

Suivi macroscopique et histologique par endoscopies et biopsies d'une épreuve de provocation allergique gastroduodénale

M. KUREK *, H.J. REIMANN *, J. KORENKIEWICZ **,
B. BUDNIKOWSKA **, B. KEPINSKA **

RESUME

Chez 8 sujets présentant des symptômes d'allergie et des signes digestifs, ont été réalisés des tests immunologiques et de provocation de la muqueuse gastroduodénale sous contrôle endoscopique. La lecture de ces tests et l'étude microscopique des biopsies révèlent l'intensité croissante de la réaction locale après 6 heures et l'association possible de la réaction allergique immédiate avec le mécanisme d'immunité cellulaire.

La symptomatologie clinique de l'allergie alimentaire comporte des signes digestifs (douleurs, vomissements, selles irrégulières) et/ou extra-digestifs, tels certaines rhinites, conjonctivites, crises d'asthme, œdèmes de Quincke et urticaires. Pourtant le mécanisme précis de l'apparition de ces signes et symptômes reste toujours peu connu [5, 10].

L'interprétation subjective de l'anamnèse, la valeur limitée des tests immunologiques et la possibilité de réactions pseudo-allergiques peuvent rendre le diagnostic incertain. En même temps, on définit couramment le phénomène d'allergie digestive comme un accident histaminique aigu, lié à une réaction d'hypersensibilité immédiate. Cette interprétation présente une valeur pratique mais elle néglige le rôle possible d'autres médiateurs et d'autres mécanismes immunologiques [1, 3, 7, 12].

Selon les données actuelles sur la séquence des événements d'une réaction d'hypersensibilité immédiate, la rencontre de l'allergène avec les IgE

SUMMARY

Macroscopic and histological follow-up by endoscopy and biopsies of a test of allergic gastroduodenal stimulation. — In 8 patients presenting allergy and digestive symptoms, immunological and stimulation tests of the gastroduodenal mucosa were performed under endoscopic control. The evolution of these tests and microscopic study of the biopsies disclose an increasing local reaction after 6 hours and a possible association of an immediate allergy reaction to a mechanism of cellular immunity.

correspondantes au niveau de la membrane des mastocytes, provoque leur dégranulation et l'activation de la phospholipase A₂. En conséquence, la phosphatidylcholine de membrane est dégradée en acide arachidonique, qui constitue le substrat de la synthèse des leucotriènes et des prostaglandines. Actuellement, l'interprétation d'un accident allergique aigu est basé sur l'action de l'histamine, mais le rôle précis des leucotriènes, prostaglandines et autres facteurs liés au mastocyte comme leur intervention dans la phase tardive de la réaction allergique, demeurent mal connus [1, 10].

Le but de ce travail a été la réalisation de tests immunologiques pour identifier les divers mécanismes immunologiques responsables, en association à une étude histologique de la réaction gastroduodénale, provoquée sous contrôle endoscopique.

METHODOLOGIE ET CHOIX DES SUJETS

L'étude a été réalisée sur un groupe choisi de 8 sujets, deux femmes et six hommes âgés de 21

* II Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar, Munich.

** Hôpital du Trentenaire de la République Populaire de Pologne, Bydgoszcz, Pologne.

Tirés à part : Dr M. Kurek, Institut für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München Ismaninger Strasse 22, 8000 MÜNCHEN 80.

Reçu le 6 janvier 1986. Accepté le 3 avril 1986.

KUREK M., REIMANN H.J., KORENKIEWICZ J., BUDNIKOWSKA B., KEPINSKA B. — Suivi macroscopique et histologique par endoscopies et biopsies d'une épreuve de provocation allergique gastroduodénale. *Rev. fr. Allergol.*, 1986, 26 (n° 3), 109-115.

à 55 ans et présentant, d'après l'anamnèse et le tableau clinique, des symptômes d'allergie immédiate après contact avec un allergène bien identifié. La responsabilité de ces allergènes dans l'apparition des signes digestifs a été confirmée par le résultat positif du test de provocation sous contrôle endoscopique.

L'exploration visuelle et les prélèvements de biopsies ont été réalisés lors de l'examen initial puis 20 minutes et 6 heures après l'injection de l'allergène par la canule de l'endoscope. L'examen endoscopique a été complété par la recherche des IgE, IgG et C₃ dans les biopsies réalisées avant l'injection de l'allergène.

La lecture des intradermoréactions après 20 minutes, 6 heures et 24 heures, le dosage des IgE sériques, celui du taux de C₃ et C₄ et la réalisation du test d'inhibition de migration de leucocytes (TIML) complètent la liste des épreuves réalisées en vue de mettre en évidence les divers types d'hypersensibilité qui peuvent être en jeu.

Une épreuve de provocation directe sur la muqueuse gastroduodénale a été réalisée avec un extrait allergénique de tomate chez 5 sujets non allergiques, considérés comme groupe contrôle. Tous ces patients avaient souffert de troubles digestifs, antérieurement rapportés à une maladie ulcéreuse chronique du bulbe duodénal. L'allergène tomate a été choisi pour sa propriété de provocation d'une histaminolibération non allergique.

TECHNIQUES

Ce sont les extraits allergéniques du Laboratoire Sevac pour les aliments (à leur concentration diagnostique) et de poussière de maison (1 : 1000) de l'Institut Pasteur qui ont été utilisés pour la réalisation des intradermoréactions, des épreuves de provocation et du TIML.

Les tests cutanés ont été pratiqués par injection intradermique de 0,1 ml d'extrait allergénique à la face antérieure de l'avant-bras. La lecture des résultats a eu lieu à la vingtième minute après l'injection du produit. La papule a été mesurée et les résultats ont été exprimés de la façon suivante :

- érythème seul, réaction — ;
- papule 5-7 mm, réaction + ;
- papule 8-10 mm, réaction ++ ;
- papule 11-15 mm, réaction +++ ;
- papule > 15 mm, réaction ++++.

Le diamètre de l'érythème présent après 6 et 24 heures est exprimé en millimètres.

La provocation de la muqueuse gastroduodénale a été précédée par l'introduction de l'endoscope.

L'exploration visuelle de la cavité gastrique et du bulbe duodénal donne des indications concernant l'état de la muqueuse, sa couleur, les lésions éventuelles, l'œdème, l'abondance du suc et l'intensité de la motricité. Elle a été suivie dans un deuxième temps par l'examen microscopique du matériel biopsique. Une dose de 3 à 6 ml d'allergène a été injectée au moyen d'une canule directement sur la muqueuse du bulbe et de la région prépylorique. L'endoscope a alors été partiellement retiré et positionné pendant 20 minutes dans la partie supérieure de l'estomac. Un nouvel examen visuel suivi par une seconde biopsie au niveau du bulbe, du corps et de la partie antrale de l'estomac a permis d'apprécier une réaction gastroduodénale immédiate. La troisième lecture du test a été effectuée après 6 heures, à l'occasion d'une nouvelle endoscopie réalisée en vue d'une lecture tardive. Les signes macroscopiques nous ont guidés dans la lecture du test et leurs caractères ont été présentés dans des publications précédentes [5, 6, 10]. L'attention de la présente étude a été centrée sur les signes microscopiques, considérés comme plus objectifs. Leur présence et intensité par rapport à une muqueuse normale et, pour les biopsies réalisées après l'épreuve, par rapport à l'examen préliminaire, ont été notées + ou ++. Nous avons considéré comme signes microscopiques, œdème, hémorragies, exfoliation, nécrose, infiltration par les éosinophiles, neutrophiles et lymphocytes. La présence d'IgE, IgG et C₃ a été également prise en considération.

La préparation pour étude histologique des biopsies a été réalisée par fixation dans une solution de formol à 10 %, inclusion dans un bloc de paraffine et coloration des coupes par l'hématoxyline-éosine.

L'étude en immunofluorescence a été réalisée pour la recherche des IgE, IgG et C₃. Les biopsies ont été d'abord plongées dans une solution à 0,9 % de chlorure de sodium, à 4° C, et la préparation microscopique a été réalisée par la technique des coupes à congélation. Une partie des coupes a été soumise à l'action d'une concentration 1 : 10 d'antisérums anti-IgE, IgG et C₃ humain conjugués à la fluorescéine (Boehringerwerke-Hoechst). Les autres coupes sont utilisées pour un examen de contrôle. Les IgE ont été identifiées par la présence d'infiltrats de cellules fluorescentes, les IgG et C₃ par fluorescence de dépôts linéaires et « nuageux » dans le tissu et autour des vaisseaux.

Le test d'inhibition de migration des leucocytes a été réalisé suivant la technique de Soborg et Bendixen avec des doses de 0,1 ; 0,2 et 0,3 ml des extraits allergéniques [13]. Ce test a été pratiqué sur les 8 patients présentant des symptômes d'allergie et chez 8 sujets non allergiques constituant un groupe contrôle. Le choix des doses a été déterminé par l'absence d'inhibition dans les deux

TABLEAU I. — Localisation des signes cliniques, résultats de l'anamnèse et des intradermoréactions avec les allergènes responsables chez les patients présentant des symptômes d'allergie et avec l'allergène tomate chez les sujets contrôles.

Patients	Allergène responsable	Exposition professionnelle	Localisation des signes						Intradermoréactions		
			nasaux	oculaires	bronchiques	intestinaux	gastriques	dermato.	20 min	6 h	24 h
1	Mais	Agriculteur	+	—	+	—	+	+	++++	40	40
2	Blé	Agriculteur	—	—	+	—	+	+	++	25	20
3	Blé	Boulangier	+	+	+	—	+	—	++++	30	—
4	Seigle	Boulangier	+	—	—	+	+	—	++++	—	—
5	Poussière de maison	Archiviste	+	—	—	—	+	+	+	30	45
6	Seigle	Boulangier	—	+	+	—	+	—	+++	—	—
7	Seigle	Boulangier	+	—	+	+	+	—	+++	15	—
8	Orge	Agriculteur	+	+	+	—	+	—	++++	80	40
1	Tomate ?	—	—	—	—	—	+	—	+	—	—
2	Tomate ?	—	—	—	—	—	+	—	+	—	—
3	Tomate ?	—	—	—	—	+	+	—	++	—	—
4	Tomate ?	—	—	—	—	—	+	—	++	—	—
5	Tomate ?	—	—	—	—	—	+	—	+	—	—

groupes après application de quantités inférieures à 0,1 ml et son apparition dans le groupe de contrôle à une dose supérieure à 0,3 ml.

Le test de précipitation est réalisé suivant la technique d'Ouchterlony, avec l'extrait diagnostique de poussière de maison à la concentration de 1 : 1 000 et 1 : 500 et avec un extrait préparé par l'extraction de farines de blé, d'orge et de seigle dans la solution de Coca.

L'étude des IgE est effectuée par les techniques du PRIST et du RAST (Phadezym, Pharmacia).

Les taux sériques de C₃ et C₄ du complément ont été appréciés par la technique d'immunodiffusion radiale sur plaques M-Partigen C₃ et C₄ (Boehringerwerke). Sont considérés comme normaux les taux de C₃ de 50 à 120 mg/dl et de C₄ de 12 à 72 mg/dl.

RESULTATS

Anamnèse, tests cutanés et biologie

En raison des troubles respiratoires, conjonctivaux et cutanés survenant après un contact avec la poussière de céréales ou de vieux papiers, les patients invoquaient une exposition professionnelle comme cause de leurs troubles. Les divers signes digestifs n'étaient pas considérés comme « allergiques » par les patients qui portaient toute leur attention sur les manifestations respiratoires et cutanées.

Les intradermoréactions étaient fortement positives après 20 minutes chez 6 sujets et positives chez 2 autres dans le groupe des sujets présentant des symptômes d'allergie. Nous avons aussi noté

leur positivité après 6 heures chez 6 et après 24 heures chez 4 personnes.

Des réactions cutanées pour l'allergène tomate ont été observées après 20 minutes chez deux patients du groupe contrôle (tableau I).

Le taux des IgE sériques était élevé chez 5 sujets allergiques et chez une personne du groupe contrôle. Les IgE spécifiques ont été identifiées chez 6 sujets présentant des symptômes cliniques d'allergie.

L'étude du taux sérique de C₃ et C₄ évalué avant et 6 heures après la provocation a été réalisée chez 7 sujets. Une chute modérée de C₃ a été observée chez un seul patient.

Le test de précipitation réalisé avec deux concentrations de l'allergène a été négatif chez tous les sujets.

L'inhibition de la migration des leucocytes a été évidente chez 5 patients et chez deux d'entre eux, constatée avec deux doses d'allergène (tableau II).

Etude histologique du corps de l'estomac

L'étude histologique des biopsies réalisées au niveau du corps de l'estomac des sujets allergiques a permis de constater, à l'examen préliminaire, la présence d'hémorragies chez 3, d'exfoliation de l'épithélium superficiel chez 1, d'infiltration par les éosinophiles chez 2, les neutrophiles chez 2 et les lymphocytes chez 7 sujets.

Le prélèvement de muqueuse 20 minutes après la provocation a révélé l'apparition d'œdème chez 3, d'hémorragies chez 3 et d'exfoliation chez 1 patient. Par rapport à l'examen préliminaire,

TABLEAU II. — Résultats des tests immunologiques chez les patients présentant des symptômes d'allergie et taux des IgE sériques dans le groupe contrôle.

Patients	IgE (KU/l)	RAST classe	Avant provocation		Après 6 heures		Précipitation concentration :		0,1 (ml)	TIML (%)	
			C3c (mg/dl)	C4c (mg/dl)	C3c (mg/dl)	C4c (mg/dl)	1 ^{re}	2 ^e		0,2 (ml)	0,3 (ml)
1	270	2	100	32	93	28	—	—	—	0,8	15,5
2	47	0	128	39	117	38	—	—	—	34,0	59,0
3	495	4	108	39	78	40	—	—	—	12,3	—
4	121	2	65	30	—	—	—	—	1,0	1,0	2,8
5	13	0	72	35	102	36	—	—	—	—	—
6	209	2	124	63	130	61	—	—	13,5	—	27,9
7	451	3	95	35	89	29	—	—	—	13,1	—
8	59	2	97	33	92	30	—	—	—	—	2,1
1	18	0									
2	42	0									
3	179	0									
4	26	0									
5	47	0									

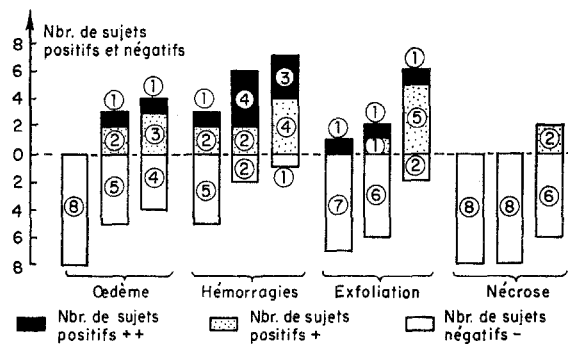


Fig. 1. — Evolution de l'intensité des anomalies histologiques de la muqueuse du corps de l'estomac avant application de l'allergène, puis 20 minutes et 6 heures après cette application.

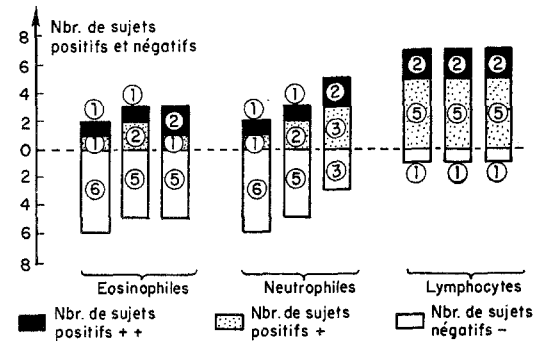


Fig. 2. — Evolution de l'intensité des infiltrats cellulaires de la muqueuse au niveau du corps de l'estomac aux trois stades de l'épreuve.

une infiltration par des éosinophiles est apparue chez 1 patient et par des neutrophiles chez 1 autre.

La biopsie effectuée 6 heures plus tard a mis en évidence de l'œdème chez 4, des hémorragies chez 7 et une exfoliation chez 6 patients. L'apparition de signes de nécrose glandulaire a été constatée chez 2 sujets. L'infiltration de la muqueuse par les éosinophiles, neutrophiles et lymphocytes a été identifiée chez 3, 5 et 7 patients.

Dans le groupe contrôle, les biopsies réalisées à l'examen préliminaire 20 minutes après ont révélé l'apparition d'œdème chez 1 sujet et d'exfoliation chez 1 autre.

La microscopie à fluorescence effectuée sur le matériel tissulaire provenant des biopsies réalisées avant l'injection de l'allergène a permis d'identifier la présence d'IgE chez 2, d'IgG chez 6 et de C₃ chez 2 des patients présentant des symptômes d'allergie. Les IgE, IgG et C₃ ont été iden-

tifiés chez 2, 1 et 3 sujets du groupe contrôle (fig. 1 et 2).

Etude histologique de l'antré gastrique

Chez les patients présentant des symptômes d'allergie, les biopsies initiales ont mis en évidence, au niveau de la partie antrale, la présence d'œdème chez 1 patient, d'hémorragies chez 2 et d'exfoliation chez 1 autre. L'infiltration de la muqueuse par les éosinophiles, les neutrophiles et les lymphocytes a été constatée respectivement chez 4, 1 et 8 sujets.

Le premier examen microscopique après provocation a révélé la présence d'œdème chez 7 patients, d'hémorragies chez 3 et d'exfoliation chez 3 autres. Les infiltrations par les éosinophiles, neutrophiles et lymphocytes ont été observées chez 5, 2 et 8 sujets.

L'étude microscopique des biopsies réalisée 6 heures plus tard a permis d'identifier l'œdème

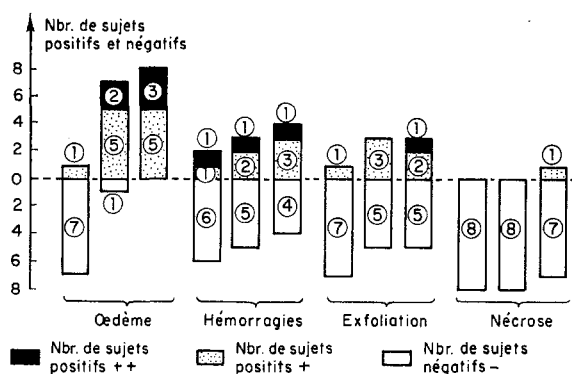


Fig. 3. — Evolution des anomalies microscopiques de la muqueuse antrale avant l'application de l'allergène, puis 20 minutes et 6 heures après.

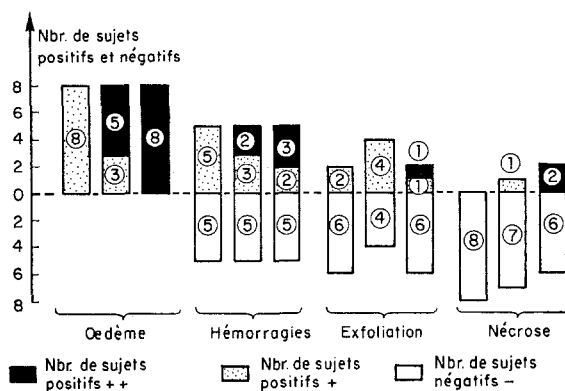


Fig. 5. — Evolution des anomalies microscopiques de la muqueuse duodénale avant application de l'allergène, puis 20 minutes et 6 heures après cette application.

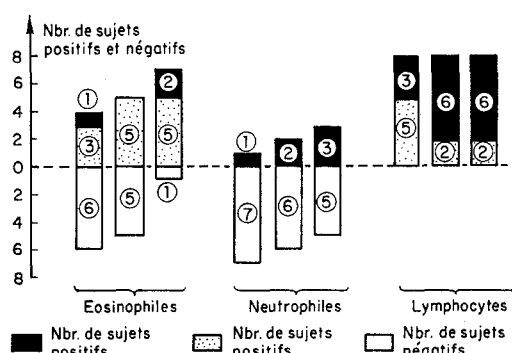


Fig. 4. — Evolution des infiltrats cellulaires de la muqueuse antrale aux trois stades de l'épreuve.

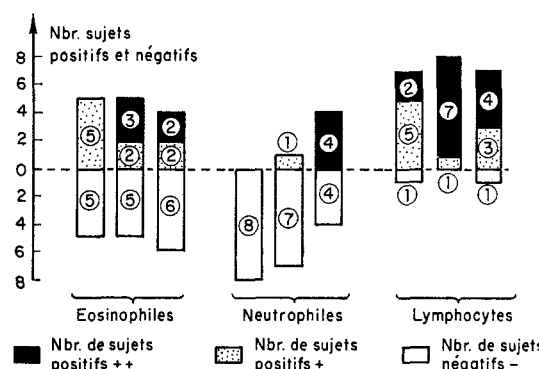


Fig. 6. — Evolution des infiltrats cellulaires de la muqueuse duodénale aux trois stades de l'épreuve.

chez tous les sujets, les hémorragies chez 4, les signes d'exfoliation chez 3 et de nécrose chez 1 patient. Une infiltration par les éosinophiles, neutrophiles et lymphocytes a été remarquée respectivement chez 7, 3 et 8 patients.

Dans le groupe contrôle, l'application de l'allergène tomate a fait apparaître de l'œdème chez 1 et des hémorragies chez 1 autre sujet.

La microscopie à fluorescence a révélé la présence des IgE, IgG et C₃ chez 6, 5 et 2 sujets présentant des symptômes d'allergie et chez 2, 2 et 1 patients du groupe contrôle (fig. 3 et 4).

Etude histologique du bulbe duodénal

Au niveau du bulbe duodénal, l'examen préliminaire a montré de l'œdème chez tous les patients allergiques. Les hémorragies étaient présentes chez 5 et les signes d'exfoliation chez 2 personnes. Les infiltrations de la muqueuse par les éosinophiles ont été observées chez 5 sujets et par les lymphocytes chez 7 sujets.

20 minutes après la provocation, l'œdème a été noté chez tous les malades présentant des symptômes d'allergie, les hémorragies chez 5, l'exfoliation chez 2 et des signes de nécrose chez

1 patient. Les infiltrations par les éosinophiles, neutrophiles et lymphocytes ont été constatées chez 5, 1 et 8 personnes.

Six heures plus tard, un œdème intense a été remarqué chez tous les patients; il a été suivi d'hémorragies chez 5, d'exfoliation chez 2 et de nécrose chez 2 sujets. Les infiltrations par les éosinophiles, neutrophiles et lymphocytes ont été identifiées chez 4, 4 et 7 personnes.

Dans le groupe contrôle, l'apparition d'œdème après la provocation n'a été observée que chez 1 sujet.

Les IgE tissulaires ont été identifiées chez 3, les IgG chez 3 et C₃ chez 2 des patients présentant des symptômes d'allergie. Dans le groupe contrôle les IgE étaient présentes chez 2 sujets (fig. 5 et 6).

DISCUSSION

La sélection des sujets allergiques a été faite sur la présence de signes digestifs et extradiigestifs apparaissant de longue date après une exposition à des allergènes bien déterminés.

Les intradermoréactions positives après 20 minutes, le taux des IgE sériques et la présence d'IgE

spécifiques confirment le caractère d'une allergie immédiate chez 6 sujets.

L'étude des intradermoréactions après 6 heures révèle leur positivité chez 5 patients, mais la chute peu importante du taux sérique de C_3 chez un seul sujet n'est pas un argument en faveur de la participation d'une réaction immunologique de type III. Pourtant, plusieurs auteurs retiennent la possible participation de ce mécanisme immunologique dans l'allergie alimentaire [1, 3, 7, 14].

Le test de précipitation, réalisé avec deux concentrations des allergènes utilisés, a été négatif chez tous les patients.

La recherche d'une participation de mécanismes immunologiques de type IV a montré une inhibition remarquable de la migration des leucocytes chez 5 patients.

La réactivité à des allergènes alimentaires de l'estomac et du duodénum, caractérisée par des signes tels rougeur, pâleur, œdème, hémorragies, accentuation du péristaltisme et des sécrétions peut être observée au cours d'une provocation sous contrôle endoscopique [4, 5, 6, 9, 10]. Il est aussi possible de réaliser une biopsie de la muqueuse, de suivre l'évolution des changements microscopiques et d'évaluer les taux d'histamine tissulaire, ainsi que d'identifier les mastocytes [11].

Les patients du groupe étudié n'ont pas suivi un régime d'élimination dans la période précédant l'épreuve et il est difficile d'interpréter le caractère précis des anomalies microscopiques constatées au stade de l'examen préliminaire. Ces anomalies, surtout remarquables au niveau du bulbe et de la partie antrale, correspondent à une réaction inflammatoire chronique.

L'apparition ou l'intensification de ces anomalies 20 minutes après la provocation, évidentes surtout au niveau du corps et de la portion antrale de l'estomac sont des arguments en faveur d'une réaction anaphylactoïde.

Son aggravation spectaculaire après 6 heures, l'apparition de signes de nécrose et d'infiltration par les cellules éosinophiles et neutrophiles suggèrent l'existence d'une phase tardive de la réaction allergique de la muqueuse digestive [1]. L'évolution des signes microscopiques chez ces patients a été exprimée par des index. Par exemple pour les signes constatés au niveau de la partie antrale, étudiés à la 6^e heure de l'épreuve, ces index présentaient les valeurs suivantes : œdème 1,0 — hémorragies 0,5 — exfoliation 0,375 — nécrose 0,125 pour une valeur totale de 2,0.

Une valeur de l'index égale à 1,0 (œdème) signifie que ce signe était présent chez 8 patients sur 8. Une valeur totale de 2,0 signifie que 16 signes étaient présents chez les 8 patients (fig. 7).

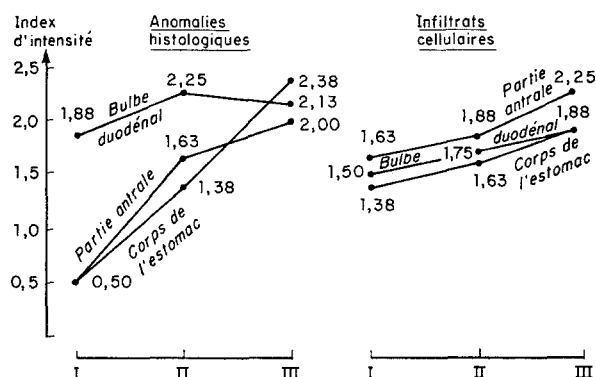


Fig. 7. — Etude de l'évolution des indicateurs d'intensité des anomalies histologiques et des infiltrats cellulaires aux trois stades de l'épreuve.

La microscopie à fluorescence a permis d'identifier la présence des IgE, IgG et du C_3 dans les biopsies chez les patients allergiques, mais aussi chez plusieurs patients du groupe contrôle, ce qui rend difficile l'interprétation de ces signes en faveur des mécanismes immunologiques recherchés [2, 8, 9].

Le test de provocation effectué avec l'allergène tomate chez les sujets contrôles a permis de constater une aggravation de l'œdème chez deux patients, aussi bien au niveau de la partie antrale que du bulbe. Cette observation a été associée à des intradermoréactions positives chez ces deux patients, ce qui confirme le phénomène d'histamino-libération non allergique par certains aliments comme tomates, fraises, crustacés, poissons, chocolat, certains fruits exotiques et légumes [7].

CONCLUSION

Les signes digestifs présents chez les patients étudiés ont été interprétés dans le cadre de l'allergie digestive et confirmés par l'épreuve de provocation sous contrôle endoscopique. Les résultats des tests immunologiques apportent des arguments en faveur d'un mécanisme d'hypersensibilité immédiate chez 6 patients et du rôle possible de l'immunité cellulaire chez 5 sujets.

La lecture prolongée de l'épreuve de provocation, suivie par la biopsie réitérée a permis de suivre l'aggravation progressive des anomalies de la muqueuse et de l'infiltration par les éosinophiles et les neutrophiles.

Ces observations orientent vers la phase tardive de l'allergie gastroduodénale et plaident la mise en jeu de plusieurs mécanismes et médiateurs associés.

REFERENCES

1. André C. — L'allergie digestive, concept ou réalité ? *Presse méd.*, 1984, 27, 1667-1669.
2. André C., Moulinier B., André F., Daniere S. — Evidence for anaphylactic reactions in peptic ulcer and varioliform gastritis. *Ann. Allergy*, 1983, 51, 325-328.
3. Berrens L., Van Dijk A.G., Weemaes C.M.R. — Complement consumption in eggwhite and fish sensitivity. *Clin. Allergy*, 1981, 11, 101-109.
4. Katz A.J., Twarog F.J., Zeiger R.S., Fachluk M.Z. — Milk sensitive and eosinophilic gastroenteropathy. Similar clinical features with contrasting mechanismus and clinical course. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 72-78.
5. Kurek M., Swiatkowski M., Kazmierczak H., Bokowski W., Romanski B. — Znaczenie prob prowokacyjnych w rozpoznawaniu alergii na pokarmy u atopikow. *Wiad. Lek.*, 1980, 33, 1995-1998.
6. Kurek M. — Methode de provocation directe de la muqueuse gastroduodénale dans le diagnostic clinique de l'allergie alimentaire. *Rev. fr. Allergol.*, 1985, 25, 13-17.
7. Moneret-Vautrin D.A., André C. — *Immunopathologie de l'allergie alimentaire et fausses allergies alimentaires*. Paris, Masson, 1983.
8. Niedobitek F., Volkheimer G., Dumke K., Schlecht M. — Zur Häufigkeit und Verteilung IgE haltiger Zellen in der Magenschleimhaut. *Pathologie*, 1984, 5, 212-215.
9. Perkiö M. — Immunohistochemical study of intestinal biopsies from children with atopic eczema due to food allergy. *Allergy*, 1980, 35, 573-580.
10. Reimann H.J., Lewin J., Schmidt U. — Klinische Manifestation der Nahrungsmittelallergie au erhalb des Gastrointestinaltraktes. *Allergologie*, 1984, 8, 295-299.
11. Reimann H.J., Ultsch B., Schmidt U., Lewin J., Wendt P. — Histaminstoffwechsel bei Nahrungsmittelallergie. *Allergologie*, 1984, 10, 372-377.
12. Ring J. — Diagnostische Problem bei Nahrungsmittelallergien. In: Feistle K., *Nahrungsmittelallergie*. München-Deisenhofen, Dustri-Verlag, 1985.
13. Soborg M., Bendixen G. — Human leucocyte migration as a parameter of hypersensitivity. *Acta Med. Scand.*, 1967, 181, 247.
14. Taylor S.T. — Food Allergies. *Food Technol.*, 1985, 39, 98-105.

■ ■ ■