

Contribution du test de provocation par inhalation au diagnostic de l'asthme bronchique d'origine alimentaire

J. P. GIRARD, P. GUMOWSKI*

RÉSUMÉ

Faute de moyens spécifiques de diagnostic, les asthmes dus à l'action de substances ingérées (aliments, additifs) sont souvent méconnus. Le plus souvent, il faut les rechercher activement pour les découvrir. Les patients inclus dans cette étude étaient tous des asthmes perennuels, à médiation IgE. L'histoire clinique de ces patients était orientée, entre autre, vers la présence de troubles digestifs permanents ou épisodiques et la notion d'une intolérance alimentaire connue par le patient. Dans 19 de ces 60 cas, une allergie à des produits ingérés a pu être mise en évidence, avec un total de 26 substances responsables. L'aliment responsable avait été préalablement identifié, d'une part au moyen des tests cutanés et d'autre part, dans 17 cas, au moyen d'un régime d'éviction et réintroduction de l'aliment suspect. C'est sur cette base que les tests de provocation par inhalation ont été pratiqués. Ils nous ont permis de conclure à une grande fiabilité de cette technique, laquelle permet d'éviter les écueils d'un régime d'éviction dont l'application pratique réelle est souvent discutable. La physiopathologie de ces asthmes à substances ingérées est mal connue. Toutefois, la présence presque constante de troubles digestifs chroniques, quoique bénins, chez ces patients suggère une modification de la perméabilité intestinale, favorisant le passage dans la circulation de substances suscitant un bronchospasme, par l'intermédiaire d'anticorps spécifiques ou par tout autre mécanisme.

SUMMARY

The contribution of the inhalation provocation test to the diagnosis of food allergy asthma. — Because of the lack of specific diagnostic methods, cases of asthma due to allergy to ingested substances (food, additives) are often not recognized. In most cases, they need to be actively investigated if they are to be discovered. All of patients included in this study had perennial IgE mediated asthma. The clinical history of the patients was particularly focused on the presence of permanent or episodic gastro-intestinal disorders and the presence of a known dietary intolerance. In 19 of the 60 cases, an allergy to an ingested substance could be demonstrated, with a total of 26 substances responsible. The foodstuff responsible was identified by skin tests and, in 17 cases, by a diet of avoidance followed by re-exposure. The inhalation provocation tests were performed on this basis. We were able to conclude on the great reliability of this technique which avoided the problems of an avoidance diet which has doubtful practical applications. The pathophysiology of asthma due to ingested substances is poorly understood. However, the almost constant presence of chronic benign gastro-intestinal disorders in these patients suggests an alteration in the intestinal permeability, which favours the passage of substances into the circulation which are capable of causing bronchospasm by the intermediary of specific antibodies or by some other mechanism.

Il est très difficile, au vu de la littérature, de se faire une idée précise de l'importance du problème des asthmes liés à des allergènes ingérés. Les allergies aux aliments ont principalement été décrites chez le petit enfant. Dans ce groupe d'âge, selon Bahna et Heiner [3], les allergies alimentaires, particulièrement au lait, sont fréquemment compliquées de manifestations respiratoires (de 7 à 29 p. cent pour l'asthme, de 17 à 53 p. cent pour la bronchite et de 15 à 20 p. cent pour la toux chronique). Chez l'adulte, faute de tests de diagnostic adéquats,

on ne dispose guère de données épidémiologiques objectives. Sur la base des tests cutanés, Turner-Warwick [17] note la présence d'un facteur alimentaire dans 17 p. cent des cas d'asthme, sur un collectif de 395 patients. L'expérience clinique montre que la fréquence d'une pathologie respiratoire allergique est beaucoup plus élevée lorsqu'il existe une maladie gastro-intestinale, particulièrement inflammatoire. Dans ce cas, selon Siegel [15], la fréquence de l'asthme, de la toux et de la bronchite sont respectivement de 19, 20 et 33 p. cent.

* Division d'Immunologie et d'Allergologie, Hôpital Cantonal Universitaire, Genève.

Tirés à part : D' J. P. Girard, Département de Médecine, Division d'Immunologie et d'Allergologie, Hôpital Cantonal Universitaire, 24, rue Michelin-du-Crest, 1211 GENEVE 4.

Reçu le 7 février 1983. Accepté le 10 juin 1983.

GIRARD J. P., GUMOWSKI P. — Contribution du test de provocation par inhalation au diagnostic de l'asthme bronchique d'origine alimentaire. *Rev. fr. Allergol.*, 1983, 23 (n° 3), 113-117.

Ces quelques études laissent supposer que, chez l'adulte, la fréquence des formes respiratoires des allergies alimentaires est plus élevée que ne le laissent supposer la plupart des études épidémiologiques. Il est certain que la recherche d'une causalité implique, dans ce domaine clinique, l'application de plusieurs techniques permettant de mettre en évidence aussi bien les réactions à médiations allergiques que celles qui procèdent d'autres mécanismes [1]. Cela implique une méthodologie très rigoureuse, particulièrement bien développée par May et coll. [13].

La découverte de quelques cas très démonstratifs nous a incité, il y a quelques années, à rechercher d'une manière plus systématique les causes alimentaires des asthmes et toux chroniques. En plus, des moyens habituels de diagnostic, histoire clinique et tests cutanés, c'est aux tests de provocation respiratoire que nous faisons appel pour établir, d'une manière spécifique, la relation entre l'antigène alimentaire et les manifestations respiratoires, la relation de cause à effet étant, en outre, établie dans la majorité des cas au moyen du test de provocation oral.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Patients

Pour cette étude, 60 patients ont été sélectionnés (36 hommes, 24 femmes), âge extrême : 17-46 ans. Il s'agissait de patients asthmatiques atopiques présentant par ailleurs, soit une allergie alimentaire connue, soit des troubles digestifs dont la nature n'avait pas été identifiée. Dans tous les cas, la démonstration de l'allergène responsable a été faite au moyen de l'histoire clinique, de la pratique des tests cutanés, de la mesure du taux sérique d'IgE et des tests de provocation respiratoire. Dans cette première série, les tests RAST n'ont pas été pratiqués.

Dans la majorité des cas (17 patients), un régime d'éviction d'une durée de 1 mois a été instauré, suivi de la réintroduction de l'aliment suspect, cuit ou cru selon les cas.

Tests cutanés

Ces derniers ont été pratiqués par voie intradermique à la concentration de 1/2000. Des extraits Stalergènes ont été utilisés pour tous les aliments, sauf pour le lait. Pour ce dernier, le lait entier a été préparé au laboratoire après dégraissage. Les protéines purifiées alpha-lactalbumine, bêta-lactoglobuline et caséine ont été obtenues de Nestlé (Vevey, Suisse) et utilisées à la concentration de 25 mg/litre.

Les colorants et agents conservateurs ont été obtenus de la maison Fluka (Buchs, Suisse) et utilisés à des concentrations variant de 15-50 mg/litre.

TABLEAU I. — Nature des allergènes ingérés responsables de 19 cas d'asthme

Aliment ou additif	Nombre de cas	Troubles digestifs	
		Permanents	Spécifiques
Lait	7	—	—
— caséine	3	3	—
— alpha-lactalbumine	3	—	1
— bêta-lactoglobuline	1	—	1
Oufs	3	3	—
Céréales	3	2	1
Petits pois	2	2	—
Pomme de terre	2	2	1
Céleri	1	—	—
Pomme	1	1	—
Colorants	4	3	1
— érythrosine	3	—	—
— tartrazine	1	—	—
Benzoate de Na	1	1	—
Buthylhydroxyanisol	1	—	—
Pénicilline	1	—	—

Tests de provocation respiratoire

Les détails de la technique ont été publiés [8]. En Bref, la mesure des paramètres respiratoires est pratiquée au moyen d'un vitalographe, lequel permet un enregistrement graphique de la capacité vitale et du VEMS. La présentation de l'allergène est faite au moyen d'un nébulisateur de type Vilbiss. La dose d'allergène et le temps d'inhalation sont constants. Les concentrations utilisées jusqu'à 1/500. Les mesures sont pratiquées 5 et 20 minutes, ainsi que 2 heures après la fin de l'inhalation. Par rapport aux mesures initiales, une diminution du VEMS de 20 p. cent au moins doit être obtenue pour qu'un test soit considéré comme positif. Un test de provocation pratiqué au moyen du diluant est fait chez chaque patient. Seuls les allergènes mentionnés sous « tests cutanés » ont été utilisés en provocation respiratoire.

IgE sériques

Cette mesure est pratiquée au moyen du PRIST Pharmacia.

RÉSULTATS

Fréquence des allergies respiratoires aux aliments

Dans cette série de 60 patients, la réalité d'un asthme alimentaire a été démontrée 19 fois (tableau I). 7 patients présentaient une réponse positive à plusieurs aliments ou additifs. Dans tous les cas, des allergènes inhalés étaient également impliqués dans la genèse de l'asthme. Enfin, dans 17 des

19 cas, existaient des troubles digestifs permanents ou liés à l'ingestion des aliments incriminés (5 cas), réalisant une symptomatologie aiguë et spécifiquement liée à l'aliment suspect.

Analyse discriminative des allergènes au moyen des tests de provocation respiratoire.

La pratique des tests de provocation respiratoire permet une analyse des composants antigéniques présents dans un aliment. De plus, elle présente l'avantage de permettre la mise en évidence de manifestations respiratoires, dont le mécanisme immunologique est peu probable. Les quelques cas suivants illustrent ce commentaire.

Cas n° 1

M^{lle} O. J., 1938, est une atopique qui présente un tableau clinique complexe, comprenant une rhinite perannuelle avec exacerbation saisonnière, une dermite de contact au nickel et une toux et asthme nocturnes.

Comme l'indique très schématiquement la figure 1, les tests cutanés sont positifs pour plusieurs allergènes inhalés, ainsi que pour la bêta-lactoglobuline crue et l'alpha-lactalbumine crue et cuite. Les tests de provocation nasale sont positifs pour les poussières, dermatophagoides pter., les poils de chien et le lait cru. En revanche, les tests de provocation respiratoire ne fournissent de réponse positive que pour l'alpha-lactalbumine cuite et dermatophagoides pter.

Cas n° 2

M^{me} M. F., 43 ans, présente un asthme aux plumes et aux poussières domestiques. Elle note elle-même l'apparition d'une dyspnée après consommation de lait et de fromage. Comme l'indique la figure 2, la réponse bronchique demeure négative pour l'alpha-lactalbumine et la bêta-lactoglobuline, mais est fortement positive pour la caséine.

Cas n° 3

M. P. Z., 31 ans, présente depuis 2 ans un asthme épisodique parfaitement réversible. Il note lui-même le développement d'une dyspnée après consommation d'une marque de salami à laquelle il est habitué. Les tests cutanés sont négatifs pour le porc, le rouge ponceau, le jaune orange et le buthylhydroxy-anisol. Ils sont nettement positifs pour le benzoate de Na. La sensibilisation à cet agent est confirmée au moyen du test de provocation bronchique (fig. 3).

Corrélation tests cutanés, tests de provocation respiratoire, test de provocation orale

L'anamnèse détaillée n'offre que peu de moyens d'aboutir à un diagnostic d'asthme dû à des allergènes ingérés. En effet, dans notre série, seuls 6 patients pouvaient incriminer avec certitude un aliment comme facteur déclenchant de leur asthme. En revanche, dans 17 cas, existaient des troubles digestifs divers, le plus souvent peu graves.

Enfin, il existe une assez bonne corrélation entre les tests cutanés et les tests de provocation respiratoire. Dans tous les cas, nous avons considéré ce dernier test comme un élément de certitude dans la recherche d'un facteur causal. Or, sur un total de 26 tests de provocation positifs, nous avons obtenu

Meile O.J., 1938

- Rhinite + conj. sais. depuis 1975
- Dermite contact Ni. depuis 1970
- Rhinite perannuelle depuis oct. 80
- Toux + asthme nocturne " " "

Investigation 15.6.1981

T.1. +++ graminées
poussières maison
dermatophagoides ptes
poils de chien

lait cru cult
caseine +
β-lactogl. +++
α-lactalb. +++

TPH : // Rn. dyn.
poussière 1 = 3.0
poils chien 1 = 1.6
lait cru 1 = 2.7
D. pter. 1 = 1.1

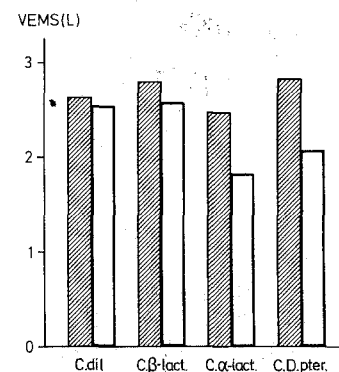


Fig. 1. — Test de provocation respiratoire.

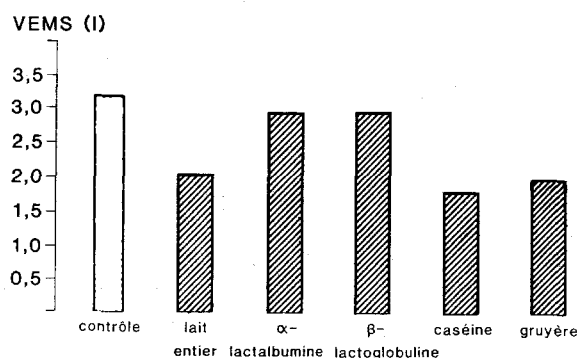


Fig. 2. — Allergie au lait.

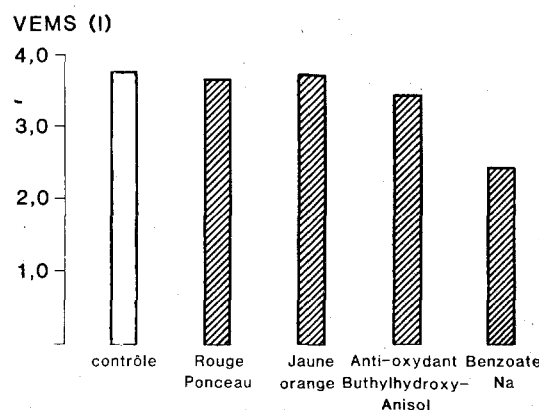


Fig. 3. — Allergie au salami.

18 tests cutanés immédiats, 3 réponses semi-tardives et 5 réponses cutanées négatives.

Dans les cas où il a été possible de comparer les tests de provocation respiratoire et orale, une bonne corrélation a été observée. Les quatre cas négatifs en provocation orale étant liés à la responsabilité d'additifs alimentaires, ceux-ci ont alors été testés séparément en provocation respiratoire.

Taux sérique des IgE

Tous nos patients avaient des taux sériques d'IgE élevés, les valeurs moyennes étant de 376 μ /ml et la dispersion de 156-782 μ /ml. Ces résultats confirment le diagnostic d'atopie posé dans tous les cas.

DISCUSSION

Cette analyse de cas d'asthme à des allergènes ingérés, appelle quelques commentaires. Tout d'abord, l'histoire clinique est rarement suggestive du facteur étiologique alimentaire et, dans notre série, peu de patients avaient découvert cette relation. En effet, dans la presque totalité des cas, des allergènes inhalés apparaissent au premier plan comme agents responsables de l'asthme, masquant la participation de facteurs ingérés. Dans notre série, nous retrouvons cette participation dans près du tiers des cas, ce qui est du même ordre de grandeur que dans les publications citées précédemment [3, 15, 17]. Notre expérience nous a appris que l'élément important de l'histoire clinique consistait en la présence de troubles digestifs. Ceux-ci représentent donc une forte présomption de la participation de facteurs alimentaires dans la genèse de l'asthme. De même, la découverte de *Candida albicans* dans les selles représente un facteur de présomption important. Cet agent mycotique a été retrouvé dans 9 de nos 19 cas d'asthme à allergènes ingérés. Le rôle favorisant de cette levure semble certain. Toutefois, le mécanisme par lequel il peut agir reste encore très hypothétique. Le simple bon sens suggère que la présence de cette levure dans la lumière intestinale implique des altérations de la flore saprophyte avec pour conséquence, une modification de la perméabilité intestinale.

Toutefois, la présente étude concernant uniquement des patients atopiques, ne permet pas une estimation de la fréquence de l'allergie alimentaire dans la genèse des asthmes en général [17]. Nous n'avons personnellement pas d'expérience en allergologie pédiatrique. Toutefois, les études portant sur cette classe d'âge semblent démontrer une fréquence élevée d'allergies des voies respiratoires, liées à un allergène alimentaire [3, 15, 16], les pourcentages avancés variant de 7 à 29 p. cent.

Les moyens traditionnels de diagnostic des allergies alimentaires quelles que soient leurs manifestations, sont l'histoire clinique, les tests cutanés et la diète d'éviction. Ces dernières années, le RAST a été introduit [1, 2, 7, 19] avec toutefois, selon les études, des résultats parfois discutables. Il en est des allergènes alimentaires comme des allergènes inhalés. Dans la mesure où il est possible d'utiliser des extraits purifiés et standardisés la corrélation avec la clinique est bonne. Malheureusement, actuellement, peu d'allergènes alimentaires sont disponibles sous une forme purifiée.

Il est certain que lorsque la méthode du régime restrictif, suivie de la réintroduction de l'aliment éliminé, est pratiquée correctement, elle permet d'obtenir des informations de très grande valeur. Une revue méthodologique récente [13], introduisant la technique de provocation alimentaire en double insu, offre certainement de bonnes garanties de spécificité. Elle n'est toutefois pas simple à réaliser, car les aliments ayant des goûts et parfums individuels, la distinction d'avec la forme placebo est souvent possible pour les patients. En effet, l'administration d'aliments de consommation courante, sous forme de capsule est rarement réalisable pratiquement. Au cours d'une expérience déjà longue des tests de provocation alimentaire, nous avons souvent été confrontés à ce genre de difficulté. C'est la raison pour laquelle nous avons introduit le test de provocation respiratoire, avec les allergènes alimentaires. Une étude comparative des deux méthodes a été préalablement pratiquée. Nous avons noté une très bonne corrélation avec la clinique, les tests cutanés ainsi que les tests de provocation orale, corrélation que nous retrouvons dans le présent travail.

Les résultats des tests par inhalation sont reproductibles et spécifiques. Toutefois, la réponse obtenue ne fournit aucune indication quant aux mécanismes pathogéniques. Elle permet donc aussi bien le dépistage des réactions à médiation IgE que des asthmes à précipitines ou des manifestations pseudo-allergiques. L'administration de l'allergène par inhalation est un procédé beaucoup plus simple que la pénible pratique des régimes d'exclusion. Dans notre expérience, elle nous paraît tout à fait spécifique et nous n'avons pas, jusqu'ici, été en mesure de mettre en évidence des réponses respiratoires faussement positives, par exemple dues à un facteur d'irritation. On peut donc admettre que l'administration de l'allergène, par voie respiratoire, permet d'atteindre les mastocytes de la sous-muqueuse bronchique aussi facilement, semble-t-il, que par voie sanguine. Un certain nombre de problèmes restent toutefois à préciser. Par exemple, à l'exception des protéines du lait, souvent testées en tests cutanés et par inhalation, sous formes crues ou cuites, les allergènes utilisés étaient de provenance commerciale, donc préparés à partir d'aliments crus. Il serait indiqué de faire une étude comparative comportant l'inhalation d'extraits d'aliments crus et cuits, à choisir parmi ceux qui ne sont habituellement consommés qu'après cuisson.

Un autre problème important concerne l'établissement de la réponse liminaire de la muqueuse bronchique à un allergène donné. Le seuil étant très variable d'un patient à l'autre, il importe de pratiquer les tests en disposant de plusieurs concentrations de l'allergène, celles-ci étant par ailleurs testées largement chez des patients asthmatiques ne présentant pas d'allergie alimentaire, afin de s'assurer de leur spécificité.

Quels sont les mécanismes par lesquels un allergène ingéré peut provoquer de l'asthme ?

Il y a dans ce domaine beaucoup d'hypothèses et peu de certitudes. La présence fréquente de troubles digestifs chez ces patients suggère la possibilité d'une résorption accrue des allergènes au niveau de la muqueuse intestinale. En effet, une augmentation de la perméabilité intestinale semble être une condition nécessaire pour que des macromolécules antigéniques, peu altérées par la digestion, puissent pénétrer dans la circulation sanguine en quantité suffisante et y induire une réponse immunologique. C'est ce que démontrent de nombreux travaux expérimentaux analysant les modifications de la perméabilité intestinale, sous certaines conditions [9, 14, 18]. Certains d'entre eux peuvent être rapportés d'une manière pertinente au problème qui nous occupe. C'est ainsi que Kilshaw [12] observe une augmentation considérable du passage transmu-

queux de lactoglobuline chez des veaux allergiques à la farine de soja. De même, chez le sujet en bonne santé, des macromolécules alimentaires sont capables de passer, en faible quantité, dans la circulation sanguine [9, 10]. Dès qu'une pathologie intestinale est présente, la quantité de macromolécules alimentaires retrouvées dans la circulation sanguine augmente considérablement [12, 20]. Toutefois, il ne s'agit pas uniquement d'un problème de filtre quantitatif. En effet, même de petites molécules, tel le polyéthylène-glycol, traversent la muqueuse intestinale en quantité notablement plus forte lorsqu'il existe une anomalie de la perméabilité [11]. Enfin, comme l'ont montré plusieurs auteurs [4, 6], l'administration de cromoglycate de Na, dans le cas d'allergie alimentaire, modifie l'absorption intestinale d'allergène, suggérant un rôle des médiateurs de l'allergie, dans la pathogénie des allergies alimentaires.

RÉFÉRENCES

1. Aas K. — The diagnosis of hypersensitivity to ingested foods : reliability of skin prick testing and RAST with different materials. *Clin. Allergy*, 1978, 8, 39.
2. Aas K., Johansson S. G. O. — The radioallergosorbent test in the in vitro diagnosis of multiple reagenic allergy : a comparison of diagnostic approaches. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1971, 48, 134.
3. Bahna S., Heiner D. C. — *Allergies to milk*. New York, Grune et Stratton, 1980.
4. Brostoff J., Carini C., Wraith D. G., Jones P. — Production of IgE complexes by allergen challenge in atopic patients and the effect of sodium cromoglycate. *Lancet*, 1979, I, 1268.
5. Cebra J. J., Kamat R., Gearhart P., Robertson J. M., Tseng J. — The secretory IgA system of the gut. In : *Immunology of the gut*, Ciba Foundation symposium n° 46, London, 1977, p. 5.
6. Danneus A., Inganas M., Johansson S. G. O., Foucard T. — Intestinal uptake of malabsorption and food allergy in relation to serum IgG antibody and orally administered sodium cromoglycate. *Clin. Allergy*, 1979, 9, 263.
7. Gavani K. D., Hyde J. G., Moore B. G. — Hypersensitivity to milk and egg-white, skin tests, RAST results and clinical tolerance. *Ann. Allergy*, 1978, 40, 314.
8. Girard J. P., Horvat L., Didisheim J. C. — Inhalation tests as a routine diagnostic procedure in allergic asthma. *Ann. Allergy*, 1973, 31, 596.
9. Hemming S. W. A. — *Antigen absorption by the gut*. Lancaster, MTP, 1978.
10. Hemming S. W. A., Williams E. W. — Transport of large breakdown products of dietary proteins through the gut wall. *Gut*, 1978, 19, 705.
11. Jackson P. G. — Intestinal permeability in patients with eczema and food allergy. *Lancet*, 1985, I, 1285.
12. Kilshaw P. J., Slade H. — Passage of ingested proteins into the blood during gastro-intestinal hypersensitivity reactions. *Clin. exp. Immunol.*, 1980, 41, 575.
13. May C. D., Bock J. A. — A modern clinical approach to food hypersensitivity. *Allergy*, 1978, 33, 166.
14. Sandquist T. — Passage of molecules through the wall of the gastro-intestinal tract. *Gut*, 1980, 21, 208.
15. Siegel J. — Inflammatory bowel disease : another possible facet of the allergic diathesis. *Ann. Allergy*, 1981, 47, 92.
16. Soothill J. F. — Immune deficiency and allergy. In : J. Brent et E. J. Holborow, *Progress in Immunology II*, 5.183, *Clinical Aspects*. North Holland, Amsterdam, North Holland, 1974.
17. Turner-Warwick M. — In : *Immunology of the lung*, p. 67. Curr. Top. immunol. Series, Edward Arnold, 1978.
18. Walker W. A. — Antigen absorption from the small intestine and gastrointestinal diseases. *Ped. Clin. North Am.*, 1975, 22, 731.
19. Wraith D. G., Merrett J., Roth A., Yman L., Merrett T. G. — Recognition of food allergic patients and their allergies by the RAST technique and clinical investigations. *Clin. Allergy*, 1979, 9, 25.
20. Zanjani M. H. — The intestine in allergic diseases. *Ann. Allergy*, 1976, 37, 208.

