

Dehlia Chevalley¹, François Spertini², Vincent Aubert³

Hypersensibilités ou intolérances alimentaires

(Hyper)sensibilité, allergie et intolérance sont des termes souvent utilisés mais parfois de manière inadaptée. Certes, une confusion existe et mérite d'être clarifiée, ce qui sera la finalité de cet article, grâce à quelques exemples [1].

Rappels immunologiques

Il est question d'hypersensibilité lorsqu'une réaction indésirable et reproductible survient en lien avec l'ingestion d'un aliment particulier. Selon la définition des experts du NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) dans leur rapport de 2010 sur les allergies alimentaires, il faut distinguer les réactions d'hypersensibilité mues par un mécanisme immunologique et qualifiées d'allergies alimentaires vraies des intolérances alimentaires d'origine non immunologique (Figure 1) [2]. Une réaction immunologique peut être différenciée selon la classification de Gell and Coombs, entre une réaction de type IgE médiée (de type I) ou non IgE-médiée (de type II, III ou IV), voire mixte (Figure 2) [3, 4]. Au contraire, une réaction de type non

allergique, n'impliquant pas le système immunitaire, sera caractérisée d'intolérance alimentaire ; qu'elle soit métabolique, toxique, pharmacologique, physiologique, psychologie ou de mécanisme inconnu (Figure 1) [3].

1. Allergie alimentaire IgE médiée au sens strict (hypersensibilité vraie)

L'allergie alimentaire immédiate de type I, médiée par des anticorps IgE, est la plus fréquente des hypersensibilités avec une prévalence de 3 à 6% chez l'adulte et de 6 à 8% chez l'enfant [6]. Cette réaction immunitaire implique un premier contact avec l'allergène, principalement de type protéique, qui ne sera pas toléré par l'organisme et induira une production anormale d'IgE. Ces IgE, spécifiques de l'allergène, iront recouvrir les mastocytes via leur fragment Fc ϵ . Lors du second contact avec l'allergène, ceux-ci vont se fixer sur les mastocytes sensibilisés par les IgE et induire leur dégranulation qui provoquera un relargage massif d'histamine et d'autres médiateurs chimiques, pouvant aller jusqu'à déclencher un choc anaphylactique (Figure 2). Il est important de

mentionner que certaines réactions allergiques sont provoquées par l'ingestion de l'antigène natif (protéines crues), mais qu'une fois cuits, ces aliments n'induisent pas ou peu de réaction puisque la protéine non tolérée est dégradée par la chaleur, l'épitope natif n'est alors plus reconnu par l'IgE spécifique [6].

Les recommandations pour le diagnostic des hypersensibilités sont essentiellement une bonne anamnèse pour cibler au mieux l'allergène incriminé. Puis des tests cutanés (skin prick tests – SPT) et/ou des tests sérologiques seront effectués avec des antigènes natifs ou recombinants ciblés (CAP) ou avec un panel d'allergènes par microarray (ISAC), afin de mettre en évidence la présence d'IgE spécifiques aidant à confirmer le diagnostic. Finalement, le gold standard pour diagnostiquer une allergie alimentaire est le test de provocation orale avec l'aliment incriminé, qui sera réalisé sous contrôle médical. Les tests de dépistages mettant en évidence les IgG4 ne sont pas recommandés par les dernières directives sur les allergies, ces anticorps ne sont que le signe d'un contact, puis de l'induction d'une tolé-

- 1 Laboratoire d'Immunologie et Allergie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne
- 2 Service d'Immunologie et Allergie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne
- 3 Service d'Immunologie et Allergie, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

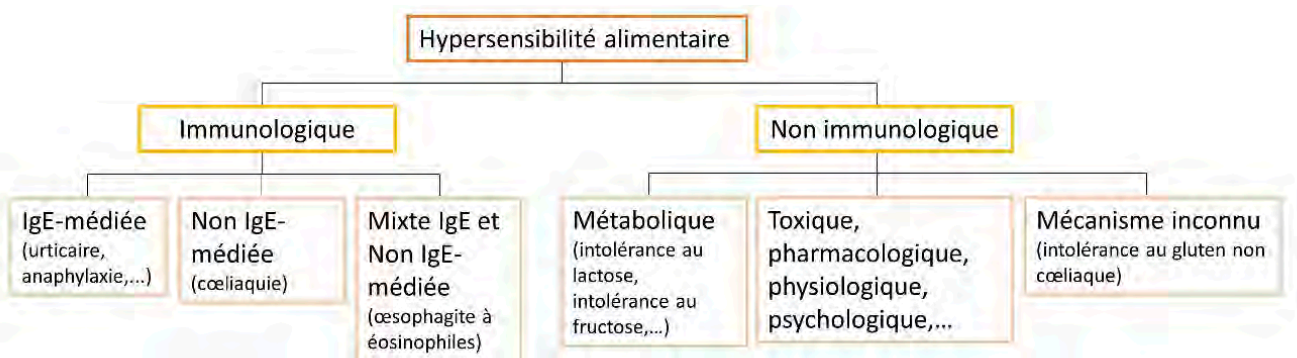


Figure 1: Classification des hypersensibilités alimentaires (adapté de Boettcher & Crowe, 2013 [3]). Ces réactions indésirables sont classées en allergies alimentaires si elles impliquent une réaction immunologique ou en intolérances alimentaires non allergiques si le système immunitaire n'est pas impliqué.



rance de l'organisme vis-à-vis de cet aliment [7]. On pensait les IgG4 responsables de la dégranulation des mastocytes, mais il a été démontré que ces mastocytes devaient préalablement être sensibilisés par des IgE et que les IgG4, en concentration élevée, agissaient en cross-linkant ces IgE [8]. Une allergie, non IgE médiée, sans IgE sériques spécifiques, reste beaucoup plus difficile à diagnostiquer. Dans ce contexte, un test récent, le BAT (basophils activation test), pourrait être intéressant. En effet, cette méthode permet de mettre en évidence la dégranulation *in vitro* des basophiles, en présence d'un allergène spécifique, qu'il s'agisse d'une hypersensibilité

IgE médiée ou non. Le BAT s'avère utile comme outil complémentaire dans les cas de résultats de tests cutanés et/ou IgE sériques douteux. Toutefois, si le BAT est négatif, le diagnostic d'allergie ne peut être exclu [9].

Toute vraie allergie alimentaire implique donc un fonctionnement anormal du système immunitaire, induisant, dans la majorité des cas, une production d'IgE spécifiques de l'allergène. Il est important d'insister sur le fait que les dosages d'IgE spécifiques et les tests cutanés ne doivent être demandés que dans un contexte compatible avec une allergie alimentaire, la valeur prédictive positive et la spécificité du test étant basses [10]. La

sensibilité des tests cutanés et des dosages sériques d'IgE est par contre plutôt bonne, mais diffère selon l'aliment. L'interprétation du résultat doit être faite avec précaution [11]. Finalement, plus la valeur d'IgE sériques est élevée, plus la probabilité d'être face à une allergie alimentaire augmente.

2. Intolérances alimentaires au sens large

2.1 Le gluten

L'allergie au gluten, à proprement parler, existe, mais reste très rare, caractérisée par une production d'IgE spécifiques au gluten. La maladie cœliaque, ou intolérance au gluten, est

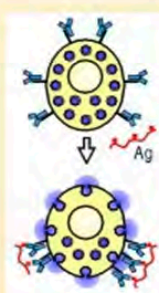
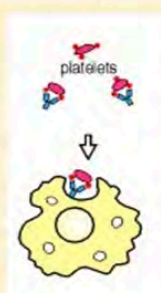

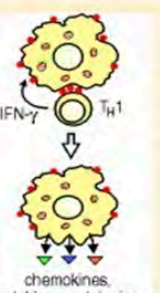
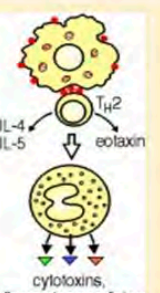
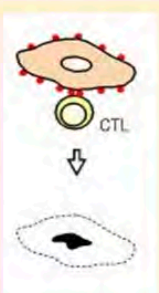
	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Acteurs	IgE	IgG	IgG	Cellules T _H 1	Cellules T _H 2	Lymphocytes T cytotoxiques (CTL)
Antigène	Antigène soluble	Antigène associé à la surface cellulaire ou à la matrice	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène soluble	Antigène associé à la cellule
Mécanisme	Activation des mastocytes	Cellules FcR+ (phagocytes, cellules NK)	Cellules FcR+ Complément	Activation des macrophages	Activation des éosinophiles	Cytotoxicité
						
Exemples de réaction d'hypersensibilité	Rhinite allergique, asthme, anaphylaxie systémique	Allergies à certains médicaments (Ex. pénicilline)	Maladies sériques, réaction d'Arthus	Dermatites de contact, réaction à la tuberculine	Asthme chronique, rhinite allergique chronique	Dermatites de contact

Figure 2: Les quatre types de réaction d'hypersensibilité médiées par des mécanismes immunologiques qui endommagent les tissus (adapté de Immunobiology, 5th edition, 2001) [5].

Les réactions d'hypersensibilité de types I à III sont médiées par des anticorps et se distinguent par le type d'antigène reconnu ainsi que les différentes classes d'anticorps impliquées. Les réponses de type I sont médiées par des IgE qui induisent une activation des mastocytes, alors que les types II et III sont médiées par des IgG, lesquelles peuvent engager le récepteur Fc et induire des mécanismes dépendants du complément, à différents degrés, selon la sous-classe d'IgG et la nature de l'antigène impliqué. Les réponses de type II sont dirigées contre les antigènes de surface cellulaire ou de la matrice, alors que les types III sont dirigées contre des antigènes solubles, les dommages tissulaires sont alors causés par la réponse induite par les complexes immuns. Les réactions d'hypersensibilité de type IV sont médiées par les cellules T et peuvent être divisées en trois groupes. Dans le premier groupe, les dommages tissulaires sont causés par l'activation des macrophages via les cellules TH1, induisant une réponse inflammatoire. Dans le second, les dommages sont causés par une réponse inflammatoire prédominante en éosinophiles induite par les cellules TH2. Et dans le troisième, les dommages sont directement causés par les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) [5].

Nahrungsmittelüberempfindlichkeiten oder -unverträglichkeiten (Intoleranzen)

Trotz der häufigen Verwendung der Begriffe Hypersensibilität (Überempfindlichkeit), Allergie und Unverträglichkeit (Intoleranz) ist deren Gebrauch oftmals falsch. So handelt es sich bei Allergie und Unverträglichkeit um Arten von Überempfindlichkeit, die mit dem Genuss eines Lebensmittels zusammenhängen. Die Allergie beinhaltet eine immunologische Reaktion, während es sich bei der Intoleranz um eine nicht immunologische Reaktion handelt. Die häufigste Art der Lebensmittelallergie ist die Typ-I-, IgE-vermittelte und sofortige Reaktion. Die Diagnose einer Typ-I-Allergie kann mithilfe einer gezielten Bestimmung spezifischer Serum-IgE-Antikörper nach einer gründlichen Anamnese bestätigt werden. Bei anderen, nicht IgE-vermittelten Arten von Hypersensibilität ist die Diagnose schwieriger. Bei der Krankheit Zöliakie, einer Typ-IV-Hypersensibilität, wird die Diagnose neben der Anamnese durch die Bestimmung verschiedener Autoantikörper und Untersuchungen wie Darmbiopsien bestätigt. Fruktose- bzw. Laktoseintoleranzen sind hauptsächlich symptomatisch orientiert und werden durch die Auflösung der Symptome nach Einführung einer strengen Ausschaltungsdiät bestätigt.

une maladie auto-immune systémique grave et chronique qui provoque une entéropathie et une atrophie des villosités intestinales, touchant environ 1% de la population générale [12]. Il s'agit là d'une hypersensibilité, non IgE médiée, de type IV induite en réponse au gluten. Il s'ensuit une réponse cellulaire avec production d'anticorps IgG et IgA spécifiques, dirigés contre des structures propres au gluten, comme la gliadine [13]. Ces anticorps serviront au diagnostic de la maladie.

Le test de dépistage de premier choix est le dosage sérique des anticorps antitransglutaminase tissulaire (anti-tTG) IgA, et IgG si déficit en IgA totales, présentant une sensibilité et une spécificité élevées lorsqu'une maladie

cœliaque est suspectée. Les anti-endomysium IgA sont mesurés afin de confirmer une maladie cœliaque, étant donné leur grande spécificité lors de la phase active de la maladie. Les anticorps IgG anti-gliadine déamidés (anti-DGP) sont utilisés pour le screening chez les patients présentant une déficience en IgA, avec une sensibilité et une spécificité proches des anti-tTG IgA. Finalement, les imageries et les biopsies intestinales orientent également le diagnostic, comme la recherche génétique des *HLA-DQ2* et *HLA-DQ8* qui permettent d'exclure la maladie, puisque celle-ci ne peut pas se développer chez les individus négatifs pour ces allèles [12]. Le traitement principal de la maladie cœliaque est l'éviction totale du gluten. La sensibilité au gluten, d'origine ni allergique, ni auto-immune, existe et est appelée «sensibilité au gluten non cœliaque» (SGNC). Il s'agit alors d'un diagnostic d'exclusion, où l'état du patient est souvent résolu avec l'introduction d'un régime sans gluten [14].

2.2 Le lactose

En ce qui concerne le lactose, il faut différencier l'allergie aux protéines de lait qui touche principalement les jeunes enfants, puis disparaît, de l'intolérance métabolique au lactose, provoquée par un déficit ou une absence en lactase, héréditaire ou acquise. Sans cette enzyme responsable de la dégradation du lactose en glucose et galactose, l'absorption intestinale du lait est impossible. Il fermente dans le gros intestin, provoquant ainsi les symptômes qui lui sont propres; douleurs abdominales, ballonnements, diarrhées, mais aucune reconnaissance spécifique immunitaire n'est impliquée [15, 16].

2.3 Le fructose

Le fructose peut également provoquer une réaction après consommation. Dans de rares cas, cette intolérance alimentaire métabolique est héréditaire, causée par un déficit en aldolase B hépatique. Plus fréquemment, cette intolérance est acquise, induisant une diminution de la capacité des récepteurs au fructose (GLUT-5 et GLUT-2) à absorber le fructose, ce qui provoque des symptômes similaires à l'intolérance au lactose [1]. La malabsorption du fructose est traitée avec un régime spécial qui restreint les apports en fructose [17].

Concernant les intolérances au lactose et au fructose, il n'y a pas de test de laboratoire spécifique mais le diagnostic se base essentiellement sur des tests d'épreuve respiratoire à l'hydrogène (test H2) et l'exclusion d'autres pathologies [15, 17].

Conclusion

Pour faire la distinction entre ces différentes réactions alimentaires indésirables, allergiques ou pas, l'anamnèse est essentielle. Si elle ne s'avère pas suffisante, le médecin procédera alors à des tests cutanés et/ou des tests sérologiques afin d'établir un diagnostic précis, permettant ensuite un suivi adapté avec régime d'éviction ou l'introduction d'un régime alimentaire adapté comprenant la réintroduction progressive de l'aliment, voire parfois d'un traitement.

Correspondance
dehlia.chevalley@chuv.ch

Références

Voir online sur la site: www.sulm.ch/f/pipette ->
Numéro actuel (N 1-2019)