

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

<http://www.toxicologie-clinique.org>

N°10 - JUILLET 2000

Société de Toxicologie Clinique

Président :

Dr V. DANIEL

Vice Présidents :

Mme J. ARDITTI

Pr P. MAHIEU

Secrétaire général :

Dr F. FLESCHE

Secrétaire adjoint :

Dr J. MANEL

Treasorier :

Dr J.M DROY

Treasorier adjoint :

Dr R. GARNIER

Délégués

Dr P. HARRY

Dr R. DUCLUZEAU

Infotox

Rédaction :

Dr J.M DROY

Dr J.P LEROY

Téléphone :

02 32 88 80 50

Télécopie :

02 32 88 81 28

Courriel : (ou Email)

Infotox@chu-rouen.fr

Sommaire

Éditorial.....p 1

Dossierp 3

Les allergies
alimentaires

Notes de lecture...p 11

Dates à retenir.....p 12

Bloc Notes

Paris, 9 octobre

Lundi STC

Bruxelles,

7-8 Décembre

Congrès STC

La Clusaz mars 2001

Congrès SFTA

Éditorial

Quoi de neuf ?

Cet éditorial aurait pu aussi s'intituler "En avant !" ou "Nous avons besoin de vous !" ou "Les raisons d'être optimistes". "Quoi de neuf", c'est plus simple. Voilà en quelques mots un état des lieux, un résumé de la vie de notre société depuis quelques mois.

Des discussions constructives ont déjà eu lieu et vont se poursuivre entre les membres des bureaux de la Société Française de Toxicologie Analytique et de la Société de Toxicologie Clinique. De nombreux points de convergence sont apparus, des projets communs vont être élaborés. Des congrès, des réunions scientifiques, des formations initiales ou continues, des programmes d'enseignement pourront être organisés ensemble. Le congrès d'Angers, et bientôt ceux de Bruxelles et de La Clusaz, sont des signes concrets d'une collaboration qui se met en place. Le projet d'une option de "toxicologie hospitalière" qui sera proposée au DEA national de Toxicologie est en cours d'élaboration par les deux sociétés. Les deux listes de diffusion présentes sur l'Internet, Toxiliste et Infotox, vont fusionner ; nous aurons ainsi une seule liste de diffusion clinico-biologique. C'est ici l'occasion d'insister sur l'intérêt de ces listes de diffusion ; plus qu'un simple lieu d'échanges, une liste de diffusion est aussi un formidable outil de formation continue. Je fais le souhait que le plus grand nombre possible de membres de la STC participent à la "vie" de cette liste de diffusion commune. La session de mises au point proposée par la Société de Toxicologie Clinique lors du congrès commun SFUM - SAMU de France à Lille en avril dernier a été un grand succès ; plusieurs centaines de congressistes étaient présents. Le partenariat entre notre société et la Société Francophone des Urgences Médicales initié par H. Lambert est inscrit pour durer. L'accueil des urgentistes est amical, notre présence est appréciée. Notez bien les dates du prochain congrès de la SFUM : du 25 au 27 avril 2001 à Disneyland Paris. Nous proposerons sans doute une séance de mises au point et si possible une séance de communications. Les thèmes n'ont pas encore été définis. Des idées ? Le Journal Européen des Urgences ("le JEUR") est un peu notre journal maintenant. Une collaboration à la politique éditoriale de la revue nous a été proposée, avec la SFUM et SAMU de France, ce qui nous donne l'occasion de nous faire connaître et de faire connaître la toxicologie clinique francophone.

A nous maintenant de collaborer activement ! Écrire, faire écrire, accepter de "reviewer" ..., s'abonner, abonner notre service, etc. Bien sûr, l'urgence toxicologique n'est pas notre seul sujet d'intérêt : toutes les occasions seront saisies pour trouver d'autres collaborations éditoriales dans d'autres domaines de la toxicologie clinique. Les réunions scientifiques de la STC se poursuivent à raison de 3 réunions par an à Paris.

Deux réunions ont déjà eu lieu cette année sur les thèmes suivants : toxicité des éthers de glycols, envenimations. Chaque réunion fait l'objet d'un compte-rendu dans le bulletin Infotox. Les exposés sont tous d'excellente qualité et l'on peut regretter le faible taux de participation à ces réunions. Chacune représente un gros travail d'organisation et de préparation ; ce serait dommage que celles et ceux qui se donnent beaucoup de mal pour la poursuite de ces réunions se découragent ! Là encore, je fais le souhait que nous soyons de plus en plus nombreux à marquer notre soutien aux efforts entrepris.

Le bulletin Infotox, le site Web, actualisé en permanence, ceci nous semble déjà naturel et familier. Rien de nouveau de ce côté donc ? Si évidemment, beaucoup de travail, de nouvelles rubriques, de nouvelles collaborations. Un grand merci à toutes celles et ceux qui ont cette charge d'animation permanente de notre société.

Le prochain congrès de Bruxelles promet d'être une rencontre scientifique de haut niveau, de nombreuses sociétés savantes ont accepté notre invitation. Je fais confiance à nos amis Belges, ce sera sûrement aussi une grande fête !

Vous n'êtes pas encore inscrit(e) ? Et alors ? Ainsi, des actions concrètes ont été réalisées, d'autres vont l'être. Nous croyons encore, au sein du bureau, à l'existence d'une toxicologie clinique performante dont la force et le dynamisme ne peuvent qu'être impulsés par une collaboration efficace et des échanges cordiaux avec tous les partenaires concernés par la toxicologie. Sans vouloir faire de grandes phrases, je crois quand même qu'un train est en marche ... Sans votre soutien actif et concret, sans votre présence, ses chances de continuer à rouler longtemps seraient faibles. Alors, prenez-le, et que vive la toxicologie clinique !

Vincent Danel

Le mot de la rédaction concernant le dossier sur les allergies alimentaires

Thème de la réunion scientifique du 8 Novembre 1999, Hôpital Fernand Widal (Paris).

Prise de conscience généralisée ou intérêt passager, les allergies alimentaires ont récemment fait l'objet de reportages à travers la presse écrite et télévisée. On peut cependant regretter que les médias se soient attachés à ne retenir que l'aspect spectaculaire, voire dramatique, de manifestations dont l'amplitude varie du simple prurit au décès par choc anaphylactique.

La prévalence et l'incidence des allergies alimentaires ont connu une forte et constante augmentation depuis les années vingt : en France, leur fréquence est estimée à trois ou quatre pour cent de la population générale, et elles concernent une large part de la population pédiatrique. Elles sont considérées par l'OMS comme le sixième problème mondial de santé publique : c'est dire l'ampleur du phénomène et les inquiétudes qu'il engendre. A titre anecdotique, il existe sur les vols des compagnies aériennes américaines des rangées réservées aux "non-consommateurs" de cacahuètes, et ceci afin d'éviter toute contamination par les débris microscopiques présents dans l'air pressurisé...

De même, toujours outre-Atlantique, la fête d'Halloween voit les parents d'enfants allergiques sur le pied de guerre : il s'agit d'éviter que leurs rejets déguisés en squelette ou en sorcière n'absorbent des confiseries contenant des substances proscrites. L'enfant allergique a donc pour consigne de s'abstenir de manger au cours de sa collecte festive. Lait de vache, arachide, poisson, épices, fruits frais et secs... Une liste exhaustive des aliments allergisants est impossible à dresser. Tout aliment, qu'il soit consommé entier ou seulement absorbé à l'état de traces, peut se révéler potentiellement dangereux. Le régime d'éviction, qui apparaît comme la solution la plus radicale une fois les ou les "coupables" identifiés, exige une vigilance sans relâche. La traque des substances à bannir n'est guère facilitée par les lacunes de l'étiquetage des produits alimentaires. L'emploi de l'arachide, qui se distingue dans la foule des allergènes comme «l'ennemi public numéro un», se généralise dans de nombreux produits où l'on n'aurait pas soupçonné sa présence : c'est le problème des allergènes masqués.

Un effort a cependant été entrepris par les industriels du secteur agroalimentaire à l'incitation des associations de personnes allergiques mais aussi des pouvoirs publics.

De fait, l'augmentation des manifestations allergiques s'observe conjointement à l'apparition de nouveaux critères socio-économiques, tels que la modification des comportements alimentaires, qui inclut la consommation d'aliments "non-traditionnels", "exotiques", largement mis à notre disposition par le marché actuel, mais aussi la diversification trop précoce de l'alimentation chez l'enfant. Ce nouveau paysage nécessite naturellement une évaluation des risques potentiels des aliments.

Si la médecine a, au cours des dernières années, progressé dans sa connaissance des phénomènes allergiques, certains mécanismes n'en demeurent pas moins mystérieux. Leur physiopathologie est particulière, les troubles induits, extrêmement variés dans leur localisation et leur gravité, et il est de plus difficile d'établir une relation dose-effet. C'est pourquoi la prédiction et l'éviction de ces allergies restent matière complexe. Cependant de nombreuses études en cours visent à comprendre ce qui fait d'un antigène un allergène et à mettre en évidence la relation entre la structure des protéines (ou de leurs fragments) impliquées dans la réponse immunitaire pathologique à une substance et leur allergénicité.

Aucune substance, même la plus banale, ne peut se prévaloir d'une totale innocuité. Une prévention efficace ne pourra être mise en oeuvre que dans un esprit de concertation entre médecins allergologues et généralistes, responsables de la santé publique et de l'éducation et industriels du secteur concerné.

Néanmoins, c'est le rôle du médecin, interlocuteur privilégié du patient allergique, qui se révèle déterminant dans la prise en charge de cette maladie. Face à la diversité protéiforme des allergènes et des réactions individuelles, mais aussi à la difficulté à énoncer avec certitude le diagnostic d'allergie, il lui appartiendra de faire preuve d'une écoute attentive, de sens pédagogique et de discernement.

La rédaction

Le dossier : les allergies alimentaires

L'ALLERGIE ALIMENTAIRE. D.A Moneret-Vautrin.
Médecine interne, immunologie clinique et allergologie.
Centre hospitalier universitaire de Nancy

L'allergie alimentaire est un cadre d'affections dues à une réponse immunologique à des constituants alimentaires. Ces constituants sont des protéines alimentaires, et le fait qu'elles suscitent une réponse du système de défense conduit à les nommer, par définition, les allergènes. Bien que différents types de réponses soient possibles, celui auquel on fait référence, implicitement, en pratique comme en théorie, est l'élaboration **d'anticorps allergiques** qui sont de la classe **d'immunoglobulines IgE**.

C'est par le biais de ces anticorps que l'organisme, lorsqu'il rentre de nouveau en contact avec la protéine alimentaire (ou les protéines alimentaires...) à laquelle (auxquelles) il est sensibilisé, déclenche une réaction.

Le fait que des aliments, essentiels à la vie, puissent susciter une réponse immunologique indésirable, peut paraître surprenant de prime abord. Et pourtant, c'est plus la parfaite tolérance naturelle aux protéines alimentaires qui paraît paradoxale. Ces protéines en effet sont hétérologues. En tant que telles, elles devraient susciter une réponse immunitaire visant à leur élimination. Or, le tube digestif, élu lieu d'accès, possède un très riche système immunologique local (S.I.L.), au niveau de la muqueuse, complété par un drainage ganglionnaire très riche. Ce S.I.L. doit d'une part protéger l'organisme des antigènes viraux, bactériens, parasitaires, par une réponse immunitaire efficace qui vise à les éliminer. Il doit, d'autre part, reconnaître les protéines alimentaires pour accepter leur passage à travers la muqueuse.

Le S.I.L. élabore bien des réponses immunitaires complexes à ces antigènes alimentaires, dont l'ensemble aboutit à une **tolérance immunologique**. Celle-ci, pour être en place, nécessite un S.I.L. opérationnel, inexistant à la naissance, dont la maturation s'effectue progressivement dans les mois suivants (pour l'essentiel). Dès lors, l'allergie alimentaire peut correspondre à deux cas de figure : réponse immuno-allergique s'installant précocement avant la maturité du S.I.L., ou bien rupture de tolérance. Il n'en est pas moins vrai que, si l'immaturation du S.I.L. intestinal est le lot commun de tout nouveau-né, tout nouveau-né ne présente pas d'allergie alimentaire. La réponse IgE dépendante caractérise un certain terrain, dit atopie. L'atopie est une prédisposition génétique à élaborer des anticorps IgE contre les allergènes « naturels » (protéines de l'environnement), entrant en contact avec l'organisme par les voies naturelles (peau et muqueuses). Les allergènes alimentaires sont les premiers allergènes naturels à entrer en contact avec l'organisme. En effet, il est prouvé qu'ils passent, à l'état de traces, dans le lait maternel, aliment naturel « prévenu » du nourrisson. On pense du reste que ces traces servent au S.I.L. intestinal à mettre en place la tolérance immunologique. Il est cependant connu que l'atopie connaît différents degrés et qu'une atopie accentuée peut conduire à des réponses IgE et à l'expression d'une allergie alimentaire, en relation avec ces traces passant dans le lait maternel.

On insiste beaucoup actuellement sur la repolarisation Th2, physiologique, observée à la naissance. Reflet des conditions immunologiques nécessaires à la tolérance maternelle à la xénogreffe fœtale, cette polarisation Th2 expliquerait la facilité des réponses IgE aux allergènes alimentaires dès lors que divers facteurs s'opposent à la réduction de cette polarisation, normalement effectuée dès l'âge de six mois. La diminution des infections chez le nourrisson, des modifications de la flore intestinale, une diversification précoce de l'alimentation sont les principaux facteurs incriminés.

Quelle est la prévalence de l'allergie alimentaire ?

La difficulté de son diagnostic explique que ce sujet échappe largement à tout type d'enquête épidémiologique. Plusieurs études européennes proposent une fourchette de 1,8% à 4%.

Le taux d'allergies alimentaires dans différentes affections allergiques est moins connu. On peut estimer la fréquence de l'allergie alimentaire à plus de 10% des chocs anaphylactiques, d'après l'étude française multicentrique menée en 1991-1992. Celle-ci est plus que triplée par rapport à une étude antérieure de 10 ans, et le nombre absolu de ces chocs anaphylactiques par allergie alimentaire est multiplié par 5... Une allergie alimentaire à certains fruits et légumes pourrait concerner au moins 10% de sujets allergiques à des pollens de Bouleau ou d'Armoise. 5% des sujets affligés d'urticaire chronique ont une allergie alimentaire. Chez l'enfant de moins de 4 ans, 40% des dermatites atopiques sont liées à une allergie alimentaire. L'allergie alimentaire est probablement sous évaluée dans la maladie asthmatique. Elle pourrait être incriminée dans 4 à 8% des asthmes de l'adulte, et jusqu'à 17% dans l'asthme du jeune enfant. Il n'y a pas de données disponibles quant à la fréquence de l'allergie alimentaire dans les affections digestives. L'allergie au lait de vache concernerait 2% de la population pédiatrique. Une part de l'APLV s'exprime par des symptômes digestifs isolés.

L'évolution actuelle des allergies alimentaires paraît se faire vers un nombre croissant des syndromes d'allergies alimentaires multiples chez l'enfant de moins de un an. Les cas posent des problèmes délicats de diététique thérapeutique.

Les allergènes alimentaires

Ils sont représentés par de nombreuses protéines alimentaires. **La fréquence d'implication des aliments dans l'allergie alimentaire** dépend en grande partie des caractéristiques de l'allergénicité, en partie également de la fréquence de consommation : l'allergie alimentaire à la farine de blé et à la tomate paraît plus fréquente en Italie, l'allergie alimentaire au riz au Japon. Toutefois, l'évolution de l'alimentation moderne, au moins dans les pays économiquement développés, tend à uniformiser les disparités.

Indéniablement les allergies les plus fréquentes chez l'enfant sont l'œuf (34%), l'arachide (25%), le lait (8,9%) et le poisson (5,1%) (tableau 1). Ces quatre aliments représentent 75% des allergies alimentaires de l'enfant. L'éventail est incomparablement plus riche chez l'adulte ou six aliments ne représentent plus que 55% des allergies alimentaires, fruits du groupe latex et Rosacées, légumes de la famille des Ombellifères, arachide, sésame, farine de blé, etc. (tableau 2).

L'évolution des dernières années est dominée par l'importance des allergies alimentaires croisées avec le latex, l'apparition d'AA au sésame et farine de blé.

Certains facteurs de risque de l'allergie alimentaire doivent être soulignés : la grande diversification de l'alimentation, l'emploi généralisé et croissant de protéines alimentaires additionnées à une préparation industrielle en raison de leurs propriétés (risque des allergènes masqués).

Les modifications d'allergénicité par les technologies alimentaires sont connues dans quelques, et pourraient constituer un risque.

Le diagnostic de l'allergie alimentaire est estimé délicat par 75% des allergologues, pédiatres et pneumologues (sondage d'opinion réalisé par un laboratoire pharmaceutique).

Le choix de tests biologiques en première intention doit être déconseillé en règle générale, à l'exception du cas du jeune enfant, où un test de multi-détection peut rendre d'utiles services.

Le mélange le plus connu comporte six allergènes alimentaires : œuf, lait, poisson, farine de blé, arachide, soja. Il correspond aux allergènes alimentaires les plus fréquents à cet âge. Le taux de couverture théorique par le fx5 Pharmacia est de 92,2% chez les enfants de moins de 1 an, de 85% de 1 à 3 ans, 82% de 3 à 6 ans, 69% de 6 à 15 ans, 35% de 15 à 30 ans, 11% au-delà de 30 ans (étude réalisée sur 300 observations d'allergie alimentaire du CICBAA). Le diagnostic doit être abordé par un immun-allergologue. Ce spécialiste procédera, après interrogatoire précis et détaillé, à des tests cutanés indolores, les pricks, simples punctures épidermiques. Il est devenu difficile de réaliser un bilan par tests cutanés à moins d'une trentaine de tests-plus, en fonction des particularités alimentaires du patient, approchées par l'analyse préalable d'un relevé précis des ingestats alimentaires comportant les étiquettes des aliments, portant sur une semaine (enquête catégorielle alimentaire).

L'immuno-allergologue est averti du fait que les extraits commerciaux permettant ce type de tests cutanés ont parfois perdu leur activité allergénique. Il utilise en conséquence des aliments natifs, dont le broyage permet de tester sous forme d'une goutte de liquide, toutes les fractions allergéniques intactes. Quelques tests biologiques, judicieusement sélectionnés peuvent compléter cette démarche.

A ce stade, une sensibilisation alimentaire dépendant de la présence d'IgE spécifiques peut être affirmée. Mais l'allergie vraie dépend de la libération in vivo de médiateurs chimiques par les mastocytes et basophiles activés par le pontage des IgE spécifiques membranaires par l'allergène. Toute une série de conditions restrictives préside au déclenchement de la réaction clinique et la sensibilisation sans traduction clinique est considérablement plus fréquente que l'allergie. Afin d'éviter des diagnostics par excès, et l'institution de régimes à risques carenciels non motivés, il est nécessaire de prévoir des tests de provocation labiale ou orale en cas de négativité des premiers. Ces tests de provocation orale pratiqués en milieu hospitalier, selon des techniques standardisées sont «l'étalon or» du diagnostic. En sont exceptés les cas où l'histoire clinique est évidente et vaut test de provocation.

La prise en charge thérapeutique de l'allergie alimentaire passe par des régimes d'évictions stricts. L'élaboration de tels régimes, fondée sur notre expérience, a été publiée. Les régimes d'éviction sont nécessairement proposés dans le cadre d'explications et d'une éducation alimentaire, assurés par une diététicienne formée à cette nouvelle discipline, afin d'assurer la meilleure compliance possible.

On sait déjà que si ces régimes obtiennent la rétrocession des symptômes, l'évolution naturelle de l'allergie alimentaire est longue : environ un tiers des enfants évolue vers la guérison en quelques années. Un courant de recherche clinique actuel se tourne donc vers des protocoles de tolérance.

L'allergologue alimentaire occupe une place importante dans l'ensemble des maladies allergiques. C'est pourquoi nous avons créé une Association : le Cercle d'Investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire (CICBAA) et organisés un réseau d'information sur une publication bimestrielle Alim'Inter. Le CICBAA dispose également d'un site internet : www.cicbaa.com

La diffusion de régimes d'évictions et de recettes pour allergiques est en effet devenue un service public.

Bibliographie

Businco L., Ziruolo M.G., Ferrara M., Benincori N., Muraro A., Giampietro P.G. Natural history atopic dermatitis in childhood : an updated review and personal experience of a five-year follow-up. *Allergy* 1989, 44 : 70-78

Dutau G., Rancé F., Kanny G., Moneret-Vautrin D.A. Manifestations cutanées dans l'allergie alimentaire. Résultats préliminaires de l'enquête CICBAA (300 observations) avec référence particulière à la dermatite atopique en Pédiatrie. *Rev. Fr. Allergol.* 1996 ; 36 : 233-238

Guillet M., Guillet G., Nousbaum M.A., Sassolas B., Menard N. Intérêt de la thérapeutique d'éviction sur une série de 86 dermatites atopiques graves : valeur prédictive et intérêt de la découverte d'une allergie alimentaire chez le nourrisson de moins de deux ans. *Rev. Fr. Allergol.* 1991, 31 : 137-144

Moneret-Vautrin D.A., Kanny G. L'anaphylaxie alimentaire : Nouvelle enquête multicentrique française. *Bull. Acad. Natle Méd.* 1995, 179 : 161-184

Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Beaudouin E. Allergie alimentaire : Eléments de du diagnostic clinique et biologique. *Feuillets de Biologie* 1996, 37 : 11-15

Moneret-Vautrin D.A., Kanny G. Rancé F., Dutau G. Evaluation des moyens diagnostiques de l'allergie alimentaire dans 113 cas de dermatite atopique. *Rev. Fr. Allergol. Et Immunol. Clin.* 1996, 3, 239-244

Moneret-Vautrin D.A., Kanny G. Rancé F., Lemerdy Ph. Les allergènes végétaux alimentaires. Allergies associées et réactions croisées. *Rev. Fr. Allergol.* 1997 ; 37 : 316-324

Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Rance F., Olsewski A., Gueant J.L., Dutau G. Guérin L. Food allergy to peanuts in France. Evaluation of 142 observations. *Clin Exp Allergy* 1998 ; 28 : 1113-9

Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Sergeant P. La diététique thérapeutique des allergies alimentaires. *Rev Fr. Allergol.* 1999 ; 39 : 325-338

Moneret-Vautrin D.A., Kanny G., Guérin L., Flabbee J. Lemerdy Ph. Le syndrome des allergies alimentaires multiples. *Allergie et Immunol.* 2000 ; 32 : 12-15

Moneret-Vautrin D.A. Atopie et Allergie Alimentaire. *Rev. Fr. Allergol et Immunol Clin* 2000 ; 40 (sous presse)

Rancé F. Kanny G. Dutau G. Moneret-Vautrin D.A. Aspects cliniques de l'allergie alimentaire. *Rev Fr. Allergol* 1998 ; 38 : 900-905

Rancé F., Kanny G., Abbal M., Juchet A., Bremont F., Moneret-Vautrin D.A., Dutau G. Allergie à l'arachide : à propos de 132 observations pédiatriques. *Semaine des Hôpitaux* 1998 ; 74 : 887-894

Rancé G., Kanny G., Dutau., Moneret-Vautrin D.A. Les allergènes alimentaires de l'enfant. *Arch Pédiatr.* 1999 ; 6 : 60-66

Rancé G., Kanny G., Dutau G., Moneret-Vautrin D.A Food hypersensitivity in children : clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatric Allergy Immunol* 1999 ; 10 : 33-38

Young E., Stoneham M.D., Petruckevitch A., Barton J., Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994, 343 : 1127-1130

**FREQUENCE DES ALLERGENES ALIMENTAIRES EN POPULATION PEDIATRIQUE (MOINS DE 15 ANS)
EVALUATION SUR 1089 ALLERGIES CHEZ 707 ENFANTS**

5 aliments (ou groupe d'aliments) représentent 76,8% des allergies alimentaires de l'enfant : œuf, arachide, lait, poissons, noix diverses

Aliment	Rang	Nombre	%/ Total
Oeuf	1	373	34,25
Cacahuète	2	273	25,07
Lait de vache	3	97	8,9
Morue et autres poissons	4	56	5,14
Noisettes, noix diverses	7	37	3,39
Crustacés	9	24	2,20
Blé	8	20	1,84
Kiwi	10	15	1,38
Moutarde	11	12	1,10
Lentilles	12	10	0,92
Soja, soja texturé	14	9	0,83
Sésame	13	9	0,83
Boeuf	14	8	0,73
Petit pois	14	8	0,73
Poulet	17	6	0,55
Vanille	18	5	0,46
Levure de boulanger	21	4	0,37
Banane	24	3	0,28
Lait de chèvre	24	3	0,28
Porc	24	3	0,28
Sarrasin	24	3	0,28
Pomme	24	3	0,28

**FREQUENCE DES ALLERGENES ALIMENTAIRES CHEZ LES ADULTES
EVALUATION SUR 337 ALLERGIES CHEZ 196 PATIENTS**

5 aliments (ou groupe d'aliments) représentent 50, 4 % des allergies alimentaires de l'adulte : groupe latex, Rosacées, Om-
bellifères, noix diverses, arachide.

Aliment	Rang	Nombre	%/Total
Groupe latex (avocat, kiwi, banane, châtaigne)	1	47	1,94
Rosacées	2	44	13,05
Noisettes et noix diverses	3	32	9,5
Ombellifères	3	32	9,5
Cacahuète	5	15	4,45
Blanc et jaune d'œuf	5	15	4,45
Sésame	7	12	3,56
Blé	7	12	3,56
Crustacés	9	10	2,96
Ail	10	6	1,78
Levure de boulanger	10	6	1,78
Morue	10	6	1,78
Sarrasin	10	6	1,78
Tournesol	10	6	1,78
Méta bisulfites	15	5	1,48
Poivron	15	5	1,48
Lait de vache	17	4	1,19
Laitue	17	4	1,19
Melon	17	4	1,19
Soja	17	4	1,19

Bien que l'on ne dispose pas de données épidémiologiques complètes, il apparaît que la prévalence des allergies alimentaires (AA) est en rapide progression, avec une gravité des manifestations cliniques en augmentation. Le nombre des aliments incriminés augmente également.

La liste des aliments allergéniques varie suivant les régions géographiques, les époques et même selon l'âge des individus. Elle dépend des habitudes alimentaires des populations concernées. Les différents comités s'accordent cependant sur une liste de dix à douze aliments ou groupes d'aliments qui seraient responsables de la très grande majorité des cas graves d'AA dans le monde. Ce sont : les céréales, les poissons et crustacés, les oeufs et produits dérivés, l'arachide, le soja, le lait et produits dérivés, les graines de sésame, la moutarde, le céleri. Cependant, de nombreux autres aliments peuvent également être responsables d'AA, même si dans ce cas la fréquence de celles-ci est plus faible.

Les aliments sources d'AA sont donc très nombreux et très répandus. Dans chaque aliment, les allergènes, c'est-à-dire les composants responsables de l'AA, sont eux-mêmes nombreux. Il s'agit très généralement de protéines, solubles, de masse moléculaire comprise entre 12-15 kDa et 60 kDa ou plus, souvent glycosylées. Toute protéine est un allergène potentiel et la difficulté consiste donc à savoir ce qui transforme une protéine *a priori* banale, inoffensive pour l'ensemble de la population, en un allergène pour certains groupes prédisposés, et à comprendre les mécanismes par lesquels elle devient progressivement ou soudainement un allergène beaucoup plus agressif et dangereux qu'auparavant.

L'ensemble des constituants d'un aliment ou de leurs fragments, reconnus par une population de patients allergiques à cet aliment constitue le répertoire des allergènes de celui-ci. Son analyse est réalisée par des techniques qui associent une séparation chromatographique ou électrophorétique des protéines à une détection immunochimique (Immunoblot, ELISA) des composés reconnus par les IgE de patients allergiques.

Elle fait généralement apparaître les caractéristiques suivantes :

- dans chaque aliment, de nombreuses protéines sont des allergènes ; ce sont souvent les protéines les plus abondantes, mais parfois des protéines présentes à l'état de traces peuvent également se révéler des allergènes puissants, parfois même les seuls à être reconnus et responsables d'une réaction allergique. Les allergènes se présentent d'ailleurs non comme des composés uniques mais comme des groupes d'isoformes d'une même protéine, c'est-à-dire des formes moléculaires dont la structure varie légèrement en raison, par exemple, de modifications post-traductionnelles (glycosylation, phosphorylation).

Tous les allergènes ne sont pas reconnus par chaque patient. La capacité de liaison aux IgE, tant en terme de fréquence que d'affinité, dépend à la fois de l'individu et de l'allergène considéré, et aucune structure bien définie ne peut à elle seule rendre compte de l'allergénicité de l'aliment dans son entier.

Par ailleurs, des homologies de structure entre allergènes d'aliments parfois très éloignés peuvent être à l'origine des nombreuses allergies croisées de plus en plus fréquemment observées.

Il n'existe pas de relation claire et univoque entre la fonction d'une protéine et son allergénicité, même s'il a pu être montré que des mutations ponctuelles dans sa séquence peptidique ou des modifications post-traductionnelles dans sa structure peuvent avoir une incidence sur l'allergénicité. De même, les caractéristiques physico-chimiques, comme la résistance à la chaleur ou l'action des protéases, ne rendent qu'imparfaitement compte de l'allergénicité potentielle d'une protéine.

Au niveau moléculaire, les structures immunoréactives (épitopes) apparaissent là encore d'une grande diversité et d'une grande variabilité selon les individus. Dans chaque protéine, les domaines capables de se lier aux IgE sont nombreux et largement répartis sur une grande partie de la molécule.

L'AA met en jeu à la fois des épitopes conformationnels et des épitopes linéaires. Les épitopes conformationnels correspondent à de petites portions de la molécule qui ont été rapprochées lors du repliement de la protéine et qui participent à la formation d'une structure immunoréactive liée à la conformation spatiale de la protéine. Ils peuvent alors être présents sur des boucles exposées à la surface des protéines, et ainsi facilement exposés aux anticorps. Les épitopes linéaires sont quant à eux des fragments peptidiques dont l'immunoréactivité est due au seul enchaînement des résidus d'acides aminés le long de la séquence primaire de la protéine. Il n'existe pas de séquence connue qui serait en soi allergique, et très peu d'épitopes ont été caractérisés et sont répertoriés. Notons que relativement peu d'allergènes sont indexés comme tels dans les bases de données sur la structure des protéines.

Dans le cas des caséines du lait, les séquences immunoréactives, c'est-à-dire les plus fréquemment reconnues par les IgE de patients allergiques au lait, sont localisées dans le quart N-terminal de la molécule. Elles comprennent une série de résidus sérine qui peuvent être phosphorylés et constituent les sites majeurs de la phosphorylation. Il a été montré que la phosphorylation est une modification post-traductionnelle ayant une incidence importante sur l'allergénicité de ces molécules.

Les épitopes linéaires des allergènes alimentaires peuvent correspondre à des fragments dénaturés de la molécule et sont souvent enfouis dans les régions hydrophobes au sein de la structure tertiaire de ces molécules. Ils ne sont alors démasqués et ne deviennent biodisponibles qu'après dégradation de la protéine au cours des processus digestifs. Des fragments relativement courts de douze à quatorze résidus d'acides aminés ont été caractérisés comme allergéniques. Ajoutons que les épitopes allergéniques sont parfois différents des régions antigéniques prédites par analyse de séquence et modélisation moléculaire.

En conclusion, l'ensemble de ces caractéristiques, de même que l'extrême diversité et la variabilité de la réponse IgE humaine aux allergènes alimentaires ne facilitent pas l'évaluation du caractère allergénique d'une protéine ou d'un fragment qui en est issu.

Les allergies alimentaires sont non seulement de plus en plus fréquentes chez l'enfant, mais aussi de plus en plus préoccupantes. La prévalence, qui connaît une augmentation considérable depuis une quinzaine d'années, est estimée à environ 10 % au cours des quatre premières années de la vie. Le développement d'une allergie alimentaire est multifactoriel et fait intervenir des facteurs génétiques et environnementaux. Les manifestations sont généralement précoces, la sensibilisation pouvant apparaître *in utero* ou, plus fréquemment, dès les premiers mois de la vie. En l'absence d'allaitement maternel, les premiers allergènes alimentaires rencontrés chez l'enfant sont les protéines du lait de vache qui sont administrées à l'enfant dès les premiers jours de vie. Ainsi, l'allergie aux protéines du lait de vache (PLV) est probablement l'allergie alimentaire la mieux connue et la plus fréquente chez le petit nourrisson.

Clinique de l'allergie alimentaire chez l'enfant

Les manifestations cliniques de l'allergie alimentaires sont extrêmement variées chez l'enfant, et souvent non spécifiques. Les manifestations digestives ou cutanées prédominent chez le petit nourrisson, tandis que les manifestations plus évocatrices de l'allergie, comme l'anaphylaxie, se retrouvent chez l'enfant plus âgé.

1 - Les manifestations d'anaphylaxie

Elles sont les mêmes que chez l'adulte et se manifestent par oedème de Quincke et choc anaphylactique. Bien que de sévérité variable, elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

2 - Les manifestations digestives

Elles sont de loin les plus fréquentes, notamment pour l'allergie aux PLV, mais elle sont non spécifiques.

- ♦ Les vomissements surviennent le plus souvent très peu de temps après le repas. Il peut s'agir de vomissement à distance du repas, mais avec un rejet volontiers sélectif de l'aliment auquel l'enfant est allergique (l'enfant vomit après le goûter les carottes mangées au déjeuner). Parfois il s'agit d'un reflux gastro-oesophagien dit "sévère", car les rejets, voire une oesophagite, persistent malgré un traitement médical bien conduit. Une telle manifestation doit faire rechercher une allergie alimentaire, et non pas orienter d'emblée vers un traitement chirurgical du reflux, qui s'avérerait inefficace sur une allergie.
- ♦ Une diarrhée chronique est une manifestation classique d'allergie alimentaire et peut s'accompagner d'atrophie villositaire partielle ou totale à la biopsie du grêle. Il s'agit de selles semi-liquides. Elle s'accompagne ou non d'une cassure de la courbe pondérale et de rejets et vomissements. Elle guérit dans les semaines suivant l'éviction de l'allergène.
- ♦ Les coliques du nourrisson, ou douleurs abdominales chez le grand enfant, peuvent être elles aussi dues à une allergie alimentaire, le plus souvent aux PLV. Une étude finlandaise a rapporté que les coliques du nourrisson étaient secondaires à une allergie au lait de vache dans près d'un tiers des cas.
- ♦ Les rectorragies sont une manifestation classique d'allergie aux PLV, et cela plus spécialement au cours des premières semaines de la vie. L'endoscopie retrouve une colite inflammatoire, tandis que la coproculture revient négative. Elles s'associent volontiers à d'autres manifestations non spécifiques telles que le reflux ou la diarrhée. Elles disparaissent dans les jours suivant la mise au régime d'exclusion.

- ♦ Le refus de manger est également une manifestation de l'allergie alimentaire du nourrisson, et s'associe souvent à d'autres manifestations digestives telles que rejets, vomissements ou coliques. Ces manifestations, habituellement déclenchées par le repas, sont souvent minorées par le refus de manger de l'enfant, comme si celui-ci se "protégeait" de ces troubles en refusant son repas.

- ♦ La constipation peut être le témoin d'une allergie alimentaire mais est rarement diagnostiquée en tant que telle. En revanche, elle peut être associée à d'autres manifestations et disparaître grâce au régime d'exclusion. Cependant, il s'agit souvent de constipation opiniâtre, source de douleurs abdominales et d'inconfort chez l'enfant.

3 - Les manifestations cutanées

- ♦ L'eczéma, ou dermatite atopique, est la première expression de la maladie atopique chez l'enfant. Le rôle de l'allergie alimentaire dans l'eczéma fait toujours l'objet d'un débat, mais la qualité des études récentes permet que cette corrélation soit reconnue, au moins partiellement. Trente à quarante pour cent des enfants ayant de l'eczéma connaissent une allergie alimentaire. Il semble que plus l'eczéma est sévère et débute tôt dans la vie, plus l'allergie alimentaire joue un rôle important. Il peut également s'agir d'une poly-allergie alimentaire ; l'éviction de tous les aliments responsables est alors nécessaire pour obtenir une amélioration notable de l'état cutané. Les allergènes les plus courants sont les oeufs, le lait et l'arachide.

- ♦ L'urticaire est une manifestation de type immédiat, qui peut s'associer à un oedème de Quincke, à des vomissements, ou être isolée. Généralement très prurigineuse, elle survient rapidement après le repas ; elle peut être localisée autour de la bouche ou généralisée.

4 - Les manifestations respiratoires

Plus rares que les précédentes, elles surviennent surtout chez l'enfant plus grand. Elles peuvent apparaître dans deux conditions : lors de la manipulation ou après l'ingestion de l'aliment (généralement une à deux heures plus tard). Il peut s'agir d'une rhinite, d'une toux chronique ou d'une véritable crise d'asthme. Un bilan allergologique minutieux doit être réalisé afin de mettre ces allergies en évidence.

5 - Autres manifestations cliniques

Les symptômes neurologiques de l'allergie alimentaire sont parfois difficiles à appréhender, mais sont très bien rapportés par les parents lorsque le diagnostic d'allergie est posé et que l'enfant suit un régime approprié. On note le plus fréquemment des troubles du comportement à type d'irritabilité, d'insomnie, parfois de tristesse et de manque d'intérêt pour l'entourage. Des migraines et une instabilité psychomotrice ont également été rapportées. Des malaises ont aussi été signalés chez le nourrisson, à type d'hypotonie avec pâleur, et survenant le plus souvent après les repas. Ils sont le plus souvent associés à un reflux et récidivent tant que le diagnostic d'allergie n'est pas établi.

Diagnostic de l'allergie alimentaire chez l'enfant

- Les tests cutanés par la technique des prick-tests sont de réalisation facile, la lecture se faisant après quinze à vingt minutes. Ils peuvent être effectués dès les premiers jours de vie et nécessitent l'absence de traitement par anti-histaminique. Leur sensibilité est de 48 % et leur spécificité de 86 %. Il s'agit donc d'un examen de dépistage, mais la négativité de ces tests n'élimine en aucun cas le diagnostic de l'allergie alimentaire.

- L'utilisation des patchs-tests est de plus en plus courante. Ceux-ci consistent à mettre en contact l'allergène et la peau durant quarante-huit heures. Les patchs-tests fourniraient des réponses trois fois plus sensibles que les prick-tests dans les formes retardées de l'allergie. En pratique, l'association des pricks et des patchs améliorent la sensibilité de ces tests.

- Le dosage de IgE totales et spécifiques n'étudie que les allergies de type IgE-dépendant. Leur normalité n'élimine donc pas une allergie alimentaire. En revanche, leur positivité peut se révéler très utile, voire permettre d'établir un diagnostic de quasi-certitude de l'allergie. En effet, Sampson et coll. ont pu déterminer pour les principaux allergènes une valeur prédictive positive de 95 %, soit une valeur au-delà de laquelle l'enfant a 95 % de risques de présenter une réaction dans les deux heures suivant l'ingestion de l'aliment. Ces valeurs sont respectivement de 6 KUI/L pour l'oeuf, 32 KUI/L pour le lait de vache, 15 KUI/L pour l'arachide et 20 KUI/L pour le poisson, résultats obtenus par la technique de dosage CAP System. Pour ces aliments, si le taux d'IgE de l'enfant est supérieur aux valeurs précitées, le diagnostic est quasiment assuré.

- Le diagnostic de certitude sera apporté par les épreuves d'éviction-réintroduction. En effet, devant des manifestations non-spécifiques de l'allergie, les examens peuvent évoquer le diagnostic, mais la certitude sera établie par la disparition des symptômes lors du régime d'exclusion et la réapparition de ceux-ci lors de la réintroduction de l'aliment incriminé. Ces épreuves de réintroduction doivent être réalisées dans des conditions de surveillance médicale, afin d'éviter tout accident allergique ; elles ne sont bien sûr pas utiles lors de manifestations sévères d'anaphylaxie.

Conclusion

Les manifestations cliniques de l'allergie alimentaire se présentent sous des formes très variées, parfois évocatrices, ou non-spécifiques. Les examens complémentaires constituent une aide au diagnostic, mais leur négativité ne l'élimine généralement pas. Au moindre doute, un régime d'exclusion suivi d'une réintroduction de l'aliment suspect permettra de poser le diagnostic de l'allergie alimentaire.

Associations d'allergies alimentaires et d'allergies polliniques. G. PAULI, J.-C. BESSOT, F. DE BLAY, A. DIETEMANN

D'après l'article paru dans la revue Française d'allergologie, 1993, 33 (1), 43-48.

L'allergie alimentaire aux fruits et aux légumes a été reconvenue et étudiée de longue date, notamment par Tuft et Blumstein dès 1942. Suspectée par le groupe de Pisani, sa possible association à une allergie pollinique n'a été mise en évidence que plus récemment. Ont été ainsi successivement décrites des associations d'allergies aux pommes et aux pollens de bouleau, d'allergie au céleri et aux pollens de composées.

Aspects cliniques des associations allergies alimentaires et allergies polliniques : fréquence

Allergie aux fruits et légumes et aux pollens de bouleau

Les chiffres relevés dans la littérature sont élevés mais présentent des variations selon qu'ils résultent de données obtenues par une histoire clinique positive d'allergie alimentaire associée ou de l'étude systématique par tests cutanés aux fruits et légumes chez des sujets allergiques aux pollens de bouleau : 70 p. cent pour Eriksson, 63 p. cent pour Dreborg et Foucard, 34 p. cent pour Hannuksela et Lahti, 52 % dans une étude personnelle portant sur 96 sujets allergiques aux pollens de bouleau.

La nature des extraits utilisés pour effectuer les investigations complémentaires (tests cutanés ou études *in vitro*) peut constituer un facteur de variation supplémentaire.

Allergie au céleri et aux pollens de composées

L'allergie au céleri est fréquemment associée à une allergies aux pollens de composées. Kaupinen et Kousa ont noté des réactions cutanées positives au céleri chez 29 des 55 sujets allergiques aux pollens d'armoise. Dans la série de Kremser et Linder Mayer, parmi 89 sujets ayant des IgE sériques spécifiques pour le pollen d'armoise (RAST de classe supérieure ou égale à 3, 49 (soit 56 p. cent) avaient des IgE spécifiques pour le céleri.

Autres associations spécifiques

Céleri, bouleau, armoise

Dans une série de 70 patients présentant soit une allergie au bouleau, soit une allergie à l'armoise, soit les deux, 94 p. cent présentent un prick-test positif à l'extrait de céleri cru, tandis que 36 p. cent réagissent à un extrait de céleri cuit. Par ailleurs, un tiers des patients de cette série présentaient la triple sensibilisation : pollen de bouleau, armoise et céleri. Hannuksela et Lahti relèvent 18 p. cent de réactions cutanées positives à un extrait de céleri frais parmi 148 patients présentant une allergie au bouleau. Dans une étude personnelle, nous avons également mis en évidence l'association bouleau-céleri : sur 81 sujets présentant une allergie au bouleau, 10 montrent des réactions cliniques après absorption de céleri.

Allergie aux tomates et aux pollens de graminées

De Martino et coll. relèvent parmi 102 enfants monosensibilisés aux pollens de graminées une sensibilisation fréquente à des allergènes végétaux : 39,2 % réagissent positivement vis-à-vis d'un extrait de tomates.

Aliments responsables

Fruits

Les fruits le plus souvent incriminés appartiennent à la famille de rosacées (pommes, cerises, pêches, poires, abricots, amandes) et à celle des bétulacées (noisettes). Dans les associations d'allergies alimentaires et d'allergies polliniques aux bétulacées, pommes et noisettes sont au premier plan des trophallergènes responsables : nous avons retrouvé 40 fois une sensibilisation aux pommes chez 50 sujets ayant un RAST de classe supérieure ou égale à 2 aux pollens de bouleau et 30 fois une sensibilisation aux noisettes. De rares cas de sensibilisation clinique au kiwi ont également été décrits chez des patients présentant une pollinose aux bétulacées. L'allergie au melon et à la banane a été quant à elle décrite dans les sensibilisations aux pollens d'ambrosie.

Légumes

Parmi les légumes, deux familles surtout sont représentées : celles des ombellifères et celle des solanacées. La famille des ombellifères comprend de nombreuses espèces comestibles : angélique, anis, carotte, fenouil, cerfeuil, coriandre, cumin... Le céleri peut être à l'origine de réactions allergiques violentes.

La famille des solanacées (tomates, pommes de terre...) est elle aussi fréquemment impliquée. Il faut souligner qu'à ces deux familles appartiennent certaines épices telles que la coriandre (famille des ombellifères) ou le piment (famille des solanacées).

Ces épices peuvent provoquer des allergies alimentaires spécialement chez les sujets allergiques aux pollens de bouleau ou de composées.

D'autres familles botaniques peuvent être incriminées, comme par exemple les familles des liliacées, des légumineuses, des graminées (antigènes de certaines céréales dans les pollinoses aux graminées).

Dans une étude portant sur 448 patients ayant présenté une allergie à des aliments d'origine végétale, C. Thiel souligne que seulement 9 p. cent des patients ne présentent pas de sensibilisation clinique ou immunologique aux pollens et démontre que la liste des aliments incriminés doit être étendue à de nombreuses autres familles botaniques.

Soulignons encore que la cuisson peut supprimer ou atténuer l'allergénicité des différents fruits et légumes incriminés, et que les symptômes apparaissent essentiellement lorsque ces végétaux sont consommés crus.

Symptomatologie

Relativement homogène et stéréotype, elle comprend des signes digestifs et extradiigestifs souvent intriqués avec, cependant, un certain particularisme de l'expression clinique selon les trophallergènes en cause.

Symptomatologie digestive

Les troubles signalés atteignent en premier lieu l'extrémité supérieure du tube digestif. Le prurit bucco-pharyngé et l'oedème labial sont les maîtres symptômes ; certains auteurs en font un signe quasi pathognomonique de l'allergie aux fruits. Sur 50 patients présentant une allergie au bouleau associée à une AA, nous avons retrouvé dans 32 cas un prurit bucco-pharyngé et dans 26 cas un oedème labial, ces deux signes coexistant dans 21 cas. Les autres manifestations digestives sont plus rares : nous n'avons relevé des douleurs abdominales et des diarrhées que dans 4 cas dont un avec diarrhée muco-hémorragique.

Symptomatologie extradiigestive

Les manifestations de rhinite, de rhino-conjonctivite et d'asthme sont relativement fréquentes dans l'allergie aux fruits. Elles sont rarement isolées et accompagnent souvent le prurit bucco-pharyngé. Des manifestations cutanées (prurit, urticaire généralisée ou oedème de Quincke) sont fréquemment retrouvées. Certains patients décrivent un prurit, un oedème des paumes des mains, voire une rhino-conjonctivite à l'épluchage de carottes ou de pommes de terre lorsqu'ils sont sensibilisés à ces aliments. Le tableau le plus achevé mais aussi le plus exceptionnel est celui du choc anaphylactique.

Il est retrouvé chez 6 p. cent des 448 patients présentant une allergie alimentaire à des fruits et légumes rapportés par C. Thiel. Dans nos études personnelles, nous ne l'avons rencontré qu'une fois dans l'allergie aux pommes, mais trois fois dans l'allergie au céleri. Il faut d'ailleurs souligner que les signes cliniques rencontrés dans l'allergie au céleri sont souvent sévères (11 oedème de Quincke sur 20 patients dans notre étude).

Ces différents tableaux digestifs ou extradiigestifs ne surviennent qu'à l'ingestion ou, plus exceptionnellement, lors de la manipulation ou de l'épluchage de fruits et/ou de légumes crus. Cependant, certains patients signalent des manifestations cliniques même après l'ingestion du légume cuit incriminé. Les symptômes sont habituellement d'apparition rapide, avec un délai variant de quelques minutes à une demi-heure ou une heure. Le rôle favorisant de l'effort a été mis en évidence.

Dans certains cas, l'AA peut rester latente et ne se manifester exclusivement qu'après un effort. Certains auteurs soulignent que des formes particulièrement graves avec choc anaphylactique peuvent être induites lors de l'association d'un effort physique à l'absorption de l'aliment responsable.

Facteurs modulant l'expression de l'allergie alimentaire

La prédominance du sexe masculin a été rapportée dans des études où l'AA était associée à une sensibilisation aux pollens de bouleaux ou chez des patients présentant exclusivement une allergie au céleri ; cependant, dans des séries plus importantes, incluant des sensibilisations alimentaires variées, la répartition entre les deux sexes ne paraît pas significativement différente. Des taux d'IgE spécifiques élevés pour les pollens semblent constituer un facteur de risque favorisant l'association à une allergie alimentaire. Des résultats contradictoires ont été rapportés au sujet des polysensibilisations : ainsi, dans une série importante, c'est parmi les patients présentant une polysensibilisation aux pollens de graminées, de bouleau et d'armoise que l'on retrouve le pourcentage le plus élevé de sensibilisations aux fruits et légumes.

Eléments du diagnostic

Le diagnostic de l'allergie alimentaire ne se pose pas en termes différents de celui des pollinoses auxquelles elle est associée. Il ressort d'une confrontation critique des données de l'anamnèse, des tests cutanés éventuellement complétés par des tests de provocation et des tests *in vitro* tels que le dosage des IgE sériques spécifiques.

Anamnèse

Si l'on se base sur les seules données de l'interrogatoire, le diagnostic de l'allergie alimentaire est tantôt évident, tantôt malaisé. Dans certains cas, tels que ceux de l'allergie aux pommes, il est souvent évident ; les malades ayant fait eux-mêmes leur diagnostic suite à la récurrence des symptômes lors de chaque nouvelle consommation de pommes. Dans le cas d'allergènes de consommation plus restreinte (céleri, par exemple) ou d'allergènes masqués (épices ou condiments...), le diagnostic peut être plus difficile.

L'association de certaines AA à une pollinose constitue une preuve indirecte mais quasi certaine d'allergie à certains pollens : ainsi l'AA à la pomme évoque une pollinose aux bétulacées, et l'allergie au céleri une pollinose à l'armoise (celle-ci n'est pas retrouvée dans 8 cas sur 35 pour Wüthrich, ni dans 4 cas sur 20 dans notre étude).

Tests cutanés

On obtient les résultats les plus performants avec des extraits natifs préparés avec des fruits et des légumes frais. La concordance entre une histoire clinique positive et les pricks tests est excellente si l'on utilise des aliments frais, et parfois médiocre si l'on utilise des extraits commerciaux : 20 réponses positives sur 36, contre 2 sur 26 pour Adessi et coll. Les allergènes incriminés dans la sensibilisation sont en effet souvent labiles, et le stockage prolongé, la cuisson, la congélation peuvent en atténuer ou en supprimer l'allergénicité. Cependant, dans le cas du céleri, certains allergènes semblent thermostables, car dans les différentes séries rapportées dans la littérature, un faible pourcentage de patients réagit à l'ingestion de céleri cuit et a également des tests cutanés positifs avec un extrait de céleri cuit.

Tests de provocation orale

Les tests de provocation par voie orale permettent une confirmation du diagnostic. Toutefois, parce que ces tests sont potentiellement dangereux, il convient de ne les pratiquer qu'en hospitalisation de jour afin de pouvoir traiter efficacement tout accident anaphylactique. Leur intérêt est souvent limité car les données de l'interrogatoire ne sont souvent rien d'autre que la relation de tests de provocation faits et refaits spontanément par le malade.

Mise en évidence des IgE sériques spécifiques des fruits et légumes

Dès 1942, Tuft et Blumstein, en effectuant des tests de transfert passif (Prau-znitz-Kustner), avaient démontré qu'il existait un support sérique à l'allergie aux fruits. La validité des techniques biologiques permettant le dosage des IgE sériques spécifiques est tributaire des extraits fixés sur les différents supports utilisés. Ainsi, en utilisant un extrait céleri-branché au lieu de céleri-rave, les résultats du RAST sont très différents : 4 réponses positives avec le céleri-branché et 16 réponses positives avec le céleri-rave chez 20 patients présentant une allergie clinique à l'ingestion de céleri. Aussi est-il toujours indispensable de confronter les résultats des examens biologiques à la clinique. En cas de discordance, la responsabilité d'antigènes d'origine végétale très labiles peut être évoquée. Enfin, il est important de souligner que des IgE spécifiques peuvent être détectées en l'absence d'allergie alimentaire déclarée, mais également en l'absence de pollinose cliniquement manifeste.

Physiopathologie des associations d'allergies alimentaires et polliniques : épitopes communs entre allergènes alimentaires et pollens

Des arguments de plus en plus nombreux plaident en faveur d'allergène ou d'épitopes antigéniques communs présents à la fois dans certains fruits, certains légumes et certains pollens. Jusqu'à la fin des années 80, de nombreuses études ont démontré l'existence d'allergie croisées par des techniques immunologiques d'inhibition (RAST, ELISA, immunoempreinte). Plus récemment, les techniques de biologie moléculaire ont apporté d'intéressantes confirmations.

Des travaux portant sur l'allergie alimentaire au melon d'eau associée à une sensibilisation au pollen d'ambrosie ont montré que les extraits de melon et d'ambrosie s'inhibaient mutuellement de façon dose-dépendante, et qu'il existait au moins six allergènes ayant des points isoélectriques comparables dans les extraits de melon et d'ambrosie. Dans l'allergie croisée bouleau-fruits, il a été démontré que l'extrait de pollen de bouleau était capable d'inhiber la liaison des IgE spécifiques des extraits de noisette, de pomme, de carotte et de céleri. Enfin, dans l'allergie croisée céleri-armoïse, on a pu démontrer que des extraits de céleri pouvaient inhiber le RAST armoïse et le RAST bouleau. Vallier et coll. ont pu montrer que l'allergène incriminé dans l'allergie croisée avait un poids moléculaire de 15 kd. Plus récemment, cet allergène a été purifié et identifié comme appartenant à la famille des profilines, qui sont des protéines du cytosquelette. D'importantes quantités de profiline sont retrouvées dans de nombreux pollens, en particuliers ceux du bouleau et de l'armoïse. Des travaux de biologie moléculaire effectués par un groupe autrichien ont permis de confirmer que l'allergie croisée pomme-bouleau avait un support au niveau du génome : isolement de RNA messager du pollen de bouleau et du RNA messager de la pomme et l'utilisation d'une sonde d'un DNA complémentaire codant pour l'antigène majeur *Betula v1* a permis par hybridation croisée de montrer qu'une région d'acide nucléique d'environ huit cents bases codait dans la pomme et le bouleau pour des protéines de forte homologie.

L'apport des travaux de biologie moléculaire, l'utilisation d'anticorps monoclonaux et d'allergènes recombinants devraient permettre dans le futur de cerner plus précisément les épitopes antigéniques responsables de sensibilisation à des allergènes provenant de substrats végétaux apparemment très différents l'un de l'autre.

Si la notion d'épitopes communs entre allergènes alimentaires et allergènes polliniques est de mieux en mieux établie, il n'en reste pas moins que de nombreux points sont encore mal élucidés : la sensibilisation est-elle induite par inhalation ou par ingestion ?

La chronologie d'apparition des deux types de manifestations cliniques, alimentaire et respiratoire, n'est que rarement précisée dans les travaux publiés. Cependant, la plupart des auteurs, surtout pour l'allergie au bouleau, estiment que l'allergie aux fruits apparaît secondairement. Peut-on exclure une sensibilisation par voie cutanée ? Cette hypothèse a été émise par certains du fait que de nombreux cosmétiques, parfums, eaux de toilette sont à base de plantes. Pourquoi certains patients ne réagissent-ils qu'à un seul fruit alors que d'autres réagissent d'emblée à un grand nombre ?

Prévention et traitement

La prévention d'une allergie alimentaire peut éventuellement être envisagée chez des patients présentant une pollinose à risque par sensibilisation au pollen de bouleau et d'armoïse. L'apport excessif de certains aliments, surtout s'ils sont pris de manière régulière, pourrait constituer un facteur favorisant. Ainsi certains auteurs recommandent d'éviter les assaisonnements et les potages en sachets, riches en céleri et épices, les fruits exotiques et les assaisonnements exotiques, les semences potentiellement dangereuses telles que les graines de tournesol et de sésame. Chez les patients présentant une allergie alimentaire manifeste, la consommation de fruits et de légumes cuits permet dans la plupart de cas de dénaturer les allergènes dangereux. L'efficacité d'un traitement anti-histaminique a été récemment rapportée dans le prurit bucco-pharyngé induit par les noisettes chez les patients présentant une allergie au pollen de bouleau : les patients traités par anti-histaminique montraient une atténuation mais non une disparition des symptômes par rapport à ceux qui recevaient un placebo. La prise de chromoglycate disodique par voie orale peut également constituer un traitement préventif. La désensibilisation avec un extrait de pollen peut dans certains cas entraîner une diminution de la symptomatologie de la pollinose et parallèlement une réduction des symptômes d'allergie alimentaire.

CONCLUSION

Les associations d'allergies polliniques et d'allergies alimentaires à certains fruits et légumes ont ouvert un nouveau chapitre de l'allergologie : celui des réactions croisées entre allergènes alimentaires et aéro-allergènes agissant à la fois par ingestion et par inhalation.

Leur connaissance a permis de mieux caractériser les fonctions allergéniques communes à certains aéro-allergènes et certains allergènes alimentaires n'ayant apparemment aucune parenté.

Elle devrait également aboutir à un démantèlement et à une meilleure caractérisation des sujets allergiques en fonction de leur phénotype de reconnaissance des épitopes contenus dans un extrait allergénique global.

Le texte de l'intervention de G. KANNY sur les formes d'allergies alimentaires à risque vital n'étant pas parvenu à temps à la rédaction, il ne nous a pas été possible de l'intégrer à ce dossier.

Notes de lecture

La lactation augmente le turn over osseux et traditionnellement, on admet qu'elle augmente aussi le pool de **plomb** biodisponible, en facilitant sa libération à partir de l'os compact où il est présent en grande quantité, mais biologiquement inactif. Une étude récente vient de montrer que la densité osseuse diminuait bien pendant la lactation mais que cette déminéralisation ne s'accompagnait pas d'une augmentation de la plombémie parce qu'elle était principalement due à une diminution des dépôts osseux. L'observation a été faite chez des femmes qui n'étaient pas exposées au plomb et dont la plombémie initiale était basse ($m=23,5 \mu\text{g/L}$). Il faudrait vérifier que la plombémie n'augmente pas non plus pendant la lactation chez des femmes exposées au métal et dont la dose interne de plomb est plus élevée. (Osterloh et Kelly, *Env. Health Perspect.* 1999 ; 107 : 187-194)

Le **3,3',4,4'-tétrachloroazoxybenzène (TCAOB)** est un contaminant de la dichloroaniline et du diuron (herbicide de la série des urées substituées, dérivé de la dichloroaniline). Comme la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine (TCDD), le TCAOB se lie aux récepteurs des arylhydrocarbures (Ah) pour lequel il a une affinité 3 à 10 fois plus faible que celle de la TCDD. In vitro et in vivo, il a des effets semblables à ceux de la TCDD (chloracné, atrophie thymique, immunotoxicité, induction du cytochrome P450 1A1, hépatotoxicité, effets sur le développement). Il est également responsable d'effets spécifiques : hypothyroïdie, diminution de la motilité du sperme, anémie, thrombopénie, cardiomyopathie et néphropathie. (Van Birgelen et al, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1999 ; 156 : 206-221).

Cent-vingt-cinq femmes enceintes professionnellement exposées à des **solvants organiques** ont été examinées au cours du 1er trimestre de leur grossesse ; elles ont été appariées sur l'âge, la parité, le tabagisme et la consommation de boissons alcoolisées avec des femmes enceintes qui n'étaient exposées à aucune substance tératogène. Treize femmes exposées et un témoin ont donné naissance à des enfants porteurs de malformations (RR = 13 ; IC : 1,8 - 99,5). Douze des treize enfants mal formés sont nés de femmes fortement exposées (rapportant des signes d'intoxication subaiguë rythmée par le travail). Une enquête rétrospective a également montré que les avortements spontanés étaient significativement plus fréquents chez les femmes exposées (54/117 vs 24/25 ; $p < 0,001$). (Khattak S et al. *J. Am. Med. Assoc.* 1999 ; 281 : 1106-1109).

Cent quatre vingt onze personnes intoxiquées par **l'oxyde de carbone** ont été traitées par de l'oxygène hyperbare (184) ou isobare (87). L'étude était prospective et le traitement a été déterminé par tirage au sort, en double aveugle, sans tenir compte de la gravité de l'intoxication. Le traitement durait 3 jours, à raison d'une séance quotidienne d'oxygénothérapie de 100 minutes (60 minutes à 2,8 atmosphères puis 40 minutes à 1 atmosphère pour le 1er groupe, 100 minutes à 1 atmosphère pour le second) avec une FiO₂ à 1. Au décours de l'intoxication, les malades traités par oxygène isobare avaient de meilleurs résultats que les autres aux tests psychométriques et la fréquence des séquelles était plus élevée chez les intoxiqués traités par oxygène hyperbare. (Scheinkestel CD et al. *Med. J. Aust.* 1999 ; 170 : 203-210).

Dans le dossier de l'un des derniers numéros d'Infotox (n°6, Février 1999), V. Danel et Ph. Saviuc faisaient une revue des intoxications par les principaux **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** et concluaient à la bénignité de la plupart des cas de surdosage. La **venlafaxine** semble faire exception à la règle : plusieurs cas d'intoxication mortelle par ce nouvel antidépresseur sont déjà publiés. ...

...Les complications neurologiques (coma, convulsions) et, cardiaques (troubles de la conduction et de l'excitabilité) sévères ne sont pas exceptionnelles. (Blythe et Hackett, *Hum. Exp. Toxicol.* 1999 ; 18 : 309-313). NDLR : la Venlafaxine n'est pas un inhibiteur spécifique de recapture de la sérotonine et sa toxicité aiguë, plus élevée, est maintenant bien connue.

Plusieurs études épidémiologiques ont montré l'absence de pathologie respiratoire décelable chez les travailleurs exposés habituellement à des aérosols de **paraquat**. Les paramètres étudiés étaient cliniques, radiographiques et fonctionnels (boucles débits-volumes et transfert de l'oxyde de carbone). On explique généralement cette apparente innocuité de l'herbicide par le fait que les aérosols produits sont constitués de gouttelettes de diamètre supérieur à 10 μm , qui ne parviennent pas jusqu'aux alvéoles. Une publication récente incite à un peu plus de prudence. Dalvie et al n'ont pas retrouvé d'anomalie clinique, d'altération de la CVF, du VEMS, du rapport VEMS/CVF ou du transfert de l'oxyde de carbone dans une cohorte de travailleurs exposés au paraquat. En revanche, il existait une désaturation artérielle en oxygène à l'effort, corrélée à la durée de l'exposition. (Dalvie et al *Occup. Environ. Med.* 1999 ; 56 : 391-396).

Le **glufosinate** est un **herbicide** largement utilisé dans tous les pays développés mais qui ne semble avoir été responsable d'intoxications humaines graves qu'au Japon. Le tableau clinique de l'intoxication est caractérisé par la survenue retardée (6 à 40 heures après la prise) de troubles neurologiques sévères (coma, dépression respiratoire, convulsions) qui peuvent s'accompagner de troubles hémodynamiques et de signes d'irritation du tube digestif. Une publication récente rapporte un nouveau cas au cours duquel différents paramètres toxicocinétiques ont pu être calculés : Vd (1,44 l/kg), t_{1/2} a (1,84 h), t_{1/2} β (9,59 h), clairance corporelle totale (86,6 ml/min) et clairance rénale (77,9 ml/min). (Hirose et al. - *Hum. Exp. Toxicol.* 1999 ; 18 : 305-308).

A propos d'un cas de méthémoglobinémie sévère après ingestion de **monobromuron**, Turcant et al rappellent que plusieurs herbicides de la série des urées substituées sont susceptibles d'induire une méthémoglobinémie et une hémolyse parce que ce sont des amides de dérivés halogénés de l'aniline : la liaison amide est rapidement hydrolysée après l'absorption de ces herbicides et l'amine aromatique est libérée. (Turcant et al *Toxicorama*, 1999 ; 11 : 117-124).

C'est le **cytochrome P450 2 E1** et lui seul qui catalyse la métabolisation du **chloroforme en phosgène** responsable des effets toxiques hépatiques et rénaux du solvant, ... au moins chez la souris. Dans cette espèce, l'inhibition du cytochrome P450 prévient tous les effets toxiques du chloroforme. De même, ceux-ci ne sont pas observés chez les animaux déficients en cytochrome P450 2E1. La connaissance du système enzymatique responsable de la toxicité du chloroforme donne des idées thérapeutiques (par exemple, l'éthanol est également un substrat du cytochrome P450 2E1) qui mériteraient d'être testées. (Constan et coll. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1999 ; 160 : 120-126°).

A fortes doses, chez le rat, **l'éthylène glycol** est tératogène. Une étude vient de montrer que c'est l'acide glycolique qui est responsable de ces effets sur le développement foetal. L'acidose métabolique a un effet aggravant. (Carney et al. *Toxicol. Sci.* 1999 ; 50 : 117-126).

Rubrique animée par R. GARNIER

Informations diverses

Prix Docteur Monique GOVAERTS

Ce prix, institué en souvenir de la fondatrice et directrice générale du centre antipoison de Belgique est réservé aux porteurs d'un diplôme universitaire, âgés de 45 ans au plus à la date de la remise des prix.

Le prix est destiné à récompenser des travaux d'ordre médical ayant pour objet l'étude épidémiologique, le diagnostic, le traitement ou la prévention des intoxications, y compris les travaux visant à améliorer la sécurité des produits impliqués dans les intoxications.

Les travaux doivent être rédigés en français, néerlandais ou anglais. Un jury composé, de façon paritaire, de membres des deux Académies Royales de Médecine de Belgique appréciera la qualité des travaux présentés et attribuera le prix triennal d'un montant de Euro 3.720.

Les travaux doivent être adressés, accompagnés d'un curriculum vitae, au secrétariat de l'une des Académies Royale de Médecine de Belgique, rue Ducale 1 à B-1000 Bruxelles, pour le 31 décembre 2002.

Le règlement du prix et tout renseignement complémentaire peuvent être obtenus au secrétariat de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, rue Ducale 1 à B-1000 Bruxelles.

Tel : 32 2 550 22 55

Fax : 32 2 550 22 65.

Souvenir : Professeur Mahmoud Yacoub

Le professeur Mahmoud Yacoub est décédé à Tunis le 25 janvier 2000. Beaucoup d'entre nous l'ont bien connu et apprécié. Il nous avait fait l'honneur de participer activement au congrès de notre société à Grenoble en 1995. Il avait initié il y a quelques années le partenariat entre le centre antipoison de Tunis et le centre antipoison, centre de toxicovigilance maintenant, de Grenoble. Sa formation en droit, en sciences, en pharmacie et en médecine, acquise dans les facultés de Tunis, Alger, Paris et Grenoble, l'avait amené assez tôt à s'intéresser à la toxicologie. Dès son retour en Tunisie en 1974 il avait su mettre en place les fondations d'une toxicologie moderne, clinique, analytique et médico-légale. Personnage très entier, toujours enthousiaste et curieux de tout, plein d'humour, plein d'ambition pour la médecine de son pays, le professeur Mahmoud Yacoub marquait ses visiteurs par sa hauteur de vue et sa connaissance encyclopédique. La toxicologie tunisienne lui doit beaucoup et nul doute que ses collaborateurs ont maintenant une très lourde responsabilité, celle d'assumer et de faire fructifier l'héritage. Nous serons nombreux en France, et au sein de la Société de Toxicologie Clinique, à nous souvenir de lui avec émotion. **Vincent Danel**

Dates à retenir

Les Lundis après midi de la STC

Paris, 09 octobre 2000

Après midi 14h00-17h00 à l'Hôpital Fernand Widal, amphithéâtre Claude Bernard, Paris

Organisation : Dr J.M Droy

Atteintes rénales d'origine toxique :

- Les agents néphrotoxiques en l'an 2000
- Mécanismes de néphrotoxicité,
- Les médicaments, les produits de contraste
- Les mycotoxines

Intervenants

J.P FILLASTRE, M. GODIN (Rouen)

G DERAY (Paris) et B MOULIN (Strasbourg)

Prochains Congrès

38^e Congrès National de la Société de Toxicologie Clinique.

Bruxelles, 7-8 Décembre 2000

avec la participation de la Société Française de Toxicologie Analytique - SFTA, la Société Belgo-Luxembourgeoise de Toxicologie, la Société Belge de Soins Intensifs-Intensieve Zorgen, la Belgian Society of Emergency and Disaster Medicine

Organisation : Ph. Hantson & P.Mahieu, communications possibles en français et anglais

Thèmes principaux

Actualisation des grands syndromes en toxicologie.

Sécurité de la chaîne alimentaire.

Apport du laboratoire dans la prise en charge des intoxications.

Secrétariat scientifique : Docteur Ph. Hantson.

Clinique St-Luc, Soins Intensifs Avenue Hippocrate 10.
1200 Bruxelles, Belgique.

Tél. + 32 2 764 27 43 Fax : + 32 2 764 27 43

E-mail : hantson@rean.ucl.ac.be

9^e Congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique.

La Clusaz, 12-16 mars 2001

avec la participation de la Société de Toxicologie Clinique.

Organisation : Fédération de Toxicologie Clinique et Biologique-CHU de Grenoble

Thèmes principaux

- Les Benzodiazépines
- La soumission Chimique
- Actualités en Toxicologie Clinico-Biologique
- Techniques de préparation des échantillons
- Actualités en Toxicologie Analytique

Secrétariat Scientifique : Laboratoire de Pharmacologie-CHU de Grenoble

BP 217 X-38043 Grenoble cedex 9

Tel. 33 (0)4 76 76 54 96 Fax : 33 (0)4 76 76 89 38

E-mail : congres.sfta2001@ujf-grenoble.fr

Autres Congrès

North American Congress of Clinical Toxicology NACCT 2000

Tucson, Arizona, U.S.A, September 12-18, 2000.

E-mail : nacct@cforums.com

XXI^eème Congrès de l'EAPCCT

Barcelone, 16-19 Mai 2001

Rédaction Infotox

Tel : 02 32 88 80 50 Fax : 02 32 88 81 28

E-mail : Infotox@chu-rouen.fr

Le prochain numéro d'Infotox paraîtra en octobre 2000.