






Allergies alimentaires : Quel bilan ?
 Perturbations du comportement alimentaire liées à des résultats
 d'analyses IgE/IgG alimentaires

Romy GADISSEUR
 Service de Chimie Clinique, CHU de Liège
 13/03/2013



Bilan IgG versus IgE

Comment faire la part des choses ?

<p>Patient 1 : F, 42 ans. Bilan « exhaustif » IgE anti-aliment</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgE positifs <ul style="list-style-type: none"> • Aliments d'origine végétale : <ul style="list-style-type: none"> • Pomme, abricot, poire, prune, pêche, banane, mangue, raisin, orange. • Carotte, céleri, soja • Froment • Arachide • Aliments d'origine animale : <ul style="list-style-type: none"> • Lait de vache • Blanc d'oeuf • Crustacés 	<p>Patient 2 : F, 45 ans. Bilan « exhaustif » IgG anti-aliment</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgG positifs <ul style="list-style-type: none"> • Aliments d'origine végétale : <ul style="list-style-type: none"> • Pomme, abricot, poire, cassis, prune, pêche, banane, raisin, orange, papaye. • Carotte, soja, pois, tomate, brocoli, choux, champignon • Lupin, arachide, tournesol • Riz, froment, maïs, sorgho • Miel, café, cacao • Aliments d'origine animale : <ul style="list-style-type: none"> • Lait de vache, yogourt • Scampi, boeuf • Blanc et jaune d'oeuf • ...
--	---

CHU
de Liège

Bilan IgG versus IgE Comment faire la part des choses ?

Patient 1 : F, 42 ans.

Bilan « exhaustif » IgE anti-aliment

- IgE positifs
 - Aliments d'origine végétale :
 - Pomme, abricot, poire, prune, pêche, banane, mangue, raisin, orange.
 - Carotte, céleri, soja
 - Froment
 - Arachide
 - Aliments d'origine animale :
 - Lait de vache
 - Blanc d'oeuf
 - Crustacés

- Symptomatologie :
 - Anaphylaxies, oedème de Quincke
 - Rhinite allergique, asthme
 - Eczéma.
- Bilan allergologique classique :
 - Dosage des IgE spécifiques pour les extraits alimentaires
 - ImmunoCAP ISAC allergen microarray : version 112 composants allergéniques
- Diagnostic :
 - Patiente polyallergique
 - Allergies croisées multiples.
 - Allergies alimentaires sévères.
 - Allergies respiratoires.

➤ Eviction fruits à coque, soja, fruits exotiques, latex, crustacés.

CHU
de Liège

Bilan IgG versus IgE Comment faire la part des choses ?

Patient 2 : F, 45 ans.

Bilan « exhaustif » IgG anti-aliment

- IgG positifs : 50/85 !
 - Aliments d'origine végétale :
 - Pomme, abricot, poire, cassis, prune, pêche, banane, raisin, orange, papaye
 - Carotte, soja, pois, tomate, brocoli, choux, **champignon**
 - Lupin, arachide, tournesol
 - Riz, froment, maïs, sorgho
 - **Miel**, café, cacao...
 - Aliments d'origine animale :
 - Lait de vache, **yogourt**
 - Scampi, boeuf
 - Blanc et jaune d'oeuf
 - ...

- Symptomatologie :
 - Syndrome de fatigue chronique
 - Troubles gastro-intestinaux
- Bilan IgG anti-aliment :
 - 50/85 IgG positifs.

➤ Large éviction alimentaire.

- ✓ Eviction fruits, certains légumes, fruits à coque, soja, féculents, fruits exotiques, crustacés, viande de boeuf, oeufs, champignon, miel...



CHU
de Liège 

L'allergie alimentaire
Un problème de santé publique



- Pathologie grave, parfois mortelle :
 - Réactions généralisées (chocs anaphylactiques, angio-oedèmes laryngés, asthmes aigus graves) qui restent cependant rares.
 - Certaines allergies aux protéines du lait du nourrisson, peuvent être à l'origine d'un retard de croissance en l'absence de substitut adéquat.
- Prévalence sensiblement augmentée depuis une décennie, difficilement appréciable:
 - Difficultés nosologiques de la définition de l'allergie alimentaire.
 - Absence d'études antérieures
 - 1,4% à 1,8% selon une étude récente: sous-estimée.
 - 33% dans une étude londonienne.
 - 8% dans la population pédiatrique avec dermatite atopique (eczéma).
 - Plus fréquente chez l'enfant.
- La qualité de vie influencée fortement et durablement
- Le coût économique, actuellement non chiffrable...

*Hautarzt. 2012 Apr;63(4):288-93.
Special aspects of food allergy in children
Niggemann B.*

CHU
de Liège

**Maladie allergique,
Atopie
&
Allergie alimentaire.**

Maladie allergique, une entité clinique particulière...

- La définition des maladies allergiques introduit la notion de **manifestations cliniques médiées par un mécanisme immunologique et de spécificité de l'agent de provocation ou « allergène »**.
- Celui-ci est défini comme **toute substance capable de sensibiliser l'organisme de certains individus et de déterminer lors de sa réintroduction, des manifestations pathologiques**.

...à distinguer de l'atopie !

- L'atopie caractérise un organisme apte à synthétiser des IgE spécifiques (sensibilisation), condition nécessaire mais non suffisante pour l'expression d'une maladie allergique.



Allergie alimentaire « vraie »

- Par opposition aux réactions pseudo-allergiques alimentaires (ou fausses allergies alimentaires), elle correspond à des **manifestations cliniques liées à l'ingestion (inhalation, contact...) d'un allergène alimentaire (appelé trophallergène) impliquant un mécanisme immunologique**.
- La réaction allergique est **toujours d'ordre immunologique contrairement à ce qui se passe pour les réactions adverses aux aliments** :
 - les intolérances (de mécanisme enzymatique ou ignoré)
 - les réactions pseudo-allergiques, qui ressemblent cliniquement aux réactions allergiques mais ne répondent pas à un mécanisme immuno-allergique proprement dit.



CHU
de Liège

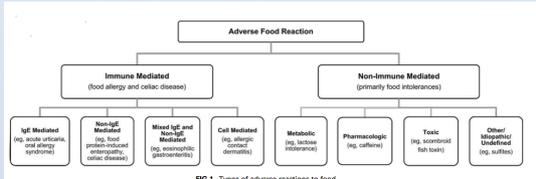
Pathologies alimentaires

- **Quantitatives:**
 - Carences
 - Excès d'apport
- **Qualitatives:**
 - Allergie alimentaire

CHU
de Liège

Pathologies alimentaires liées à la qualité de l'aliment

- **Toxicité (aliment ou contaminant):**
 - aiguë
 - chronique
- **Intolérances alimentaires:**
 - Déficit enzymatique



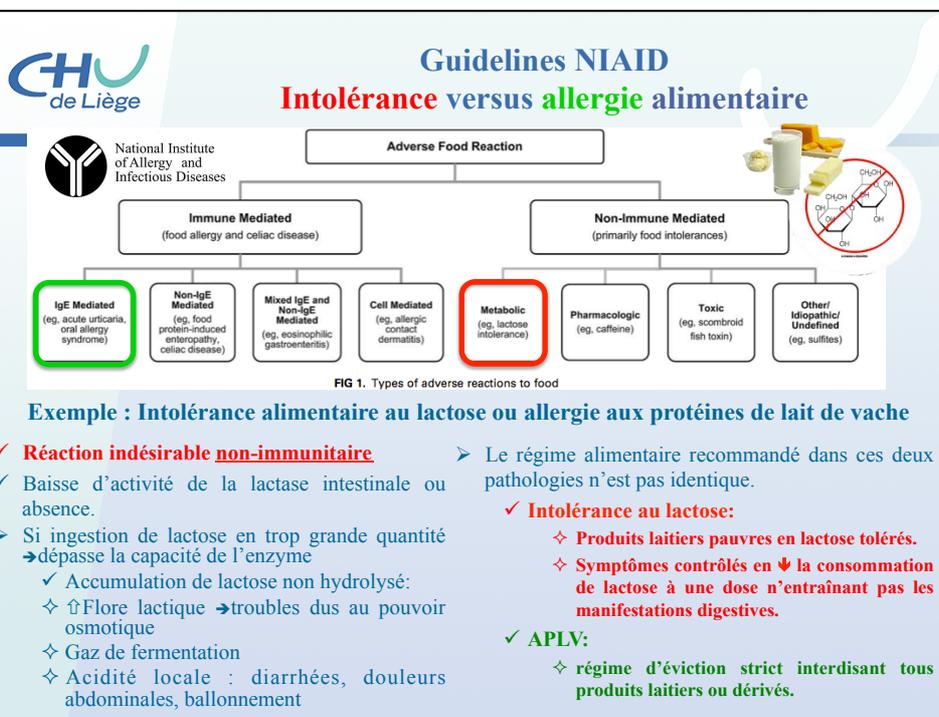
```

graph TD
    A[Adverse Food Reaction] --> B[Immune Mediated  
(food allergy and celiac disease)]
    A --> C[Non-immune Mediated  
(primarily food intolerances)]
    B --> B1[IgE Mediated  
(eg. wheat, peanuts,  
and allergy syndromes)]
    B --> B2[Non-IgE Mediated  
(eg. food protein-induced  
enteropathy, celiac disease)]
    C --> B3[Mixed IgE and Non-IgE Mediated  
(eg. eosinophilic  
gastroenteritis)]
    C --> B4[Cell Mediated  
(eg. allergic  
contact dermatitis)]
    C --> B5[Metabolic  
(eg. lactose  
intolerance)]
    C --> B6[Pharmacologic  
(eg. caffeine)]
    C --> B7[Toxic  
(eg. acromioid  
fat liver)]
    C --> B8[Other/Unexplained  
(eg. sardines)]
  
```

FIG 1. Types of adverse reactions to food

 National Institute of Allergy and Infectious Diseases

- Réaction indésirable, due à une réaction **non-immunitaire** qui survient après exposition à un aliment particulier et ce, de manière reproductible.
- L'exemple classique est l'intolérance au lactose par déficit enzymatique en lactase.
- Il s'agit de la traduction clinique de la « disparition » de la capacité à digérer le lactose, principal sucre du lait.
- Douleurs abdominales, de la diarrhée et l'émission de gaz dans les heures suivant l'ingestion de lait.
- ✓ Les sujets intolérants au lactose tolèrent le lait fermenté (yogourt) qui apporte sa propre lactase produite par les ferments lactiques.
- A différencier de l'allergie aux protéines du lait de vache !



CHU de Liège

Intolérance versus allergie alimentaire Diagnostic in-vitro

```

graph TD
    A[Adverse Food Reaction] --> B[Immune Mediated  
(food allergy and celiac disease)]
    A --> C[Non-Immune Mediated  
(primarily food intolerances)]
    B --> B1[IgE Mediated  
(eg. acute urticaria,  
oral allergy syndrome)]
    B --> B2[Non-IgE Mediated  
(eg. food protein-induced  
enteropathy,  
celiac disease)]
    B --> B3[Mixed IgE and  
Non-IgE Mediated  
(eg. eosinophilic  
gastroenteritis)]
    B --> B4[Cell Mediated  
(eg. allergic  
contact dermatitis)]
    C --> C1[Metabolic  
(eg. lactose  
intolerance)]
    C --> C2[Pharmacologic  
(eg. caffeine)]
    C --> C3[Toxic  
(eg. scombroid  
fish toxin)]
    C --> C4[Other/  
Idiopathic/  
Undefined  
(eg. sulfites)]
  
```

FIG 1. Types of adverse reactions to food

Exemple : Intolérance alimentaire au lactose ou allergie aux protéines de lait de vache

- **APLV: dosage des IgE spécifique du lait de vache.**
 - Lait de vache, f2
 - Bos d 4 α -lactalbumine, f76
 - Bos d 5 β -lactoglobuline, f77
 - Bos d 8 Caseine, f78
 - Bovine lactoferrine, f334
- **Intolérance au lactose:**
 - Pas de tests de laboratoire
 - Breath-test : test « de l'hydrogène expiré ».

CHU de Liège

Pathologies alimentaires liées à la qualité de l'aliment

- **Toxicité (aliment ou contaminant):**
 - aiguë
 - chronique
- **Intolérances alimentaires:**
 - Déficit enzymatique
- **Fausse allergies alimentaires:**
 - Apport excessif d'histamine
 - Aliment histamino-libérateur
 - Activation des mastocytes non-spécifique

Réactions pseudo-allergiques alimentaires

- Les manifestations cliniques sont proches des allergies vraies.
- Cependant, d'un point de vue physiopathologique, il ne s'agit pas d'un mécanisme immuno-allergique.
- **Les mécanismes les mieux identifiés sont l'intolérance aux amines biogènes (aliments riches en histamine, tyramine...) ou des réactions histaminiques liées à des substances histamino-libératrices activant les mastocytes par un mécanisme non allergique**

Pathologies alimentaires liées à la qualité de l'aliment

- **Toxicité (aliment ou contaminant):**
 - aiguë
 - chronique
 - **Intolérances alimentaires:**
 - Déficit enzymatique
 - **Fausse allergies alimentaires:**
 - Apport excessif d'histamine ↔
 - Aliment histamino-libérateur
 - Activation des mastocytes non-spécifique
- Aliments et boissons fermentés (certains fromages, la choucroute, le vin ..), les aliments fumés, les conserves de poissons (thon, maquereau...), et à un moindre degré le poisson et les crustacés.
 - Tomate
 - Épinards
 - Viande de porc, veau et boeuf
 - Poisson (saumon, thon, anchois)
 - Fromage fermentés
 - Crustacés
 - Charcuteries

CHU
de Liège

Pathologies alimentaires liées à la qualité de l'aliment

- **Toxicité (aliment ou contaminant):**
 - aiguë
 - chronique
- **Intolérances alimentaires:**
 - Déficit enzymatique
- **Fausse allergies alimentaires:**
 - Apport excessif d'histamine
 - Aliment histamino-libérateur ↔
 - Fraises
 - Ananas
 - Blanc d'œuf
 - Crustacés (surtout les crevettes)
 - Papaye
 - Chocolat
 - Levure de bière
 - Brie
 - Hareng
 - Additifs (Colorants, aromates, conservateurs)
 - Les accidents concernent essentiellement les jeunes enfants.

CHU
de Liège

Pathologies alimentaires liées à la qualité de l'aliment

- **Toxicité (aliment ou contaminant):**
 - aiguë
 - chronique
- **Intolérances alimentaires:**
 - Déficit enzymatique
- **Fausse allergies alimentaires:**
 - Apport excessif d'histamine
 - Aliment histamino-libérateur
 - Activation des mastocytes non-spécifique
- **Intolérances aux additifs**

 **Additifs**

Centaines de produits.
Effets irritants ou stimulants des cellules de l'allergie mais ne causent que très rarement des allergies authentiques. Leur usage doit être raisonnable en quantité pour ne pas en subir les désagréments.

- **Colorants:**
 - Tartrazine
- **Conservateurs:**
 - Benzoate de Na,
 - Diphényle, nitrites, nitrate de Na
 - Sulfites, bisulfites, métabisulfites
- **Anti-oxydants:**
 - Gallate de dodécyle,
 - Butyl-hydroxytoluène (BHT)
 - Butyl-hydroxyanizole (BHA)
- **Renforçateurs de goût:**
 - Glutamate de Na :
 - Conservateur et exhausteur de goût fréquent dans la cuisine Asiatique dont les propriétés irritantes sont bien connues déclenchant brûlures, douleur, maux de ventre et maux de tête rapidement après le repas.

 **La qualité de vie altérée des patients ayant une allergie alimentaire**

- L'allergie alimentaire à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie des patients.
 - soit signes cliniques invisibles en permanence et le problème est minoré,
 - soit signes cliniques visibles (si symptomatologies cutanées) : mal-être voire un sentiment d'exclusion.
- Suivre un régime d'éviction est difficile :
 - Motivation
 - Information précise sur le type d'ingrédient qu'il est indispensable de ne pas consommer.
 - Vigilance constante
 - Etiquetage sur la composition des aliments suffisamment précis.
 - Associations pour aider à décoder les listes des ingrédients.
 - Réglementation sur l'étiquetage devrait faciliter en partie la vie des malades.
- ✧ Cependant, malgré l'ensemble des précautions qui peuvent être prises, l'exposition accidentelle à un allergène masqué n'est jamais totalement exclue.

Facteurs favorisant l'allergie alimentaire

- Terrain atopique:
 - Chez 90% des enfants et 63% des adultes ayant une allergie alimentaire
- Immaturité du tube digestif
- Hyperperméabilité intestinale par altération de la muqueuse:
 - Alcool, Aspirine, β -bloquants, IEC
- Infections digestives
 - Viroses, parasitoses, levures
- Apport d'Ag (protéines allergéniques)
- Effort
- Réactions croisées avec pneumallergènes

Physiopathologie

Plusieurs mécanismes immunologiques peuvent être impliqués dans les allergies alimentaires.

Hypersensibilité IgE dépendante (immédiate, Type I):

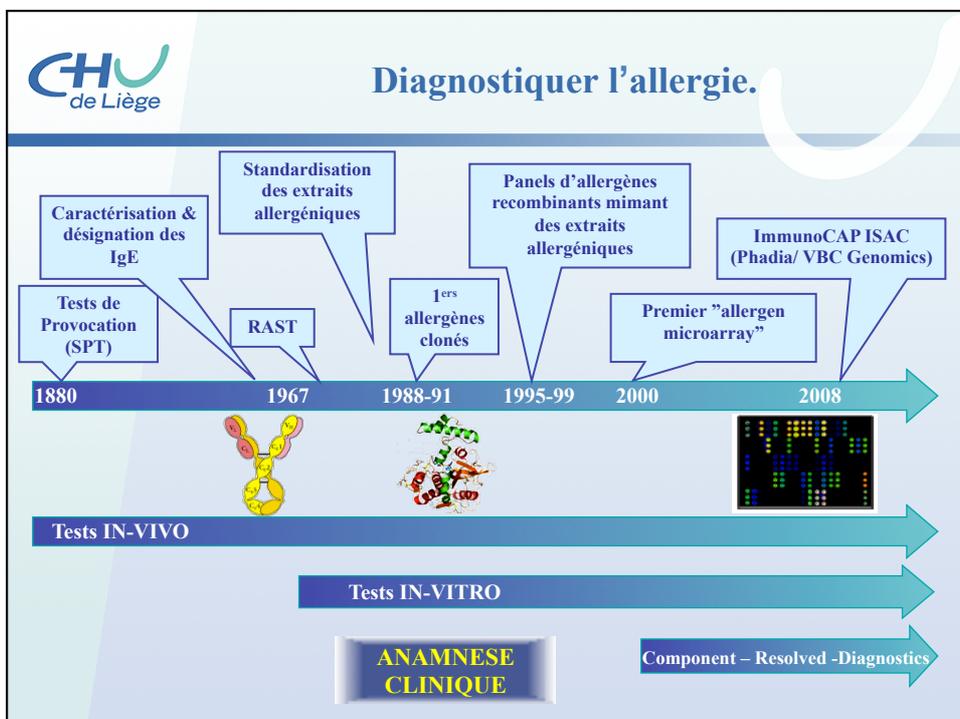
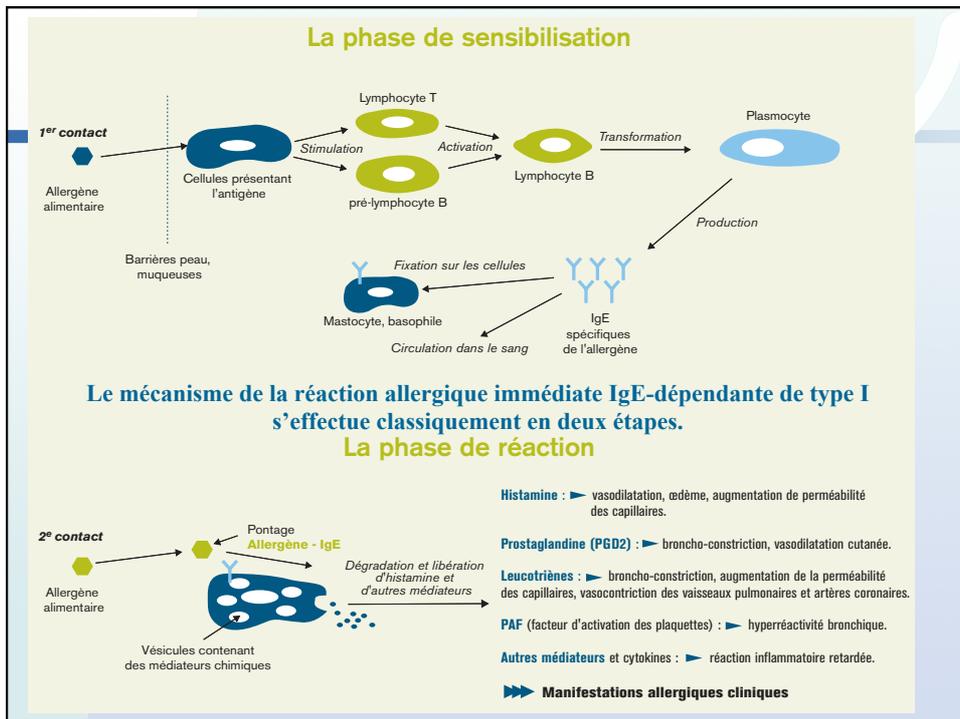
- La plus fréquente
- Terrain atopique
- Muqueuse intestinale normale
- Ag présenté aux immunoblastes IgE et système suppresseur défaillant

Hypersensibilité à complexes immuns (semi-tardive, Type III):

- Modification de la muqueuse intestinale
- Formation des complexes immuns circulants autres qu'Ig A.
- Anciennement décrites dans l'allergie aux protéines du lait de vache.

Hypersensibilité cellulaire (retardée, Type IV):

- Modification de la muqueuse intestinale
- Défaillance du système T suppresseur
- Impliquée dans les formes entéropathiques d'allergie aux protéines de lait de vache non IgE dépendante et jouerait un rôle, plus récemment étudié, dans la dermatite atopique du nourrisson par allergie alimentaire ;



CHU
de Liège

Le bilan allergologique

- **Examen clinique**
- **Anamnèse basée sur l'histoire clinique : Primordiale !!**
 - Description des symptômes
 - Chronologie
 - délai entre exposition/symptômes, caractère répétitif, perannuel ou saison pollinique...
 - Caractère post-prandial,
 - étude de l'alimentation,
 - Antécédents familiaux et personnels d'atopie.
- *Tests in-vivo*
- *Test in-vitro*

CHU
de Liège

Tests in-vivo du bilan allergologique

- *Examen clinique*
- *Anamnèse basée sur l'histoire clinique*
- **Tests in-vivo :**
 - Tests cutanés
 - Tests cutanés réalistes (prick-to-prick)
 - Tests de provocation orale
 - Gold standard = double-blind placebo-controlled food challenge
- Régimes d'épreuve ou régime d'éviction (=diagnostique et thérapeutique)
 - L'amélioration des symptômes sous régime d'épreuve permet d'identifier les aliments à l'origine des symptômes et conforter le diagnostic.
- *Test in-vitro*

CHU
de Liège

Le bilan allergologique

- Examen clinique
- Anamnèse basée sur l'histoire clinique
- Tests in-vivo
- **Test in-vitro :**
 - **Dosage d'IgE spécifiques via méthode traditionnelle**
 1. **Mixtures d'extraits allergéniques (fX5, mX1, tX6, wX3, gX2, eX1 ...)**
 - ✓ Si allergène responsable n'est pas identifié formellement
 2. **Extraits allergéniques (t3, g6, f13, d1, e1, w6, m3...)**
 - ✓ Si source allergénique +/- définie
 3. **Protéines recombinantes ou naturelles purifiées (t215, f423, d201, e94..)**
 - ✓ Si source allergénique définie, si étude approfondie nécessaire
 - **Dosage d'IgE spécifiques par technique Multiplex**
 - ✓ Si allergie complexe, si réactions croisées



CHU
de Liège

Réactions anaphylactiques

Que tester ?

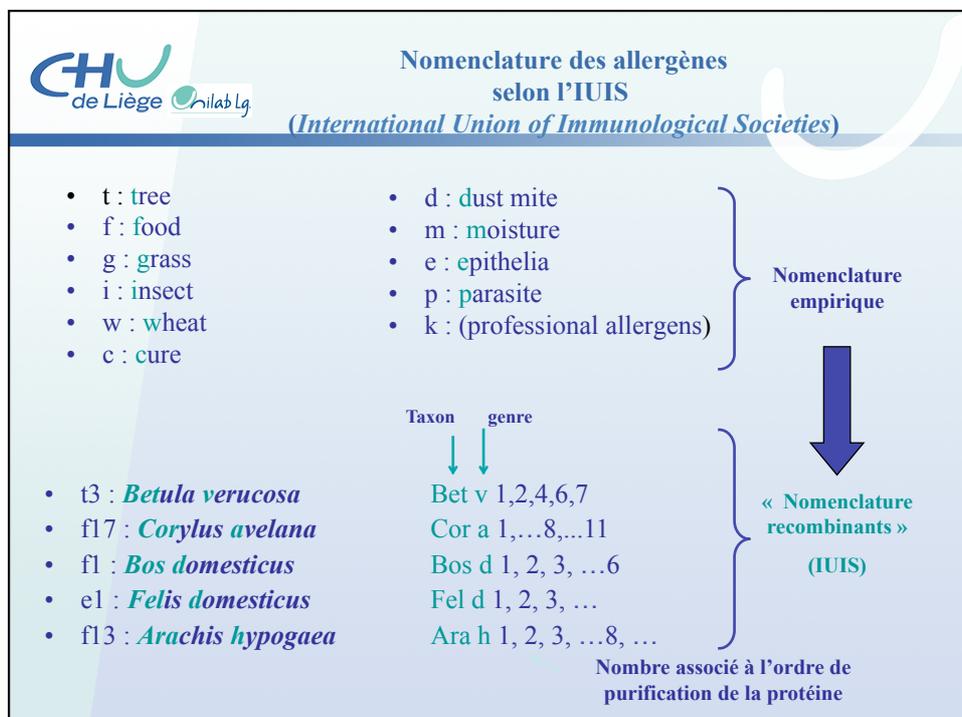
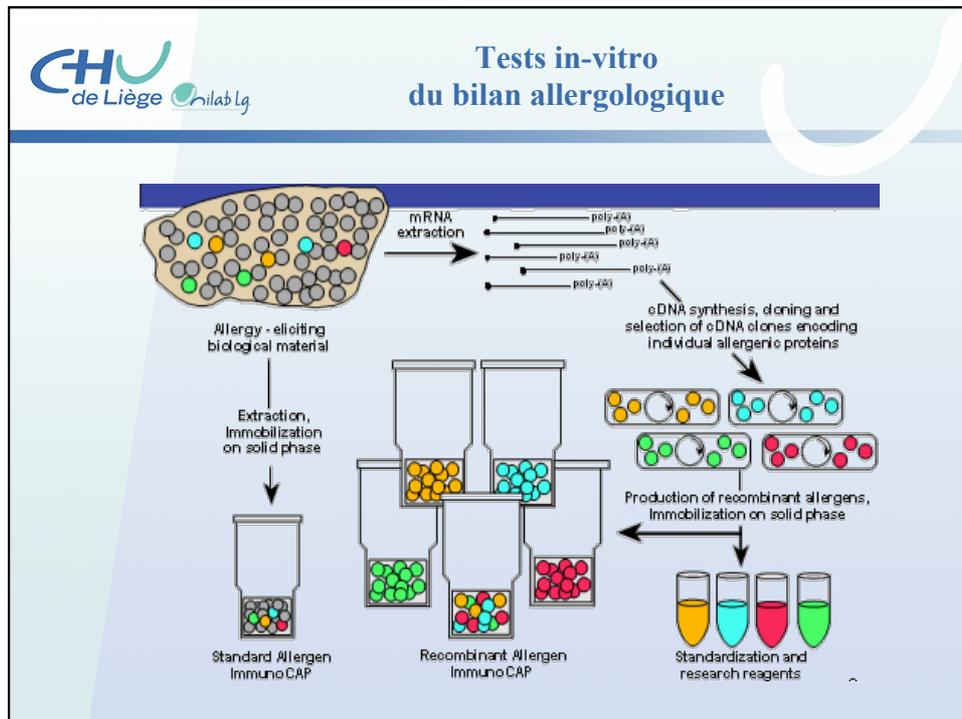
- Selon l'anamnèse
- Ne pas tester, ce que le patient mange souvent en grande quantité
- Mais, il y a des exceptions ...

Adultes

- Ce sont surtout :
 - les fruits des Drupacées (Pomme, Noisette, Pêche, Poire, abricot, Prune, Cerise etc...),
 - les Ombellifères (Céleri, Carotte, Fenouil, Persil, Cumin, Anis etc...),
 - les Crustacés (Crevette, Crabe, Langouste etc...)
 - puis l'oeuf, le poisson et le lait de vache.
 - Ensuite viennent la farine de blé, les légumineuses, la banane, l'avocat, le kiwi, la moule et beaucoup d'autres...

- Les extraits allergéniques utilisés ne permettent pas de définir à quelle protéine le patient est spécifiquement allergique.
- Seules certaines protéines des sources allergéniques se lient aux IgE et sont à l'origine des manifestations d'hypersensibilité de type 1.
 - Toutes les protéines ne sont pas des allergènes !

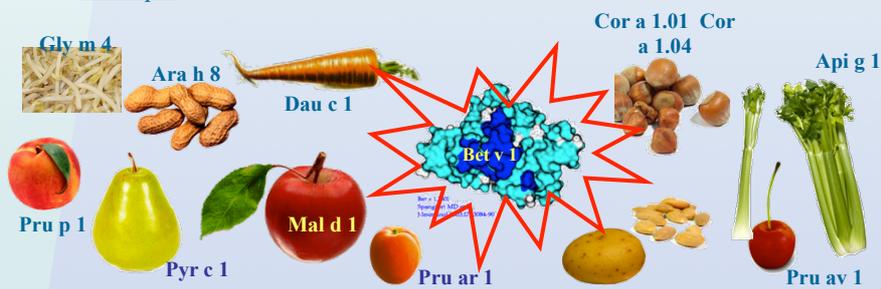
- Progrès en biologie moléculaire :
 - Synthèse des protéines recombinantes analogues aux protéines qui induisent une réaction allergique et qui leur ressemblent au niveau immunologique.
 - Production effectuée avec une qualité constante et en quantité suffisante.
- La détermination des IgE spécifiques dirigées contre ces protéines permet de déterminer un profil réactionnel individualisé pour chaque patient.
 - ✓ Identification exacte des molécules qui induisent la maladie.



Prédire les réactions croisées

- **Protéines PR-10, Bet v 1 homologue**

- Instable à la chaleur, aliment cuit toléré en général.
 - » Breiteneder H, *Biotechnol Adv*, 2005
- Associé à des symptômes locaux comme le Syndrome Oral Allergique (OAS).
- Associé aux réactions allergiques aux fruits et légumes au Nord de l'Europe.



Syndrome Oral Allergique

- **Syndrome d'Allergie Orale** : Réaction allergique, gêne au niveau de la bouche qui apparaît instantanément ou peu de temps après l'ingestion de l'aliment.
 - Un chatouillement ou sensation de brûlure au niveau des lèvres, de la bouche et/ou du pharynx.
- Associé à la sensibilisation à une ou plusieurs protéine de type **PR-10** c'ad **homologue de Bet v 1** (bouleau).

- | | |
|------------------------|------------------------------|
| o <u>Noisette, 46%</u> | o <u>Noix du Brésil, 16%</u> |
| o <u>Pomme, 39%</u> | o <u>Pomme de terre, 15%</u> |
| o <u>Pêche, 24%</u> | o <u>Carotte, 13%</u> |
| o <u>Cerise, 22%</u> | o <u>Arachide, 10%</u> |
| o <u>Noix, 21%</u> | o <u>Fraise, 10%</u> |
| o <u>Poire, 20%</u> | o <u>Orange, 9%</u> |
| o <u>Amande, 19%</u> | o <u>Abricot, 7%</u> |
| o <u>Prune, 17%</u> | |
- PR-10**
- rBet v 1
 - rPru p 1
 - rGly m 4
 - rAra h 8
 - rApi g 1.01
 - rAln g 1
 - rCor a 1
 - nAct d 8
 - rMal d 1
 - rDau c 1



Prédire les réactions croisées

- **nsLTP (Protéines de transfert lipidique non spécifique)**

- Protéines stables à la chaleur et à la digestion, causent donc aussi des allergies aux aliments cuits.
- Souvent associées à des réactions systémiques, réactions plus sévères qui suivent l'OAS.
- Les LTPs causent souvent des allergies alimentaires aux fruits en l'absence d'allergie pollinique.
- Souvent, associées aux réactions allergiques aux fruits et légumes au Sud de l'Europe.



Prédire les réactions croisées

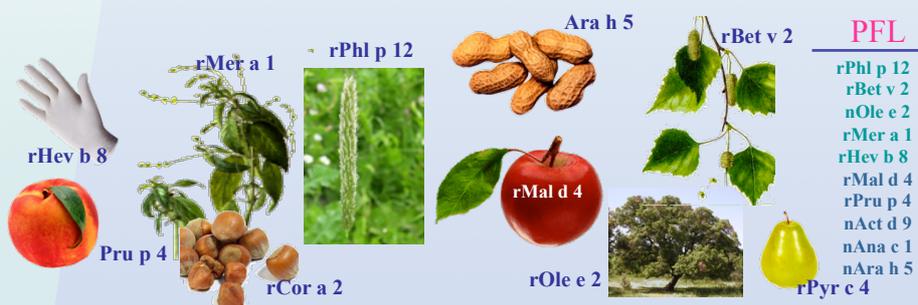
- **Protéines de stockage**

- Présente dans les graines, ressource matérielle lors de la croissance de la plante.
- Parfois, stable et résistante à la chaleur causant des réactions aux aliments cuits.



• Profiline

- Rarement associée à des symptômes cliniques mais réactions sévères pour une minorité de cas.
- Les profilines sont présentes dans une large variété de pollens (d'arbres, d'herbacées et de graminées) et d'aliments d'origine végétales.
- Il y a une grande homologie de structure entre les profilines des différents fruits et légumes.



Parvalbumine

- Allergène majeur des poissons
- Marqueur de réactions croisées entre les différentes espèces de poissons et d'amphibiens.
- Très résistant à la chaleur et à la digestion : réactions possibles aux aliments cuits !!
 - allergène > 95% des patients allergiques au poisson.



Parvalbumin

rCyp c 1
rGad c 1

Intoxication au poisson

- Quelques poissons (hareng, maquereau) se dégradent en produisant de l'histamine
- Réaction en quelques minutes :
 - Vomissements
 - Urticaire
 - Tachycardie
 - Dyspnée



Taylor SL, Stratton JE, Nordlee JA, Histamine poisoning (scombroid fish poisoning): an allergy-like intoxication. J Toxicol Clin Toxicol. 1989;27(4-5):225-40.

Prédire les réactions croisées

Albumine sérique

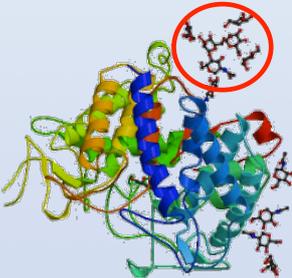
- Protéine commune des fluides et solides biologiques comme le lait de vache, la viande de boeuf, les oeufs et le poulet.
- Instable à la chaleur.
- Réactions croisées entre les différents animaux (syndrome porc/chat).

		BSA nBos d 6	Serum albumin <hr/> nFel d 2 nBos d 6 nCan f 3 nEqu c 3 nGal d 5 Cav p GSA Gal d (meat)
nCan f 3	nGal d 5		
			
nEqu c 3			
		Cav p GSA	
	nFel d 2		
			Gal d (meat)

CHU de Liège *Unilab Lg*

Réactions croisées in-vitro

- **CCD (MUXF3) :**
 - Marqueur de sensibilisation aux déterminants carbohydrates (cross-reacting carbohydrate determinants). Glyco-épitopes.
 - Présents dans la majorité des plantes,
 - Il s'agit d'IgEs dirigés contre les glycans : causent des profils de sensibilisations croisées larges parmi les extraits allergéniques (parfois responsables de réactions croisées in-vitro).
 - effets « in-vivo » ?
 - Rarement associé à des symptômes cliniques...

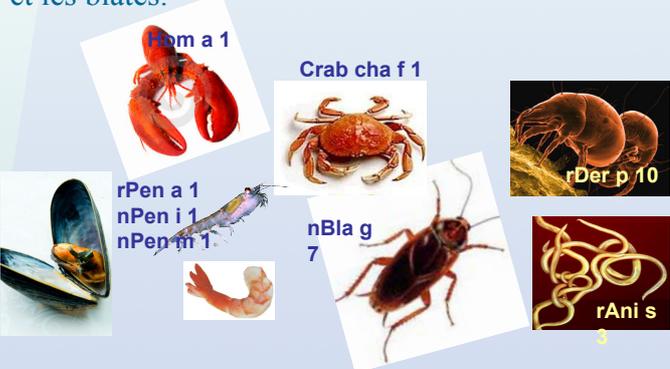


CHU de Liège

Prédire les réactions croisées

Tropomyosine

- Actin-binding protein des fibres musculaires
- Marqueur de réactions croisées entre les crustacés, les acariens et les blattes.

Tropomyosin

- rPen a 1
- nPen i 1
- nPen m 1
- rDer p 10
- nBla g 7
- rAni s 3

Prédire les réactions croisées

Lipocalines

- Protéines très stables.
- Réactions croisées limitées entre les espèces.

rFel d 4

rCan f 1
rCan f 2

nMus m 1



Lipocalines

rCan f 1
rCan f 2
rFel d 4
nMus m

Exemple d'aliment complexe *Arachis Hypogea*

- **Ara h 1** : Protéine de stockage (vicilline)
 - allergène majeur
- **Ara h 2** : Protéine de stockage (conglutine)
 - + fréquent, sensitizing potential ++, stability ++ to digestion.
- **Ara h 3** : Protéines de stockage (glycinine)
 - allergène mineur, rares sensibilisations.
- **Ara h 8** : PR-10
 - allergènes majeurs de l'arachide chez les patients allergiques au pollen de bouleau.
 - Sensible à la chaleur et à la digestion.
- **Ara h 9** : nsLTP
 - Stable à la chaleur et à la digestion.
 - Réactions sévères >> réactions systémiques !
- **Ara h 8** : Profiline
 - Réactions croisées entre de nombreux fruits et légumes.
- **CCD (MUXF3)**
 - Cross-reactive Carbohydrate Determinants
 - Rarement associés à des symptômes.
 - Présent dans la majorité des plantes.





Cas d'allergies multiples Intérêt des multiplex

- ♂, 3 ans :
 - Historique
 - 6 mois : Dermate atopique débutante, troubles gastro-intestinaux.
 - Dosages d'IgE : Mis sous régime d'éviction lait de vache et oeuf
 - Amélioration des symptômes
 - 9 mois : Eczéma ++, rhinite
 - 16 mois : Rhinite perannuelle, encombrement nasal, toux
 - 20 mois : Syndrome oral allergique (pomme)
 - 2 ans : Angioedème
 - => Investigations plus poussées

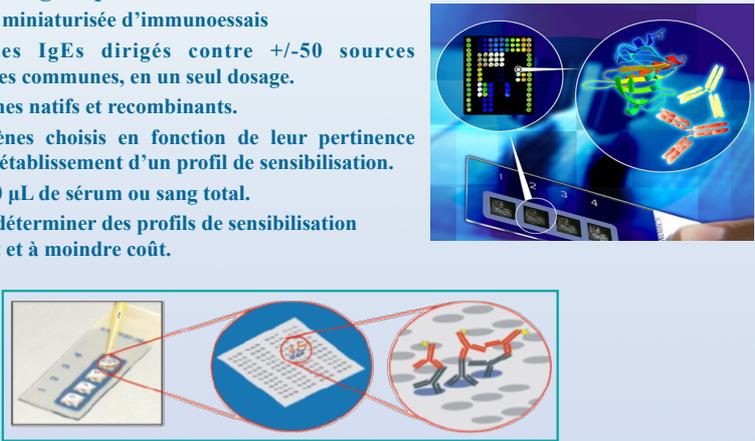
Request form ImmunoCAP™ Components		Patient: Nom : ? Adresse : ?...	
Some other components less useful in Belgium could be available. Don't hesitate to ask to your Lab in case of specific clinical history.		June 2009	
Grass pollens : <input type="checkbox"/> g6 <i>Pheum pratense</i> <input type="checkbox"/> rPhl p 1 <i>Pheum pratense</i> g205 <input type="checkbox"/> rPhl p 2 <i>Pheum pratense</i> g206 <input type="checkbox"/> nPhl p 4 <i>Pheum pratense</i> g208 <input type="checkbox"/> rPhl p 5b <i>Pheum pratense</i> g215 <input type="checkbox"/> rPhl p 7 <i>Calc. Blind. Prot. Pheum pratense</i> g210 <input type="checkbox"/> rPhl p 11 <i>Pheum pratense</i> g211 <input type="checkbox"/> rPhl p 12 <i>Profilin Pheum pratense</i> g212 <input type="checkbox"/> Mix rPhl p 1, rPhl p 5b, <i>Pheum pratense</i> g213 <input type="checkbox"/> Mix rPhl p 7, rPhl p 12 <i>Pheum pratense</i> g214	Epidermals & other proteins <input type="checkbox"/> e4: Cow <i>Bos spp</i> <input type="checkbox"/> nBos d 6 BSA Serum albumin <i>Bos spp.</i> e204 <input type="checkbox"/> e5: Dog <i>Canis familiaris</i> <input type="checkbox"/> rCan f 1 <i>Canis familiaris</i> e101 <input type="checkbox"/> nCan f 3 Serum albumin <i>Canis familiaris</i> e221 <input type="checkbox"/> e1: Cat <i>Felis domesticus</i> <input type="checkbox"/> rFel d 1 <i>Felis domesticus</i> e94 <input type="checkbox"/> nFel d 2 serum albumin <i>Felis domesticus</i> e220 <input type="checkbox"/> e63: Swine <i>Sus scrofa</i> <input type="checkbox"/> rSerru serum albumin <i>Sus scrofa</i> e222 <input type="checkbox"/> r85: Celery <i>Apium graveolens</i> <input type="checkbox"/> rApi g 1.01 PR10 <i>Apium graveolens</i> f417 <input type="checkbox"/> r14: Soy <i>Glycine max</i> <input type="checkbox"/> rGly m 4 PR10 <i>Glycine max</i> f353 <input type="checkbox"/> r95: Peach <i>Prunus persica</i> <input type="checkbox"/> rPru p 1 PR10 <i>Prunus persica</i> f419 <input type="checkbox"/> rPru p 3 LTP <i>Prunus persica</i> f420 <input type="checkbox"/> rPru p 4 Profilin <i>Prunus persica</i> f421 <input type="checkbox"/> f4: Wheat <i>Triticum spp</i> <input type="checkbox"/> rTri a 19, Omega-5 Gliadin <i>Triticum spp.</i> f416	<input type="checkbox"/> r1 Egg white <input type="checkbox"/> nGal d 1 Ovomucoid <i>Gallus spp.</i> f233 <input type="checkbox"/> nGal d 2 Ovalbumin <i>Gallus spp.</i> f232 <input type="checkbox"/> nGal d 3 Conalbumin <i>Gallus spp.</i> f323 <input type="checkbox"/> nGal d 4 Lysozyme <i>Gallus spp.</i> k208 <input type="checkbox"/> r1: Milk <i>Bos spp</i> <input type="checkbox"/> nBos d 4 α-lactalbumin <i>Bos spp.</i> f76 <input type="checkbox"/> nBos d 5 β-lactoglobulin <i>Bos spp.</i> f77 <input type="checkbox"/> nBos d 8 Casein <i>Bos spp.</i> f78 <input type="checkbox"/> Bovine lactoferrin <i>Bos spp.</i> f334 <input type="checkbox"/> r24 Shrimp <input type="checkbox"/> rPst a 1 Tropomyosin <i>Penaeus aztecus</i> f351 <input type="checkbox"/> r3: Fish (cod) <input type="checkbox"/> rCyp c 1 Parvalbumin <i>Cyprinus carpio</i> f355 <input type="checkbox"/> rCod c1 Parvalbumin <i>Gadus morhua</i> f426	
Weed pollens : <input type="checkbox"/> w6: <i>Artemisia vulgaris</i> <input type="checkbox"/> nArt v1 <i>Artemisia vulgaris</i> w231	Tree pollens : <input type="checkbox"/> r8: <i>Betula verrucosa</i> <input type="checkbox"/> rBet v 1 PR10 <i>Betula verrucosa</i> k219 <input type="checkbox"/> rBet v 2 Profilin <i>Betula verrucosa</i> k220 <input type="checkbox"/> rBet v 4 Calc. Blind. Prot. <i>Betula verrucosa</i> k220 <input type="checkbox"/> rBet v 6 <i>Betula verrucosa</i> k225 <input type="checkbox"/> Mix rBet v 2, rBet v 4, <i>Betula verrucosa</i> k221 <input type="checkbox"/> r8: <i>Corylus avellana</i> <input type="checkbox"/> nOx e 1 <i>Olea europaea</i> k224	Occupational allergens <input type="checkbox"/> k82: <i>Hevea brasiliensis</i> <input type="checkbox"/> rHev b 1 <i>Hevea brasiliensis</i> k215 <input type="checkbox"/> rHev b 3 <i>Hevea brasiliensis</i> k217 <input type="checkbox"/> rHev b 5 <i>Hevea brasiliensis</i> k218 <input type="checkbox"/> rHev b 6.01 <i>Hevea brasiliensis</i> k219 <input type="checkbox"/> rHev b 6.02 <i>Hevea brasiliensis</i> k220 <input type="checkbox"/> rHev b 8 Profilin <i>Hevea brasiliensis</i> k221 <input type="checkbox"/> rHev b 9 Enolase <i>Hevea brasiliensis</i> k222 <input type="checkbox"/> rHev b 11 <i>Hevea brasiliensis</i> k223	
Mites: <input type="checkbox"/> d1: <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> <input type="checkbox"/> nDer p 1 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> p202 <input type="checkbox"/> Der p2 <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> t205 <input type="checkbox"/> rDer p10 Tropomyosin <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> d205	<input type="checkbox"/> r18: Brazil nut <i>Bertholletia excelsa</i> <input type="checkbox"/> rBer e 1 <i>Bertholletia excelsa</i> f354 <input type="checkbox"/> r14: Soy <i>Glycine max</i> <input type="checkbox"/> rGly m 4 PR10 <i>Glycine max</i> f353 <input type="checkbox"/> r95: Peach <i>Prunus persica</i> <input type="checkbox"/> rPru p 1 PR10 <i>Prunus persica</i> f419 <input type="checkbox"/> rPru p 3 LTP <i>Prunus persica</i> f420 <input type="checkbox"/> rPru p 4 Profilin <i>Prunus persica</i> f421 <input type="checkbox"/> f4: Wheat <i>Triticum spp</i> <input type="checkbox"/> rTri a 19, Omega-5 Gliadin <i>Triticum spp.</i> f416	Enzymes <input type="checkbox"/> rAla e 2 Bromelain <i>Ananas comosus</i> k202 <input type="checkbox"/> nApi m 1 Phospholipase A2 <i>Apis mellifera</i> k203 <input type="checkbox"/> nCar p 1 Pepsin <i>Carica papaya</i> k201 <input type="checkbox"/> nGal d 4 Lysozyme <i>Gallus spp.</i> k208 <input type="checkbox"/> α-amylase From <i>Aspergillus oryzae</i> k87 <input type="checkbox"/> Alkalase From <i>Bacillus sp.</i> k205 <input type="checkbox"/> Maxalase From <i>Bacillus licheniformis</i> k204 <input type="checkbox"/> Pepsin From <i>Sus scrofa</i> k213 <input type="checkbox"/> Savinase From <i>Bacillus sp.</i> k206	
Microorganisms <input type="checkbox"/> m3: <i>Aspergillus fumigatus</i> <input type="checkbox"/> rAsp f 1 <i>Aspergillus fumigatus</i> m218 <input type="checkbox"/> rAsp f 2 <i>Aspergillus fumigatus</i> m219 <input type="checkbox"/> rAsp f 3 <i>Aspergillus fumigatus</i> m220 <input type="checkbox"/> rAsp f 4 <i>Aspergillus fumigatus</i> m221 <input type="checkbox"/> rAsp f 6 <i>Aspergillus fumigatus</i> m222 <input type="checkbox"/> m6: <i>Alternaria alternata</i> <input type="checkbox"/> rAlt a 1 <i>Alternaria alternata</i> m229	Carbohydrate Determinants (CCD) <input type="checkbox"/> Bromelin k202 <input type="checkbox"/> CCD: MUXF3 (from bromelin) Ro214		
Docteur: Nom: Allergologue X Adresse : CHU de Liège	Date de demande: Aujourd'hui Signature:	r = Recombinant n = Natif	

En théorie, c'est possible...
En pratique, ...

CHU
de Liège

Microarray, Multiplex ImmunoCAP ISAC

- **Technique innovante, outil supplémentaire pour le diagnostic in-vitro, basé exclusivement sur les composants allergéniques.**
 - Plateforme miniaturisée d'immunoessais
 - Mesure des IgEs dirigés contre +/-50 sources allergéniques communes, en un seul dosage.
 - 112 allergènes natifs et recombinants.
 - Allergènes choisis en fonction de leur pertinence dans l'établissement d'un profil de sensibilisation.
 - Tests sur 30 µL de sérum ou sang total.
 - Permet de déterminer des profils de sensibilisation rapidement et à moindre coût.



Harwanegg C et al, Expert Rev Mol Diagn 2004

ISAC Immuno Solid-phase
AllergenChip

VBC-GENOMICS

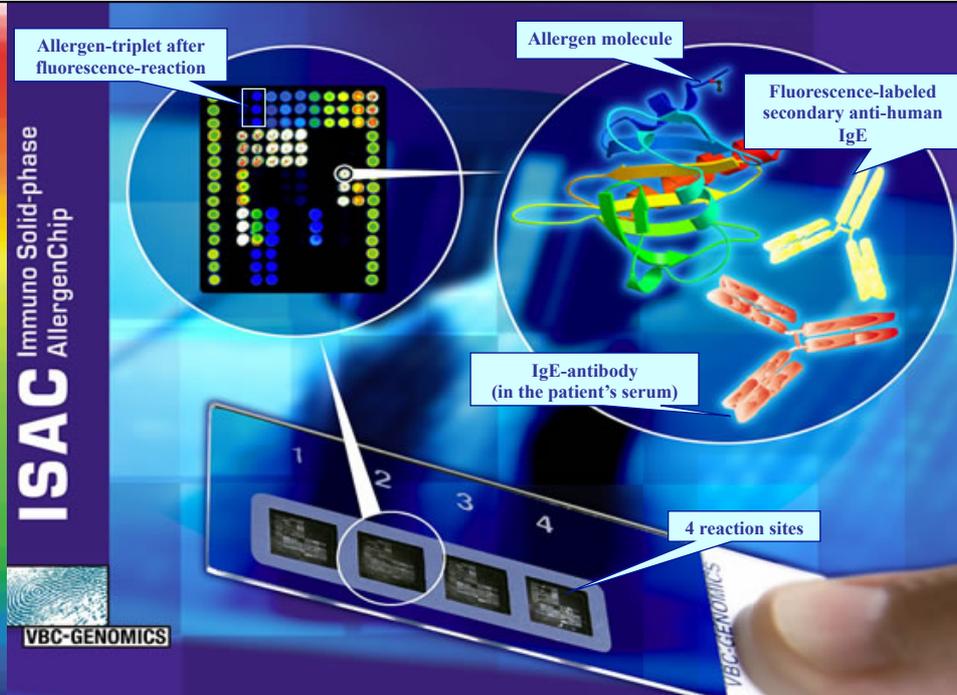
Allergen-triplet after fluorescence-reaction

Allergen molecule

Fluorescence-labeled secondary anti-human IgE

IgE-antibody (in the patient's serum)

4 reaction sites



VBC-GENOMICS

CHU
de Liège

Bilan IgG versus IgE Comment faire la part des choses ?

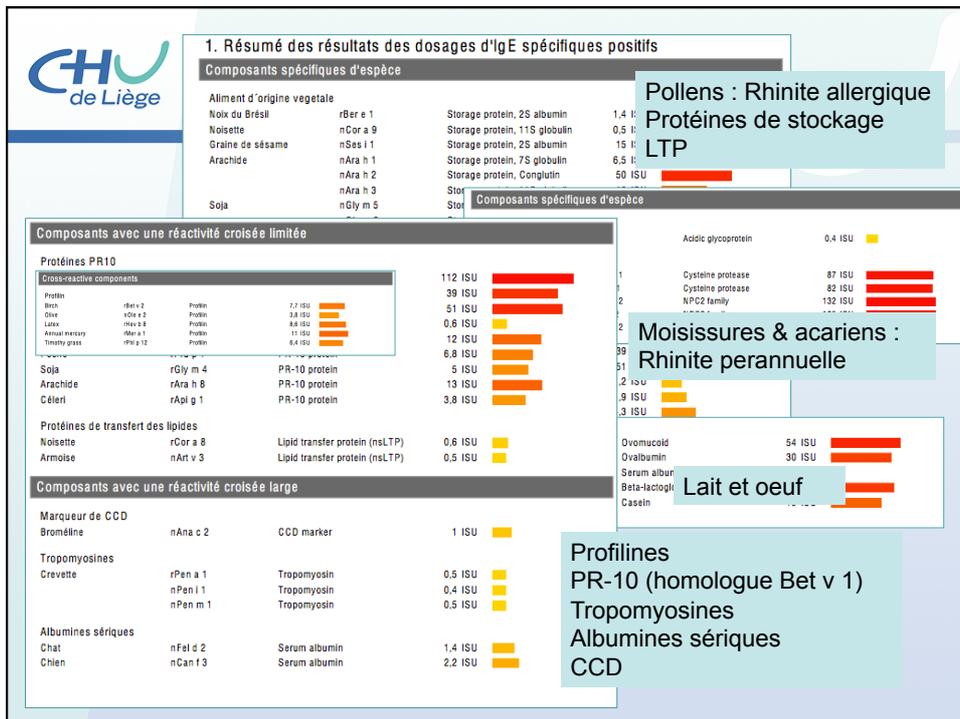
<p>Patient 1 : F, 42 ans. Bilan « exhaustif » IgE anti-aliment</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgE positifs <ul style="list-style-type: none"> • Aliments d'origine végétale : <ul style="list-style-type: none"> • Pomme, abricot, poire, prune, pêche, banane, mangue, raisin, orange. • Carotte, céleri, soja • Froment • Arachide • Aliments d'origine animale : <ul style="list-style-type: none"> • Lait de vache • Blanc d'oeuf • Crustacés 	<p>Patient 2 : F, 45 ans. Bilan « exhaustif » IgG anti-aliment</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgG positifs <ul style="list-style-type: none"> • Aliments d'origine végétale : <ul style="list-style-type: none"> • Pomme, abricot, poire, cassis, prune, pêche, banane, raisin, orange, papaye. • Carotte, soja, pois, tomate, brocoli, choux, champignon • Lupin, arachide, tournesol • Riz, froment, maïs, sorgho` • Miel, café, cacao • Aliments d'origine animale : <ul style="list-style-type: none"> • Lait de vache, yogourt • Scampi, boeuf • Blanc et jaune d'oeuf • ...
---	---

CHU
de Liège

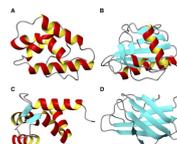
Intérêt des multiplex

- Patient 1, F, 42 ans :
 - Historique
 - Enfant & Adolescence : Dermatite atopique, troubles gastro-intestinaux.
 - Tests cutanés : allergie oeuf/Lait de vache => Régime d'éviction
 - Amélioration des symptômes
 - 18 ans : Eczéma, rhinite saisonnière
 - 30 ans : Rhinite perannuelle, encombrement nasal, toux
 - Episodes d'angio-oedème
 - 42 ans : Bilan allergologique
 - ⇒ Investigations plus poussées pour définir précisément les risques
 - ⇒ Tests cutanés positifs pour tous les pneumallergènes et trophallergènes testés
 - ⇒ ImmunoCAP ISAC allergen microarray : mesure 112 IgE spécifiquement





- « J'ai passé le test (IgE) il y a 2 mois chez mon allergologue »
- « J'ai bien compris mes allergies et les réactions croisées. Les évictions alimentaires sont nécessaires dans mon cas. Depuis le diagnostic, je n'ai plus fait de réactions sévères mais, si cela devait se représenter, j'ai de quoi me soigner... »
- Prix du diagnostic : 175 €



- Patient 2, F, 45 ans :
 - Historique
 - 25 ans : Rhinite perannuelle attribuée aux acariens
 - 37 ans : Dépression
 - 37 ans -... : Syndrome de fatigue chronique et troubles gastro-intestinaux
 - Bilan chez le nutritionniste
 - ✓ Dosage d'IgG alimentaires en 2010 et 2011.
 - 42 ans : Bilan allergologique
 - ⇒ Investigations poussées pour clarifier la situation
 - ⇒ Tests cutanés négatifs pour trophallergènes testés
 - ⇒ ImmunoCAP ISAC négatif excepté pour les acariens.

- « J'ai passé le test (IgG) il y a 2 ans après avis de mon nutritionniste »
 - Sur 85 aliments, il y avait une réaction positive à 50 aliments.
- « Pour enrayer mon inflammation, je n'ai mangé que les quelques aliments restant pendant un long moment et je me suis sentie mieux...sauf que j'étais trop maigre... »
- « Afin de suivre l'évolution de ma maladie, j'ai repassé un autre test (IgG) dernièrement qui teste environ 300 aliments, additifs et plantes ainsi que les médicaments courants »
 - Les résultats étaient tout à fait différents de l'année d'avant !
- « J'ai questionné la compagnie »
 - Pas de réponse de sa part...
- « Je me demande si ces tests ne sont tout simplement pas n'importe quoi... »
- Coût du diagnostic : 1500€.

- Patient 3, F, 35 ans:
 - Eczéma dans l'enfance,
 - 30 ans : Diagnostique de fibromyalgie
 - Contexte de fatigue chronique et d'anorexie mentale
 - Plaintes diverses :
 - Douleurs gastro-intestinales
 - Gonflement des lèvres => inquiétude
 - 33 ans : Bilan IgG-alimentaires
 - ⇒ 32 aliments positifs => Eviction alimentaire stricte, patiente satisfaite de la situation
 - ⇒ Anorexie amplifiée !!
 - ⇒ Hospitalisation
 - Bilan allergologique pour clarifier la situation
 - ⇒ Tests cutanés négatifs
 - ⇒ ImmunoCAP ISAC négatif pour les 112 allergènes testés.



- Patient 4, M, 8 ans:
 - Nourisson : Dermatite atopique, troubles gastro-intestinaux.
 - Tests cutanés : allergie Lait de vache => Régime d'éviction
 - 2 ans : angio-oedème après ingestion de fraises
 - Tests cutanés : allergie fraises => Régime d'éviction
 - 7,5 ans : Plusieurs épisodes d'angio-oedème
 - ⇒ Investigations poussées pour définir précisément les risques
 - ⇒ Tests cutanés positifs pour tous les trophallergènes testés
 - ⇒ ImmunoCAP ISAC allergen microarray : Allergie LTP
 - ⇒ Eviction fruits/légumes/féculeux (en plus du lait de vache)
 - ✓ Régime très strict : un mal nécessaire.
 - ✓ Patient ré-évalué tous les mois, planning de ré-introduction alimentaire sur plusieurs années.
 - ✓ PEUR extrême de la part de la famille et donc de l'enfant, quel avenir ?
 - ✓ Mère entretenant l'anorexie de son enfant

Déviances « Médecine » nutritionnelle ?

- Le diagnostic de Syndrome de fatigue chronique implique :
 - ✓ Un dosage des IgG alimentaires, comme un pourcentage signifiant de cas seraient associés à une intolérance alimentaire ».
 - D'autre part l'hypersensibilité alimentaire peut engendrer ou amplifier des réactions auto-immunes, qui sont également fréquemment présentes chez les sujets atteints de SFC.
 - Indépendamment du rôle étiologique des aliments, un régime alimentaire d'éviction serait également fort bénéfique pour atténuer la perturbation de la régulation du système immunitaire ainsi que la réaction inflammatoire et le stress oxydatif.
 - Bilan anti-âge et supplémentation si besoin,
 - ✓ Un traitement du syndrome de l'intestin poreux et détoxication,
 - ✓ Régime d'exclusion alimentaire personnalisé grâce à un bilan sanguin.
- Un diagnostic précoce est important afin de limiter les manifestations somatiques et d'augmenter les chances d'une guérison ou amélioration rapide.

IgG spécifiques anti-aliments

- IgG4 (Anticorps réaginaires)
 - Induction de la dégranulation des basophiles
 - *(Fagan DL et al. J Allergy Clin Immunol 1982; 70: 399-402)*
- Cellules de donneurs non atopiques ne libèrent pas d'histamine en présence d'IgG
 - *(Lichtenstein LM et al. J Immunol 1992; 148: 3029-36)*
- Absence d'association entre la présence d'IgG spécifiques vis à vis d'un aliment et la positivité d'un test de provocation orale avec cet aliment
 - *(Hamilton RG et al. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: S284-96)*
 - *(Stapel SO et al. Allergy 2008; 63: 793-796)*

IgG spécifiques anti-aliments

- Présence d'IgG spécifique d'un aliment est considéré comme un témoin d'exposition
- Introduction d'un aliment induit une augmentation des IgG spécifiques des protéines de cet aliment pendant les premiers mois, suivi d'une légère diminution, et ceci, en l'absence de toute manifestation clinique
 - (Husby S. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30 (suppl): S13-19)
- La majorité des enfants non sélectionnés, en âge scolaire, dispose d'IgG4 vis-à-vis des protéines d'aliments courants
 - (Calkhoven PG et al. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 99-107)
- Dans un groupe d'adultes, les IgG4 spécifiques d'aliments n'étaient pas corrélés avec le taux d'IgE spécifiques ni avec la présence de symptômes cliniques
 - (Lack G. *N Engl J Med* 2008; 359: 1252-60)

En résumé...

- L'allergie alimentaire est une pathologie **fréquente et non-anodine**
- Son diagnostic implique une bonne anamnèse et des tests in-vivo et/ou in-vitro.
 - Expertise de l'allergologue
 - Différencier la sensibilisation et l'allergie
- Nécessite souvent le recours au dosage des IgE spécifiques pour les allergènes recombinants.
 - Permet d'évaluer la sévérité des réactions allergiques et de cibler les régimes d'éviction
 - Explique les réactions croisées
- Un régime d'éviction est souvent prescrit
 - +/- important, en fonction du profil allergique
 - Intérêt d'un suivi par diététicien spécialisé afin d'éviter que des carences s'installent.

CHU
de Liège

ImmunoCAP ISAC Contexte de prescription

- Des techniques innovantes permettent de définir des profils de sensibilisation envers 112 composants allergéniques ; l'ImmunoCAP ISAC est un puissant outil.
- Contexte de prescription :
 - Allergie IgE-médiée, symptômes immédiats.
 - Profil complexe.
 - Allergies multiples ou allergies dont le substrat moléculaire semble flou malgré une exploration moléculaire orientée.
 - Chocs d'allure anaphylactiques répétés, non élucidés par une enquête minutieuse et des tests orientés.
 - Profils moléculaires non accessibles à l'exploration unitaire et dont l'éducation justifie un examen coûteux et non remboursé (fruits, sésame)
 - Souvent proposé pour contourner les méfaits des bilans IgG alimentaires.
- Interprétation des résultats relativement difficile :
 - Destiné aux spécialistes...



CHU
de Liège

Recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (EAACI)

Stapel SO et al 2008; 63: 793-796 & Bock AS et al 2010; J All Clin Immunol, 125:1410

- ✧ De nombreux patients croient que leurs symptômes sont liés à l'ingestion d'aliments,
 - Sans relation évidente entre les prises d'aliments et le déclenchement des signes.
 - Dosage des IgG vis à vis des aliments représente un marché important.
- Les dosages d'IgG4 contre les aliments :
 - ✓ Promus pour le diagnostic d'une HS alimentaire.
 - ✓ Absence d'études et de preuves du rôle des IgG4 chez l'homme dans l'HS
- IgG4 positif :
 - ✓ Pas de correspondance avec les symptômes cliniques.
 - ✓ Pas de relation avec une allergie ou une intolérance alimentaire.
 - ✓ Indique que l'organisme a été exposé de façon répétée à ces aliments.
- La présence d'IgG4 ne doit pas être considérée comme un facteur qui induit une HS, mais plutôt comme un indicateur de la tolérance immunologique à l'aliment.




- Régimes d'éviction selon bilan sanguin d'IgG vis-à-vis d'aliments.
 - Souvent étendus à plusieurs aliments,
 - Altèrent la qualité de vie des patients
 - Source de carences nutritionnelles.
- De manière générale, en allergologie, la présence d'un test positif ne signe pas l'allergie.
 - C'est la confrontation de l'histoire du patient et du test qui permettent d'approcher le diagnostic, qui sera éventuellement confirmé par un test de provocation..

AUCUNE PERTINENCE CLINIQUE

Plusieurs organismes officiels ne recommandent pas la détermination des IgG4 pour diagnostiquer les allergies ou intolérances alimentaires.

*Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool :
EAACI Task Force Report. Steven O. Stapel et al. 2008.*



IgG spécifiques anti-aliments

- Les IgG et leur sous-classe IgG4 n'indiquent **pas** une allergie ou une intolérance alimentaire
- Mais bien, un processus physiologique de la réponse du système immunitaire adaptatif lors de l'exposition à des protéines alimentaires
- Dès lors, à l'état actuel de nos connaissances, les dosages d'IgG et d'IgG4 spécifiques d'aliments n'ont pas de validité clinique et ne devraient pas être réalisés dans les bilans allergologiques alimentaires
- Mais, comme scientifiques, nous sommes ouverts si des études nous démontrent leur intérêt !!! ...

CHU
de Liège 

Qui ? Quoi ? Où ?

Université de Liège 

Service de Chimie Clinique du CHU de Liège
- Endocrinologie, Allergologie, Exploration lithiase -

Biologistes

Prof Etienne CAVALIER (Chef de service)
Romy GADISSEUR
romy.gadisseur@chu.ulg.ac.be
04/366.88.17 ou 76.89




Technologues de laboratoire

Anne-Catherine BEKAERT
Claudette BORREMANS
Agnès CARLISI
Nunzio FERRANTE
Pierre LUKAS
Olivier ROUSSELLE
Georges SPRONCK