un régime d'exclusion avant l'apparition de l'eczema. On observera alors une tuméfaction au niveau des lèvres (urticaire sous-cutanée aiguë).



L'urticaire se présente sous des formes cliniques multiples.

La lésion élémentaire de l'urticaire commune est papulooedémateuse, "ortiée", érythémateuse, plus ou moins prurigineuse, à bordures nettes. On observera :

- 1 - Une urticaire marginée ou circonscrite : dessinant des anneaux, des arabesques géographiques correspondant aux bordures nettes de plaques dont le centre pâlit,
- 2 - Une urticaire vésiculo-bulleuse qui est liée à un décollement bulbeux brutal ;
- 3 - Une urticaire linéaire en bande qui siège au niveau des lignes de pression, témoignant d'un dermatographe.

En fait, une seule forme clinique met en jeu le pronostic vital : l'angio-oedème correspondant à une urticaire sous-cutanée aiguë où l'oedème se situe dans le derme profond et l'hypoderme.

L'oedème de QUINCKE, urticaire profonde, accompagne souvent les poussées d'urticaire.

Nous ne ferons que signaler des formes de dermatites de contact ou d'urticaire de contact déclenchées par la présence d'aliments sur la peau (34, 38, 77, 101, 105, 114).

## I.2 CHEZ L'ENFANT AU DESSUS DE 2 ANS

Passées les deux premières années, l'enfant se rapproche de l'adulte, tant en ce qui concerne la fréquence que les manifestations cliniques. Les troubles digestifs perdent en fréquence et en intensité.

Les manifestations digestives évocatrices d'une allergie alimentaire prennent volontiers l'aspect de ce que l'on appelle habituellement des vomissements acétonémiques, associant fièvre, vomissements incoercibles, céphalées, dans un tableau quelquefois alarmant, nécessitant une surveillance en milieu hospitalier.

Cela peut-être aussi manifesté par des diarrhées intermittentes, précédées de douleurs abdominales plus ou moins

aiguës, localisées surtout dans la fosse iliaque gauche.

Les tableaux extradiigestifs comportent des manifestations récidivantes d'urticaires ou d'oedème de QUINCKE ou d'eczema.

Des phénomènes de type respiratoire à type de rhinite obstructive perannuelle, de pharyngite récidivante, d'oedème laryngé, voire de crises d'asthme authentiques, sont possibles.

Enfin les auteurs anglo-saxons ont attiré l'attention sur certaines formes de pathologie fonctionnelle, telles que les migraines ou le syndrome : tension nerveuse-fatigabilité.

L'intensité des allergies alimentaires reste plus importante que chez l'adulte : 85% des enfants ont un taux d'IgE pathologique (contre 43% des adultes). (38, 39, 75, 76, 82).

### I.3 CHEZ L'ADULTE

Si le tube digestif paraît la cible privilégiée de l'allergie alimentaire du petit enfant, ces manifestations deviennent beaucoup moins fréquentes chez l'adolescent et chez l'adulte (82).

#### I.3.1. Troubles digestifs

Les manifestations cliniques digestives peuvent bien sûr se produire simultanément au niveau de plusieurs organes, mais tant pour la clarté de la présentation que pour éviter des redites, elles seront analysées par segment digestif. (46, 47, 49).

##### I.3.1.1 Niveau cavité buccale et oesophage

Il peut s'agir d'oedème ou d'urticaire des lèvres, du palais, de la langue et des joues, d'oedèmes de QUINCKE, d'eczema des lèvres, de gingivite, de stomatite ou de glossite plus ou moins étendues, de prurit velopalatin, de parotidite ou d'aphtose.

L'enquête destinée à rechercher les allergènes responsables d'un tableau clinique buccal inclura non seulement les aliments et les médicaments, mais aussi les produits cosmétiques et d'hygiène comme le rouge à lèvres et les pâtes dentifrices, les prothèses dentaires et les foyers infectieux bactériens et mycosiques.

L'oesophage est un organe épargné par l'allergie digestive. Il se pourrait que ce soit le siège des réactions d'hypersensibilité retardée, associée à l'infestation mycosique dans la candidose oesophagienne.

#### I.3.1.2 Niveau estomac et duodenum

On peut observer des vomissements et des douleurs épigastriques. Ces symptômes montrent que l'estomac participe comme les autres segments digestifs aux réactions d'hypersensibilité immédiate.

La participation de mécanismes anaphylactiques à la physiopathologie des maladies de l'estomac apparaît assez fréquente.

Il faut distinguer à côté des maladies par allergie, les maladies avec allergie. Dans ces dernières et sur un plan physiopathologique la réaction inflammatoire comporte une participation anaphylactique.

En se plaçant dans ce contexte, on peut distinguer un certain nombre d'états pathologiques d'incidence élevée ou réduite : allergie gastrique et gastroentérite à eosinophiles, gastrite varioliforme, gastrite par reflux biliaire, ulcères gastriques et duodenaux.

#### Allergie gastrique :

L'estomac est le siège d'une maladie allergique vraie dans deux situations bien précises : d'une part de la réaction anaphylactique qui fait suite à l'ingestion de certains aliments ; d'autre part de certaines formes de gastroentérites à eosinophiles.

Dans le premier cas, la prise d'aliments tels que la banane ou encore un crustacé provoque l'apparition de vives douleurs épigastriques et souvent de vomissements.

La gastroentérite à éosinophiles constitue parfois une autre forme d'allergie gastrique survenant chez des sujets porteurs d'autres manifestations allergiques : asthme, rhinite, urticaire. Sur le plan anatomopathologique, la maladie est caractérisée par une importante éosinophilie muqueuse et sanguine. Les signes d'appels cliniques consistent en une diarrhée, un amaigrissement, une hypoprotéïnémie liée à l'enteropathie exsudative et parfois en des vomissements par obstruction pylorique. Un taux élevé d'IgE sérique et des plasmocytes gastriques producteurs d'IgE sont alors mis en évidence. Dans ce cas, l'allergène reconnu est un aliment comme le poisson ou le lait.

#### Gastrite varioliforme diffuse :

Sur le plan clinique, la symptomatologie est assez variable. Un malade sur 3 présente un tableau ulcéreux assez typique. Un autre tiers signale une dyspepsie banale. Une scène d'allure néoplasique avec amaigrissement, parfois très important, caractérise la troisième forme de la maladie. Les hémorragies sont exceptionnelles. Enfin dans certains cas, la scène clinique est dominée par d'importants œdèmes liés à une enteropathie exsudative de la muqueuse gastrique.

L'étude immuno histo chimique de cette muqueuse utilisant des anticorps marqués spécifiques, permet de constater que deux populations cellulaires sont présentes en quantité importante : des plasmocytes producteurs d'IgE et des mastocytes recouverts d'IgE. Ce sont deux types de cellules principalement impliquées dans les réactions d'hypersensibilité de type I.

Cette réaction allergique n'est dirigée contre aucun allergène connu.

#### Gastrite par reflux biliaire, ulcères gastriques et duodénaux.

L'étude par immunofluorescence de fragments de muqueuse digestive permet de constater dans toutes les gastrites une augmentation du nombre total des plasmocytes.

Dans la gastrite par reflux biliaire, on constate une importante augmentation de la densité des cellules productrices d'IgE et des mastocytes activés.

Il a aussi été démontré que la muqueuse peri-ulcéreuse présentait les mêmes caractéristiques. Le phénomène est identique dans l'ulcère gastrique et dans l'ulcère duodenal.

#### I.3.1.3 Niveau intestin grêle et colon

Les tableaux cliniques intestinaux de l'allergie de l'adulte se distinguent sur deux points. Ils sont d'abord beaucoup moins fréquents et leur diagnostic étiologique est plus complexe en raison de la très grande variété des allergènes potentiels ingérés par l'adulte.

Les manifestations sont très souvent confondues avec les troubles fonctionnels lorsqu'il s'agit simplement de diarrhées aiguës ou chroniques ou de douleurs abdominales. La scène se complique parfois d'amaigrissement par malabsorption, d'entéropathie exsudative, voire de pertes sanguines.

Plus encore au niveau de l'intestin que de l'estomac, il semble que la classification des quelques entités pathologiques décrites soit délicate en raison de l'impossibilité actuelle de distinguer les maladies allergiques vraies de celles qui associent des réactions anaphylactiques.

L'enteropathie allergique segmentaire aiguë représente une forme d'allergie intestinale très vraisemblable. La crise enterique réalise le plus souvent au niveau de l'iléon un infarctus dont le tableau clinique est celui de l'abdomen aigu : choc, météorisme mat (nécrose intestinale), défense, douleur aiguë.

C'est une urgence chirurgicale difficile et brutale.

Ces infarctus inexplicables nécessitent le plus souvent une résection intestinale et les constatations anatomopathologiques montrent un aspect comparable à celui des autres atteintes allergiques.

Au long terme, la prévention de l'enteropathie allergique segmentaire aiguë est généralement obtenue par l'exclusion

de l'aliment sensibilisant, par les antihistaminiques ou la corticothérapie locale (minilavement à base de corticoïdes).

Trois maladies intestinales présentent dans le domaine de la physiopathologie un état frontière : la maladie coeliaque, la rectocolite hémorragique et la maladie de CROHN.

**Maladie coeliaque** : ou maladie de GEE-HERTER

- débute chez l'enfant de 18 mois à 2 ans
- évolue par poussées
- guérit en général à la puberté

**Symptômes** . aspect des selles : molles, blanchâtres, très volumineuses (10 à 20 fois la normale)  
. abdomen distendu, flasque  
. variations considérables et rapides du poids avec retard transitoire de la croissance, troubles du caractère sans déficit intellectuel

**Rectolite hémorragique**

A longtemps été considérée comme une conséquence de l'allergie au lait de vache. Mais maintenant, on la définit comme une maladie d'origine inconnue caractérisée anatomiquement par des lésions congestives hémorragiques et hyper sécrétantes de la muqueuse rectocolique et cliniquement par un syndrome dysentérique mucohémorragique évoluant par poussées fébriles répétées :

le pronostic est grave, mortel dans 15 à 20 % des cas.

**Maladie de CROHN**

- localisation : iléon et colon droit (45 %), iléon terminal (35 %), colon gauche ou totalité du colon (20 %),
- origine vraisemblablement génétique ou virale,
- fièvre associée à douleurs abdominales diffuses (pseudo appendicites), diarrhées,
- amaigrissement,
- lésions anorectales graves (endoscopie, biopsie caractéristique).

Enfin, l'existence de manifestations allergiques anales est toujours discutée. La réalité de ce type de manifestations est patente quand il s'agit de l'allergie de contact, elle est possible lors des infestations intestinales parasitaires ou mycosiques.

#### I.3.1.4 Foie, voies biliaires et pancréas

Les phénomènes pathologiques atteignant ces organes semblent ne jamais correspondre à une physiopathologie allergique.

#### I.3.2 Troubles extradiigestifs

(19, 34, 36, 52, 57, 64, 71, 93, 101, 105).

Les allergies peuvent revêtir plusieurs formes en fonction de leur localisation. Elles peuvent être soit accompagnées de manifestations à distance cutanées ou respiratoires (ou autre), soit généralisées dans le cas du choc anaphylactique.

##### I.3.2.1 Le choc anaphylactique

Reconnaître un choc anaphylactique est généralement facile, au moins dans sa forme gravissime : au cours d'une injection (ou ingestion d'aliments) ou dans les minutes qui suivent, survient une sensation de malaise intense avec angoisse, frisson, prurit généralisé à début palmo-plantaire. Les traits du visage s'altèrent, le faciès est pâle, grisâtre, couvert de sueur.

Le coeur est rapide, presque inaudible, la tension artérielle effondrée voire imprenable (pouls filant), les extrémités se refroidissent, le malade perd conscience parfois après un bref épisode convulsif.

Il arrive que l'atteinte prédomine au niveau d'un appareil ou d'un organe : l'appareil respiratoire (oedème glottique, dyspnée asthmatiforme), la peau (urticaire, oedèmes de QUINCKE) ou comme nous l'avons vu précédemment l'appareil digestif.

Deux caractères apparemment contradictoires confèrent au choc anaphylactique un intérêt tout particulier :

- l'extrême gravité de la plupart de ces formes, mettant en jeu d'emblée la vie du malade.
- l'extraordinaire réversibilité de ce syndrome qui, sous l'influence d'un traitement adéquat, conduit avec une étonnante rapidité à la guérison sans séquelles.

Le choc anaphylactique peut relever d'innombrables causes, d'autant plus que n'importe quelle substance même non protéique peut, après liaison hapténique avec une molécule d'albumine, acquérir des propriétés antigéniques.

Trois facteurs interviennent dans le profil du sujet à haut risque :

- le terrain atopique
- les antécédents d'allergie à diverses substances (médicaments, aliments, etc.)
- l'anxiété du sujet souvent spasmophile.

Heureusement, le choc anaphylactique reste un symptôme peu fréquent de l'allergie alimentaire ou AA (7,6% des cas).

#### I.3.2.2 Urticaire et oedème de QUINCKE

L'urticaire est probablement la plus commune des affections cutanées.

A peine considérée comme une maladie, l'urticaire peut, par son intensité et sa durée, devenir une gêne considérable pour le patient.

L'éruption se caractérise par une lésion élémentaire typique : la plaque urticarienne constituée d'une papule oedemateuse habituellement de 1 à 5 mm, mais pouvant s'étendre jusqu'à plusieurs centimètres, blanchâtre, lisse au toucher, s'écrasant à la vitro-pression et entourée d'un érythème plus ou moins intense.



Dés lors que la papule dépasse 5 mm, elle prend une forme irrégulière, géographique, pseudopodique ou quelques fois circonée.

Ces lésions souvent comparées par les malades, à juste titre, à la piqure d'ortie, ont deux caractères quasi-constants :

- la variabilité dans le temps et dans l'espace apparaissant à un endroit en quelques secondes, elles en disparaissent en quelques minutes ou en quelques heures.
- le prurit constant, d'autant plus important qu'il se produit dans des zones où le tissu sous-cutané est tendu, comme aux plantes et aux paumes, il fait place dans les formes étendues des tissus lâches à une sensation de brûlure prurigineuse, il est exacerbé par le grattage qui ne fait qu'étendre les lésions.

La guérison dans les formes communes, se fait sans laisser de séquelles en quelques heures, quelques jours, parfois quelques semaines. La durée des poussées permet de distinguer des urticaires aiguës, des urticaires chroniques. On admet arbitrairement après six semaines qu'il s'agit d'une urticaire chronique.

La crise urticarienne que nous avons décrite peut évoluer vers :

- l'urticaire marginée ou circonée
- l'urticaire vésiculo-bulleuse
- l'urticaire linéaire en bande témoignant un dermographisme.
- l'angio-oedème ou oedème de QUINCKE, qui est comme nous l'avons déjà vu, la seule forme clinique qui met en jeu le pronostic vital. C'est une urticaire profonde partageant le mécanisme et les causes de l'urticaire commune.

Cette urticaire siège électivement dans les zones à tissu lâche, notamment à la face (lèvre, paupière) et à la région

génitale ou encore aux extrémités et zones de pression (palmo-plantaire).

Elle peut aussi atteindre les muqueuses réalisant un oedème de la glotte (urgence thérapeutique) ou même des muqueuses digestives comme nous l'avons vu. L'association oedème de QUINCKE-urticaire est fréquente chez un même malade, les deux formes apparaissant en des points différents de téguments ou alternant dans le temps.

L'étiologie de l'urticaire est toujours délicate et souvent plurifactorielle.

Il faut savoir distinguer les urticaires alimentaires "pharmacodynamiques" ou fausses allergies alimentaires (FAA), fréquentes, non immunologiques ; et les urticaires "allergiques" d'origine alimentaire dûes à un conflit immunologique, le plus souvent par allergie immédiate de type I.

Les FAA et les AA sont favorisées par l'existence d'une muqueuse fonctionnellement altérée.

Pour différencier les FAA des AA, on fera préciser l'intervalle libre entre l'ingestion alimentaire éventuellement responsable de l'urticaire alimentaire, le mode de début de la crise, la fréquence des crises, le nombre de fois où un aliment semble pouvoir être incriminé, la quantité de l'aliment nécessaire pour provoquer l'urticaire. Enfin, il faut s'enquérir d'un terrain atopique personnel ou familial rechercher notamment l'existence d'une pollinose.

Dans le cas d'urticaire chronique, l'apparition précoce des crises après les repas ainsi que le début à la lèvre ou aux lèvres, accompagnées ou non de prurit velo-palatin, sont en faveur d'une allergie alimentaire.

Dans le cas d'urticaire aiguë, les aliments histaminolibérateurs donc FAA sont souvent responsables.

L'urticaire est le signe le plus fréquent de l'allergie alimentaire en général (72%).

On observe quelques fois aussi une urticaire d'effort, où l'effort n'est que le facteur révélateur d'une sensibilisation alimentaire ; et une urticaire de contact qui apparaît après la  $\frac{1}{2}$  heure qui suit la manipulation de l'aliment, en cas de sensibilisation de type réagénique. La circonstance la plus classique est l'épluchage (pomme de terre, céleri, etc...)

### I.3.2.3 L'asthme

L'asthme est une affection caractérisée par des crises de dyspnées déclenchées par différents agents ou par l'exercice, accompagnées par des signes cliniques d'obstruction totalement ou partiellement réversibles entre les crises. Cette obstruction correspond à un accroissement subit des résistances des voies aériennes lié à des mécanismes immunologiques ou non.

Sur le plan clinique, il n'y a pas d'asthme sans "crise" dyspnéique sibilante. Ces crises surviennent le plus souvent le soir ou la nuit.

Certains prodromes peuvent précéder la crise : céphalées, pesanteur digestive, plus souvent coryza spasmodique, prurit cutané localisé. Ils ont pour certains malades valeur d'"aura" annonciatrice.

Après quelques quintes d'une toux sèche, le malade se met à siffler. L'existence de ces sibilances fines, diffuses, audibles à l'extérieur, comme à l'auscultation, est le grand symptôme de l'asthme.

Le malade pâle ou légèrement cyanosé, couvert de sueur dans les crises sévères, est assis sur son lit ; souvent il se lève, s'assied sur un fauteuil ou demeure debout appuyé par les bras sur un meuble pour permettre le travail de ses muscles inspiratoires accessoires. L'acte respiratoire est pénible pour le malade, la difficulté portant surtout sur l'expiration qui prolonge sa sibilance. Le rythme respiratoire est classiquement lent.

Au bout de quelques dizaines de minutes en moyenne, la crise s'apaise progressivement, le malade tousse un peu et cette toux ramène une expectoration qui est classiquement muqueuse, épaisse, visqueuse. L'accès asthmatique terminé laisse une sensation de fatigue, d'endolorissement thoracique. Une miction abondante est assez fréquente en fin de crise. Le malade retrouve son sommeil.

Entre les crises, ce peut être soit le retour au calme total, soit la persistance de légères sibilances à l'expiration. Parfois un fond dyspnéique latent subsiste entre les crises.

Néanmoins, le grand caractère du syndrome asthmatique demeure la réversibilité et la variabilité des paroxysmes dyspnéiques.

L'asthme est souvent une maladie de la vie toute entière, dont on calme fort bien les symptômes mais sans jamais faire disparaître les caractères physiopathologiques fonciers.

L'état de mal asthmatique est un asthme sévère, continu, qui ne réagit plus aux médicaments usuels, qui gêne gravement l'alimentation, le sommeil et qui, par sa durée (plus de 48 h), menace la vie.

Une forme d'asthme peut se dérouler sous un aspect de trachéite spasmodique, il peut aussi être masqué par une sorte de bronchite.

L'asthme d'effort survient après l'effort et survit à cet effort.

Il existe des complications aiguës qui émaillent d'incidents transitoires, parfois graves, la vie de l'asthmatique : ce sont des poussées infectieuses aiguës rhino-bronchiques ; le pneumothorax spontané et l'emphysème (médiastinal), heureusement rares car dramatiques.

Des complications cardiaques aiguës peuvent survenir au cours d'une attaque d'asthme ou d'un état de mal asthmatique. Cette souffrance relève surtout de l'anoxie, de troubles possibles de la coagulabilité sanguine.

Il nous faut dire quelques mots enfin de la "mort dans l'asthme". Certains états de mal asthmatique sont mortels. Cela peut relever soit d'une défaillance myocardique brutale survenant chez un sujet épuisé par une longue crise, soit par une défaillance cardiaque progressive chez un sujet qui s'asphyxie par oblitération progressive de ses territoires bronchiques.

Les complications chroniques aboutissent à des déformations thoraciques. Le thorax devient rond au lieu de conserver son grand axe transversal. L'asthmatique invétéré se présente souvent avec une tête anormalement enfoncée dans les épaules.

Il est fréquent d'observer des thorax d'enfants surdistendus et un peu ronds, qui reprennent une forme quasi normale à l'âge adulte, si l'asthme s'est calmé assez tôt, pendant la période de développement de l'adolescence.

Une insuffisance respiratoire chronique apparaît progressivement au cours de l'asthme.

La manifestation bronchospasmodique aiguë et isolée d'une allergie de type I est classique et reconnue. Chaque allergologue peut évoquer un ou plusieurs cas d'asthme par inhalation d'odeur de poisson, par épluchage de légume, par préparation de pâte à pain.

D'autres part, la crise d'asthme se manifeste dans l'heure suivant l'ingestion.

L'asthme professionnel dans les industries alimentaires existe aussi.

Par contre, le rôle réel et prédominant d'une allergie alimentaire dans la maladie asthmatique est très controversé. Les auteurs anglo-saxons font une large part à l'origine alimentaire allergique de l'asthme. Mais l'on sait l'importance affective de la nourriture, on soupçonne les équivalents symboliques de tel ou tel aliment pour chaque individu, on connaît l'importance du facteur neuro-végétatif et du psychisme dans le tonus bronchomoteur : s'agit-il réellement d'AA ?

#### I.3.2.4 Céphalées

La notion d'une composante allergique dans les céphalées vasculaires est fort ancienne.

Lors de consultations, de nombreux céphalgiques mettent en cause des produits alimentaires très divers ; parmi les aliments et les boissons, le champagne et le vin blanc viennent largement en tête, et nombre de malades ont complètement abandonné leur utilisation. Il s'agit souvent de malades céphalgiques depuis plusieurs années où la céphalée est de nature variable : migraine vraie, uni-latérale, paroxystique, pulsatile, s'accompagnant de nausées et de troubles digestifs ; céphalées migrainoïdes définie par l'absence de certains des signes de la migraine, sa diffusion plus large mais toujours pulsatile ; cluster headache, enfin, céphalée plus sourde, volontiers localisée au front, à la nuque.

Quand on connaît la résonance psychologique de l'alimentation chez de nombreux sujets pour lesquels le repas ou l'absence de repas comporte un contenu émotionnel ou psychologique important, voire des tendances névrotiques ou psychotiques sous-jacentes, il n'est pas toujours facile de faire la part du rôle réel des aliments au cours des céphalées. C'est dire que le simple interrogatoire, mettant en cause par exemple un aliment, n'est pas suffisant et qu'il faut avant tout utiliser des tests en double-aveugle.

Il faut se renseigner également sur la coexistence au même temps de la céphalée et d'autres manifestations certainement allergiques.

Pour faciliter notre propos, nous présentons trois types de céphalées :

##### **1) Les céphalées non pulsatiles, non hémicraniennes donc de type non migraineux :**

Elles peuvent être localisées à la région frontale, interorbitaire, naso-frontale, soit diffuses, bilatérales, sans caractère pulsatile à type de tension, de lourdeur, de pression.

Cette céphalée peut être signalée par les patients comme un symptôme annexe, à l'occasion d'un choc anaphylactique mineur, d'une poussée d'urticaire ou d'oedème de QUINCKE.

On la retrouve facilement au cours des rhinites ou des rhinosinusites.

Cette céphalée, généralement de caractère sourd, souvent à exacerbation matinale et vespérale, témoigne de l'hypercongestion des muqueuses nasales et sinusiennes.

Par contre, une céphalée isolée paraît ne pouvoir relever d'un mécanisme allergique que de manière rarissime.

## 2) La migraine vraie

C'est une céphalée vasculaire classiquement pulsatile et hémicrânienne se déroulant en deux temps :

- vasoconstriction notamment intracérébrale
- vasodilatation secondaire, responsable de la céphalée.

Elle s'accompagne de nausées et de troubles digestifs et les antécédents familiaux sont fréquents.

Certains arguments sont en faveur de l'existence de migraines allergiques :

- La description de la crise elle-même avec ses prodromes digestifs fréquents, ses nausées et ses vomissements en fin de crise, conduit à évoquer un processus digestif, et par extension le rôle "allergique" de certains aliments ou boissons.
- L'interrogatoire des patients met en cause divers allergènes notamment alimentaires.
- la fréquence des antécédents familiaux d'allergie chez les migraineux.

Ces critères sont peu fiables malgré quelques expériences convaincantes, mais insuffisamment reproductibles.

Donc, l'existence de migraine purement allergique est encore discutée. Ceci n'empêche pas de rechercher un facteur allergique au titre de facteur déclenchant non spécifique chez les migraineux.

## 3) Le cluster headache

Cette céphalée est plus rare que la migraine. Elle s'en distingue par le caractère paroxystique mais court et multiple des épisodes douloureux, l'atteinte du crâne et de la face, les manifestations végétatives associées (larmoiement, écoulement nasal, rougeur de la face).

L'histamine a été impliquée dans la physiopathologie de cette céphalée.

#### I.3.2.5 L'eczéma de contact

L'eczéma de contact correspond à une réaction cutanée d'hypersensibilité à médiation cellulaire impliquant les cellules de Langerhans et les lymphocytes thymodépendants (HSR type IV). L'eczéma est la plus fréquente des dermatoses inflammatoires. Un eczéma se définit comme une inflammation superficielle de la peau accompagnée de prurit et caractérisée par une éruption polymorphe formée d'érythème, de vésicules, de croûtes et de desquamation. Ces diverses lésions coexistent à un moment donné de l'évolution, mais généralement elles se succèdent en 4 phases, qui sont surtout nettes dans l'eczéma aigu par allergie de contact : la phase d'érythème prurigineux, plus ou moins oedémateux ; la phase de vésiculation rapidement suivie par la phase de suintement, due à la rupture des vésicules, spontanément ou par le grattage ; puis la phase de régression où les croûtes formées par l'élimination de l'épiderme altéré se détachent progressivement.

Un eczéma de contact peut être défini comme un eczéma consécutif à l'application sur la peau d'une substance exogène agissant comme un haptène.

Il existe plusieurs aspects d'eczémas de contact :

- L'eczéma aigu érythémato-vésiculeux est l'eczéma type correspondant à la description précédente ; il y a souvent une surinfection microbienne au niveau de la phase de suintement. On dit qu'il y a impétiginisation des lésions.
- L'eczéma aigu érysipelatoïde qui a un aspect oedémateux très inflammatoire : c'est la forme que revêt souvent l'eczéma allergique au niveau de la face. Il faut le différencier de l'oedème de QUINCKE.
- L'eczéma bulleux, avec vésicules de grande taille qui, quand elles se rompent, entraînent la formation d'ulcérations dont la cicatrisation est souvent retardée du fait de la surinfection.



Les manifestations peuvent être frustrées, atténuées et la vésiculation et le suintement font défaut macroscopiquement.

On parle d'eczémas secs quand la desquamation est très importante, on obtient l'aspect de l'eczéma lamelleux, fréquent aux jambes.

A l'inverse de ces formes sèches, atténuées et localisées, on peut observer des eczémas généralisés ou erythrodermiques. Pour avoir une dermatite d'une telle extension, le seul contact avec une substance réactogène est rarement suffisant : il y a généralement un facteur de sommation orale (aliments). Les eczémas s'accompagnent de signes généraux : troubles de la thermorégulation, troubles de la circulation, troubles métaboliques et troubles psychiques.

Selon la topographie le même eczéma peut prendre des aspects sensiblement différents.

Les eczémas des mains et des doigts sont les plus fréquents des eczémas de contact. Les aspects semiologiques sont ici particulièrement polymorphes :

- eczéma dishydrosique (rare dans l'allergie)
- eczéma keratodermique (ou tylosique)
- eczéma keratosique et fissuraire

Ces divers aspects peuvent coexister ou se succéder chez le même patient.

Selon ses modalités évolutives, un eczéma peut prendre des formes très diverses. L'évolution normale et la plus habituelle est la guérison avec restitution intégrale de la peau dans un délai de quelques semaines après l'éviction totale de l'allergène incriminé. Mais l'évolution peut devenir chronique et le grattage fréquent entraîne la lichenification des lésions. C'est un épaississement de la peau et une augmentation de sa pigmentation.

La persistance d'une "dermite résiduelle", malgré de bonnes mesures d'éviction est assez fréquente dans les allergies au niveau des mains (contact avec l'aliment : agriculture, épluchage).

Certains eczémas de contact ont une localisation aberrante à première vue par rapport au lieu de contact.

L'ongle ne permet pas le passage de l'allergène et si l'on frotte l'ongle à une partie du corps où la peau est sensibilisée (visage, paume), l'eczéma se développe.

Lorsqu'il s'agit d'un premier contact avec l'agent responsable, l'eczéma n'apparaît en général que 5 à 7 jours après le début du contact. Ultérieurement, chaque contact entraîne la réapparition beaucoup plus rapide des lésions.

La dermite des maraîchers et vendeurs de légumes est fréquente. L'artichaut en est souvent responsable ainsi que le pissenlit et le chou. L'eczéma de contact peut être entretenu par l'ingestion de l'allergène alimentaire correspondant.

Quelle que soit l'origine de l'eczéma, l'altération de la peau entraîne une hyperperméabilité locale, si bien que la lésion immunologique est facilement aggravée par l'effet histamino-libérateur non spécifique, éventuel, de certains aliments.

On peut rapprocher de l'eczéma de contact de type IV la dermite bulleuse par phototoxicité au contact du céleri.

Les dermatologues classent à part les dermatites orthoergiques telles que l'atteinte par l'ananas due à une enzyme protéolytique, la bromeline.

### I.3.3. Symptomatologie rare

Les tableaux rares, voire exceptionnels, sont réalisés par des affections rénales, urinaires, cutanéomuqueuses, otorhinolaryngologiques et articulaires.

Les mécanismes des syndromes néphrotiques immuno-allergiques sont encore mal connus. Signalons la possibilité de glomérulo-néphrite à immuns complexes associée à une maladie coeliaque. Des auteurs américains ont souligné l'intérêt de la recherche d'allergènes alimentaires dans les cystalgies à urines claires, voire certaines cystites hématuriques, résistantes aux traitements conventionnels. Ceci représenterait environ 10% des sujets porteurs de cette affection.

L'aphtose buccale récidivante, de causes multiples, de mécanismes variés, peut être une manifestation d'une allergie alimentaire.

Bien qu'une rhinite soit un symptôme mineur fréquemment rencontré (22% des cas), il n'apparaît pas qu'elle soit en relation directe avec l'allergie alimentaire. Elle persiste le plus souvent chez les sujets ayant une allergie associée aux pneumallergènes (pollen, poussières, etc...).

L'atteinte auriculaire doit être envisagée. Un processus allergique peut concerner les trompes d'Eustache et constituer une otite séreuse chronique au niveau de l'oreille moyenne.

D'une façon générale, il est extrêmement difficile de prouver une allergie alimentaire dans ces cas où l'abord de l'organe cible est réservé au seul spécialiste ORL.

On a pu constater quelques cas de conjonctivite d'origine allergique (alimentaire).

Des manifestations articulaires discrètes, se résumant à des arthralgies, sont observables dans de rares cas d'AA de type III (maladie à immuns complexes).

Certains tableaux cliniques sont controversés comme le syndrome tension-fatigue qui se manifeste par une asthénie physique et psychique, une irritabilité, un inconfort abdominal, des myalgies et des céphalgies vagues. Mais il n'y a aucun fait objectif et aucune preuve immunologique. (74).

## II PATHOGENIE DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

Définition : C'est l'étude du mécanisme suivant lequel les causes morbidiqes agissent sur l'organisme pour produire une maladie. (82, 120).

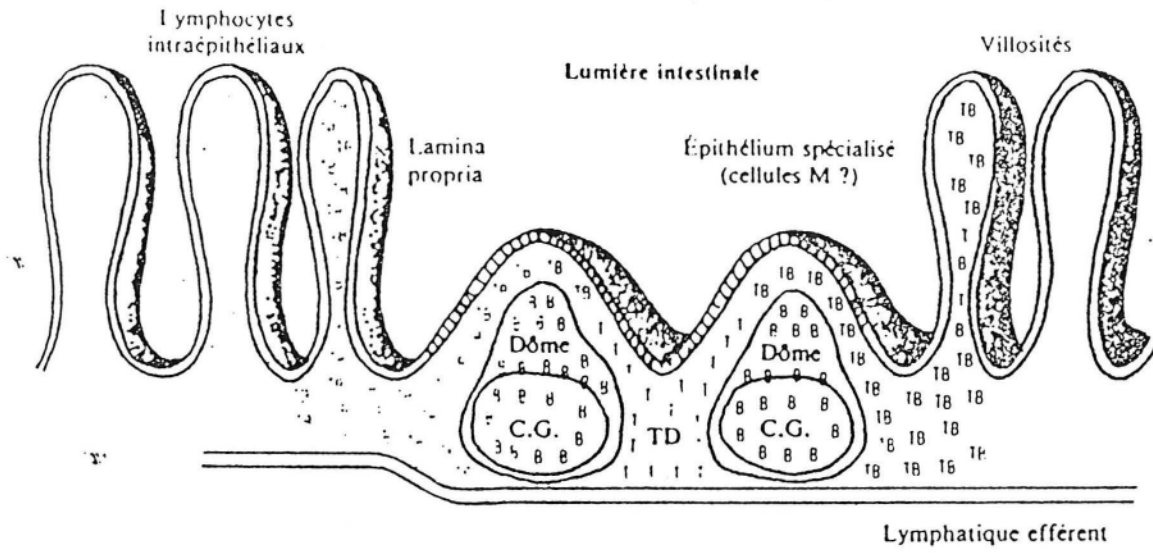
### II.1. MECANISME DE LA REPOSE IMMUNITAIRE NORMALE AUX ANTI GENES PROVENANT DU TUBE DIGESTIF

Le tube digestif réalise une surface muqueuse de plus de 200 m<sup>2</sup>. Si l'on considère la totalité des villosités de l'intestin grêle, la surface absorbante s'étend à 400 m<sup>2</sup>. Cette muqueuse met en contact le milieu intérieur avec le contenu intestinal riche en Ag d'origine alimentaire, bactérienne, virale, parasitaire et chimique. Elle laisse en outre passer de nombreuses macromolécules.

Cette fragilité de l'épithélium digestif est compensée par l'existence d'un puissant système immunitaire.

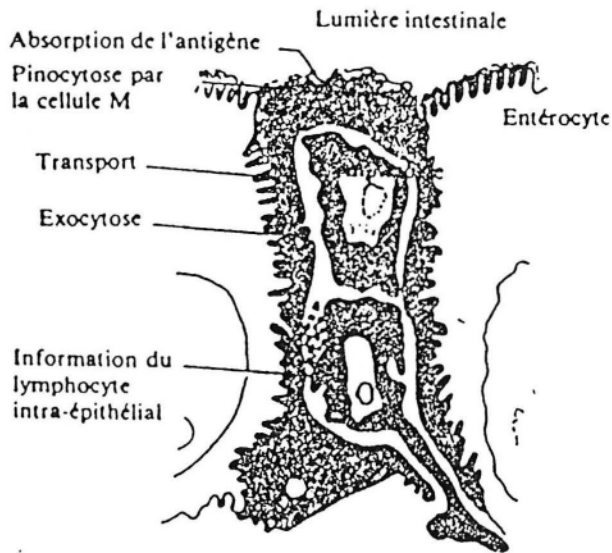
Le système immunitaire du tube digestif est constitué d'une sorte de manchon lymphoïde qui remplit la muqueuse sous toute sa hauteur ~~et~~ d'îlots lymphoïdes qui sont soit isolés comme au niveau de l'estomac, du duodénum, jéjunum et colon, soit regroupés en formations organisées. Ce sont les amygdales, les plaques de Payer, l'appendice au niveau de l'iléon. En fait, ces organes ressemblent aux ganglions lymphatiques périphériques et sont thymo-indépendants. On trouve aussi des lymphocytes et des plasmocytes dispersés qui sont thymo-dépendants. (voir fig. n° 7).

### STRUCTURES LYMPHOÏDES DE L'INTESTIN GRÊLE



Tissu lymphoïde de la lamina propria et lymphocytes intra-épithéliaux ; plaques de Peyer, avec le dôme et le centre germinatif (CG), B-dépendants, et les zones interfolliculaires, T-dépendantes (T D).

### ANTIGÈNES ET LUMIÈRE INTESTINALE



Mécanismes de l'accès des antigènes de la lumière intestinale vers les lymphocytes du système intestinal (d'après Owen).

Figure n°7 (78)

Le fait fondamental, actuellement bien établi, est le passage à travers la muqueuse de molécules antigéniques intactes, ou de produits de dégradation. Toute une série de mécanismes immunologiques visent à limiter l'accès antigénique et à s'opposer à une éventuelle réponse immunologique qui entraînerait des troubles.

Successivement, les Ag affrontent les IgA de sécrétion au niveau du suc intestinal secrétés par les plasmocytes de la lamina propria, puis traversent la muqueuse, passent au niveau du foie, puis de la circulation, enfin arrivent à la rate et aux autres organes lymphoïdes centraux. (3, 5, 10, 23, 99).

### II.1.1 Les différentes lignes de défense successives

(voir fig. n° 8, 9, 10 et 11).

La muqueuse digestive représente une barrière anatomique constituée par un vaste tapis épithélial disposé en villosités, doublé par un feutrage conjonctif appelé lamina propria. (75).

#### II.1.1.1 Lamina propria : première ligne de défense.

Cette nappe lymphoïde très étendue, riche en cellules immuno-compétentes, et proche du système d'irrigation vasculaire. Elle comporte une proportion élevée de plasmocytes de lymphocytes, de cellules histiocytaires, quelques mastocytes et éosinophiles.

#### II.1.1.2 La muqueuse : deuxième ligne de défense

L'Ag arrivant dans la muqueuse met en jeu trois mécanismes différents :

1) la réponse lymphocytaire due à l'activité des T. suppresseurs présente dans l'épithélium. Cette activité déchencherait l'inhibition de la fonction T. "helper", de la capacité de prolifération et de la capacité d'engager une hypersensibilité retardée.

Figure 1  
Réponse immunitaire aux antigènes alimentaires :  
première ligne de défense (IgAs)

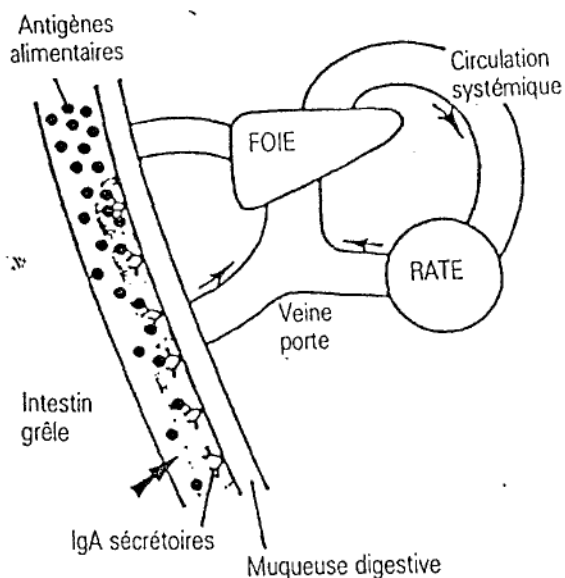


Figure 2  
Réponse immunitaire aux antigènes alimentaires :  
deuxième ligne de défense (Mastocytes/Ig E).

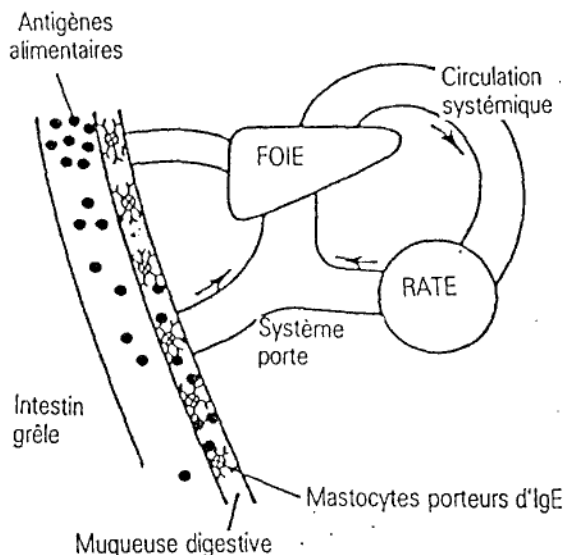


Figure 3  
Réponse immunitaire aux antigènes alimentaires :  
troisième ligne de défense  
(IgA (muqueuse) → complexes détruits par le foie).

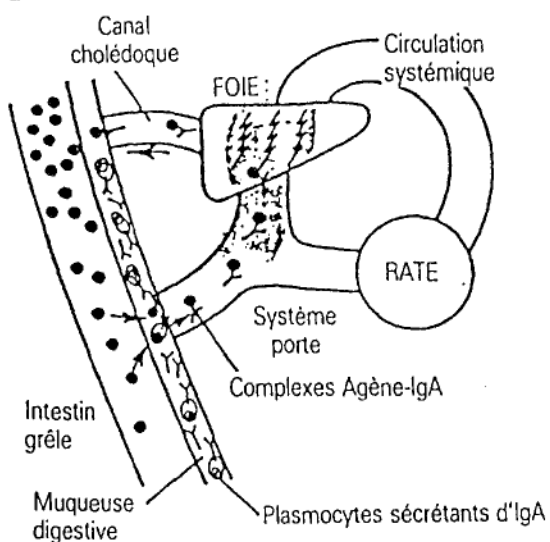
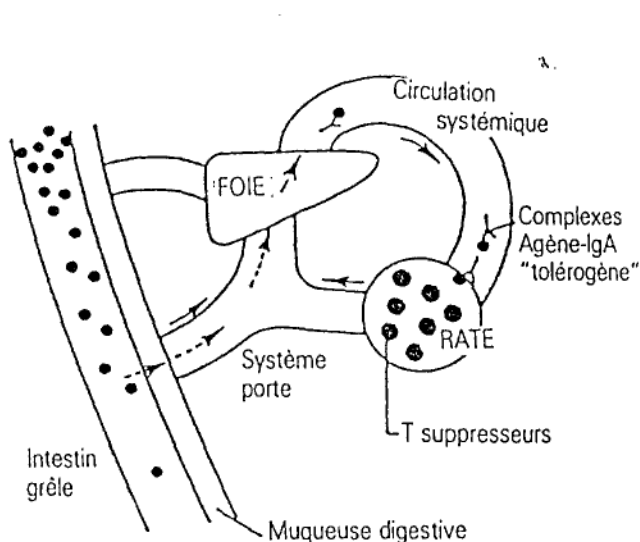
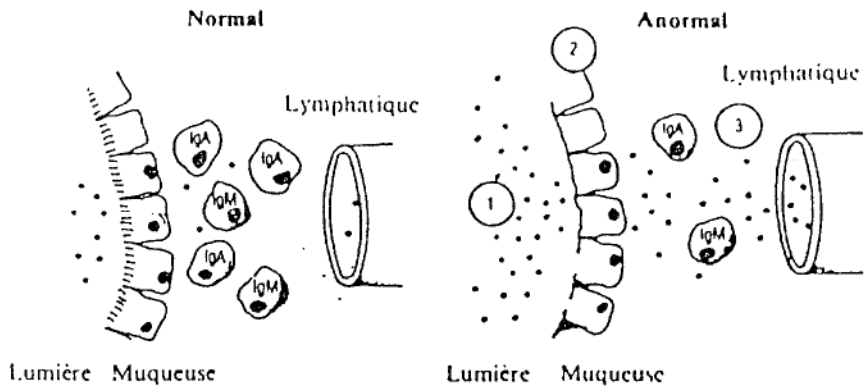


Figure 4  
Réponse immunitaire aux antigènes alimentaires :  
quatrième ligne de défense  
(T suppresseurs).



### TRANSPORT PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE À TRAVERS L'INTESTIN



Lumière Muqueuse

Lumière Muqueuse

### TRANSPORT DES ANTIGÈNES À TRAVERS LA MUQUEUSE INTESTINALE (d'après Walker)

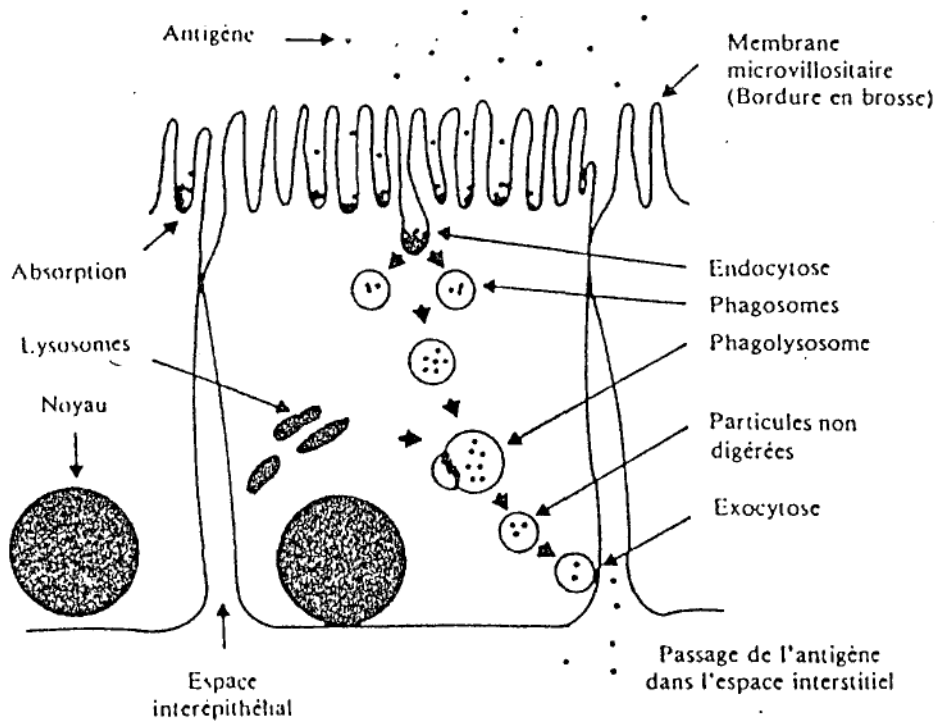
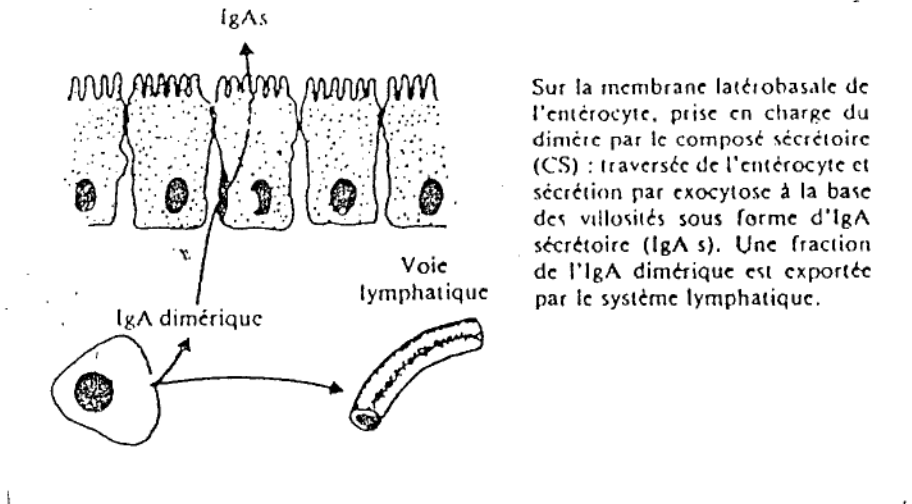


Figure n° 9 (75)



### MÉCANISME DE SÉCRÉTION DE L'IgA



### CYCLE ENTÉROHÉPATIQUE DE L'IgA

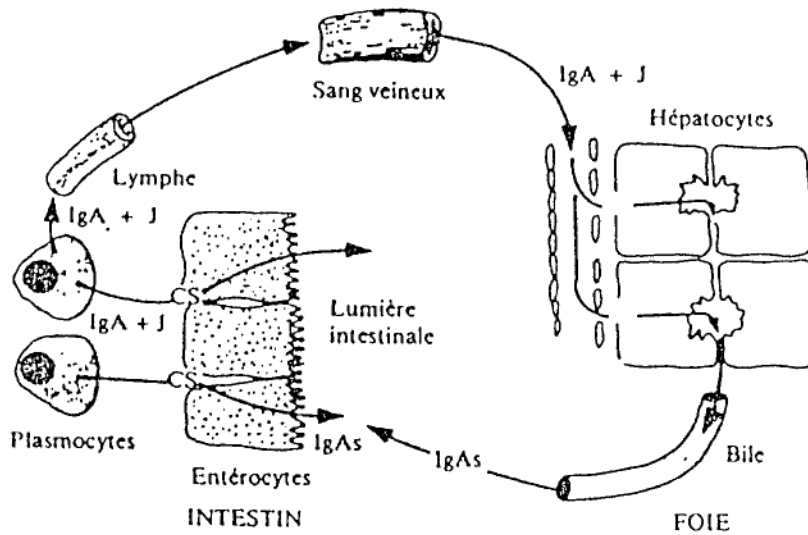
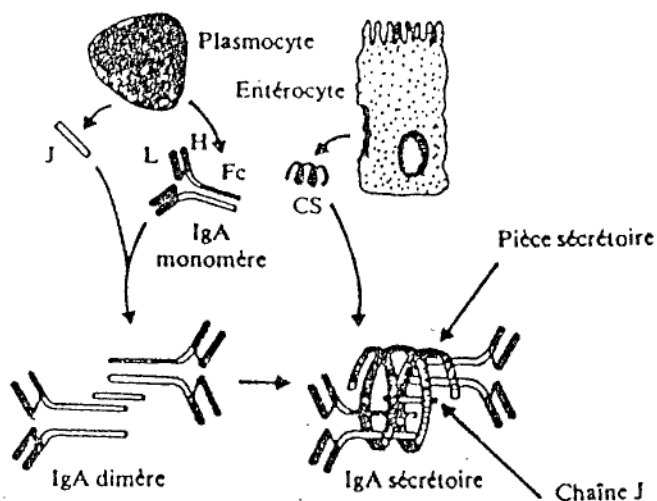


Figure n° 10 (75)

LES DIFFÉRENTS TYPES D'IgA



H : chaîne lourde  $\alpha$  ; L : chaîne légère  $\kappa$  ou  $\lambda$  ; J : chaîne J, glycoprotéine de jonction indispensable à la fabrication du dimère ; CS : composé sécrétoire, glycoprotéine de transport transentérocytaire, indispensable à la fabrication de l'IgA sécrétoire.

SYNTHÈSE ET PASSAGE INTRALUMINAL DES IgA INTESTINALES  
(d'après A. Monneret-Vautrin)

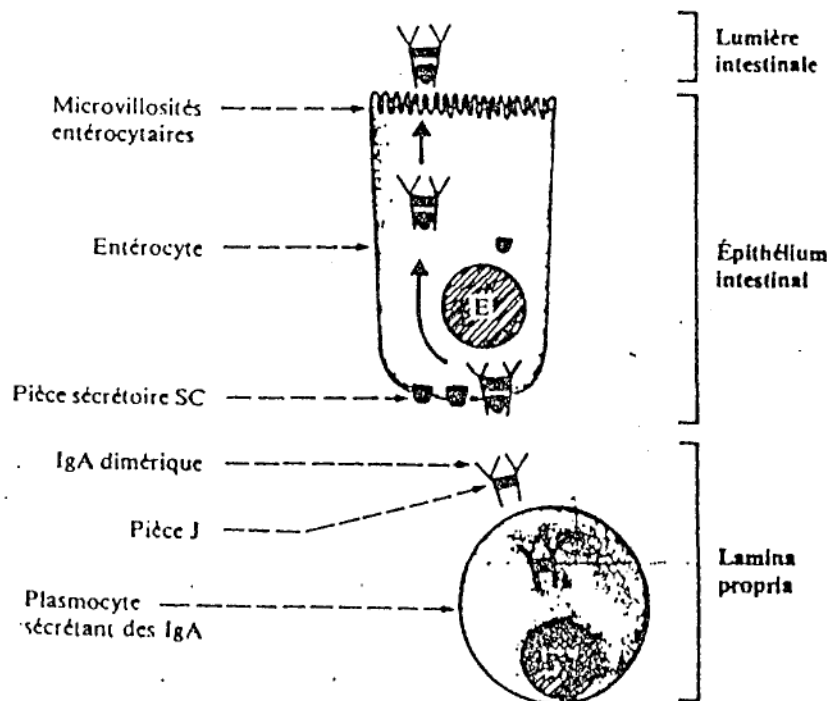


figure n° 11 (75)

2) la sécrétion locale d'IgA<sub>s</sub> et d'IgA. Ceci permettrait la formation d'immuns complexes à IgA passant dans le système porte.

3) les mastocytes locaux et les IgE spécifiques sont bien représentés dans la muqueuse duodéno-jéjunale humaine.

La réponse IgE naît d'une différenciation de lymphocytes B porteurs d'IgE de surface dans les plaques de Peyer (formant des saillies dans la muqueuse intestinale). Une partie des IgE spécifiques, sinon la totalité chez le sujet normal, se fixe sur les mastocytes de la muqueuse digestive.

Les IgE, en piégeant les antigènes alimentaires, permettent soit une phagocytose par les mastocytes, soit une faible libération d'histamine chimiotactique pour les éosinophiles, susceptibles de phagocyter des immuns complexes préférentiellement à IgE.

#### II.1.1.3 Le rôle du foie : troisième ligne de défense.

Le foie joue un rôle important dans la tolérance alimentaire. Il permet une épuration antigénique. Les cellules de Küpffer (grandes cellules étoilées qui appartiennent au revêtement endothelial des vaisseaux sanguins) dégradent les Ag qui se présentent isolément, mais l'épuration est meilleure s'ils sont complexés à des IgA spécifiques.

C'est le cycle entéro-hépatique, améliorant l'épuration des immuns complexes à IgA formés dans la muqueuse. D'autre part, les hépatocytes assurent le transport biliaire des IgA sériques.

#### II.1.1.4 La rate : quatrième ligne de défense.

La rate reçoit par la circulation systémique des antigènes alimentaires à l'état de traces ou sous forme d'immuns complexes à IgA. Il existe des T. suppresseurs dans la rate dès le 4<sup>ème</sup> jour d'une immunisation digestive provenant des plaques de Peyer. Cela induit un effet tolérogène s'opposant à une activité T. "helper" et à une activité des lympho B. Donc s'oppose en partie à la synthèse d'IgE et IgM.

Il n'y a donc pas de complexes à IgM, IgG ou IgE et inhibition de ce fait de réaction anaphylactique ou de phénomène d'Arthus.

### II.1.2 La tolérance alimentaire

Donc, en résumé, l'absorption d'Ag par voie digestive conduit à la tolérance alimentaire. Elle pourrait reposer sur 3 mécanismes :

- 1) Activité T. supprimeur conduisant à la suppression de fonctions T éventuellement pathogène.
- 2) Intervention d'IgA spécifiques : les IgA sécrétoires assurant l'exclusion antigénique à la surface de la muqueuse et les IgA formant des immuns complexes détruits par le foie ou exerçant une fonction tolérogène au niveau de la rate et empêchant la formation d'immuns complexes avec les IgM, IgG ou IgE.
- 3) Possibilité d'une défense intra-muqueuse par le système mastocyte -IgE permettant la régulation de la quantité d'Ag éventuellement disponible pour le compartiment sanguin.

## II.2 ATOPIE ET LA REPOSE IMMUNITAIRE IgE

(1, 22, 23, 76, 80, 94, 118).

### II.2.1 Définition et application de l'atopie

(voir fig. n° 12a et 12b)

Le terme d'atopie a été proposé pour caractériser le statut clinique des "malades par sensibilisation aux allergènes naturels" en 1923 par Coca et Cooke. Dans cette acceptation, l'atopie apparaît comme une anormale capacité de sensibilisation souvent multiple à des allergènes communs rencontrés dans la vie quotidienne.

On interprète l'atopie comme une particulière facilité à élaborer des IgE spécifiques.

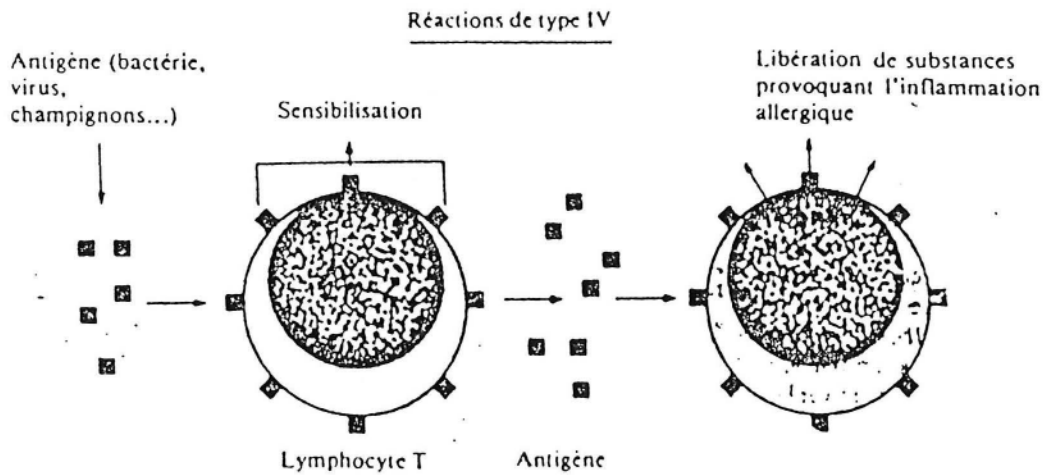
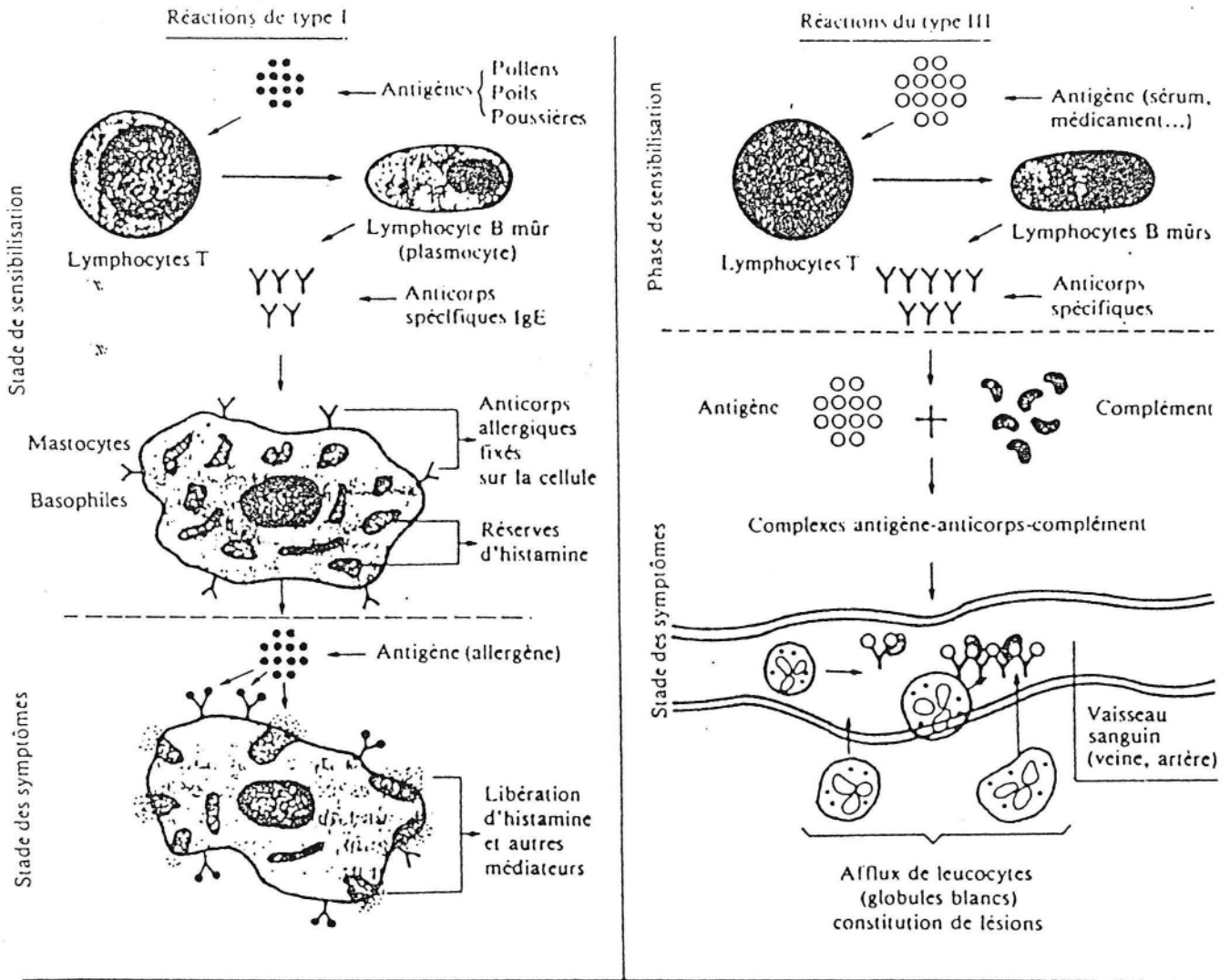


Figure n° 12a (75)

TRANSPORT DES ANTIGÈNES À TRAVERS LA MUQUEUSE INTESTINALE.  
(d'après Walker)

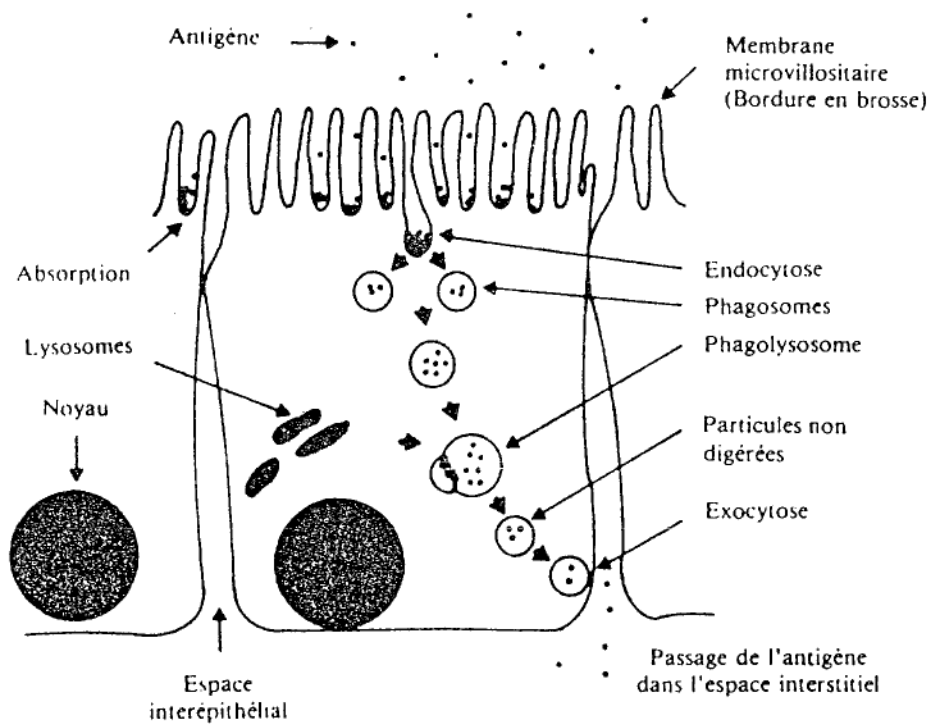


Figure n° 12b (75)

Les causes de cette anomalie en IgE seraient peut-être dûes à un dysfonctionnement lymphocytaire : on suggère une déficience en lympho T. suppresseurs. Ce déficit serait génétique.

Mais à la suite de travaux expérimentaux de Katz en 1978, l'auteur émet l'hypothèse que certains stimuli exogènes accidentels pourraient, chez l'être humain, déprimer l'activité T. suppressive (infection virale déprimant les T. suppresseurs). Les IgE ne seraient plus contrôlées par un mécanisme suppresseur normal : elles dépasseraient un seuil au-delà duquel s'exprimerait le phénotype allergique nommé "émergence allergique" par l'auteur.

Cette conception qui intègre le rôle de l'environnement en corrigeant la rigueur d'une anomalie génétique permet de dépasser l'apparence (absence de symptômes ou présence d'une pathologie) qui scindait la réalité en normalité ou atopie. Elle conduit à envisager la possibilité d'une gradation continue de la réactivité immunologique, modulée par l'environnement.

L'atopie est un facteur pathogénique qui apparaît fondamental. Son diagnostic en est assuré par 3 critères positifs :

- présence d'antécédents personnels d'eczéma constitutionnel, d'asthme, de rhinite ou pollinose.
- positivité des tests cutanés aux pneumallergènes courants
- taux d'IgE supérieur à la normale.

Il serait bon d'obtenir 2 critères sur 3 pour affirmer l'atopie.

Chez le nourrisson, par exemple, l'intolérance aux protéines de lait de vache apparaît chez 23% des enfants de deux parents atopiques ; alors que la fréquence habituelle n'est que de 1,9% ; chez l'enfant, l'atopie est quasi-constante. Chez l'adulte, les antécédents atopiques sont présents dans 63% des cas.

Cependant, si l'on retient l'absence d'atopie sur la négativité des 3 critères, 11% des adultes porteurs d'AA répondent à ce cas. L'atopie ne résume pas à elle seule la pathologie de l'AA.

### II.2.2 Déficit des IgA

Présent dans la population normale à une fréquence de 1%, le déficit en IgA reconnaît une incidence dix fois supérieure dans une population atopique. Inversement, 50% des personnes présentant un déficit en IgA sont atopiques.

Il faut envisager le déficit en IgA soit intestinal (IgA<sub>s</sub>), soit sérique. Il est possible qu'il soit total en IgA sériques, salivaires et intestinales ou bien dissocié.

La relation entre une allergie alimentaire et un déficit en IgA sériques, est la plus étudiée. Et l'on a pu vérifier l'association déficit en IgA et maladie allergique.

Le déficit isolé en IgAS n'est abordé que depuis peu dans le domaine de l'A.A.

La maturation du système local de production des IgA<sub>s</sub> est lente et l'état de l'adulte n'est rejoint qu'à partir de 2 ans.

Chez les adultes porteurs d'une A.A de type immédiat, on a pu remarquer une absence totale de plasmocytes à IgA, une raréfaction dans d'autres cas, provoquant une bascule du rapport des plasmocytes à IgA et à IgM en faveur de ces derniers.

L'importance des anticorps IgA dans la tolérance alimentaire, l'apparition fréquente d'une A.A en cas de déficit, conduisent à envisager ce qu'il en est des anticorps IgA dans les allergies alimentaires sans déficit.

Quant au déficit en IgA<sub>s</sub> du suc intestinal, les études préliminaires sont à peine entamées, car il est pour l'instant difficile de disposer d'une technique suffisamment sensible, mais il s'agit là d'une voie d'avenir.

### II.2.3 Rôle du colostrum et du lait maternel

Le colostrum (premier lait d'une accouchée) et le lait maternel sont un produit biologique irremplaçable, si l'on considère l'importance de l'équipement immunobiologique qu'ils transmettent au nourrisson.



Toutefois, on sait actuellement que celui-ci en tirera différemment parti selon qu'il est normal ou atopique. C'est en ce sens que l'on peut parler d'un rôle ambivalent du colostrum et du lait maternel, et comprendre les querelles des auteurs quant au bien-fondé de l'allaitement maternel, discutable dans un tout petit nombre de nourrissons grands atopiques.

#### II.2.3.1 Composition du colostrum et du lait

Le colostrum contient, outre les éléments nutritifs, plusieurs populations cellulaires, des immunoglobulines, des facteurs eutrophiques et bactéricides, enfin des protéines alimentaires.

La population cellulaire est représentée par 70% de macrophages 10% de polynucléaires, 10% de plasmocytes et de lymphocytes (T et B dont 50% porteurs d'IgA membranaires).

Les cellules immunocompétentes (plasmocytes et lymphocytes) sont capables de traverser l'épithélium intestinal et de s'implanter dans la muqueuse du nouveau né où elles exerceraient leurs fonctions spécifiques.

Les immunoglobulines sont présentes dans le lait maternel : IgE en grande quantité la première semaine, IgA<sub>s</sub> nombreuses également provenant des plasmocytes de la glande mammaire. Ces IgA<sub>s</sub> du lait maternel vont remplacer les IgA<sub>s</sub> intestinales du nouveau-né absentes du tube digestif du nourrisson pendant les 10 premiers jours.

Des facteurs trophiques sont élaborés dans le colostrum pour accroître la hauteur des microvillosités intestinales du nourrisson et contribuent à réduire rapidement l'absorption abondantes des Ag, caractéristique des enterocytes immatures.

Il y a également présence d'Ag alimentaires dans le lait maternel.

#### II.2.3.2 Rôle du colostrum et du lait maternel

Le colostrum et le lait maternel transfèrent un équipement immunologique à l'intestin immature du nouveau-né et du nourrisson lui assurant une immunité passive.

L'existence d'Ag alimentaires à l'état de traces joue probablement un rôle important dans l'acquisition d'une tolérance. Par exemple, les protéines de lait de vache vont parvenir dans l'intestin du nourrisson simultanément avec des IgA spécifiques correspondantes qui empêcheront l'absorption au niveau duodéno-jéjunum pour leur permettre de parvenir aux plaques de Peyer. La réponse immunologique propre commence alors pour aboutir à l'implantation de cellules immuno-compétentes dans les muqueuses de l'intestin grêle favorisant ainsi ultérieurement la tolérance.

Il n'en serait pas de même chez le grand atopique. Celui-ci pourrait s'être sensibilisé "in utero" et naître avec des IgE spécifiques ou bien il se sensibiliserait au cours de l'allaitement maternel aux traces d'aliments présents (jaune d'oeuf, lait, orange etc.). L'allaitement maternel présente un risque potentiel de sensibilisation alimentaire, mais l'allaitement dès la naissance au lait de vache est encore plus risqué !

#### II.2.4 Digestion et perméabilité de la muqueuse

Il s'agit d'un aspect primordial de la pathogénie puisqu'il règle l'absorption antigénique, non seulement quantitativement mais également qualitativement. Selon que l'antigène alimentaire est orienté vers la voie sanguine, à destination du foie ou vers la voie lymphatique, à destination des ganglions lymphatiques mésentériques.

#### II.2.4.1 Digestion (voir fig. n° 9, p. 69).

Les antigènes alimentaires subissent un certain nombre de transformations avant d'atteindre la muqueuse intestinale. Les protéines sont dégradées en peptides par l'acide chlorhydrique et la pepsine puis soumises à l'action de différents enzymes pancréatiques et intestinales.

Arrivées au niveau de la bordure en brosse de microvillosités d'autres enzymes - les peptidases - vont les transformer en oligopeptides, ceux-ci seront hydrolysés en acides aminés par digestion lysosomiale intracellulaire.

Cependant, des molécules de toutes tailles vont échapper à la digestion (voir schéma p<sup>75</sup>)

Chez le nouveau-né le passage de ces macromolécules intactes est physiologique ; par contre, le passage en grande quantité chez l'enfant plus âgé et chez l'adulte s'expliquerait par une insuffisance digestive, par une muqueuse altérée.

#### II.2.4.2 Hyper-perméabilité intestinale et allergie alimentaire

Elle favorise le passage d'autres protéines administrées simultanément avec la protéine sensibilisante. Elle est variable dans le temps et en fait, ce caractère transitoire d'hyper-perméabilité correspond à l'anaphylaxie intestinale. Elle est d'origine histaminique locale, due à l'allergie réaginique et dont l'installation est parallèle aux phénomènes mastocytaires de dégranulation sous l'effet de l'antigène portant des IgE cellulaires.

Toutefois, l'on peut s'interroger sur la préexistence d'une hyper-perméabilité intestinale d'origine histaminique chez les allergiques alimentaires (histamine libérée sous l'effet d'autres allergènes). Cette histamine arrivant par voie sanguine à la muqueuse digestive pourrait entraîner une hyper-perméabilité endothéliale vasculaire. D'autre part, la consommation abusive d'aliments histamino-libérateurs pourrait induire une libération d'histamine locale, source d'hyper-perméabilité.

Comme un grand nombre d'éléments concourent à la fonction de perméabilité, on peut envisager des altérations à différents niveaux de la lumière intestinale vers la profondeur de la muqueuse.

= le mucus, situé à la surface de l'épithélium est une solution d'un groupe de polymères glycoprotéiques qui permet par des liaisons préférentielles de constituer une barrière d'IgA<sub>S</sub>. Sa synthèse peut être perturbée par des antiinflammatoires non steroïdiens (AINS) ainsi que par les corticoïdes ou par des agents tensio-actifs.

= l'épithélium, s'il est immature (ex. chez les prématurés), est altéré par les acides, les laxatifs, les acides gras au sommet des villosités. L'histamine est également toxique. Certaines maladies provoquent également des altérations (IPLV - maladie coeliaque)

= la lamina-propria, les mastocytes digestifs y jouent un rôle fondamental car ils sont responsables de la libération d'histamine locale par dégranulation.

#### II.2.5 Immunogénéicité et allergénicité des aliments

On évalue encore mal les conditions d'allergénicité des aliments. L'allergénicité apparente est la résultante d'au moins 4 facteurs : la fréquence de consommation, la structure chimique de l'allergène, les variations du passage intestinal, la plus ou moins grande intensité de la composante génétique de synthèse des IgE qui modulent la quantité d'allergènes nécessaires pour déclencher la réponse.

Sur le plan fondamental, le pouvoir immunogène et allergénique est lié à des caractéristiques de la structure moléculaire.

L'ingestion d'une quantité usuelle ne livrant pas une fraction suffisante à l'immunisation si la muqueuse est normale correspond à une dose immunisante pour peu que la muqueuse soit hyperperméable. On peut admettre que le grand atopique élabore des IgE spécifiques vis-à-vis d'une dose infime, mais qu'un sujet peu atopique est capable de réaliser les conditions d'une réponse IgE en cas d'excès de consommation.

#### II.2.6 Facteurs de modulation de la réponse allergique

Il reste à étudier les causes de la variabilité de réactivité, non seulement d'un individu sensibilisé à un autre (banal urticaire ou choc anaphylactique sévère), mais encore d'une fois à l'autre chez un même individu. Parmi les causes possibles, certaines caractéristiques des cellules-cibles et des récepteurs paraissent représenter des facteurs de modulation de l'intensité de la réponse allergique : ce sont l'équipement en histamine et en IgE des cellules-cibles, la libérabilité des médiateurs chimiques (anomalie des cellules-cibles) et l'hyper-réactivité (anomalies des récepteurs).

##### II.2.6.1 Equipement en histamine et en IgE des cellules-cibles

Il varie aux âges extrêmes de la vie. Le nouveau-né est très pauvrement fourni en histamine et IgE spécifiques et ne paraît pas normalement capable de déclencher une histamino-libération.

Dès la troisième semaine de la vie, un nombre suffisant d'IgE occupent les récepteurs mastocytaires et peut déclencher une histamino-libération.

Chez le sujet âgé, on constate une nette diminution de la capacité d'histamino-libération, et de la réactivité à l'histamine. Ces faits expliquent la rareté des manifestations allergiques de type I, au-delà de 70 ans, et l'on peut parler d'une désensibilisation spontanée.

#### II.2.6.2 Rappel du mécanisme de dégranulation IgE dépendante : libération de l'histamine (voir fig. n°12, 13)

La concentration cellulaire en IgE de surface (surface des basophiles) ne joue pas dans la capacité de la cellule (mastocyte) à libérer de l'histamine. Le phénomène nécessaire à l'activation cellulaire qui prélude à la libération d'histamine est le pontage de deux récepteurs membranaires pour le fragment Fc des IgE. Les phénomènes qui s'ensuivent sont des activations enzymatiques membranaires, et une modification phospholipidique entraînant une tunnelisation membranaire qui permet un influx de calcium.

L'histamino-libération est modulée par l'activation de différents récepteurs membranaires. Elle est freinée par des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques et potentialisée par des récepteurs cholinergiques et  $\alpha$ -adrénergiques.

Il existe des différences importantes de réactivité des cellules-cibles que l'on rassemble sous le concept de "libéralité". Deux facteurs jouent un rôle important : la carence en magnésium et le stress, en augmentant la libération d'histamine.

#### II.2.6.3 L'hyper-réactivité à l'histamine

C'est une réactivité à une dose normalement non réactive chez l'ensemble des sujets. On peut citer par exemple la spasmophilie et l'hypomagnésémie : il s'agit de facteurs généraux pouvant faciliter les réactions histaminiques, mais ne privilégiant pas forcément une A.A.

#### II.2.7 Incidence des voies de sensibilisation

L'installation d'une tolérance est le fait essentiel qui explique la non-survenue d'une A.A. Mais il faut que les Ag alimentaires soient en contact avec la muqueuse digestive.

MÉDIATEURS CHIMIQUES DE L'INFLAMMATION (AUSTEN)

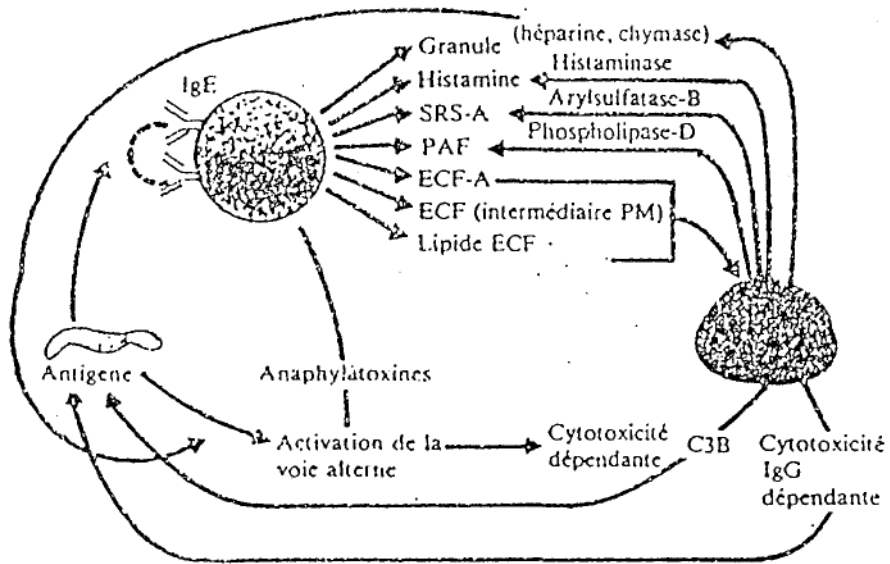


Figure n° 13 (75)

Des mastocytes extra-digestifs peuvent être sensibilisés (muqueuse nasale, bronchique, ou peau). L'ingestion de petites quantités des Ag n'est pas toujours suivie de réactions chimiques au niveau des organes-cibles.

L'antigène alimentaire peut également être présent par une autre voie que l'ingestion : contact direct avec les autres muqueuses.

——> inhalation (par ex. la farine)  
→ facilite et provoque de l'asthme  
→ anaphylaxie chez les nourrissons  
(régurgitation et vomissement du lait)

——> voie cutanée (bouchers, poissonniers,  
maraîchers, boulangers)  
→ hypersensibilité de contact → eczéma

——> voie injectable très rare (trace d'oeuf  
dans vaccin)  
→ anaphylaxie.



III PHYSIOPATHOLOGIE DE L'A.A. et F.A.A.

C'est l'étude du fonctionnement de l'organisme lorsqu'il est troublé par la maladie. (81, 82).

III.1 LES DIFFERENTS TYPES D'A.A. VRAIES (voir fig. n°13)

Dans l'allergie alimentaire, les mécanismes immunologiques répondent à la classification générale des réactions d'hypersensibilité décrites par Gell et Combs.

Bien que l'allergie alimentaire soit le plus fréquemment de type I (87,2%), elle peut correspondre encore à un mécanisme de type III et de type IV.

De façon exceptionnelle, ont été décrites des cas d'allergies de type II, comme une thrombopénie aux protéines de lait. (8, 11, 25, 44, 79).

III.1.1 Hypersensibilité type I : dite anaphylactique, correspond à la réaction entre l'allergène spécifique et l'Ac correspondant fixé à la surface des mastocytes dans le tissu et les basophiles du sang circulant. Les Ac sont de type IgE ou de type IgG<sub>1</sub> STC (short-term). Ces cellules contiennent en abondance des ~~cellules~~ <sup>amino</sup> vasoactives dont l'histamine en est le prototype.

La réaction Ag-Ac entraîne la libération de ces médiateurs dans un délai très court, avec comme conséquences une augmentation locale du débit sanguin, une hyperperméabilité vasculaire et une attraction d'une variété de cellules mobiles au siège de la réaction. Ceci permet de comprendre que les symptômes cliniques observés dans l'allergie alimentaire de type I surviennent rapidement (quelques minutes à 2 heures) après l'ingestion de l'aliment responsable.

**III.1.2 Hypersensibilité type III** : dite hypersensibilité à immuns complexes (1,8% des cas) - consiste en la formation de complexes Ag-Ac circulants. Ces complexes fixent le complément et il s'ensuit une activation de la chaîne catabolique du complément avec des réactions pouvant simuler une hypersensibilité de type I. Cette H.S. est semi-tardive et apparaît en 6 à 8 heures. Chez l'enfant, plusieurs syndromes d'allergie alimentaire sont en relation avec des précipitines : par exemple, l'allergie aux protéines du lait de vache (gastro-enteropathie) et la maladie coeliaque.

**III.1.2 Hypersensibilité type IV retardée** (8,3% des cas) implique les lymphocytes de la série T. qui sont devenus sensibles à l'Ag spécifique par libération des lymphokines. Les lymphokines provoquent une lésion caractéristique à type d'infiltration mononuclée.

Par exemple : Dermite de contact (agrumes, herbes)  
eczéma par voie endogène (additifs sous forme d'haptènes).

**III.1.3 Possibilité d'association de ces différents types**

Dans la réalité, ces différents types de mécanisme peuvent s'associer et donner quelquefois lieu à des tableaux cliniques complexes.

Comme dans les affections respiratoires allergiques, il est relativement fréquent que, deux ou plusieurs mécanismes s'associent : allergie de type I + type III, allergie de type I + type III + type IV, ou encore allergie de type I à IgE et à IgG chez un même sujet.

### III.2 EVOLUTION DE L'A.A.

Il existe une série d'étapes entre l'A.A. et la guérison totale. Ces étapes constituent un état instable, permettant une rechute si interviennent des facteurs favorisants comme l'infection virale, le déséquilibre alimentaire ou l'atteinte prononcée de la muqueuse. (69, 70, 117).

#### III.2.1. Evolution naturelle

La sensibilisation "in utero" caractérise des organismes très atopiques. Chez le fœtus normal, le passage transplacentaire des allergènes alimentaires pourrait contribuer à l'installation d'une tolérance. L'évolution spontanée dépend de plusieurs paramètres : de la nature de l'allergène alimentaire (plus ou moins facilement toléré) ; de l'âge de survenue de l'allergie alimentaire (guérison chez 44% des enfants âgés de moins de 3 ans contre 19% seulement des enfants plus âgés) ; de l'intensité de sensibilisation (si taux élevé d'IgE, guérira moins vite) ; de la sensibilité clinique (s'estompe après une longue éviction de l'aliment : + de 5 ans).

La guérison clinique de l'A.A. ne correspond pas à une disparition de la sensibilisation. Au bout de quelques années, les enfants guéris conservent des tests cutanés positifs dans 100% des cas (HS de type IV).

### III.2.2 Facteurs favorisant l'A.A.

Quel que soit le type de l'A.A., l'apparition d'une sensibilisation alimentaire fait le plus souvent suite à des phénomènes que l'on considère comme favorisants exprimant l'environnement.

Les facteurs favorisants de l'A.A. interviennent à 3 niveaux : celui du système immunologique, celui de la muqueuse digestive, celui de l'alimentation.

#### III.2.2.1 Système immunologique

Une dysrégulation immunitaire peut-être engendrée par les virus, (cas d'un jeune homme présentant, après une mononucléose infectieuse, une récurrence d'une allergie digestive au lait de la petite enfance).

On invoque une diminution d'activité des lymphocytes T. supprimeurs favorisant la synthèse d'IgE et une facilitation de la libération d'histamine IgE-dépendante.

#### III.2.2.2 Muqueuse digestive

Les déficits enzymatiques gastriques conduisent à une maldigestion accentuée et suscitent un syndrome de malabsorption. Le bon état de la muqueuse digestive est un facteur primordial de tolérance alimentaire. L'altération de cette muqueuse favorise l'absorption massive d'Ag alimentaires non dégradés et ceci entraîne un risque accru de sensibilisation.

Les facteurs d'altération sont nombreux :

##### . **Les bactéries et virus à tropisme digestif :**

Parmi les bactéries on connaît le pouvoir invasif pour l'épithélium des salmonella, shigella et certaines souches d'escherichia coli et sont générateurs de nécroses et d'ulcérations par l'effet irritant de leur métabolisation.

##### . **Parasitoses digestives**

Chez l'homme, les parasitoses digestives à nématodes (l'ankylostomiase, la lambliaose, l'ascaridiose, la trichinose peuvent favoriser une sensibilisation alimentaire car

ces parasites peuvent entraîner des lésions intestinales et provoquent d'autre part une élévation importante des IgE. En ce qui concerne les protozooses (amibiase), la réponse IgE est beaucoup plus faible.

#### . Mycoses digestives

Les levures comme les candida créent des mycoses digestives favorisées par des traitements antibiotiques et corticoïdes itératifs auxquels se livrent fréquemment les sujets atopiques. L'apparition d'une urticaire chronique conduit parfois l'allergologue à constater une allergie à la candidine et rechercher une mycose intestinale dans 24% des cas d'A.A.

#### . Acide acétylsalicylique et A.I.N.S

Ces substances entraînent des érosions épithéliales avec hémorragie digestive, une hyperperméabilité aux macromolécules au niveau de la muqueuse gastrique et de l'intestin grêle.

L'apparition d'urticaire ou d'oedème après consommation de ces substances connaît des causes multiples : allergie ou intolérance directe à l'aspirine d'une part ; rôle indirect par fragilisation de la muqueuse d'autre part.

#### . Laxatifs irritants

Au bout d'un temps prolongé d'utilisation, ils produisent une inflammation de la muqueuse. Ce facteur est noté dans 5,5% des cas d'A.A.

#### . Autres médicaments

Certains antibiotiques comme les tetracyclines, le chloramphénicol et la clindamycine, sont susceptibles de provoquer une colite pseudo-membraneuse.

#### . L'alcool

Les effets sur le tube digestif sont connus du gastro-entérologue sous la dénomination de "gastro duodenite ethylique". Il s'agit d'une toxicité par contact direct ; augmente les H<sup>+</sup>, comme l'aspirine, détruit les cellules épithéliales et augmente le passage des macromolécules, favorise la pullulation microbienne du grêle). L'alcool joue également un rôle aggravant, les manifestations histaminiques par son action vasodilatatrice et son effet histamino-libérateur.

Il s'agit en France d'un facteur favorisant à prendre en considération puisque, selon une enquête catégorielle alimentaire, l'ingestion chronique d'alcool en plus grande quantité que la normale, est notée dans 17 % des cas.

#### III.2.2.3 Déséquilibre alimentaire

L'excès de consommation de l'aliment responsable de l'allergie alimentaire, par goût personnel, ou entraîné par l'adoption de certains régimes amaigrissements, est patent dans 7,8 % des cas.

#### III.2.2.4 L'effort

De façon exceptionnelle, l'effort a été incriminé comme facteur favorisant l'expression clinique.

### III.3 MECANISMES NON IMMUNOLOGIQUES : LES FAUSSES ALLERGIES ALIMENTAIRES

Le terme de "fausses allergies alimentaires" ou "pseudo-allergies alimentaires", désigne l'ensemble des accidents prenant le masque de l'allergie de type immédiat (type I), en relation avec un mécanisme histaminique non spécifique.

L'installation d'une fausse allergie alimentaire repose sur la conjonction de 3 anomalies :

1) l'excès de consommation d'une certaine catégorie d'aliments est susceptible d'induire des troubles, directement ou indirectement, par un mécanisme histaminique.

2) la muqueuse digestive apparaît fonctionnellement altérée. Une hyperperméabilité conduit à un passage anormal de substances alimentaires en quantité et par unité de temps dans la circulation.

3) il existe une ou des perturbations des relations physiologiques de l'organisme avec l'histamine : soit une anormale facilité d'histamino-libération, soit une anormale hyper réactivité à l'histamine ou soit le catabolisme altéré de l'histamine. (31, 78, 84, 85, 87).

### III.3.1 Mécanismes histaminiques et non histaminiques

Les fausses allergies alimentaires présentent les mêmes tableaux cliniques que l'Allergie Alimentaire, parce qu'elles sont dûes à la libération des mêmes médiateurs chimiques, mais de façons pharmacologiques et non immunologiques.

Ont été tour à tour regroupés comme aliments responsables, les aliments riches en histamine, les aliments histamino-libérateurs, les féculents, l'alcool, les aliments riches en tyramine et riches en acide benzoïque.

Les mécanismes d'action sont multiples, soit qu'une substance commune à divers aliments agisse directement (aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs) soit qu'elle entraîne une activation mastocytaire, source de médiateurs chimiques responsables des troubles cliniques : ainsi ont été individualisées des intolérances alimentaires avec des troubles digestifs dûs à la libération de prostaglandines ; plus récemment ont été invoqués les NCF (facteurs chimiotactiques pour les neutrophiles) comme responsables d'asthmes.

Le cas des féculents est particulier puisque leur consommation excessive entraîne une augmentation de la flore colique de fermentation, synthétisant l'histamine.

#### IV. ALLERGENES ALIMENTAIRES OU TROPHALLERGENES

Les allergènes alimentaires sont des substances présentes dans l'alimentation qui, par l'intermédiaire d'un mécanisme d'hypersensibilité, provoquent des symptômes cliniques soit au niveau du tractus digestif, soit en tout autre point de l'organisme. Les études sur la composition chimique des aliments, en particulier sur les protéines et leurs déterminants allergéniques, se sont multipliées.

Chaque aliment est constitué de milliers<sup>de</sup> composants parmi lesquels les protéines, potentiellement antigéniques. L'activité allergénique des aliments a d'abord été appréhendée au travers de faits généraux. C'est ainsi que, souvent elle paraît résister aux traitements thermiques (cuisson, pasteurisation et stérilisation à haute température, réfrigération). Elle résiste plus ou moins totalement à la protéolyse enzymatique, et, selon les aliments, la digestion intervient de façon variable. La maturation des fruits et légumes augmente leur allergénicité. Cette maturation conduit à des réactions de "brunissement" (réactions non enzymatiques de Maillard) ; des couplages se forment entre les groupements aminés des restes lysine des chaînes latérales des molécules protéiques aboutissant à des groupes : N-substitué-1 aminé - 1 désoxy - 2 cétose.



Ces groupes sont retrouvés dans tous les antigènes responsables d'atopie (tels que les pneumallergènes).

Les antigènes alimentaires sont essentiellement des glycoprotéines. Grâce à des techniques modernes, comme la radio-immuno-électrophorèse bidimensionnelle, et la technique de l'immuno-empreinte, on sépare actuellement les fractions antigéniques et parmi elles, les fractions supportant l'allergénicité. On distingue parmi elles un allergène majeur et des allergènes mineurs. On observe de façon courante que les sérums de sujets sensibilisés à un même aliment contiennent plus d'une dizaine d'anticorps IgE dirigés contre différentes protéines. On considère comme allergène majeur, la fraction protéique contre laquelle 50 pour cent des sujets ont élaboré des anticorps IgE.

Les déterminants antigéniques ou épitopes sont des fragments de la séquence des acides aminés se combinant spécifiquement avec les anticorps. Une molécule protéique peut en contenir de nombreux. Le déterminant est dit séquentiel si seuls, la nature et l'ordre d'enchaînement des acides aminés interviennent. Il est alors extrêmement résistant à toute dénaturation. ELSAYED et AAS ont montré que la molécule d'allergène M de la morue pourrait contenir 6 épitopes, maintenus à une certaine distance les uns des autres par un enchaînement rigide.

D'autres déterminants sont conformationnels, résultant de la configuration stérique du polypeptide ; ils sont probablement beaucoup plus courants et facilement dénaturés. C'est le cas des fruits, dont les allergènes sont facilement dénaturés par les composés phénoliques et les enzymes.

Outre les antigènes protéiques, existent des haptènes, provenant de l'aliment lui-même ou d'additif ou d'un contaminant.  
(115).

#### IV.1. ALLERGENES D'ORIGINE ANIMALE

(23, 42).

##### IV.1.1. Le lait de vache

Le lait de vache contient une vingtaine de protéines dont les 4/5 sont représentés par les caséines (poids moléculaire de 20 à 24 000) ; le reste, par les protéines solubles de lactosérum :  $\beta$ -lactoglobuline et sérumalbumine en représentent 80 pour cent, les immunoglobulines 10 pour cent, les protéoses et peptones 10 à 15 pour cent, les protéines enzymatiques le restant. Une activité antigénique est démontrée pour la caséine, la  $\beta$ -lactoglobuline (poids moléculaire : 18 000), la sérumalbumine (poids moléculaire : 69 000), l' $\alpha$ -lactalbumine (poids moléculaire : 16 000). Cette dernière présente une grande parenté avec le lysozyme (poids moléculaire : 14 000), retrouvé dans le blanc d'oeuf.

L'antigène majeur est la  $\beta$ -lactoglobuline. La sérumalbumine bovine est un antigène non négligeable. Elle comporte 4 sites antigéniques contre lesquels existent des IgE spécifiques. Mais ils sont facilement dégradés, lors de la digestion par la pepsine et la trypsine. En fait, l'étude immunologique des sujets montre qu'ils sont souvent sensibilisés à plusieurs protéines. La concentration élevée en lactose rend les produits laitiers sensibles à la réaction de Maillard. Les composés protéine-lactose sont plus réactogènes au niveau de la peau de sujets allergiques. Toutefois, il est démontré que le chauffage diminue le pouvoir anaphylactisant de façon très nette. Antigène majeur chez le nourrisson, le lait provoque rarement une allergie chez l'adulte, encore que celui-ci peut conserver longtemps des IgE spécifiques, s'il avait présenté une allergie au lait dans l'enfance. (55, 95).

#### IV.1.2. L'oeuf de poule :

Le blanc d'oeuf contient de l'ovalbumine (64 pour cent), de la conalbumine (14 pour cent), de l'ovomucoïde (9 pour cent), de l'ovoglobuline (g/pour cent), du lysozyme (3,4 pour cent).

Les deux antigènes majeurs sont l'ovalbumine et l'ovomucoïde (ce dernier de surcroît violemment histamino-libérateur). L'ovalbumine est une glycoprotéine contenant 24 pour cent de sucre, de poids moléculaire 27 à 31.500, elle n'est que partiellement dénaturée par chauffage à 100°C. Sa molécule comporte 186 acides aminés. L'activité allergénique se situerait au niveau du fragment 69-130. Le lysozyme, la conalbumine et une dizaine d'autres protéines sont des antigènes mineurs, auxquels les sujets sensibilisés au blanc d'oeuf réagissent de façon variable. il peut exister une allergie croisée avec l'oeuf de caille, alors que l'oeuf de cane est bien toléré. L'allergie au jaune d'oeuf, plus rare, serait dûe à des protéines sériques, communes à diverses espèces d'oiseaux, les livétines.

L'allergie alimentaire à l'oeuf est l'une des plus fréquentes chez l'enfant et l'adulte. une trace sur un couvert peut déclencher un choc anaphylactique. Les vaccins viraux (cultivés sur allantoïne d'oeuf embryonné) ont provoqué des réactions chez les sujets sensibilisés. Ce risque a disparu avec les nouvelles méthodes de fabrication.

La présence fréquente d'IgE spécifiques à l'oeuf chez les sujets atopiques porteurs d'eczéma constitutionnel prouve que ses allergènes sont parmi les plus sensibilisants de l'alimentation. (6).

#### IV.1.3. Les poissons :

L'activité antigénique siège dans les constituants sarcoplasmiques qui constituent 20 à 30 pour cent du tissu musculaire. Elle est retrouvée dans les molécules volatiles (odeur de poisson ou vapeurs de cuisson). Elle résiste totalement à dix minutes de chauffage à 100°C. Fait rare, l'antigénicité est liée à la séquence primaire des aminoacides.

L'allergène "M" de la morue est une paralbumine, qui comporte 113 acides aminés (poids moléculaire 12.000) et présente une homologie de 34,5 pour cent avec des protéines de poisson d'autres espèces. Il existe plusieurs sites de liaisons aux anticorps, représentés par des peptides distribués le long de la chaîne d'acides aminés. Le peptide 33-44 a de grandes homologies avec le peptide 65-74.

Ils constituent un déterminant divalent qui est réactif sur le plan immunochimique tant avec des anticorps IgG que des anticorps IgE. La protamine est un allergène mineur.

L'allergie alimentaire au poisson est particulièrement fréquente en Norvège. En France, le poisson occupe la première place, il est responsable de 50 % des chocs anaphylactiques dûs à une allergie alimentaire, et provoque souvent des manifestations asthmatiques.

Le poisson est certainement (avec le porc) l'aliment le plus incriminé dans les manifestations histaminiques : en effet, il est très histaminolibérateur, et peut être riche en histamine, soit parce qu'il s'agit d'une espèce particulière (thon), soit parce que le circuit de distribution commerciale ne livre pas un poisson parfaitement frais (l'histidine se dégrade alors en histamine). Les poissons séchés sont très riches en histamine. Le diagnostic différentiel avec une fausse allergie alimentaire est donc un problème courant.

#### IV.1.4. Les crustacés :

(crevettes, crabes, langoustes, homards, écrevisses, araignées de mer...)

Deux antigènes principaux ont été isolés de la crevette : l'antigène I, thermolabile, dimère de deux polypeptides (PM = 21.000) et l'antigène II, thermostable (PM = 200.000) qui est l'antigène majeur.

Le pouvoir sensibilisant des crustacés est net et leur consommation s'est banalisée depuis une dizaine d'années. Ils occupent la troisième place dans l'étiologie de l'allergie alimentaire (AA). Les accidents surviennent le plus souvent avec la crevette, allergène souvent masqué dans les plats de cantines et de restaurants. La réaction croisée avec le crabe est fréquente (toujours observée par les tests cutanés), ce qui n'est pas le cas de la langouste. Tous les signes d'hypersensibilité immédiate sont observés. Le choc anaphylactique est assez fréquent. Des asthmes dûs à une sensibilisation professionnelle par inhalation ont été décrits dans les conserveries. (125).

#### IV.1.5. Les mollusques :

L'hypersensibilité immédiate aux gastéropodes, bivalves et céphalopodes est exceptionnelle. Les escargots provoquent préférentiellement de l'asthme. Il n'y a aucune allergie croisée entre les crustacés, les poissons et les coquillages.

#### IV.1.6. Les viandes :

(porc, poulet, cheval)

La viande de porc est la plus allergisante, bien que l'allergie alimentaire authentique reste très rare. L'allergène résiste à la cuisson. Certains sujets particulièrement sensibles à la pénicilline peuvent réagir au porc (viande la plus contaminée par les antibiotiques).

En fait, les accidents sont le plus souvent dûs à l'ingestion de charcuterie : il s'agit d'une pseudo-allergie alimentaire par aliments riches en histamine.

Le poulet provoque exceptionnellement des réactions chez les sujets extrêmement sensibilisés à l'oeuf.

De même, la viande de cheval, chez les sujets sensibilisés aux gammaglobulines équines du sérum antitétanique.

#### IV.2. Allergènes d'origine végétale :

(23, 42, 65).

##### IV.2.1. Les céréales :

(blé, orge, avoine, malt, maïs, riz, sorgho)

Une quarantaine d'antigènes protéiques ont été individualisés, dont la moitié est commune au blé et à l'orge. D'autres ont été isolés du riz. Les allergènes sont présents aussi bien dans le son que dans la farine. Selon Baldo, les protéines les plus antigéniques sont les albumines et les globulines. Une part mineure d'allergénicité reviendrait aux amidons.

Les sujets allergiques à la farine ont, en général, différentes IgE spécifiques dirigées, chez le même individu, contre plusieurs protéines différentes.



Il existe une certaine spécificité clinique des allergènes de la farine. C'est ainsi que les asthmatiques à la farine (boulangers) ont des IgE spécifiques contre les albumines. Les allergiques alimentaires ont des IgE spécifiques contre les gluténines (qui représentent 30 % du total des protéines) et les globulines.

Ces dernières sont les moins solubles des protéines, et l'on peut penser que leur allergénicité est liée en partie à leur plus longue exposition dans l'intestin. L'allergénicité est considérablement réduite par la digestion pepsino-tryptique. Il est peu fréquent d'observer des IgE antigliadines. Une possibilité de réaction croisée existe avec les cacahuètes (*Arachis hypogaea*), pourtant très distinctes sur le plan taxinomique.

La gliadine (PM = 50.000) a fait l'objet de travaux approfondis car elle est incriminée dans un type très particulier d'hypersensibilité alimentaire : la maladie coeliaque. Riche en acide glutamique et en proline, elle contient des liaisons disulfures intramoléculaires dont la présence est essentielle pour l'antigénicité. L'activité antigénique majeure est supportée par l'alphagliadine.

Les produits céréaliers sont très sensibles au chauffage, créant des réactions de Maillard mises en évidence par la diminution de la lysine (10 % dans le pain ; 6 à 12 % dans les pâtes alimentaires ; plus dans les flocons de céréales grillés 2 minutes à 200°C, particulièrement consommés par les Anglo-Saxons). La cuisson par micro-ondes minimiserait la formation des composés de Maillard.

L'allergie à la farine de blé (mais l'allergie croisée avec les céréales serait la règle pour Nelson) est couramment décrite dans les pays nordiques et les Etats-Unis. Elle paraît beaucoup plus rare en France.

La fréquence de consommation des "corn-flakes" et autres préparations de céréales chauffées en présence de sucres, et durcies, pourrait augmenter les risques de sensibilisation, d'une part en présentant une structure particulière dure et acérée qui permettrait le phénomène de persorption étudié par Volkheimer.

Les antigènes céréaliers passeraient dans les alcools correspondants. De nombreux excipients médicamenteux contiennent du gluten ou des amidons de maïs et de blé. (54).

#### IV.2.2. Les légumineuses :

(soja, arachide, pois, haricot, lentilles, fève)

Parmi les protéines du soja, l'allergène majeur est une globuline 2 S. L'inhibiteur de Kunitz est également allergisant. Les pédiatres avaient insisté sur la sensibilisation au soja, pouvant provoquer une intolérance digestive tout à fait comparable à l'IPLV (intolérance digestive aux protéines du lait de vache) avec atrophie villositaire totale (AVT) ou un choc anaphylactique. Depuis quelques années, la consommation de soja se généralise en France. La présence de farine de soja dans les farces et charcuteries (échappant à la connaissance du consommateur) entraîne un risque supplémentaire. Mais l'innocuité des huiles de soja doit être soulignée. Un organisme sensibilisé par inhalation (sujets vivant près d'usines de traitement de tourteaux de soja), peut secondairement présenter des manifestations liées à l'ingestion de légumineuses.

L'antigène majeur des petits-pois serait une glycoprotéine de faible poids moléculaire (2.000). L'antigène des haricots secs (*phaseolus vulgaris*) serait une albumine, protéine de stockage apparaissant au cours de la maturation, si bien que les patients sensibilisés tolèrent les haricots verts.



Les allergies aux petits-pois, haricots secs, lentilles, sont très rares et ne concernent, en général, qu'une sorte de graines.

Certains troubles digestifs dûs à la consommation de légumineuses pourraient être en relation avec diverses actions des lectines qu'elles contiennent. (49, 111).

#### IV.2.3. Les crucifères :

(raifort, radis, moutarde, navets, choux, cresson)

Les crucifères contiennent des thio-glucosides (comme la sinigrine) qui subissent une hydrolyse enzymatique, transformant l'isothiocyanate en allyl-isothiocyanate. Ces substances sont allergéniques et peuvent engendrer soit des dermatites de contact, soit une hypersensibilité immédiate. Le raifort en est particulièrement riche : 10 g de sinigrine pour 3 kg de crucifères. Des cas de dermatites des mains, à l'épluchage de radis, ont été publiés. La moutarde, principe actif : sulfo-cyanate ou rhodanate d'allyle :  $N\equiv C-S-CH_2-CH=CH_2$ , se caractérise par la possibilité de chocs anaphylactiques d'une particulière intensité. Cette allergie est très gênante dans la vie courante, car il s'agit d'un allergène masqué (nombreux plats industriels, sauces de restaurant, etc...). Des cas d'asthme allergique aux crucifères ont été décrits chez des sujets porteurs d'asthme professionnel aux isocyanates. (126).

#### IV.2.4. Les ombellifères :

(céleri, carotte, persil, fenouil, anis, coriandre, cumin, poivre vert)

Le céleri-rave contient un allergène alimentaire fréquent (5<sup>e</sup> place après le poisson, l'oeuf, les crustacés, le lait) et puissamment réactogène. Dès le contact avec les muqueuses buccales, l'allergène passe dans la circulation.

Les réactions anaphylactiques sont fréquentes, tant avec le céleri râpé que le sel de céleri ; congélation et cuisson n'altèrent que peu l'allergénicité. Le céleri râpé, préparé industriellement et conservé par addition d'acide citrique, semble particulièrement réactogène (démasquage de l'activité allergénique par action de l'acide citrique ?).

L'allergie croisée s'observe avec le persil (16 %), le fenouil (13 %), les graines d'anis (3 %), ainsi qu'avec des épices de la même famille, le poivre vert (10 %), le cumin et le coriandre. L'allergie croisée est, d'autre part, très fréquente avec le pollen d'armoise (87 %). Leur haptène commun serait le groupe  $\alpha$ -méthylène-gamma-butyrolactone.

L'épluchage du céleri, des carottes, entraîne, chez les sujets sensibilisés, de l'urticaire des mains, une rhinorrhée et un larmolement.

Les ombellifères contiennent, d'autre part, des substances photo-sensibilisantes : méthoxy-5-psoralène et lactones sesquiterpéniques responsables de dermites phototoxiques. (16, 68, 98).

#### IV.2.5 Les solanacées (tomate, pomme de terre, poivron, aubergine)

La fraction allergénique de la tomate, isolée par Bleumink, comporte plusieurs glycoprotéines représentant 25 mg/kg de tomates mûres. Ces protéines sont particulièrement riches en groupement N-substitués-sucres, d'autant plus que la tomate arrive à maturité. Cette fraction allergénique n'est pas détruite par l'action de la trypsine et de la chymotrypsine et résiste à la chaleur.

L'allergie croisée avec le poivron et l'aubergine paraît plus fréquente qu'avec les pommes de terre et le café.

La véritable allergie alimentaire à la tomate est rare.

Ce fruit a, par contre, un pouvoir histamino-libérateur élevé et contribue souvent à provoquer des manifestations histaminiques non spécifiques. Les symptômes cutanéomuqueux sont fréquents : urticaire, eczéma de contact, démangeaisons des lèvres, stomatites, aphtes.

La pomme de terre comporte une fraction allergène qui serait détruite par la chaleur. De fait, les réactions observées sont essentiellement un prurit ou une urticaire des mains, une rhinorrhée, un larmolement à l'épluchage des légumes crus. Hannuksela cite le cas de deux sujets présentant un oedème de Quincke des lèvres et de la langue après ingestion de pommes de terre crues. Ces sujets tolèrent les pommes de terre cuites.

#### IV.2.6 Les liliacées (ail)

L'allergie à l'ail est observée en cas d'asthme professionnel (inhalation de poussières d'ail dans l'industrie alimentaire). L'allergie croisée est possible avec l'oignon l'échalotte, la ciboulette et l'asperge.

#### IV.2.7 Les rosacées (pomme, pêche, poire, prune, abricot, framboise, fraise, mûre, cerise).

La pomme est l'un des fruits les plus souvent incriminés. L'allergène est inconnu. Il est présent dans le jus de fruit, paraît fragile, est détruit après 48 heures de stockage à la température ambiante ou + 40 °C. Il existe une allergie croisée fréquente avec les pollens d'arbres (noisetier, bouleau, aulne). La pêche arrive au second rang. Quand les deux fruits sont incriminés, il est fréquent que les patients signalent l'extension de l'intolérance aux autres fruits de la même famille : poire, abricot, prune, cerise, plus rarement framboise ou fraise, voire coing ou amande. Une allergie concomittante à la noisette est fréquente.

Les manifestations classiques sont l'oedème de Quincke des lèvres et de la langue, le prurit buccal et pharyngé, la rhinite, une conjonctivite. L'épluchage des pommes provoque des démangeaisons des paumes.

La fraise est certainement le fruit le plus incriminé, chez l'enfant. L'urticaire aux fraises est une notion anamnésique, fréquente de l'histoire des sujets atopiques. En fait, l'allergie démontrée est exceptionnelle. Il s'agit presque toujours d'accidents bénins d'histamino-libération non spécifique, dont le diagnostic est aisément établi par l'interrogatoire, car l'accident n'est pas obligatoire à chaque ingestion, et une seule fraise n'entraîne aucun symptôme.

Ombellifères, Solanacées et Rosacées, sont trois familles différentes. Pourtant, on peut observer des allergies associées chez des individus porteurs d'une pollinose de bouleau.

#### IV.2.8 Les agrumes ou rutacées (citron, orange, mandarine, pamplemousse)

La manipulation des oranges, pamplemousses, citrons, mandarines, peut entraîner un eczéma des mains. Les substances responsables (écorce et pulpe) seraient des corps terpéniques (d-limonène et carotène) et l'acide chlorogénique, ou bien l'agent conservateur (diphényl). L'ingestion provoque - ou réactive - des aphtes. Des thrombopénies immunoallergiques aux agrumes ont été très exceptionnellement décrites.

#### IV.2.9 Les noix et cacahuètes

L'allergie aux cacahuètes est la première par ordre de fréquence chez l'enfant américain. L'incidence de chocs anaphylactiques est élevée. Les allergènes proviennent du cotylédon, sont thermostables, et retrouvés dans le beurre de cacahuètes.

L'alpha-arachine, représentant 20% des protéines solubles, est l'allergène majeur, parmi une quinzaine. (66).

#### IV.2.10 Les autres fruits

(40, 45).

##### IV.2.10.1 La banane

La banane comporte une fraction allergénique détruite par le chauffage. Divers cas d'allergies alimentaires ont été confirmés par mise en évidence d'IgE spécifiques. Le fait que ce fruit soit riche en sérotonine ne paraît pas jouer un rôle.

##### IV.2.10.2 L'ananas et la papaye

L'ananas et la papaye provoquent rarement des accidents cliniques. Mais ces fruits contiennent des enzymes, comme la papaïne, qui pourraient sensibiliser 1% de la population. Ces sujets présenteraient un haut risque d'anaphylaxie lors de chimio-nucléolyse, technique de lyse discale par injection in situ de chymopapaïne purifiée.

##### IV.2.10.3 Le raisin

L'allergie au vin peut être due soit au raisin, soit aux levures ajoutées. Un cas d'anaphylaxie au vin avec tests cutanés positifs a été signalé. La richesse en tyramine et en histamine des vins blancs est souvent plus importante que celle des vins rouges. De plus, on peut faire remarquer que les vins blancs sont généralement bus en début de repas, ce qui augmente les risques de faire passer rapidement dans la circulation générale des substances riches en histamine ou histamino-libératrices, comme le poisson, mets fréquemment servi accompagné de vins blancs. Ainsi l'allergie au vin ne peut être d'emblée associée à une intolérance au raisin. Le caractère toxique du vin est plus souvent à l'origine des troubles.

#### IV.2.10.4 Les fruits exotiques : kiwi, mangue, lichies.

Des cas exceptionnels d'allergie à la mangue, au kiwi, aux lichies, aux fruits de la passion, ont été décrits.

#### IV.2.11 Le chocolat

La possibilité de choc anaphylactique est connue, mais il s'agit d'une éventualité rare. Par contre, le chocolat est fréquemment incriminé dans la genèse ou l'entretien de manifestations urticariennes ou de céphalées vasomotrices, s'il est consommé abusivement. Il s'agit, en effet, d'un aliment riche en tyramine, d'action vasomotrice directe, ou pouvant secondairement entraîner une libération d'histamine. Une petite quantité suffit à provoquer des troubles chez certains sujets intolérants à la tyramine, sans doute par déficience relative des MAO (mono-amine oxydases).

#### IV.2.12 Le café

L'allergie alimentaire au café est exceptionnelle. Elle serait en relation avec un composé protéique résistant à la torréfaction, alors que l'allergie professionnelle est un asthme par inhalation d'acide chlorogénique, détruit par la torréfaction. La caféine est une xanthine dont le pouvoir excitant est parfois mal toléré par les sujets en état d'hyper-adrénergic.

#### IV.2.13 Les épices aromates

Clou de girofle, thym, vanille, cannelle, gingembre, peuvent exceptionnellement entraîner une sensibilisations en relation avec l'eugénol (substance utilisée pour les pansements dentaires), l'aldéhyde cinnamique, le thymol, des dérivés terpéniques (limonène) etc...

Les manifestations observées sont des dermatites de contact ou de l'asthme, professionnels.

#### IV.2.14 Les aliments rares

La "gelée royale" - aliment diététique a provoqué des chocs anaphylactiques, ainsi que le miel, chez des sujets sensibilisés aux pollens de composées, présents dans ces aliments. Il existe une allergie croisée avec les melons. (14).

### IV.3 LES ADDITIFS ALIMENTAIRES

Près de 3000 produits chimiques sont commercialisés à ce titre aux U.S.A. En France, la législation est plus restrictive et les additifs moins nombreux. (23, 32, 35, 50, 51, 109, 119).

#### IV.3.1 Les colorants (voir fig. n° 14, 15)

L'allergie et l'intolérance aux colorants alimentaires et médicamenteux concernent en priorité les colorants de synthèse, parmi eux les colorants azoïques.

La tartrazine, colorant admis aussi bien aux USA que dans les pays anglo-saxons et européens, est le plus fréquemment utilisée. En France, l'industrie alimentaire en consomme plus de 100 tonnes par an, l'incluant dans de multiples boissons (sirops de fruits et succédanés, apéritifs, liqueurs ...), des confiseries (bonbons, glaces, pâtisseries, entremets ...), des laitages (yaourts), des potages en sachets, de la charcuterie, les tableaux cliniques sont multiples, à dominante cutanée ou respiratoire : oedème de Quincke, urticaire, érythème polymorphe, dermatites de contact ou eczéma généralisé, asthme.

PRINCIPAUX COLORANTS RESPONSABLES DE REACTIONS ADVERSES			
Aliments dans lesquels ils peuvent être incorporés	Couleur	Numérotation de la CEE	Dénomination usuelle
Pâtisserie, confiserie, biscuiterie, poisson séché et salé	Jaune	E 102	Tartrazine
Confiserie, crèmes glacées	Jaune	E 104	Jaune de quinoléine
Confiserie, pâtisserie, biscuits, poissons séchés	Orange	E 110	Jaune orangé S
Cidres, poivres, vermouth apéritif, hydromel, vinaigre fruits rouges, beurre	Rouge	E 120	Cochenille Acide carminique
Pâtisserie, confiserie, biscuiterie, fruits rouges poissons	Rouge	E 124	Rouge Cochenille A
Confiserie	Bleu	E 131	Bleu patenté V
Bouillon, potage, thé vert, pâtisserie, confiserie, biscuits, beurre	Bleu	E 132	Indigotine (carmin d'indigo)
Légumes verts	Vert	E 141	Complexes cuivriques de chlorophylles et des chlorophyllines

Figure n° 14 (105)

Code de la C.E.E	Nom commun	Pouvoir colorant	Utilisation
E 103	Chrysoïne S	Jaune	Desserts
E 105	Jaune solide A.B.	Jaune	
E 111	Orange G.G.N.	Orange	
E 121	Orseille et orcéine	Rouge	Vinaigre, beurre, lait, confitures
E 125	Ecarlate G.N.	Rouge	Fruits rouges
E 126	Ponceau G.R.	Rouge	Fruits rouges
E 130	Bleu indanthrène R.S.	Bleu	Sucre blanc raffiné
E 152	Noir 7984	Noir	Surface des fromages
E 181	Terre d'ombre brûlée	Noir	

Figure n° 15 (109)



La tartrazine, agissant comme un allergène, ou réactogène, clandestin, doit être suspectée dans les urticaires chroniques et la triade asthme - polypose nasale, intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (syndrome de Fernand-Widal). Des chocs anaphylactiques et des purpuras ont été signalés.

Des colorants naturels induisent également une sensibilisation.

La fréquence réelle de ces accidents est difficile à estimer. On peut considérer qu'ils joueraient un rôle dans 20% des eczémas récidivants, 3 à 10% des urticaires chroniques. Le chiffre de 0,5% d'incidence dans l'asthme est peut-être une sous-estimation. (12, 21, 83, 88).

#### IV.3.2 Les conservateurs (voir fig. n° 16)

Les esters de l'acide para-aminobenzoïque (parabens) utilisés comme antiseptiques dans les jus de fruits et la bière sont exceptionnellement incriminés.

Les métabisulfites de sodium et potassium sont largement utilisés pour la conservation des fruits séchés, vins, alcools, salades de crudités, etc..., et sont responsables de broncho-spasme immédiat et parfois sévère, lié à l'inhalation du dioxyde sulfureux ( $SO_2$ ) libéré lors de l'ingestion. Des chocs anaphylactiques ont été publiés.

La quinine et corps apparentés, présents dans certaines boissons (Quinquina, Schweppes), provoquent couramment des réactions chez des sujets préalablement sensibilisés au médicament.

Les diphényles (anti-oxydants de surface des fruits) provoquent des dermatites de contact.

Le butylhydroxy-anisol et le butylhydroxytoluène, anti-oxydant, le gallate de lauryl provoquent eczéma et urticaire.

Le nitrite de sodium est utilisé dans les produits de salaison. Il provoque de l'urticaire, des céphalées, un inconfort abdominal. (32, 110).

**Tableau 4**  
**CONSERVATEURS POUVANT DECLENCHER**  
**DES MANIFESTATIONS URTICARIENNES**

Aliments dans lesquels ils peuvent être incorporés	Numérotation de la CEE	Dénomination
Lait fermenté, yaourt, fruits confits	E 200	Acide sorbique
Conserves de crevettes et de caviar, fruits	E 210 E 211	Acide benzoïque Benzoate de sodium (sel de sodium dosé à 0,1 % d'acide benzoïque)
Bière, cidre, jus de fruits vin, liqueurs	E 220 E 221 E 222	Anhydride sulfureux Sulfite de sodium Sulfite acide de sodium (bisulfite de sodium)
Moutarde, crevettes, Gambas	E 223	Métabisulfite de sodium Disulfite de potassium
Charcuterie	E 250	Nitrite de sodium
Purée en poudre, desserts à glacer, chewing-gums	E 320 E 321	Butylhydroxyanisole (BHA) Butylhydroxytoluol (BHT)

Figure n° 16 (105)

#### IV.3.3 Les gélifiants, épaississants, stabilisants

Des cas exceptionnels d'allergie à la gélatine ont été colligés (avec allergie croisée aux substituts du plasma à base de gélatine), ainsi que d'allergie à la gomme adragante. Aucun cas d'intolérance à la gomme arabique purifiée n'a été décrit.

#### IV.3.4 Les aromatisants, releveurs de goût, édulcorants

La vanille, l'éthylvanilline, l'eugénol, la cannelle, le laurier, le thym, le romarin, le diacétyl sont exceptionnellement sensibilisants. De rares cas d'asthme après ingestion de très fortes doses de glutamate de sodium ont été signalés, ainsi que des urticaires à l'aspartam.

#### IV.3.5 Les enzymes

La papaïne, utilisée dans l'industrie de la bière, offre un risque de sensibilisation et de réaction anaphylactique. Mais d'autres sources de papaïne existent ...

### IV.4 CONTAMINANTS ALIMENTAIRES

#### IV.4.1 Pesticides, insecticides, bactéricides et fongicides

Si les additifs alimentaires font l'objet de contrôles sévères pour que ne soient livrés à la consommation publique que des corps chimiques peu ou pas réactifs, en quantité minime, le contrôle est plus alléatoire pour les pesticides, insecticides, fongicides, etc... (23).

Les insecticides d'origine végétale (pyréthrines) sont couramment utilisés dans les étables et les poulaillers. Les insecticides de synthèse comportent des dérivés organochlorés, DDT aldrine, dieldrine, organo-phosphorés, organo-mercuriels, dithio-carbonates et fongicides à base d'éthylène diamine. Ces substances sont extrêmement réactives avec les protéines, et une sensibilisation est théoriquement possible.

Les adjuvants de l'alimentation artificielle des volailles comportent des anti-coccidiens et des vermifuges, pouvant contaminer les oeufs. Parmi eux, la nitrofurazone et la pipérazine, utilisées comme vermifuges, pourraient induire une réaction allergique chez un sujet préalablement sensibilisé à ces molécules.

La contamination du lait, de certaines viandes par antibiotiques, la pénicilline en particulier, est bien connue. Non seulement les animaux peuvent être traités par des antibiotiques utilisés chez l'homme mais l'alimentation artificielle du bétail contient couramment pénicilline, auréomycine, nêtromycine, terramycine, spiramycine et néomycine, ainsi que les anti-fongiques.

Le nickel est un contaminant fréquent, surtout lorsque les aliments acides - comme les fruits, les tomates - sont cuits dans une batterie de cuisine "Inox". L'ingestion déclenche indiscutablement, chez des sujets sensibilisés aux sels de nickel, une réactivation d'un eczéma de contact, ou un érythème, ou de l'urticaire.

#### IV.4.2 Levures et moisissures

Une hypersensibilité aux levures (*Saccharomyces cerevisiae*) et moisissures (*Penicillium*), a été signalée dans certains cas d'allergie à la bière, aux fromages fermentés, aux confitures, etc...

#### IV.5 ALIMENTS RESPONSABLES DES ACCIDENTS PSEUDO-ALLERGIQUES ALIMENTAIRES

Il est important de différencier les allergies alimentaires vraies de type immédiat, des pseudo-allergies alimentaires d'origine histaminique mais non déclenchées par un mécanisme immunoallergique. Les aliments responsables de ces accidents pseudo-allergiques sont souvent consommés en grande quantité dans un régime alimentaire fréquemment déséquilibré.

En fonction des mécanismes incriminés, on peut distinguer 4 catégories principales. (23, 82, 92).

##### IV.5.1 Les aliments riches en histamine

###### IV.5.1.1 Les aliments frais :

tomates	22	µg/g	d'histamine de substance
épinards	37,5	µg/g	" "
viandes (boeuf, veau)	10	µg/g	
foie de porc	25	µg/g	
crustacés frais	0,2	µg/g	
poissons : thon	5,4	µg/g	
saumon	7,35	µg/g	
poissons surgelés	1	µg/g	

###### IV.5.1.2 Les aliments en conserves :

Saucissons secs		225	µg/g
Fromages fermentés :	jusqu'à	1.330	µg/g
boissons fermentées		20	µg/g
aliments fermentés (choucroute)		160	mg/kg
(une portion de 250 g = 40 mg)			
conserves de thon		20	µg/g
conserves de filets d'anchois		33	µg/g
conserves d'oeufs de harengs fumés		350	µg/g

#### IV.5.2 Les aliments histamino-libérateurs

Leur action consiste à provoquer la libération de l'histamine contenue dans les granules du cytoplasme des basophiles sanguins et des mastocytes tissulaires. Les principaux aliments sont : le poisson, le porc, la tomate, le blanc d'oeuf et surtout la fraction ovomucoïde alors que l'antigénicité dépend plutôt de l'ovalbumine, les fraises et le chocolat.

#### IV.5.3 Les aliments riches en tyramine

Chocolat	500 µg/g	de tyramine/g de substance
Gruyère	514 µg/g	
Roquefort même teneur approximative		
Brie	180 µg/g	
Fromage anglais	400 à 1.400 µg/g	
Harengs marinés	3.030 µg/g	
Levures de bière	1.500 µg/g	
Egalement conserves de poissons, vins blancs (Alsace, Champagne), gibiers faisandés.		

#### IV.5.4 Une dernière catégorie rassemble :

Les féculents tels que pommes de terre, légumes secs, pain, pâtes, pâtisserie (responsables d'une colopathie de fermentation), et le café, dont les mécanismes d'action sont multiples.

Ainsi, un même aliment - comme le poisson - peut-être responsable d'une allergie IgE-dépendante, ou d'un accident d'histamino-libération non spécifique, ou d'une pathologie par surcharge en histamine.

#### IV.6 FREQUENCE DES TROPHALLERGENES

La fréquence des trophallergènes en pratique courante est appréciée de façon très variable. Plus que du pouvoir immunogène propre, elle dépend des pays et, en dernière analyse, des habitudes alimentaires.

L'accord est total sur la place du lait, premier trophallergène du jeune âge, en raison de sa consommation quasi exclusive. Il passe toutefois à la 5<sup>ème</sup> place chez l'adulte français, après l'oeuf, le poisson, les crustacés, le céleri. L'oeuf est manifestement un des premiers trophallergènes de tous les âges. Le soja est le 3<sup>ème</sup> allergène du jeune enfant.

Avec l'âge, les allergènes se diversifient selon les pays : poissons et fruits en Scandinavie, cacahuètes et céréales aux USA.

Fréquence des allergènes alimentaires (Monneret-Vautrin, 1982, France)			
poisson	16,3 %	moule	3,1 %
oeuf	14,4 %	pomme de terre	2,5 %
lait	13,8 %	porc	1,2 %
crustacés	13,8 %	raisin	1,2 %
céleri	6,9 %	fraise	1,2 %
farine	4,4 %	banane	1,2 %
pomme, pêche	4,4 %	moutarde	1,2 %
noix, cacahuète	4,4 %	poulet	0,9 %
boeuf	3,7 %	artichaut	0,9 %
légumineuse	3,7 %	agneau, orange, melon ....	

Les trophallergènes provoquent fréquemment des polysensibilisations : 41% des allergènes alimentaires. Deux allergènes se singularisent à ce point de vue : les ombellifères dont l'A.A. est toujours isolée et le boeuf dont l'A.A. est toujours associée au poisson, oeuf ou lait. (30, 60, 82).

IV.7 PARTICULARITES D'EXPRESSIONS CLINIQUES DES DIFFERENTS TROPHALLERGENES

Il existe une prépondérance de certains tableaux vis-à-vis de certains allergènes. Certains auteurs insistent sur la quasi-constance de l'eczéma dans l'A.A. au soja, céréales, aux agrumes et tomates. Il est également fréquent avec les légumineuses, l'oeuf et le lait.

Chez le jeune enfant, la cacahuète donne beaucoup de troubles digestifs et le trophallergène le plus asthmogène est le poisson.

Chez l'adulte, quatre trophallergènes sont à la source des chocs anaphylactiques : le céleri, les crustacés, l'oeuf et le poisson. La grande fréquence des manifestations respiratoires au céleri est sans doute à mettre en relation avec une sensibilité croisée avec certains pollens. (82).

Fréquence des symptômes en relation avec les allergènes alimentaires chez l'adulte (à propos de 130 observations du Dr André)

Sur 130 cas	Eczéma	Troubles digestifs	Urticairé & oedème	Asthme	Rhinite	Choc
lait	35	50	33	25	30	--
oeuf	22	36	81	17	13	13
poisson	32	60	79	29	20	5
céleri	--	63	90	10	55	27
crustacés	--	30	70	25	15	15
farine	++	+++	+++	+	+	--
boeuf	++	++	+++	--	--	--
cacahuète	+	+++	++	++	+	--
fruits	+	++	+++	--	+	--



V. CONDUITE DU DIAGNOSTIC DES A.A. et F.A.A.

Le diagnostic d'allergie alimentaire nécessite dans la majorité des cas une exploration minutieuse qui respecte la chronologie suivante. Un interrogatoire "policier" initial est indispensable. Il est destiné à la recherche d'une consommation exagérée d'aliments histamino-libérateurs et à la découverte des plats qui s'accompagnent de l'apparition ou de l'exacerbation de la symptomatologie. L'interrogatoire doit concerner tous les ingestats en particulier médicamenteux.

La preuve de la sensibilité cutanée est donnée par la pratique de tests cutanés : technique du Prick, intra dermoréaction et parfois test de Brausnitz-Kustner.

La preuve de la sensibilisation spécifique doit aussi être apportée par un dosage biologique : IgE spécifiques par le RAST ou test de dégranulation des basophiles (T D B H).

Ces explorations doivent cependant être interprétées et replacées dans leur contexte. Si ces résultats sont incertains, l'épreuve de provocation avec ingestion de l'aliment suspecté est donc une nécessité.

La place faite au régime d'exclusion, autrefois considérable dans le diagnostic de l'allergie alimentaire, ne doit pas

être maintenue car la fréquence de la polysensibilisation et la présence dans l'alimentation d'allergènes masqués fait de cette méthode d'approche une technique peu fiable.

Malgré la répétition de ces investigations, il s'avère que l'on ne puisse reconnaître le ou les allergènes alimentaires responsables d'une scène clinique pourtant précise. Dans ce cas, l'on procède à une exploration intestinale par une mesure de la perméabilité intestinale et par des prélèvements biopsiques. (voir fig. n<sup>os</sup> 17, 18, 19). (5, 112, 116).

### V.1 INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE

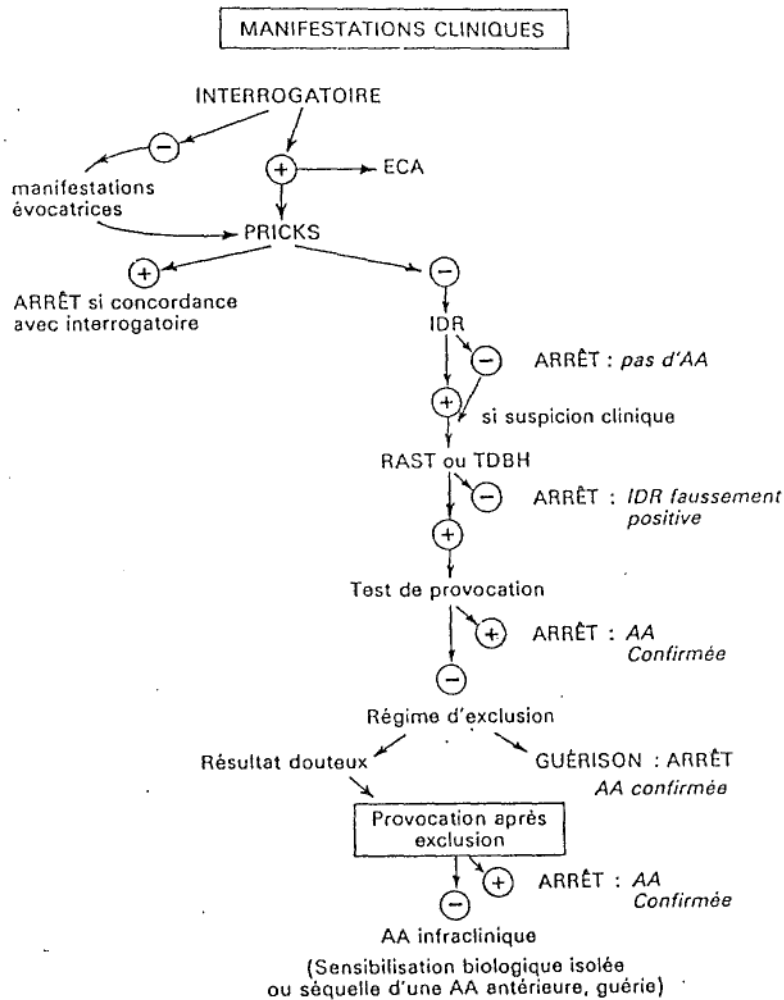
Le premier rôle du clinicien est de procéder à un interrogatoire sérieux et à un examen clinique complet qui vise à éliminer l'hypothèse d'une possible lésion organique digestive d'où la nécessité d'investigations radiologiques et même endoscopiques.

Le bilan de l'état fonctionnel digestif se résume le plus souvent à une étude chimique de la digestion des selles. Les examens mycologiques et parasitologiques des selles peuvent révéler une candidose ou une lambliaose digestive, pouvant être responsables de phénomènes allergiques.

Il existe une série de 10 particularités qui invitent à suspecter une allergie alimentaire. (fig. n° 20).

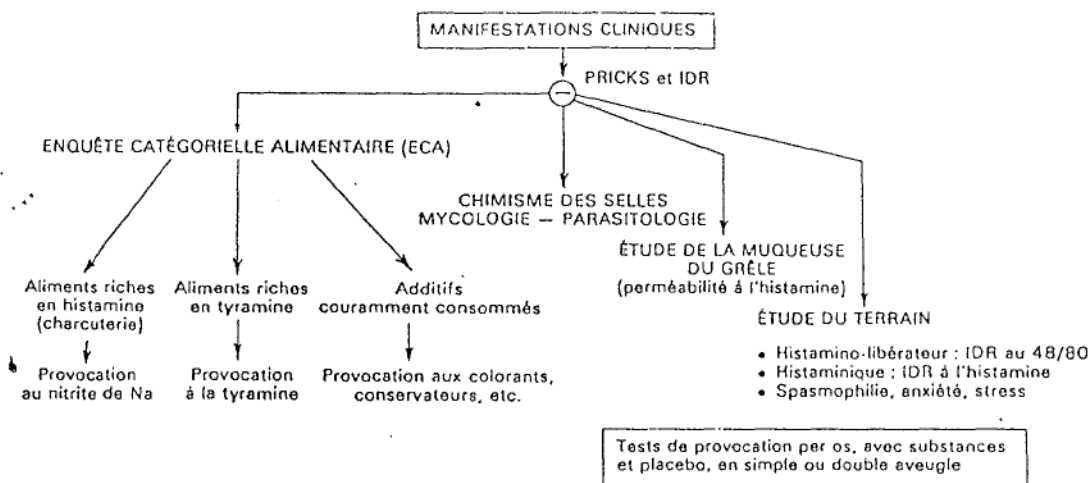
1) L'atopie : chez l'enfant, le terrain atopique est quasi-constant, les antécédents maternels d'A.A. au même allergène ne sont pas rares. Certains allergologues considèrent que l'A.A. du jeune enfant est une "marque" de la grande Atopie. Le terrain atopique des parents est à prendre en considération car il augmente le risque d'atopie pour l'enfant de 20%.

2) A.A. antérieure : la notion d'une A.A. antérieure doit systématiquement en faire suspecter une autre selon le proverbe : "Qui a bu, boira" et ce d'autant plus que les polysensibilisations sont beaucoup plus fréquentes qu'on ne le croit (41% des A.A.).



L'arbre de décision d'une recherche d'allergie alimentaire  
IDR : intradermoréaction. TDBH : test de dégranulation des basophiles humains (IgE cellulaires spécifiques). AA : allergie alimentaire. RAST : radioallergosorbent test (IgE plasmatiques spécifiques). ECA : enquête catégorielle alimentaire (voir fig. 2).

Figure n° 17 (83)



Conduite de l'enquête à la recherche d'une fausse allergie alimentaire.

Figure n° 18 (80)

**CONDUITE A TENIR EN CAS DE SUSPICION D'URTICAIRE ALIMENTAIRE**

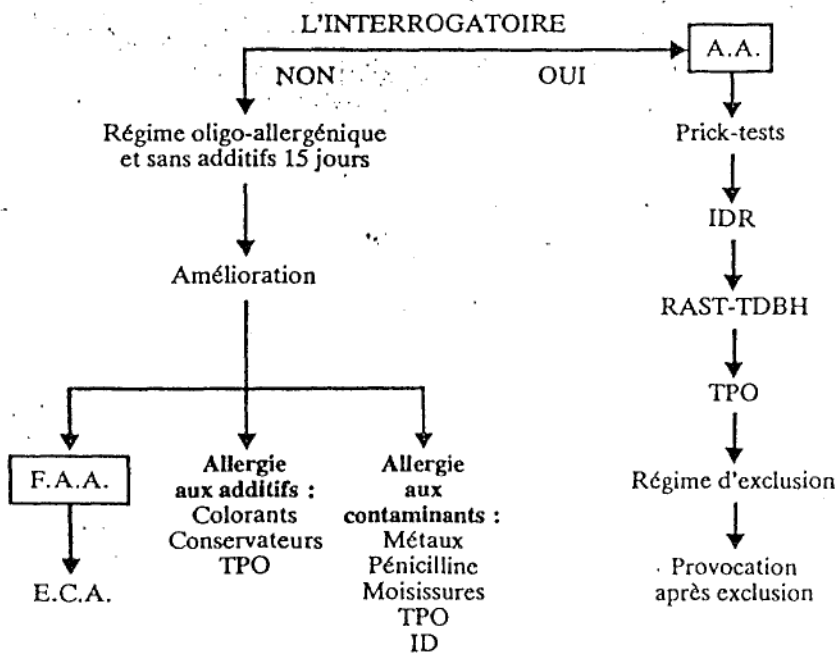
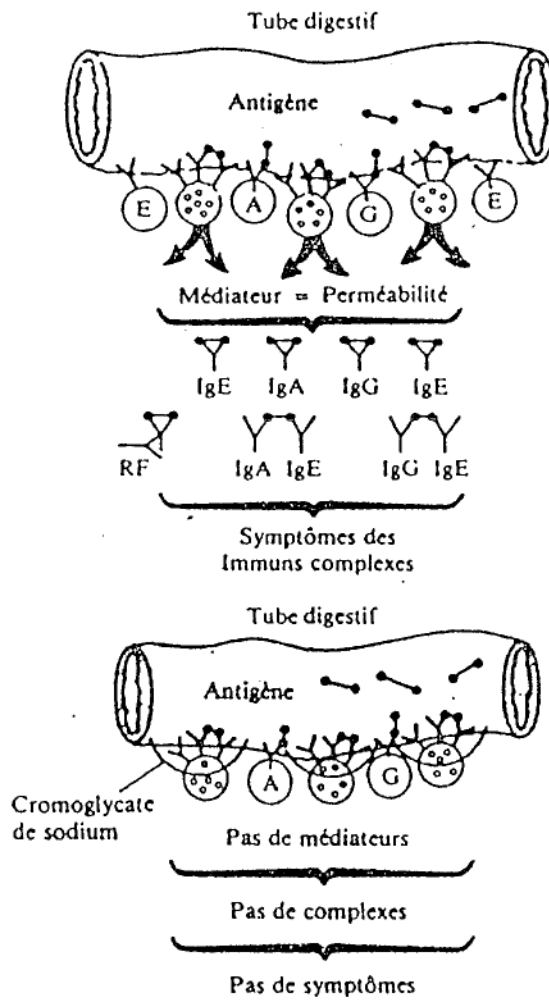


Figure n° 19 (105)

### PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE



(D'après Brostoff dans "The mast cell; its role in health and disease", edit Pitman Medical, 1979).

Figure n° 20 (76)

Cette réalité peut être étendue aux autres générations et, devant un enfant, il est utile de demander à sa mère des renseignements qu'elle prendra auprès de ses propres parents, sur l'éventualité d'une A.A. de son enfance, afin de rechercher la même chez le petit patient.

3) **Le rythme des manifestations** : des manifestations allergiques non univoques mais évocatrices par leur rythme post-prandial, leur association à l'existence d'une urticaire dans 70 % des cas. Ce rythme oriente d'emblée vers une étiopathogénie alimentaire et digestive. Il est remarqué dans les urticaires chroniques et l'asthme diurne souvent répété dans l'après-midi et la soirée.

4) **Les tableaux cliniques et leurs associations** : les différents types de manifestations allergiques peuvent être dûs à une allergie alimentaire. Les tableaux classiques extra-digestifs sont chez l'adulte : le choc anaphylactique, l'urticaire aiguë, l'oedème de Quincke, l'urticaire chronique, l'asthme, l'eczéma de contact, les céphalées.

L'A.A. joue fréquemment un rôle aggravant dans l'eczéma constitutionnel ; elle explique certaines rhinites et conjonctivites (épluchage des fruits et légumes). Elle est une étiologie rare, mais à connaître, des syndromes néphrotiques, cystalgies, otites séreuses chez l'enfant et mort subite du nourrisson. Elle a pu être incriminée dans le syndrome "tension nerveuse - fatigue".

Les tableaux digestifs de l'A.A. sont d'autant plus nets que l'organisme est jeune : atrophie villositaire et syndrome de malabsorption ne sont observables que chez le nourrisson (lait, soja).

Chez l'enfant et l'adulte, à part d'exceptionnelles gastro-entérites, à éosinophiles, et certains cas de douleurs abdominales isolés, on doit insister sur la relative fréquence de l'oedème de Quincke des lèvres et muqueuses buccales, de l'aphtose buccale.

L'A.A. peut d'autant plus être suspectée que le patient présente une association de manifestations touchant différents appareils.

On peut valablement postuler une A.A. dans la pathogénie d'un asthme du sujet jeune ayant un terrain atopique. Cette hypothèse se fortifie si le rythme préférentiel des crises est diurne, voire post-prandial. L'A.A. est quasi-certaine si, de surcroît, on découvre des crises d'urticaires intermittentes et des épigastralgies fréquentes.

Il faut insister sur "l'utilité" de l'urticaire, pour faire évoquer l'A.A. En effet, c'est le symptôme le plus fréquent (70 %).

Plusieurs publications récentes soulignent la possibilité d'A.A. dont les symptômes allergiques se déclarent après l'effort sportif. Il faudra faire préciser les ingestats antérieurs à l'effort sportif.

5) la maladie réaginique à bilan négatif ou non améliorée par le traitement issu du diagnostic d'allergie aux pneumallergènes

On doit penser à l'A.A. lorsque, devant une maladie allergique évoquant une hypersensibilité de type immédiat dont le bilan "classique" oriente vers les pneumallergènes courants, reste négatif (poussière maison, plumes, poils, pollen et moisissure) ou si la thérapeutique ne donne pas de résultats appréciables. Ainsi, tour à tour, l'A.A. est une étiologie unique ou bien un facteur, parmi d'autres, de certains asthmes.

6) L'allergie à certains pollens : les allergies croisées aux pollens et aux fruits-légumes représentent 25 % des manifestations respiratoires. Trois cas de figures conduisent à rechercher systématiquement une A.A.

- allergie aux pollens des composées (armoïse "croisée" avec céleri, carotte, persil ou fenouil).

- allergie aux pollens d'arbres de l'Est (noisetier, bouleau) "croisée" avec noisette, pomme, poire, pêche, myrtille, groseille, abricot, fraise.

- allergie aux pollens des graminées (céréales).

7) L'allergie croisée : pneumallergènes inhalés-ingestats : Dans certains cas, la sensibilisation à un pneumallergène

par inhalation peut conférer une A.A. si d'aventure, la même substance est ingérée (légumineuses, farine).

#### 8) Goût trop prononcé pour un aliment

Si l'interrogatoire (ou une enquête catégorielle diététique) dépiste un déséquilibre alimentaire avec excès de consommation d'un aliment (laitages, porc, etc...), celui-ci doit être considéré comme un trophallergène potentiel. La sensibilisation par excès de consommation est un fait établi d'après de nombreuses observations aussi bien que la connaissance des étonnantes disparités de fréquence des trophallergènes selon les habitudes alimentaires des pays (Japon → soja USA → cacahuètes, etc...).

Le praticien devra s'enquérir du "suivi de certains régimes amaigrissants où le même aliment est consommé quotidiennement pendant une semaine et sache dépister les bizarreries individuelles : 2 litres de coca-cola par jour ; 2 oeufs durs par jour ; cure diététique de raisins à volonté, etc...).

9) Le banal dégoût alimentaire : il peut révéler chez le jeune enfant, une A.A. peu bruyante mais volontiers génératrice de nausées, d'inconfort général.

10) La suspicion systématique des additifs alimentaires : c'est le problème des allergies masquées où le trophallergène est présent en très petite quantité.

L'interrogatoire complété par une enquête diététique relèvera l'anormale consommation d'un colorant ou d'un conservateur.

Finalement, on évoquera les contaminants : pénicilline, dans les viandes et laitages, nickel dans le matériel de cuisine, ou trophallergènes masqués (sel au céleri, caséine, levure, etc...) ou les substituts diététiques (sulfamides, benzoate de sodium).

Ce tour d'horizon étant effectué, le "pool" de patients susceptibles de présenter une A.A. ne paraît pas négligeable.



L'enquête alimentaire est donc primordiale. Elle permettra de déceler également un déséquilibre éventuel entre différentes catégories d'aliments riches en histamine ou tyramine ou histamino-libérateurs. On recherchera la prise de substances pouvant léser la muqueuse digestive (alcool, médicaments, café, etc...). Le rôle d'une quelconque interférence psychogène sera envisagé.

Il est conseillé au patient de relever sur un cahier les ingestats pendant une période donnée et même de coller les étiquettes indiquant la composition d'un aliment.

Une fois l'A.A. suspectée, ces patients seront soumis à différents tests. (18, 52, 55, 86, 90, 91, 93, 125).

## V.2 TESTS CUTANES

Les tests cutanés représentent la seconde étape, et la première démarche technique applicable en première intention à la dizaine d'aliments courants (lait - oeuf - poisson - farine - porc - tomate - petits-pois - céleri - crevette - noix - chocolat). Ils permettent la pré-identification des allergènes. (39, 48, 82, 105, 106).

### V.2.1 Le prick-test

Il est utilisé couramment dans les pays anglo-saxons. Son utilisation s'impose pour le diagnostic de l'A.A.

Technique : une goutte de solution au 1/100<sup>e</sup> de l'allergène est placée sur la face antérieure du bras. Une piqûre est pratiquée au centre de la goutte avec la pointe d'une aiguille ou d'une bague multi-pointes.

Les solutions d'allergènes sont préparées à l'avance selon des normes précises mais dans la mesure où les allergènes des fruits et légumes sont extrêmement fragiles, ou bien que l'extrait commercial n'est pas disponible, on peut broyer l'aliment dans une solution saline stérile et pratiquer directement le prick-test sur le sujet suspect d'A.A. et simultanément sur un témoin.

### Critères de positivité et résultats

On peut accepter une papule d'un diamètre net de 4 mm à l'endroit de la piqûre comme critère de positivité.

Certains aliments sont plus révélateurs que d'autres.

Le prick est positif dans 70% des cas et plus chez le jeune enfant. Donc, 30% d'A.A. correspondent à un prick négatif. Il semblerait que le prick corresponde à des IgE spécifiques et ne détecterait pas les A.A. à IgG STC, de qui expliquerait ce résultat.

Dans ce cas, l'intra dermo réaction est alors à conseiller.

### V.2.2 Intradermo-réaction

**Technique :** il s'agit d'une injection d'une solution (0,01 ml) diluée au 1/100<sup>e</sup> ou au 1/1000<sup>e</sup> dans le derme à l'aide de seringue classique.

**Critères de positivité et résultats :**

L'intradermo-réaction est positive si la papule réactionnelle est supérieure à 10 mm de diamètre. Cette valeur est souvent contestée car il existe des faux positifs (IgE spécifiques existant mais non responsables d'A.A.)

Si l'on prend comme mesure 13 mm, les faux positifs sont écartés.

En considérant les A.A. où le prick-test est négatif (30% des cas), 68% d'entre-elles ont une IDR de diamètre égal ou supérieur à 10 mm, invitant à poursuivre l'étude de l'aliment.

Au total, les tests cutanés ont une valeur diagnostique ou indicative nette dans 87% des cas.

### V.2.3 Test de Prausnitz-Küstner

En 1921, Prausnitz démontra l'existence d'un facteur sérique responsable de l'allergie "humorale" en injectant dans sa peau le sérum de Küstner (allergique au poisson) et en obtenant à l'endroit de la piqûre une réaction réaginique typique après injection de l'allergène poisson.

Ce test fût abandonné en raison des risques de transmission du tréponème ou du virus de l'hépatite B. Il mérite d'être réévalué, car son intérêt est grand pour l'étude de l'allergie alimentaire immédiate.

Cette méthode d'anaphylaxie cutanée passive chez l'homme est extrêmement sensible. Elle est intéressante pour les IgG STC difficilement détectables par les autres tests.

### V.3 DOSAGES BIOLOGIQUES

Ces tests de laboratoire vont être capables de confirmer objectivement la nature allergique des manifestations cliniques. (13, 53, 63, 82, 100, 106, 113).

#### V.3.1 RAST<sup>RC</sup> : dosage des IgE spécifiques

Ce test permet la détection de la sensibilisation dans le système IgE.

**Technique :** le RAST est une technique radio-immunologique (R.I.A. = radio - immuno - Assay) ou immuno-enzymatique (E.I.A. = enzymo-immuno - Assay) type sandwich, de dosage des IgE spécifiques.

L'allergène est fixé de façon covalente sur un disque de papier activé au bromure de cyanogène. Lorsque ce disque est mis au contact du sérum du patient, les IgE spécifiques de l'allergène vont se fixer, par leur fragment Fab, sur l'allergène insolubilisé.

Après lavage, on ajoute un anticorps anti-IgE marqué à l'iode<sup>125</sup> (technique radio-immunologique) ou marqué avec une enzyme : la  $\beta$ -galactosidase (technique radio-enzymatique).

La radio activité(R.I.A.) est ensuite comptée dans un compteur gamma et comparée à 4 sérums de référence.

Pour les E.I.A., le substrat de l'enzyme et son agent réducteur sont ajoutés et la réaction colorimétrique est lue par un spectrophotomètre et comparée aux 4 sérums de référence.

Les résultats sont évalués en P.R.U/ml (Pharmacia-RAST<sup>®</sup>-UNIT) en fonction du nombre de coups par minute (c.p.m) ou de l'intensité de la densité optique (D.O).

La corrélation entre ces deux techniques est excellente. Il est possible de pratiquer ces techniques en une seule journée.

La qualité du RAST<sup>®</sup> repose sur 5 points critiques qui font de cette technique la méthode de référence en matière de dosage des IgE non spécifiques.

1) l'immuno-absorbant : la fixation doit être stable et il ne doit pas fixer des IgE non spécifiques.

2) l'allergène - La spécificité et la puissance de ces allergènes sont analysées selon des critères très stricts

3) l'anti-IgE marqué. Il s'agit d'un anti-IgE polyclonal purifié dirigé contre le déterminant DE<sub>2</sub> de la molécule d'IgE.

4) le système de référence et l'évaluation en P.R.U/ml. Il n'existe pas de standard international pour le dosage des IgE spécifiques. La seule expression convenable et scientifique est l'expression en unités arbitraires comme les P.R.U.

5) le contrôle de qualité

Un contrôle positif (pools de sérums positifs à un allergène donné à 2 P.R.U/ml) et un contrôle négatif (sérum négatif) permettent de contrôler la qualité de la courbe d'étalonnage et des dosages.

Tous ces impératifs sont nécessaires pour que le dosage des IgE spécifiques soit une méthode fiable quel que soit l'allergène testé.

### Critères de positivité et résultats :

Le RAST<sup>R</sup> est complémentaire du test cutané qui explore la sensibilisation à l'échelon cellulaire.

L'interprétation d'un RAST<sup>R</sup> n'est simple qu'en apparence en raison de multiples difficultés. Le RAST peut être faussement négatif parce que l'extrait alimentaire peut ne pas donner accès aux sites antigéniques. On utilise des protéines purifiées des allergènes afin d'éviter ce phénomène. Ce test devient utile pour la  $\beta$ -lactoglobuline, l' $\alpha$ -lactoglobuline (lait), la caséine (lait) et le poisson.

Inversement, le RAST peut être faussement positif soit parce qu'il existe bien des IgE sériques spécifiquement dirigées contre l'Ag, mais pour des raisons encore inconnues, il n'y a pas de sensibilisation des cellules-cibles ni de manifestations cliniques ; soit l'Ag a un effet lectine qui fixe de façon non spécifique les IgE.

En revanche, il ne faudra pas prendre pour un faux positif un RAST lié à une sensibilisation croisée (pollens - aliment par exemple) ne s'exprimant pas obligatoirement cliniquement.

De façon générale, le résultat est considéré comme positif pour un taux d'IgE supérieur à 1500 P.R.U/ml ; mais leur présence n'est pas suffisante pour porter le diagnostic d'A.A. puisque le taux de réelle positivité des RAST sur les A.A. n'est pas de 38%.

Ce moyen de diagnostic des A.A. de type I n'est applicable actuellement qu'à une vingtaine de trophallergènes (lait, poisson, fruits de mer, viandes, céréales, etc...).

### V.3.2 Test de dégranulation des basophiles (TDBH).

Il explore de façon analogue aux tests cutanés la dégranulation des cellules-cibles du sujet en présence de l'Antigène.

La dégranulation représente le versant morphologique de l'histamino-libération.

**Technique :**

Les méthodes actuelles utilisent une leuco-concentration systématique et une analyse statistique du taux de dégranulation sur des basophiles lavés. Ce test a une grande sensibilité aux Ag alimentaires.

**Critères de positivité et résultats :**

Les limites du TDBH viennent du fait qu'une condition technique essentielle est de disposer d'un nombre suffisant de basophiles. Or, il existe fréquemment des basopénies chez les sujets porteurs d'A.A. Les lavages successifs des basophiles entraînent une perte de cellules.

L'interprétation de la dégranulation n'est pas univoque. Le test paraît fiable car aucun effet histamino-libérateur non spécifique n'entre en ligne de compte, mais certains aliments comme les légumineuses représentent un risque potentiel de dégranulation non spécifique d'IgE, en raison de leur lectines pouvant réaliser un pontage des récepteurs membranaires pour les fragments Fc d'IgE.

De plus, la négativité d'un TDBH n'élimine pas formellement une A.A. de type I dans la mesure où elle pourrait être induite par des IgG qui ne réagissent pas de la même façon que les IgE.

**V.3.3 Test d'inhibition de migration des leucocytes: TIML**

Il est appliqué à l'étude des A.A. dont les symptômes s'installent dans un délai tardif (quelques heures à 2 jours après la consommation de trophallergènes).

Ce test est très fiable pour détecter les intolérances aux protéines de lait de vache chez les bébés de 1 à 24 mois. L'évolution de l'IPLV va pouvoir être suivie par ce test qui se normalise au bout de quelques mois d'éviction et permet la réintroduction du lait sans incident.

Ce test est intéressant pour les A.A. de type III et surtout de type IV, car c'est son mécanisme de base.

#### V.3.4 Recherche d'immuns complexes

Cette méthode permet de déceler une A.A. de type III. On précipite les immuns complexes au polyéthylèneglycol, puis l'on révèle l'Ag inclus dans ces complexes après dissociation des immuns complexes à pH acide et par addition d'un antiserum purifié marqué par radio-activité.

Les immuns complexes sont présents tant chez les sujets normaux que chez les porteurs d'A.A. Cependant, chez les sujets allergiques, le taux d'immuns complexes est plus élevé et essentiellement à base d'IgG et IgE (chez les sujets normaux, ils comportent surtout des IgA).

L'étude des immuns complexes avant et après prise d'un aliment constituera peut-être, dans un proche avenir, une aide utile au diagnostic.

#### V.4 INTERPRETATIONS DE CES TESTS

Ces explorations doivent cependant être interprétées et replacées dans leur contexte. Les tests cutanés sont parfois faussement négatifs ; l'extrait peut être de mauvaise qualité ou en concentration insuffisante. La fraction allergénique de certains aliments, comme la pomme, est rapidement dénaturée par oxydation, ce qui fait préférer la préparation d'extrait frais extemporanés au lieu des extraits commerciaux.

Les tests peuvent aussi être faussement positifs et traduire une histamino-libération non spécifique.

La technique du RAST peut également être prise en défaut. Les faux négatifs sont liés soit à la difficulté méthodologique de fixation des allergènes à leur support, en particulier les allergènes mineurs intervenant chez de rares individus ou bien la responsabilité de réagines autres que les IgE (IgG). L'erreur la plus fréquente consiste dans l'affirmation d'une allergie alimentaire au pain, au maïs ou à la noisette, sur la foi d'un RAST positif qui signe seulement la présence

d'une sensibilisation respiratoire au pollen de graminées, de maïs ou de noisetier.

De plus, la présence d'IgE anti-aliment ne peut être considérée comme preuve que l'hypersensibilité est bien responsable des troubles constatés. Ces Ac peuvent représenter un stigmate biologique sans retentissement symptomatique.

En tout état de cause, lorsqu'il existe une discordance entre les tests cutanés et biologiques, on fera alors appel aux tests de provocation, puis à une investigation intestinale.

(5, 82).

#### V.5 EPREUVE DE PROVOCATION PAR INGESTION DE L'ALIMENT

(voir fig. n° 21)

L'épreuve doit être réalisée en milieu hospitalier car elle est parfois cause d'incidents sévères sans relation systématique avec la symptomatologie habituelle. L'appréhension du malade augmente la fréquence des réactions subjectives.

Une réponse positive n'instruit pas sur le mécanisme. Les tests de provocation utilisés comme moyen initial de diagnostic conduisent à une erreur presque constante entre A.A. et F.A.A.

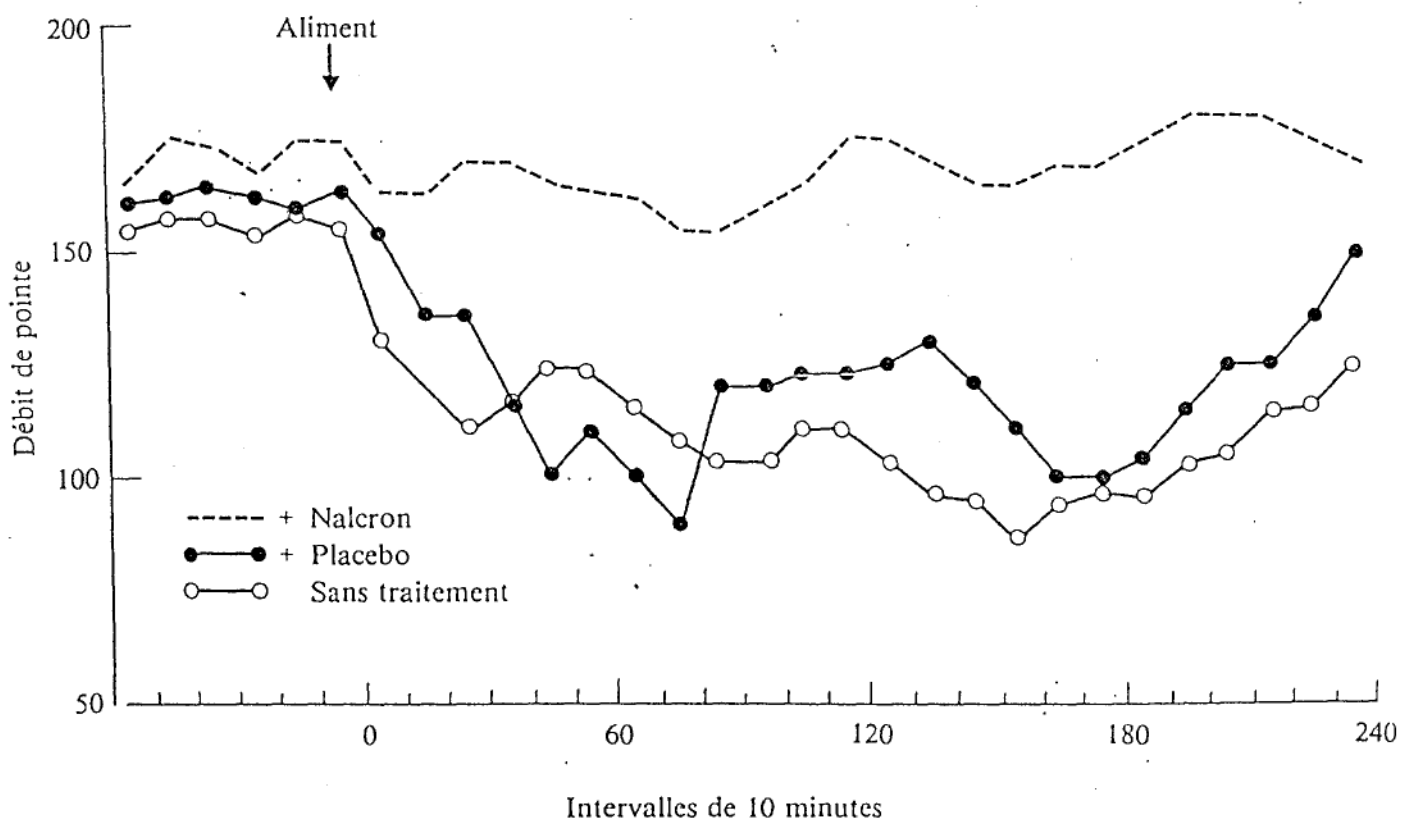
Les tests de provocation sont nécessaires dans leur principe, après les tests cutanés et biologiques qui, en définissant un nombre limité d'aliments suspects, diminuent d'autant le nombre des tests de provocation à pratiquer.

La complexité des tests de provocation provient de quatre niveaux à prendre en considération :

- voie utilisée : sublinguale, digestive.
- critères retenus : symptômes subjectifs et objectifs  
résultats de tests biologiques et cutanés
- forme de l'aliment retenue pour le test : solution, aliment natif, lyophilisé ...
- chronologie de l'interprétation : recherche du type de mécanisme.



x Femme de 38 ans. Allergie aux œufs.  
Pré-traitement par Nalcron (500 mg) - 10 minutes avant le test de provocation.



— Test de provocation alimentaire chez une asthmatique d'après D. WRAITH (35)

Figure n° 21 (67)

### 1) voie sublinguale

Elle offre un accès rapide des substances à la circulation, car les 2 veines sublinguales, de calibre important, ne sont séparées de la cavité buccale que par une fine couche de muqueuse.

La technique usuelle est le dépôt de quelques gouttes à 1 ml de l'extrait au 1/10<sup>e</sup> sous la langue, chez le sujet à jeûn, ne déglutissant pas pendant quelques minutes.

Les signes observables dans la demi-heure suivante peuvent être classés en signes objectifs et subjectifs.

Les signes objectifs sont : l'urticaire, l'oedème de Quincke des lèvres, pré-orbitaire, jugal, ou de la luette, un début d'asthme, une toux spasmodique, une tachycardie, une hyperhémie conjonctivale avec larmolement, une diarrhée, des vomissements.

Les signes subjectifs sont : démangeaisons buccales, prurit nasal, du cuir chevelu ou des paupières, sensation de chaleur, palpitations. La répétition de ces symptômes avec une dose plus forte, leur absence avec placebo, permettent de les retenir dans un certain nombre de cas.

Diverses critiques vigoureuses ont été formulées à l'encontre de ce test qui ne reflète pas suffisamment la réalité et peut induire facilement en erreur.

### 2) Voie digestive

- aliments natifs :

Ce test se pratique après 4 jours d'éviction de l'aliment à tester. Le patient, à jeûn, consomme l'aliment en quelques minutes et reste une heure sous contrôle médical. En l'absence de réaction, une dose plus forte est alors ingérée.

Ce test est positif dans 60% des cas d'A.A. L'ingestion de l'aliment peut être utilisée dans le but d'observer une modification du péristaltisme ou des modifications histologiques de la muqueuse.

- Aliments lyophilisés en capsules incolores et opaques que l'on donne aux patients et qui permet de pratiquer la méthode en double aveugle. Le patient prend facilement cette capsule en cas de répugnance marquée du sujet devant l'aliment ou l'idée de l'ingestion de cet aliment. Le taux de positivité serait de 50%.

L'interprétation des résultats doit se situer dans une chronologie stricte, définie par le type de mécanisme immunologique recherché. Le temps de latence est inférieur à 1/2 heure dans l'anaphylaxie, de quelques heures pour une A.A. de type III, et de plus de 24h pour une A.A. de type IV.

Le type de mécanisme recherché peut en outre influencer sur la quantité d'aliments utilisés aux fins de provocation : la quantité est minime dans l'A.A. de type I, et correspond au moins à la quantité usuellement consommée dans le type III. (82, 108).

#### V.6 ELIMINATION DE L'ALIMENT : REGIME D'EXCLUSION

Autrefois, le régime d'exclusion était très utilisé pour diagnostiquer l'A.A. Il a tendance à être abandonné du fait d'une fiabilité trop relative.

Le régime d'exclusion classique consistait à éliminer tour à tour des groupes d'aliments : laitages, oeuf, poisson, céréales viandes, fruits, etc..., pendant des périodes d'au moins une semaine. Il est assez vite apparu que ces régimes ne constituaient pas un moyen de diagnostic suffisant, et qu'il était nécessaire de les faire suivre de régime de provocation comportant la réintroduction successive de groupes alimentaires exclus.

Les critiques apparaissent très vite : lassitude et abandon des patients et des médecins, fausses réactions et fausses améliorations, difficulté d'interprétation en cas de polysensibilisation et surtout la pratique de ces régimes ne permet pas de reconnaître une F.A.A. d'une A.A.

Les approches modernes des régimes d'exclusion semblent s'orienter vers l'élaboration d'un régime hypoallergénique : eau, café, thé, sucre, sel, huiles végétales, tous légumes verts cuits, agneau, lapin, dinde, fruits cuits, pain. Ce régime améliore nettement l'état de santé des enfants, mais est moins efficace chez les adultes.

Il est possible de réaliser un régime anallergique en donnant comme alimentation unique une préparation commerciale en poudre, d'acides aminés, de triglycérides et d'oligosaccharides. Cette préparation s'utilise dissoute dans l'eau. Une durée de 10 jours est suffisante pour obtenir une diminution d'au moins 70% des symptômes, s'il s'agit bien d'une A.A. Des réintroductions alimentaires successives sont ensuite effectuées.

Chez le nourrisson, les régimes d'exclusion sont plus simples et couramment pratiqués. Les deux aliments à exclure en priorité sont le lait et le gluten. La substitution de préparations à base d'hydrolysats de caséine, oligosaccharides, triglycérides à chaîne moyenne, vitamines et sels minéraux, permet de constater la reprise de la croissance et la disparition des troubles.

Ces régimes hypoallergéniques présentent un intérêt pour le diagnostic des A.A. de type III et IV. A condition d'éliminer préalablement une F.A.A., une approche fondée sur un régime hypo-allergénique peut donc faire bénéficier certains sujets d'un diagnostic qui n'eût pas été obtenu autrement. (52, 82).

## V.7 EXPLORATION DE LA FONCTION INTESTINALE

La meilleure compréhension de la physiopathologie de l'A.A. dépend en grande partie des tests au niveau intestinal. Ces tests concernent le dosage des immunoglobulines ou la détection des anticorps dans le suc intestinal, les modifications histologiques de la muqueuse, l'anomalie fonctionnelle de la perméabilité. (82).

### V.7.1 Prélèvements biopsiques et dosage des IgE et IgA<sub>s</sub> intestinales

Les biopsies jéjunales avant et après introduction de l'allergène peuvent apporter des arguments surtout lorsqu'il existe des signes digestifs : dépôt de complément le long de la couche basale, oedème des cellules endothéliales type Arthus, infiltration lymphocytaire de la lamina propria, lymphocytes interépithéliaux.

En cas d'A.A. de type I, il existe une chute discrète des IgA sécrétoires et une nette augmentation des IgE locales. Un taux élevé d'IgE intestinales peut aussi orienter vers un parasite. L'abaissement important du taux d'IgA<sub>s</sub> conduit à l'hypothèse d'un déficit de protection de la muqueuse, condition favorisant le développement d'une allergie digestive. (108, 122).

### V.7.2 Mesure de la perméabilité intestinale

La procédé repose sur le principe suivant : la rencontre d'un allergène alimentaire avec les IgE spécifiques fixées sur les mastocytes de la lamina propria intestinale provoque la libération de médiateurs tels l'histamine.

Il s'ensuit un accroissement de porosité intestinale aux macromolécules. L'épreuve proposée comporte donc l'étude de l'absorption d'une molécule, le mannitol, franchissant normalement la barrière intestinale, et d'une molécule de taille supérieure, le lactulose, qui est normalement exclue.

**Méthode :**

Le sujet à jeûn depuis la veille ingère 65 ml d'eau contenant 5 g de mannitol et 5 g de lactulose. Cette dose est réduite de moitié chez l'enfant de moins de 30 kg. Ces deux sucres ne sont pas métabolisables et sont éliminés par voie rénale. Un échantillon urinaire est recueilli avant l'ingestion des doses afin de s'assurer de l'absence de mannitol endogène et de déceler une consommation médicamenteuse inavouée. Les urines sont collectées pendant les 5 heures qui suivent l'ingestion des marqueurs. Les sujets respectent un jeûne solide et hydrique durant les 2 premières heures, puis on les incite à boire de l'eau.

Le volume des urines recueillies est mesuré après homogénéisation, et la clearance du mannitol et du lactulose est calculée après dosage des sucres par chromatographie gazeuse.

Les résultats sont exprimés par la clearance du mannitol et celle du lactulose. Une appréciation plus discriminante de la fonction intestinale est représentée par le rapport de la clearance du lactulose à celle du mannitol.

**Résultats :**

Chez les sujets allergiques, l'absorption intestinale du mannitol ne diffère pas de celles des sujets sains quand l'étude est effectuée à jeûn. Dans les mêmes conditions, l'absorption du lactulose dépasse la limite supérieure de la normale des sujets sains.

Quand l'épreuve est répétée en association à un test de provocation alimentaire, on constate le plus souvent une diminution de l'absorption du mannitol et dans le même temps, l'accroissement de l'absorption du lactulose est nette.

Ces variations de sens inverse~~x~~ sont mieux traduites par le rapport des clearances.

#### Intérêt :

L'évaluation des fonctions intestinales par des méthodes non vulnérantes est une tendance qui a déjà fait ses preuves dans divers domaines de la pathologie.

Le lactulose qui n'est normalement pas absorbé par la muqueuse digestive et le mannitol qui franchit la barrière intestinale ont déjà été proposés comme moyen d'apprécier l'état de la muqueuse dans la maladie coeliaque.

Le caractère diagnostique de l'examen pour l'A.A. repose sur l'accroissement de la perméabilité intestinale au lactulose qui est prédictive chez tous les allergiques. La réduction de l'absorption intestinale du mannitol et l'accroissement du passage du lactulose correspondent sûrement à une souffrance tissulaire liée à la réaction allergique locale.

L'utilisation conjointe d'un marqueur de l'absorption normale des petites molécules et d'un marqueur des grosses molécules permet de sensibiliser la méthode.

La mesure de la perméabilité intestinales réalisées~~es~~ selon le présent protocole, s'avère donc un moyen objectif, éthique et efficace dans l'affirmation du diagnostic d'allergie digestive ou alimentaire. (2, 108).

#### Conclusion sur le diagnostic

le diagnostic positif d'une A.A. est difficile. Il pourra être retenu devant une amélioration des troubles par le régime d'exclusion concordant avec un test de provocation positif et une épreuve allergologique positive (tets cutanés, tests biologiques, tests intestinaux).

Le diagnostic différentiel entre les A.A. et les F.A.A. de symptômes identiques, mais de mécanismes différents, sera réalisé avec esprit critique, en suivant une méthodologie rationnelle qui tiendra compte des tests cutanés de l'enquête catégorielle, des épreuves de provocation couplées avec les tests de laboratoire.

## VI THERAPEUTIQUE DES A.A. ET DES F.A.A.

La thérapeutique des A.A. et des F.A.A. se présente en 2 parties : le traitement et la prévention.

### VI.1 LE TRAITEMENT

Il consiste en un traitement des symptômes cliniques majeurs et annexes, et en un traitement de fond de l'A.A. et d'entretien. (4, 41, 82).

#### VI.1.1 Le traitement des symptômes

Il vise à combattre les effets immédiats de la libération massive d'histamine dans le sang et les tissus et doit être mis en pratique le plus rapidement possible.

##### VI.1.1.1 Forme majeure (58, 76, 77).

- Choc anaphylactique : le traitement d'urgence des grandes manifestations réagiques fait appel à l'administration d'Adrénaline par voie sublinguale (ampoule de 1/4 mg) ou voie intraveineuse (1/4 à 1 mg) et de corticoïde



d'action rapide (hémisuccinate d'hydrocortisone 25 à 100 mg, phosphate sodique de dexaméthosone, 10 à 40 mg), par voie intraveineuse.

Les états sérieux sont justifiables d'adrénaline par voie sous-cutanée (ampoule de 1 mg). Les doses infantiles sont plus faibles : adrénaline sublinguale (0,10 à 0,20 mg), sous-cutanée (0,10 à 0,20 mg), intraveineuse (0,05 à 0,10 mg diluée dans 5 ml de solution isotonique à injecter lentement en 10 mn, sous contrôle tensionnel).

Les effets pharmacologiques recherchés sont la vasoconstriction, la restauration d'une perméabilité capillaire normale et la bronchodilatation.

#### - Crise aiguë d'urticaire généralisée

On utilise une corticothérapie injectable intramusculaire d'action immédiate, associé à un antihistaminique H<sub>1</sub> injectable (Célestène<sup>R</sup> + Polaramine<sup>R</sup> injectable).

Ce traitement d'urgence est complété par la prescription orale du second médicament, ou de l'association des 2 pendant quelques jours (Célestamine<sup>R</sup>).

- Oedème de Quincke buccal, les localisations faciales importantes faisant craindre l'extension pharyngolaryngée, l'apparition d'une dysphonie, sont l'indication impérative d'un corticoïde intraveineux doublant l'injection intramusculaire d'antihistaminique H<sub>1</sub>.

En l'absence de contre-indication, la prise sublinguale de 1/4 de mg d'adrénaline est très utile, le produit exerçant un effet vasoconstricteur local réduisant l'oedème.

#### VI.1.1.2 Formes annexes

Les signes cliniques intéressant un ou plusieurs organes cibles, les objectifs thérapeutiques seront de réduire les symptômes :

. Utilisation d'antispasmodiques, antidiarrhéiques, de sédatifs et d'antihistaminiques dans le cadre des affections gastro-intestinales.

. Bronchodilatateurs,  $\beta_2$  mimétiques en aérosol et par voie orale et injectables (Ventoline<sup>R</sup>, Bricanyl<sup>R</sup>) dans le cadre d'accidents respiratoires, dérivés xanthiques (Théophylline).

. Antihistaminiques  $H_1$  et sédatifs pour les urticaires chroniques.

. Corticothérapie locale pour l'eczéma. C'est une thérapeutique efficace mais délicate à manier. Il existe plusieurs corticoïdes. Le plus fort et le plus actif est le Dermoval<sup>R</sup>, mais il est également le plus toxique. On commence le traitement par un corticoïde local fort, puis on diminuera progressivement. On utilisera les pommades (phase huileuse prépondérante) pour les eczémas secs et les crèmes ou les laits pour les eczémas suintants. On associera souvent un antiseptique dans ce cas là car les corticoïdes ont tendance à favoriser l'infection.

On conseille également des bains à base de vaseline et de paraffine.

### VI.1.2 Le traitement de fond et d'entretien

Ce traitement permet de protéger la muqueuse digestive en améliorant sa fonction par un régime alimentaire, permettra d'autre part à l'organisme de tolérer l'allergène alimentaire au moment de sa réintroduction. (43, 76, 77).

#### VI.1.2.1 Eviction de l'allergène

Il convient d'exclure le ou les allergènes dont le rôle étiologique a été démontré par le diagnostic. Cette éviction est facilement réalisée lorsque les allergènes sont peu courants : crustacés, céleri, etc..., mais délicate lorsqu'il s'agit d'aliments courants comme la farine, le lait, etc...

Actuellement, il existe des préparations commerciales qui permettent d'élever des nourrissons atopiques sans risques. Les formules à base de soja très recommandées ces dernières années présentent quelques inconvénients puisque ces légumineuses sont elles-mêmes très allergéniques. Il est conseillé d'utiliser des préparations type hydrolysats de caséine comme le Nutrimagen<sup>®</sup> ou le Presgestimil<sup>®</sup>. Ensuite, l'élargissement du régime (viandes, légumes) devra être soigneusement contrôlé car un tube digestif perméable aux protéines étrangères risquerait de laisser se développer de nouveaux anticorps spécifiques sensibilisants. La réintroduction du lait de vache n'aura lieu qu'après la première année, avec beaucoup de précautions (biopsie - protection médicamenteuse).

Lorsqu'il existe une forte suspicion de polysensibilisation alimentaire, cas soulevé par l'apparition d'un eczéma constitutionnel du jeune enfant, les évictions multiples soulèvent le délicat problème de l'équilibre nutritionnel nécessaire à la croissance. (29, 87).

#### VI.1.2.2 Restauration de la fonction digestive

Il faut d'abord s'assurer de l'éradication des allergènes intrinsèques, c'est-à-dire des parasitoses telle la lambliaose et des candidoses digestives. Metronidazole, éconazole, miconazole, nystatine, ont en général une efficacité nette.

Il faut essayer de supprimer ou limiter les irritants médicamenteux de la muqueuse tels les laxatifs, l'aspirine, les AINS, et alimentaires tels les épices, l'alcool et le café.

Une protection de la muqueuse s'avère particulièrement importante : le conflit antigénique résultant d'une absorption de l'antigène, il semble logique de remédier à toutes les anomalies susceptibles de favoriser l'accroissement de la perméabilité de la muqueuse.

Il faut stimuler les sécrétions gastriques et intestinales, rétablir une acidité correcte au niveau gastrique et essayer de réduire les insuffisances enzymatiques en propo-

sant des protecteurs de la muqueuse tels les anti-acides (le phosphate d'aluminium colloïdal) ou des agents cicatrisants (les sucralfates ou l'oxyferrisorbone injectable). (97).

#### VI.1.2.3 Désensibilisation progressive

Il s'agit d'une alternative en cas d'échec absolu du régime d'exclusion, mettant à l'abri du risque vital sans supprimer totalement les réactions discrètes. Cependant, ces méthodes n'ont que peu de place dans le domaine de l'Allergie Alimentaire, et ne constituent en aucun cas la seule démarche thérapeutique.

Les très rares indications nécessitent le recours d'un allergologue pour ce traitement qui sera le plus souvent long et délicat à conduire. En effet, il peut se produire (comme au cours de tests cutanés de diagnostic) une réaction vive et même exceptionnellement un choc anaphylactique

Pour désensibiliser, on utilise des solutions aqueuses de l'allergène titrées en poids-volume, administrées par voie sous-cutanée.

Cela ne permet pas toujours la réintroduction de l'aliment. Il convient donc d'en peser l'indication et de faire connaître le résultat prévisible au patient. (124).

#### VI.1.2.4 Couverture médicamenteuse complémentaire

Les traitements interférant avec les mécanismes de l'A.A. et des F.A.A. sont d'autant plus intéressants qu'ils permettent des tests thérapeutiques. Dans l'A.A. comme dans les F.A.A., les manifestations cliniques paraissent dépendre de l'histamine. (37).

##### VI.1.2.4.1 Les antihistaminiques

Les antihistaminiques anti H<sub>1</sub> et anti H<sub>2</sub> n'empêchent ni la synthèse de l'histamine ni la libération de celle-ci. Ils n'accélèrent pas sa dégradation. Ce sont des antagonistes de type compétitif de l'histamine pour les récepteurs

H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>. Si leurs propriétés pharmacologiques sont dominées par leur action anti-histaminique, ils possèdent également d'autres actions : anticholinergique, sédative ou autre... Comme toujours, quand l'antagonisme est compétitif, l'effet préventif est plus intense que l'effet curatif. Les antihistaminiques H<sub>1</sub> (par ex. : Polaramine<sup>®</sup>, Primalan<sup>®</sup>, Hismanal<sup>®</sup>, Teldane<sup>®</sup> sont utilisés de longue date dans le traitement des manifestations allergiques aiguës et chroniques. Ils possèdent cependant comme effet indésirable plus ou moins marqué, la sédation allant jusqu'à la somnolence gênante pour le malade. Les nouveaux produits de cette classe semblent se corriger de cet effet.

. Les antihistaminiques H<sub>2</sub> (Cimétidine - Ranitidine). Leur utilisation n'est pas encore tout-à-fait établie dans le rôle de l'A.A. et F.A.A.

L'association des deux types d'antihistaminiques permet d'obtenir une inhibition très complète des symptômes classiques de la libération d'histamine. Il est intéressant pour le traitement de l'urticaire.

. Le Ketotifen (Zaditen<sup>®</sup>) se distingue des autres car outre ses propriétés anti-anaphylactiques en inhibant la libération de l'histamine. On obtient de bons résultats dans le traitement de l'allergie alimentaire chez l'enfant.

. De même la Tritoqualine (Hypostamine<sup>®</sup>) est un inhibiteur de la synthèse de l'histamine et agit donc d'une façon différente des anti H<sub>1</sub>. Elle est souvent proposée en traitement de longue durée. (58, 103, 104).

#### VI.1.2.4.2 Le Cromoglycate de Sodium

Le Cromoglycate de Sodium (découvert en 1965 par Altounyan) a fait preuve de sa remarquable efficacité dans les affections allergiques d'origine réaginique.

D'action locale, il permet un contrôle efficace des affections bronchiques (Lomudal<sup>®</sup>), nasales (Lomusol<sup>®</sup>) et oculaires (Opticron<sup>®</sup>).

Depuis 1972, à la suite des travaux de Freier et Berger, le Cromoglycate de sodium a aussi été utilisé avec succès par voie orale (Nalcron<sup>®</sup>) dans les allergies alimentaires "vraies" et "fausses".

Pharmacologie :

Par voie orale, l'absorption du Cromoglycate de sodium est très lente et limitée. La fraction du produit absorbée, probablement par diffusion passive à travers l'épithélium digestif, est directement excrétée dans la bile et les urines sans métabolisation. On peut en déduire que, dans les A.A., le Cromoglycate agit surtout localement au niveau de la muqueuse, plutôt que par voie sanguine.

Mode d'action (voir fig. n° 22) :

Le mode d'action exact du Cromoglycate n'est toujours pas élucidé malgré les très nombreuses études qui ont été faites sur ce sujet.

On sait qu'il prévient la libération des médiateurs chimiques de l'anaphylaxie, lors d'un contrat Ag-IgE, par stabilisation de la membrane mastocytaire, sans doute par inhibition de la pénétration intracellulaire des ions  $Ca^{++}$ .

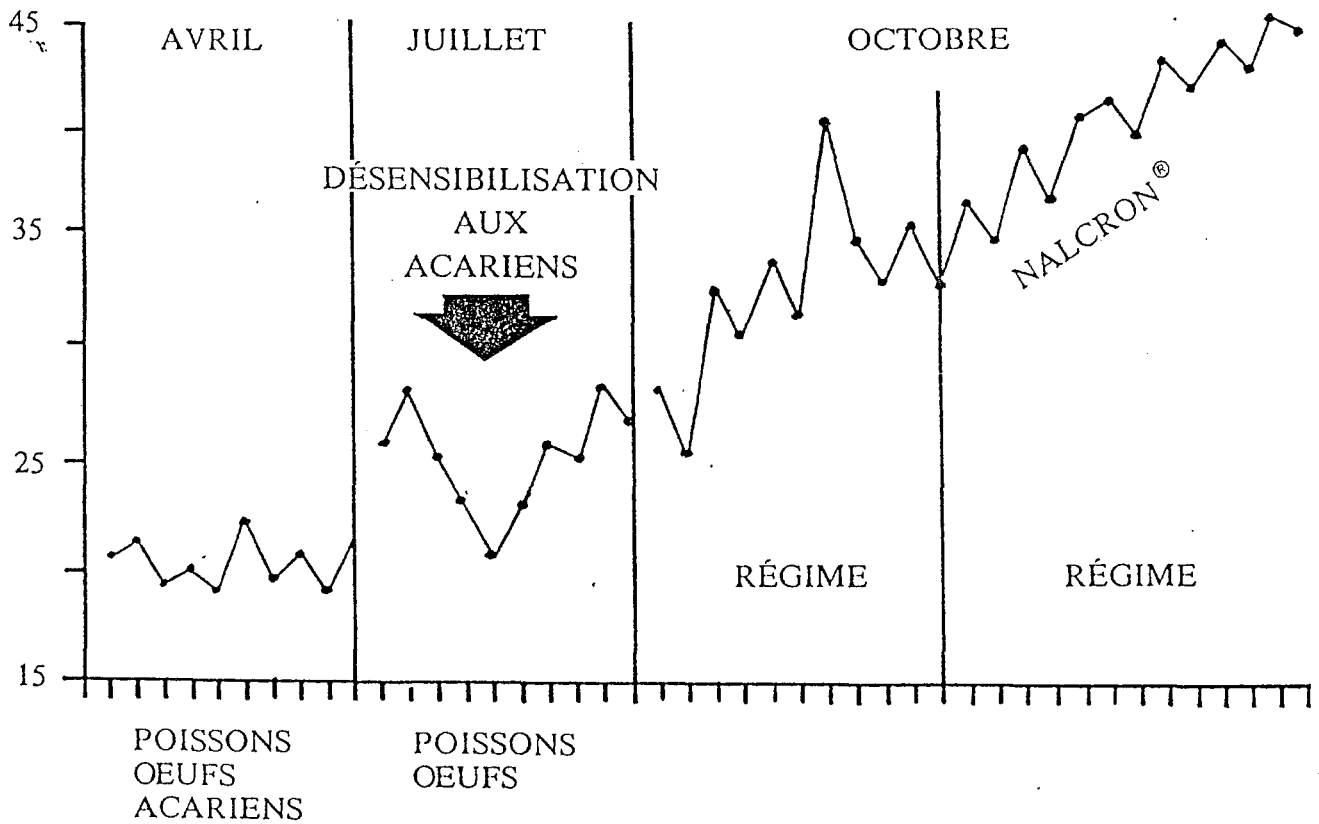
Cette propriété explique directement l'effet protecteur du Cromoglycate vis-à-vis d'une provocation allergénique.

Dans l'A.A., il semble que la dégranulation des mastocytes intestinaux puisse favoriser une augmentation de la perméabilité intestinale et un passage accru d'Ag alimentaires à travers la muqueuse intestinale et le courant sanguin, ainsi que la formation d'immuns-complexes qui peuvent donner des réactions à distance.

Le Nalcron<sup>®</sup> limite donc l'absorption anormale d'Ag par une normalisation de la perméabilité intestinale.

Un ensemble de travaux effectués en hopitaux semblent confirmer que le Cromoglycate de Na puisse rompre le cercle vicieux du conflit Ag-Ac, de l'inflammation et de l'augmentation de la perméabilité intestinale et restaurer une tolérance normale de l'organisme vis-à-vis des allergènes alimentaires.

DÉBIT DE POINTE



— A propos d'un cas de polysensibilisation ou l'emploi du NALCRON® a permis d'améliorer les résultats de la désensibilisation aux acariens. J. BOUSQUET (7)

Figure n° 22 (67)

La toxicité du Nalcron<sup>®</sup> est pratiquement nulle et ne développe par ailleurs aucune action sur le fœtus et l'embryon dans les conditions expérimentales.

Indication (voir fig. n° 23)

Le Nalcron<sup>®</sup> est un excellent traitement des manifestations digestives et extradigestives de l'A.A., surtout si l'allergène ne peut être évité avec certitude et si les troubles persistent malgré l'éviction d'un allergène reconnu.

C'est le cas des polysensibilisations et des aliments ubiquitaires comme le lait, les oeufs et la farine, qui peuvent être ingérés par le malade sous une forme invisible (préparations industrielles).

Précaution d'emploi et effets indésirables :

Bien qu'aucun effet embryotoxique ou teratogène n'ait été signalé lors des expérimentations animales, il est déconseillé d'employer de Nalcron<sup>®</sup> durant les trois premiers mois de la gestation.

Toutes réintroduction de l'allergène ne peut-être envisagée que sous contrôle médical strict.

L'exacerbation des symptômes cliniques a été rapportée dans quelques cas, elle semble liée à une posologie de départ trop élevée.

Mode d'emploi et posologie :

Le Nalcron<sup>®</sup> est présenté sous forme d'ampoules contenant 5 ml d'une solution dosée à 2% de Cromoglycate de Na, soit 100 mg par ampoule.

On doit administrer le Nalcron<sup>®</sup> 15 à 30 minutes avant les repas et le conserver une minute dans la bouche avant de l'avaler.

La posologie doit être adaptée à chaque cas.

On commencera le traitement par 100 mg/24 h et on augmentera progressivement la posologie jusqu'à 300 à 800 mg/24 h



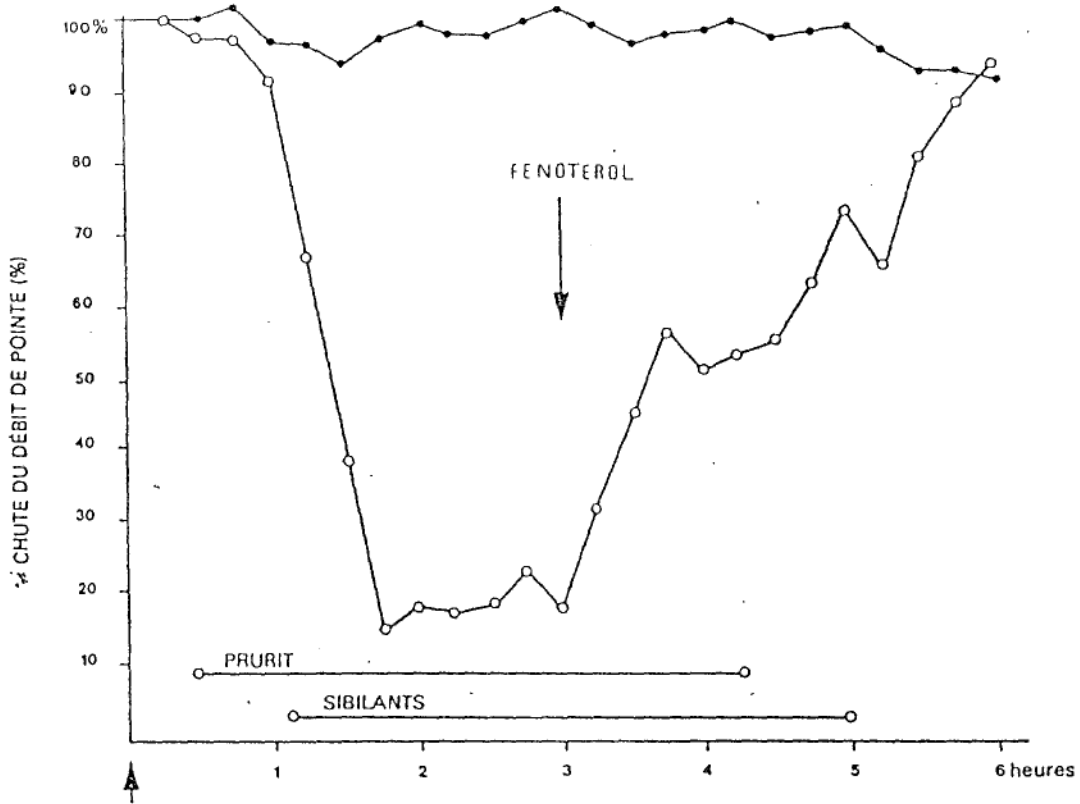


Figure 1. Test de provocation par la cerise sous placebo (○-○) ou 400 mg de cromoglycate de sodium (●-●) ingéré 30 minutes avant le challenge antigénique. Le prurit et les sibilants n'apparaissent pas sous cromoglycate de sodium.

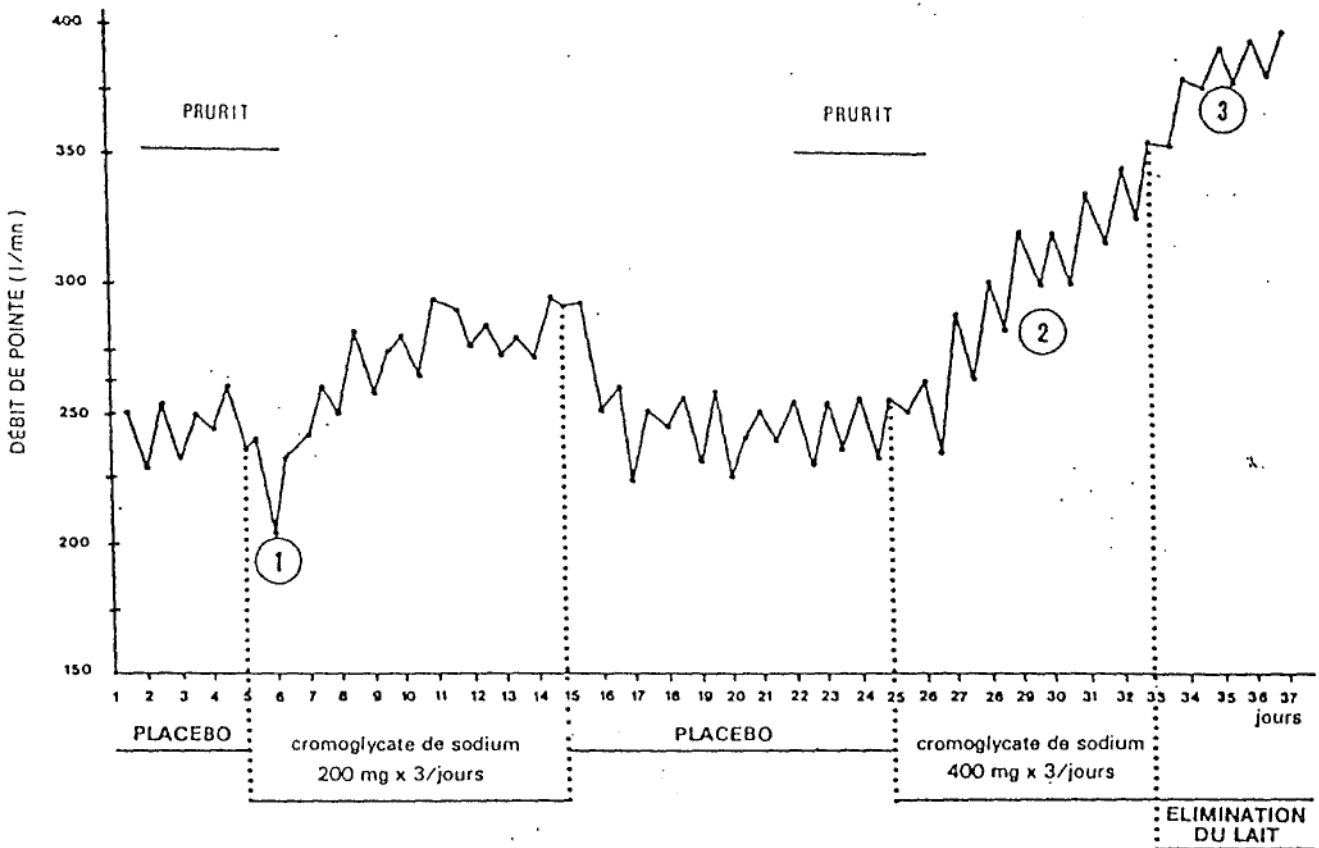


Figure 2. Evolution du débit de pointe chez un patient ayant une allergie alimentaire à plusieurs aliments dont le lait. Le cromoglycate de sodium a été administré en double aveugle contre placebo.

- ) Intolérance initiale au cromoglycate de sodium (600 mg/24 h).
- ) Effet positif du cromoglycate de sodium (1200 mg/24 h).
- ) Effet bénéfique de l'élimination du lait.

A l'arrêt du traitement, différentes possibilités peuvent survenir :

- en général, si l'aliment est consommé, les signes cliniques persistent.
- mais dans un certain nombre de cas, l'amélioration peut persister pendant des mois après arrêt du traitement ou définitivement. (15, 20, 28, 61, 67, 73, 107).

#### IV.1.2.4.3 Autres cas

Des voies thérapeutiques nouvelles peuvent s'avérer payantes dans les A.A. comme dans les F.A.A.

Dans la première situation, il est permis d'espérer la mise prochaine sur le marché de médicaments possédant une activité antileucotriène.

Dans la seconde situation, l'emploi d'aspirine, d'indométacine ou d'ibuprofène, même s'il paraît de premier abord dommageable pour la muqueuse digestive, peut, en inhibant la synthèse des prostaglandines, arrêter les manifestations en dehors de toute réaction anaphylactique (F.A.A.).

## VI.2 PREVENTION

La prévention de l'A.A. est partiellement possible et doit être envisagée selon les différents âges ou situations. (72, 82).

### VI.2.1 Pendant la grossesse

Un régime équilibré est plus que souhaitable. Dans ces conditions, il n'y a aucune raison de laisser s'installer une suralimentation relative par le lait ou des oeufs, ou le poisson, aliments susceptibles, en priorité, de provoquer une sensibilisation foetale "in utero".

### VI.2.2 Chez le nourrisson

La prévention de l'A.A. s'intègre dans le cadre plus large de la prévention de l'atopie et de ses grandes manifestations, l'eczéma constitutionnel en premier lieu.

Il paraît justifié de conseiller l'allaitement maternel, sauf cas d'espèce du grand atopique, dans la mesure où il contrebalance l'immaturation intestinale et constitue un équipement immunologique de substitution, de première importance.

On peut suggérer la consommation d'hydrolysats de caséine type Prégestimil<sup>®</sup>, chez le nouveau-né de deux parents atopiques qui présenterait un taux élevé d'IgE cordonnales.

Chez le nourrisson de 4 à 12 mois, se pose le problème du moment d'introduction d'une alimentation diversifiée. La variabilité de l'individu, des désirs des mères et des médecins, l'absence d'études statistiques comparatives et différents modes d'alimentation, s'opposent à ce que l'on préconise un âge exact d'introduction et des quantités exactes de tel aliment.

Si une gastro-entérite se déclare, il est contre-indiqué d'introduire un nouvel aliment.

La survenue de lésion d'eczéma peut faire envisager de retarder ou de suspendre l'administration d'oeuf et de poisson.

Il faut essayer de réaliser un régime alimentaire équilibré en évitant la surconsommation d'aliments dits "allergéniques".

### VI.2.3. Chez l'enfant

La population infantile est la cible privilégiée des additifs alimentaires par l'ingestion préférentielle de boissons type soda, pâtisseries, confiseries, etc...

L'enfant est particulièrement sensible aux aliments histamino-libérateurs. La restriction de chocolat et de fraises prend chez lui tout son sens.

Un régime équilibré sans trop de protéines animales permet un bien-être tant sous l'angle nutritionnel que préventif de l'A.A.

#### VI.2.4 Chez l'adulte

On favorisera également un régime alimentaire équilibré en diminuant les graisses animales (surtout la charcuterie), les sucres raffinés, l'alcool et les préparations industrielles bourrées d'additifs alimentaires.

Ce que nous savons des F.A.A. incite à considérer qu'un régime alimentaire assurant l'inocuité se caractérise par une consommation hydrique d'un litre et demi au moins par jour, la restriction de la charcuterie, des fromages fermentés et des aliments histamino-libérateurs (thon, chocolat, fraise, etc...), la restriction de l'alcool, la suppression en premier temps des aliments complexes (margarine) et des préparations alimentaires industrielles comportant par définition des additifs. Ce régime, très simple à respecter, pouvant être prescrit par le généraliste de façon quasi-préventive lorsque s'installe une urticaire chronique, conduirait à une nette réduction des dépenses de santé.

Il paraît difficile de prévoir la réaction de chacun vis-à-vis de l'aliment. On prendra certaines précautions avec les personnes ayant des antécédents familiaux d'A.A. en leur conseillant de manger hypoallergénique.

CONCLUSION

Provoquant parfois des incidents dramatiques, mais entraînant souvent une symptomatologie éprouvante parce que chronique et capricieuse, l'Allergie Alimentaire est cause de nombreux actes diagnostiques inopérants.

Il importe de situer le développement actuel des A.A. et F.A.A. dans le cadre de la diversification des ingestats (naturels et de synthèse) en relation avec le développement des industries agro-alimentaires qui contribue certainement à augmenter la fréquence apparente de cette pathologie. Il faut donc prendre en considération le risque allergique dans les options nutritionnelles du futur. C'est ainsi que cette fin d'année 1987 a vu la prolifération des laits maternisés hypo-allergéniques.

Les recherches sur les mécanismes de la tolérance et de l'immunisation par voie digestive progressent. Une des retombées de ces connaissances sera de déterminer les conditions d'une alimentation tolérogène et de détecter les erreurs de rythme alimentaire qui entraînent la rupture de la tolérance, et/ou favorisent la sensibilisation.

En ce qui concerne les fausses allergies alimentaires, l'importance du facteur de déséquilibre quantitatif alimentaire conduit à les considérer comme un sous-chapitre des maladies nutritionnelles.

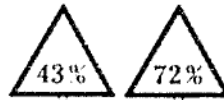
Même quand l'origine allergique est prouvée, les moyens thérapeutiques actuels sont surtout l'éviction des allergènes (ce qui n'est pas toujours facile, ni possible), le traitement symptomatique et la prévention par neutralisation des sites d'action des allergènes et l'inhibition de la dégranulation des mastocytes par le chromoglycate. Les thérapeutiques devraient s'enrichir dans un proche avenir des inhibiteurs de dégranulation de 2<sup>e</sup> génération et de substances dotées d'une activité anti-leucotriène.

Néanmoins, à l'heure actuelle de nos connaissances, il est plus difficile de prévenir et traiter une A.A. que certains grands fléaux du passé relativement proche, tels que le typhus et la tuberculose... (78, 82, 102).

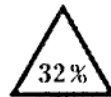
### ÉVALUATION DU RISQUE ALLERGIQUE EN FONCTION DU TERRAIN HÉRÉDITAIRE\*



Risque



\* 72% si métrix  
manifestations atopiques  
chez le père et la mère



**BIBLIOGRAPHIE**



- 1 - ANDERSON JA.  
Food allergy and Food intolerance.  
Bol Asoc Med PR, may 1985, 77 (5), 215-217.
  
- 2 - ANDRE C.  
Allergie alimentaire : diagnostic objectif et test de  
l'efficacité thérapeutique par mesure de la perméabilité  
intestinale.  
La Presse Medicale, 25 janvier 1986, 15 (3), 105-108.
  
- 3 - ANDRE C.  
Particularité anatomique et fonctionnelles de l'appareil  
immunitaire digestif.  
Fisons Information, Journée d'étude, Paris, 12.03.1982.
  
- 4 - ANDRE C., COLIN P.  
Allergie alimentaire.  
Immunologie médicale, oct. 1987, (277), 9-14.
  
- 5 - ANDRE C., LAMBERT R.  
La fonction immunologique de l'intestin grêle.  
Concours médical (IMM), 11.06.1987, suppl.
  
- 6 - ANET J., BACK JF., BAKER RS., BARNETT D., BURLEY RW.  
Allergens in the white and yolk of hen's egg, a study of  
IgE binding by egg protein.  
Int. Arch. Allergy Appl. immunol, 1985, 77 (3), 364-371.
  
- 7 - ARNAUD A.  
Pour la pratique.... on retiendra.  
La Revue du Praticien, Allergologie, avril 1982, XXXII  
(23), 1597-1607.
  
- 8 - ARNOUX B., BENIVENISTE J.  
Les mécanismes de l'allergie immédiate.  
La Revue du Praticien, Allergologie, avril 1982, XXXII  
(23), 1505-1518.

- 9 - BACH JF., BENOIT P., BREMARD-OURY C.  
Les allergies.  
Le Journal du Pharmacien, 3.06.1986, IV-V.
  
- 10 - BAZIN H.  
Ontogénie des plasmocytes à IgE.  
Fisons information, Journée d'étude, Paris, 12.03.1982,  
65-72.
  
- 11 - BENE MC., MONERET VAUTRIN DA.  
Etude et immunofluorescence de la muqueuse duodénale dans  
l'allergie alimentaire de type immédiat chez l'adulte.  
Med et Hyg, 1982, 40, 2877-2882.
  
- 12 - BJORKNER B., NIKLASSON B.  
Contact allergic reaction to D and C yellow-no. II and  
quinoleine yellow.  
Contact Dermatitis, 1983, 9, 263-268.
  
- 13 - BOURRIER-RAYNAUD C.  
Intérêt du TDBH dans le diagnostic et la surveillance des  
allergies alimentaires de l'enfant.  
Fisons Information service, Journée d'étude, Paris,  
12.03.1987, 37-52.
  
- 14 - BOUSQUET J., CAMPOS S., MICHEL FB.  
Food intolerance to honey.  
Allergy, janv. 1984, 39 (1), 73-75.
  
- 15 - BOUSQUET J., GEORGES D., MENARDO JL., MICHEL FB.  
Chromoglycate oral dans le traitement de l'allergie  
alimentaire.  
Med et Hyg, Genève, 8.09.1982, 401 (1482), 2887-2894.
  
- 16 - BRAUN J.  
L'allergie alimentaire au Céleri : corrélation clinique et  
immunologique avec les hypersensibilités aux pollens  
d'armoise et de bouleau : à propos de 20 cas.  
Thèse médecine, Strasbourg I, 1984, n°24.

- 17 - BRUTTMANN G.  
Résumé de la conférence prononcée le 2.02.1972, à la  
Faculté de Pharmacie LA TRONCHE (Grenoble).
  
- 18 - BUCKLEY RH., METCALFE D.  
Allergie alimentaire  
Jama, 1983, 8 (72), 127-134.
  
- 19 - BURR ML., FEHELY AM., STOTT NC.  
Food-allergic asthma in general practice  
Hum. Nutr. Appl. Nutr., oct. 1985, 39 (5), 549-555.
  
- 20 - BUSINCO L., CANTANI A., BENINCOR N.  
Effectiveness of oral sodium cromoglycate in preveting  
food allergy in children,  
Annals of allergy, Italy, july 1983, 51, 47-50.
  
- 21 - CASTELAIN P.V.  
L'allergie aux colorants alimentaires.  
Med. et Hyg., 1977, 103 (2), 112-114.
  
- 22 - CERF M.  
Incidence des phénomènes immunitaires intestinaux en  
pathologie digestive et en diététique.  
Gaz. Med. de France, 1981 avril, 88, 15.
  
- 23 - CHARPIN J.  
Allergologie.  
Ed. Flammarion, 2<sup>e</sup> édition Médecine Science, 1987.
  
- 24 - CLOT J.  
La réponse immunitaire chez l'homme.  
Documentation immunologique, Inava (Paris), Ed., 1980.
  
- 25 - COMBS RRA  
Mechanism of allergic injury.  
Chemistry and Industry, 6.02.84.

- 35 - DRY J., PRADALIER A.  
A propos des additifs alimentaires et leur rôle allergiques.  
Rev. Fr. d'Allergologie, 1977, 17 (3), 123-125.
  
- 36 - DRY J., PRADALIER A.  
Allergie et Céphalée.  
Fisons Information, Journées d'Etudes Paris, 12.03.82, 53-60.
  
- 37 - DRY J., PRADALIER A.  
Données actuelles sur les médications anti-allergiques.  
La Revue du Praticien, 1982, 32 (23), 1563-1576.
  
- 38 - DUTAU G.  
Allergie alimentaire et maladies respiratoires chez l'enfant.  
Panorama du Médecin, 10.06.87, n° 2549, 24.26.
  
- 39 - DUTAU G., SABLAYROLLES B., KOCHICCIOLI P.  
Allergie et pseudo-allergie alimentaires du nourrisson et de l'enfant.  
Le concours médical, 8.10.83, n° 105 (37), 3941-3944.
  
- 40 - EZEOKÉ A.C.  
Hypersensitivity to paw-paw : report of a case.  
Afr. J. Med. Sci., 1985 sept., 14 (3-4), 121-124.
  
- 41 - FERGUSON A., BARNETSON R.  
Alternative treatments of Food intolerance and allergy.  
Chemistry and Industry, 06.02.84, 100-103.
  
- 42 - FERNANDO R.  
Aliments traditionnels et non traditionnels. Organisation des Nations-Unis pour l'alimentation et l'agriculture, Rome, 1979, Collection FAO : Alimentation et Nutrition n°2.

- 43 - FRANCIS EM.D  
Role of the dietetician in Food allergic disease.  
Chemistry an Industry, 6.02.87, 90-94.
  
- 44 - FRICK O.L.  
Reactions alimentaires allergiques retardées.  
Fisons information. Journées d'Etude Hotel NIKKO, Paris,  
12.03.82, 61-64.
  
- 45 - GERSCHWIN ME., OUGH C., BOCK A.  
Grand rounds : adverse reactions to wine.  
[Clinical Conference].  
J. Allergie Clin. Immunol., 1985 mars, 75 (3), 411-420.
  
- 46 - GIRARD J.P., WAGUET J.C.  
Colopathies benignes d'origines allergiques.  
Fisons Information, Journées d'Etude Paris, 12.03.87, 85-  
90.
  
- 47 - GOMBERT G., DAVAL G.  
Syndrômes digestifs allergiques.  
Rev. Fr. de gastro entérologie, 1979, (15), 35-46.
  
- 48 - GUILLET G.  
Les tests cutanés en dermatologie.  
La Pratique Medicale 1986 mars, (7), 6-10.
  
- 49 - GUNN R.A., TAYLOR P.R.  
Gastrointestinal illness associated with consumption of a  
soya protein extenter.  
J. Food Protection, 1980, 43, 525-527.
  
- 50 - HOLMES A.  
Roles of Food additives  
Chemistry and Industry, 06.02.84, 104-107.

- 51 - HOVER H.  
La réglementation des produits alimentaires.  
PARS Commerce, 8<sup>e</sup> édition (1974).
  
- 52 - HUGHES EC., GOTT P.S.  
Migraine : a diagnostic test for etiology of Food sensitivity by a nutritionally supported Fast and confirmed by Long-term report.  
Ann. Allergy. 1985 jul., 55 (1), 28-32.
  
- 53 - HUSBY S., OXELIUS VA., TEISNER B.  
Humoral immunity to dietary antigens in healthy adults.  
Int. Arch. Allergy Appl Immunol., 1985, 77 (4), 416-422.
  
- 54 - KALVERAM KJ., FORCK G.  
Development of pollinosis after ingestion of pollens.  
Allergol Immunopathol (Mad), 1984 may, 12 (3), 189-192.
  
- 55 - KOERS WJ., VAN DE ELST A.M., BERRES L.  
Cow'smilk allergy in an adult patient.  
Ann. Allergy, 1986 may, 56 (3), 267-269.
  
- 56 - KOPFERSCHMITT J, JAEGER A, TEMPE JD.  
Choc anaphylactique, étiologie et traitement.  
La Revue du Praticien, 1983, 33 (51), 2721-2734.
  
- 57 - KULCZYCKI A. Jr.  
Aspartame-induced urticaria.  
Ann. Intern. Med., 1986 feb., 104 (2), 207-208.
  
- 58 - LE BARS J.  
Traitement de l'asthme.  
Le Quotidien du Pharmacien, juin 1986, (108), 4.
  
- 59 - LECESTRE J.F.  
A propos des allergies alimentaires.  
La Revue du Jeune Médecin, 1984, (126), 4-8.

- 60 - LELONG M., DUPREY J., REMBEL J.F., CASTELAIN C., DRAIN J.P., BRAS C.  
Quelles allergies alimentaires rencontrons nous actuellement dans le nord de la France ?  
A.R.C. Medical, 1986, 6 (3), 123-127.
  
- 61 - LE NORMAND Y.  
Le cromoglycate, la corticothérapie.  
Le Pharmacien de France, 1985, (15), 931-933.
  
- 62 - LESSOF M.H.  
Clinical reactions to food.  
Edition John Wiley & Sons, 1983, 222.
  
- 63 - LESSOF M.H.  
Diagnosis of Food intolerance and allergic  
Chemistry and Industry, 6.02.84, 99-102.
  
- 64 - MANSFIELD L.E., VAUGHAN T.R., WALLER S.F., HAVERLY R.W.  
Food allergy and adult migraine : double-blind and mediator confirmation of an allergic etiology.  
Ann. Allergy, 1985, 55 (2), 126-129.
  
- 65 - MARGUERITE C.  
Les trophallergènes.  
Ovest Medical, 1974, 12 (16), 1503-1510.
  
- 66 - MARKS J.G., DEMELFI T., Mc CARTHY M.A., WITTE E.J., CASTAGNOLI N., EPSTEIN W.L.  
Dermatitis from cashew nuts.  
J. Ann. Acad. Dermatol., 1984 apr., 10 (4), 627-631.
  
- 67 - MAYRAND L., NOBLET D.  
Le cromoglycate de Sodium "Nalcron<sup>®</sup>" per os dans les allergies alimentaires.  
Laboratoires Fisons - Ecully -

- 68 - MEDING B.  
Immediate hypersensitivity to mustard and rape.  
Contact Dermatitis, 1985 aug, 13 (2), 121-122.
  
- 69 - MENARDO J.L., BOUSQUET J., MICHEL F.B.  
Allergie alimentaire médiée par les IgE : aspects physiologiques actuels.  
Médecine infantile, 91<sup>e</sup> année, mars 1984, 265-271.
  
- 70 - METCALFF D.D.  
Food hypersensitivity  
J. Allergy Clin. Immunol., 1984 jun., 73 (6), 749-762.
  
- 71 - MEYNADIER J., BOULANGER A., GUILLOT B., MEYNADIER J.M.  
Urticaires.  
La Revue du Praticien, 1985 nov., 35 (53), 3203-3212.
  
- 72 - MICHEL F.B., BOUSQUET J., MENARDO J.L.  
Prevention de l'allergie.  
La Revue du Praticien, 1982, 32 (23), 1589-1596.
  
- 73 - MICHEL F.B., BOUSQUET J.  
Cromoglycate de sodium oral dans le traitement de l'allergie alimentaire.  
Fison Information, Journée d'Etude, Paris, 12.03.82, 91-94.
  
- 74 - MILLS N.  
Depression and food intolerance : a single cas study.  
Hum. Nutr. Appl. Nutr., 1986 apr., 40 (2), 141-145.
  
- 75 - MOLKHOV P.  
Allergie alimentaire chez l'enfant (I).  
Tempo Medical, 1982 mai, (106), 47-58.



- 76 - MOLKHOV P.  
Allergie alimentaire chez l'enfant (II).  
Tempo Medical, 1982 mai, (108), 63-69.
  
- 77 - MOLKHOV P., WAGUE P.  
Dermatite atopique de l'enfant par allergie alimentaire.  
Essai contrôlé du cromoglycate de sodium per os :  
résultats préliminaires sur 20 cas.  
Fisons Information, Journée d'Etude, Paris, 12.03.82, 91-  
94.
  
- 78 - MONERET-VAUTRIN D.A.  
Allergies alimentaires et Fausses allergies alimentaires.  
Les Actualités Pharmaceutiques, 1984 avr., (209), 73-78.
  
- 79 - MONERET-VAUTRIN D.A.  
Etude de la réponse IgE, IgM, IgG à la gomme arabique chez  
le lapin.  
Acad. Europ. Allerg. Immuno. Clin., Clermont-Ferrand,  
Editions Lavoisier, Paris, 1981, 1, 234-238.
  
- 80 - MONERET-VAUTRIN D.A.  
Le système immunologique du tube digestif.  
Revue Française d'Allergologie, 1974, 14, 37-45.
  
- 81 - MONERET-VAUTRIN D.A.  
Physiopathologie de l'Allergie alimentaire.  
Fisons Information, Journée d'Etude, Paris, 12.03.82.
  
- 82 - MONERET-VAUTRIN D.A., ANDRE C.  
Immunopathologie de l'Allergie alimentaire et des Fausses  
allergies alimentaires.  
Edition Masson, 1984.
  
- 83 - MONERET-VAUTRIN D.A., AUBERT B.  
Le risque de sensibilisation aux colorants alimentaires et  
pharmaceutiques.  
Ed. Masson, 1978, Paris, 148.

- 84 - MONERET-VAUTRIN D.A., CLAUDOT N.  
Allergie alimentaire de type I et pseudo-allergie alimentaire chez l'adulte.  
La Nouvelle Presse Medicale, 1980 sept., 9 (35), 2519-2552.
  
- 85 - MONERET-VAUTRIN D.A., GRILLAT J.P.  
Allergie alimentaire de type I et pseudo-allergie alimentaire de mécanisme histaminique.  
Ovest Medical, 1977, 30, (8), 461-466.
  
- 86 - MONERET-VAUTRIN D.A., GRILLAT J.P.  
Vraies et fausses Allergies Alimentaires.  
La revue du Praticien, 1982 avril, 32 (23), 1537-1541.
  
- 87 - MONERET-VAUTRIN D.A., GRILLAT J.P., DEMANGE.  
Allergie alimentaire, pseudo-allergie alimentaire et nutrition.  
E.M.C. Nutrition, 1981, 10286-10289.
  
- 88 - MONERET-VAUTRIN D.A., GRILLAT J.P., DEMANGE.  
Allergie et intolérance à la tartrazine : colorant alimentaire et médicamenteux.  
Ann. Fab. Exp. Chim., 1979, 72, 391-397.
  
- 89 - MONERET-VAUTRIN D.A., GRILLAT J.P., MOHR W., GERARD H.  
NICHOLAS J.P., LACOSTE J., GRILLIA J.P.  
Abords diagnostiques actuels d'une allergie alimentaire.  
Med. et Hyg., 1986, 44 (4698), 926-933.
  
- 90 - MONERET-VAUTRIN D.A., NICOLAS J.P., GRILLIAT JP.  
Abords diagnostiques actuels d'une allergie alimentaire.  
Med. et Hyg., 1986, 43, 1118-1124.
  
- 91 - MONERET-VAUTRIN D.A., NICOLAS J.P.  
Quand penser à une allergie alimentaire ?  
Panorama du Médecin, 1984 mai, (1830), 7-10.

- 92 - MONERET-VAUTRIN D.A., WYO F.F.M  
Allergie et intolérance aux alcools.  
Med. et hyg., 1985, 43, 1125-1130.
  
- 93 - MONTGOLFIER L.  
Urticaires alimentaires : savoir les distinguer.  
Le Journal des Pharmaciens et des Laboratoires, 1987 30  
avril, (480), 3.
  
- 94 - PAGANELLI R.  
Recent advances in pathogenesis of food allergy.  
Fisons SPA. The First latin Food Allergy Workshop, Rome 28  
june, 1985, 9-14.
  
- 95 - PAGANELLI R., SGAMBATTO F., CARBONARI M.  
Cow's milk hypersensitivity in an elderly woman : clinical  
and immunologic Findings.  
Ann. Allergy, 1985 dec., 56 (6), 480-483.
  
- 96 - PASTORELLO E., ORTOLANI C., LURAGHI M.T.  
Evaluation of allergic ethiology in perenial.  
Ann. Allergy, 1985 dec., 55 (6), 854-856.
  
- 97 - PATRIARCA C., ROMANO A., VENUTI A.  
Oral spécifique hyposensitivitization in the management of  
patients allergic to food.  
Allergol. Immunopathol. (Madrid), 1984 jul, 12 (4), 279-  
281.
  
- 98 - PAULI G., BESSOT J.C., DIETMANN A., BRAUN P.A., THIERY R.  
Celery sensitivity clinical and immunologie correlations  
with pollen allergy.  
Clin. Allergy, 1985 may, 15 (3), 273-279.

- 99 - PAUPE J.  
Particularité immunologique du tube digestif chez l'enfant.  
Fison Information, Journée d'Etudes, Paris, 12.03.82., 73-76.
  
- 100 - PAUPE J.  
Les diagnostics biologiques de l'Allergie.  
La Revue du Praticien, 1982, 132 (3), 1523-1536.
  
- 101 - PEEL  
L'urticaire  
Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires, 1980 mars, (1409), 687-692.
  
- 102 - PODELL R.N.  
Progress in Food allergy and Food sensitivity.  
J. Med. Soc. NJ. 1984 jul, 81 (7), 581-585.
  
- 103 - PODLESKI W.K., PANASZEK B.A.  
Inhibition of eosinophils degranulation by ketotifen in a patient with milk allergy.  
Agents Actions, 1984 oct., 15 (3-4), 177-181.
  
- 104 - PODLESKI W.K., Mc DONALD C., PANASZEK B.A.  
Cytodestructive mechanisms provoked by food antigens :  
Inhibition of direct and anti-body dependant allergic autotoxicity by Ketotifen.  
Pediature Pharmacol (NY), 1985, 5 (2), 97-105.
  
- 105 - PONS-GUIRAUD A.  
Facteurs alimentaires dans les urticaires.  
Tempo Medical, 1987 oct., (277), 9-14.
  
- 106 - PRICHARD M.G., RYAN G., WALSH B.J.  
Skin test and RAST responses to wheat and common allergens and respiratory disease in bakers.  
Clin. Allergy, 1985 may, 15 (2), 203-210.

- 107 - RATNER PH., DAVIS SH., RODRIGUEZ LM.  
The efficacy of rotary elimination diet and of oral cromolyn in the management and prevention of atopic eczema.  
International symposium on Prevention of Allergic diseases, Florence jul. 24-27, 1984.
  
- 108 - REIMANN H.J., RING J., ULTSCH B., WENDT P.  
Intragastral provocation under endoscopic control in food allergy.  
Clin. Allergy, 1985 mars, 15 (2), 195-202.
  
- 109 - REMIS-NERIS H.  
Les additifs alimentaires.  
E.V.O, 1986, (451), 612-613.
  
- 110 - RIBBS B.S., HARCHEKOAD F.P.  
Allergic reaction to sulfiting agents.  
Ann. Emerg. Med., 1986 jan., 15 (1), 77-79.
  
- 111 - SABBAH A., FOURRIER E., LE SELLINS J., avec participation  
technique de Madame PINEAU J.  
Allergie aux légumineuses.  
Ouest Medical, 1977, 30, 471-482.
  
- 112 - SAMPSON H.A.  
Differential diagnosis in adverse reactions to food.  
J. Allergy Clin. Immunol., 1966 jul., 78 (1), 212-219.
  
- 113 - SAMPSON H.A., JOLYE P.L.  
Increased plasma histamine concentrations after food  
challenges in children with atopic dermatitis.  
N. Eng. J. Med., 1984 Aug., 311 (6), 372-376.
  
- 114 - SAMPSON H.A., Mc CASKILL C.L.  
Food hypersensitivity and atopic dermatitis : evaluation  
of 113 patients.  
J. Pediatr., 1985 nov., 107 (5), 669-695.

- 115 - SARLES H., GAUTHIER A.P.  
Allergènes alimentaires  
Maladies Allergiques, Ed. Flammarion (c.m.c), 1981.
  
- 116 - SEITZ J.F., GAUTHIER A.P.  
Diagnostic positif de l'allergie alimentaire et digestive.  
Fisons Information, Journées d'Etude, Paris, 12.03.82.
  
- 117 - SELBEKK B.H.  
A comparison between in vitro jejunal mast cell  
degranulation and intragastric challenge in patients with  
suspected food intolerance.  
Sc. and J. Gastroenterol, 1985 apr., 20 (3), 299-303.
  
- 118 - SHAKIB F., BROWN H.M., REDHEAD R.  
IgE and IgG<sub>4</sub> antibodies to bovine milk fat globule mem-  
brane in atopic eczema patients : a study of their  
occurrence, relevance and antigenic specificity.  
Clin. Allergy, 1985 may, 15 (3), 265-271.
  
- 119 - SHUMPTON D.H.  
Informative labelling of food and drinks.  
Chemistry and Industry, 06.02.84, 103-104.
  
- 120 - STEWART TRUSWELL A.  
Food sensitivity.  
British Medical Journal, 05.10.85, (291), 953-955.
  
- 121 - STRIKKER W.E., ANORVE -LOPEZ E., REED C.E.  
Food skin testing in patients with idiopathic anaphylaxis.  
J. Allergy Clin. Immunol., 1986 nov., 77 (3), 207-208.
  
- 122 - SUISSA A., GORDIN J.  
Les biopsies digestives.  
La vie Medicale, 1978 mai, 15 (3), 1901-1913.
  
- 123 - THIRY F., MAIRE P.  
Les antihistaminiques.  
Lyon Pharmaceutiques, 1986, 37 (6), 303-322.

- 124 - VERLLOET D., CHARPIN J.  
La desensibilisation spécifique.  
La Revue du Praticien, 1982, 32 (23), 1577-1588.
- 125 - WARING N.P., PAUL C.B., DESHAZO R.D.  
Hypersensitivity reactions to ingested crustacea :  
clinical evaluation and diagnostic studies in skimp-  
sensitive individuals.  
J. Allergy Clin. Immunol., 1985 sep., 76 (4), 416-422.
- 126 - WIDSTR O.L., JOHASSO S.G.  
IgE mediated anaphylaxis to mustard.  
Actea Derm Venerol (Stockl.), 1986, 66 (1), 70-71.



A U T O R I S A T I O N   D ' I M P R E S S I O N

de la Thèse dont l'intitulé est : "les Allergies alimentaires"

candidat : M<sup>elle</sup> GARSON Jacqueline

VU

Le Président du Jury

GRENOBLE, le

17/12/87

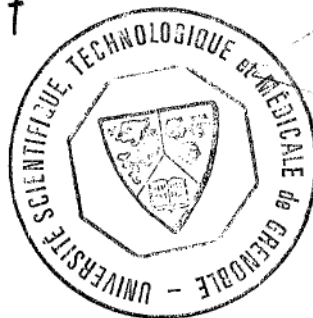


VU

Le Président de l'Université  
Scientifique, Technologique  
et Médicale de GRENOBLE

GRENOBLE, le

23.12.1987



Le Président

J.J. PAYAN



GARSON Jacqueline

LES ALLERGIES ALIMENTAIRES

Thèse en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

RESUME

Après un rappel d'immunologie et des différents mécanismes de l'allergie en general , nous abordons l'allergie alimentaire et les fausses allergies alimentaires en essayant de donner les bases des diagnostics cliniques et allergologiques différentiels.

Nous étudierons les allergènes alimentaires ou trophallergènes et nous donnerons les conseils de prévention et de traitement des allergies alimentaires et fausses allergies alimentaires surtout graves au cours du jeune âge.

Nous aborderons finalement les nouveautés thérapeutiques que l'on utilisera dans un proche avenir.

MOTS CLES : ALIMENT-ALLERGIE-CROMOGLYCATE DE SODIUM-  
RAST\*-TROPHALLERGENE-

JURY:           President: Mr ROCHAT J.    Professeur  
  Melle ZIFFEL C.    Pharmacien  
  Mr EHRHART B.    Medecin

Date de soutenance: 11 janvier 1988