



Pas d'intolérance alimentaire sans hyperperméabilité intestinale

Camille Lieners, PhD Biologiste,
Holzthum, Luxembourg

EN RÉSUMÉ

■ L'intolérance alimentaire et l'allergie alimentaire deviennent de plus en plus un danger pour la santé humaine. L'allergie alimentaire classique aux IgE est présente dans 3-6% de la population [1] avec augmentation de la tendance. La pollution de l'environnement [2], l'utilisation de certains médicaments : comme les antibiotiques et les inhibiteurs de la pompe à protons [3] sont quelques-uns des déclencheurs modernes de l'allergie alimentaire.

Allergies alimentaires

À côté de l'allergie alimentaire aux IgE, les allergies alimentaires aux IgG, aussi appelées allergies retardées, deviennent de plus en plus importantes, en particulier dans les maladies inflammatoires chroniques [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Il a été même démontré que seuls les IgG liés aux récepteurs d'IgG et les neutrophiles peuvent induire un choc anaphylactique dans des conditions expérimentales [13]. L'allergie alimentaire aux IgE est principalement responsable des conditions aiguës, voir mortelles, comme le choc anaphylactique, les démangeaisons de la peau ou gonflement de la muqueuse, causées par la libération excessive d'histamine, tandis que l'allergie alimentaire aux IgG est une condition non aiguë. Les symptômes apparaissent souvent retardés, seulement après des heures ou jours après la consommation de l'aliment concerné. Des tests sanguins positifs sont parfois sans symptômes. Il peut se passer plusieurs semaines ou mois après la sensibilisation pour que les premiers symptômes apparaissent car il faut que les complexes immuns adhèrent à un organe ou un tissu sensibilisé et soient détruits localement. Lors de la destruction des complexes immuns, le tissu environnant est aussi endommagé et après un certain temps, des symptômes spécifiques peuvent surgir.

L'allergie alimentaire aux IgG est un état inflammatoire à bas bruit qui devient symptomatique, si elle se transforme dans un état inflammatoire chronique. Cela se produit lorsque les aliments concernés sont consommés sur une base régulière, c'est-à-dire plus de 2-3 fois par semaine.

Bien que les réactions allergiques aux IgE soient limitées à quelques symptômes, l'allergie retardée aux IgG peut conduire à des processus inflammatoires chroniques [14], tels que :

- toute maladie inflammatoire chronique dont la cause n'est pas maîtrisée,
- inflammations articulaires et glandulaires
- diabète, hypothyroïdie,



- lésions intestinales, maladie de Crohn, côlon irritable, maladie cœliaque,
- manifestations cutanées : eczéma atopique, acné, prurit,
- migraine, céphalées chroniques,
- troubles psychiques - dépression,
- fatigue chronique (SFC),
- surpoids, obésité, hypertension,
- syndrome de malabsorption,
- maladies auto-immunes,
- fibromyalgie,
- maladies respiratoires, asthme,
- rhinite non infectieuse chronique,
- carence chronique de fer.

Contrairement à l'avis général des allergologues, pour qui la production des anticorps IgG en réaction aux aliments serait un phénomène physiologique, nous devons garder à l'esprit que la présence d'IgG/IgG4 dans le sérum constitue toujours une défense immunologique envers les aliments.

Pourquoi serait-il normal que l'organisme développe une réaction de défense contre une protéine alimentaire inoffensive et non reproductible ? Si cette hypothèse était fondée, tous les Européens occidentaux devraient développer des anticorps au gluten, à la farine de blé, aux œufs, à la levure de boulangerie, au lait... Ce n'est bien sûr pas le cas. Le tableau suivant présente la fréquence de réactions IgG contre un certain nombre d'aliments courants, sur base de 100 000 tests Impro réalisés en Allemagne lors des dernières années. Rappelons que



l'Allemagne compte parmi les plus grands consommateurs en Europe de viande de porc, volaille, bœuf, et de pommes de terre. On devrait donc s'attendre à un nombre très élevé de ces aliments. Loin de là !!

ALIMENTS	%	ALIMENTS	%
Porc	2	Salade	3
Boeuf	4	Poulet	4
Pomme de terre	5	Soja	8
Orange	13	Tomate	9

Moyenne sur 100 000 tests réalisés en Allemagne

Mais pourquoi l'allergie alimentaire est-elle en progression ? Quelques-uns estiment qu'il s'agit d'un surdiagnostic et pas d'une réalité. Certes les outils diagnostics ont fortement progressés ces dernières années. On ne trouve que ce que l'on cherche. Mais cela ne peut contribuer qu'à une toute petite fraction du problème. C'est plutôt l'incapacité de traiter des maladies chroniques qui oriente l'attention des médecins et des patients vers des nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques. Et ceci avec un grand bénéfice pour le patient. Je vous recommande la lecture du nouveau livre du Dr Mussi : *Je mange ce qui me réussit !* (Éditions Flammarion ISBN : 978-2-08135444-9) (cf LPE N°87-page 25).

D'autre part notre mode de vie, mode de nous nourrir, la qualité ou plutôt la non qualité des produits transformés, la présence élevée de gluten purifié dans les aliments, surtout végétariens et végétaliens, l'apport excessif en hydrate de carbone (FODMAPS) ont considérablement contribué au développement de ces affections.

Les anticorps IgG sont responsables des allergies alimentaires retardées

Les anticorps IgG sont des anticorps de défense de seconde ligne et sont responsables des allergies alimentaires retardées. Ils sont classés selon la dénomination de Coombs en allergies de type 3. La nourriture doit passer la paroi intestinale pour pouvoir former des complexes immuns circulants. Les phagocytes sont attirés pour détruire le complexe immun. Soit ces complexes immuns sont détruits en circulation, généralement sans aucune manifestation de symptômes, soit ils sont fixés sur un tissu sur lequel ils sont détruits localement. Si ce phénomène devient continu, de par la consommation régulière d'aliments antigéniques, des symptômes spécifiques peuvent survenir et devenir chroniques, selon l'organe ayant fixé le complexe immun.

Les symptômes apparaissent généralement après 2 ou 3 heures et jusqu'à 2 à 3 jours après l'ingestion de la nourriture responsable. Ainsi, il est pratiquement impossible d'associer un aliment ingéré à un symptôme chronique. Afin d'identifier l'aliment responsable, le screening d'IgG sur un large panel d'aliments peut s'avérer utile, de manière à ne pas passer à côté des aliments déclencheurs. Les allergies alimentaires retardées causées par les IgG, peuvent jouer un rôle important chez près de 50% des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques. En raison de la durée relativement longue de leur demi-vie, les IgG sont des anti-

corps persistants et parfaitement adaptés à l'identification des réactions immunes aux antigènes alimentaires étrangers. Les anticorps IgG disparaissent de la circulation après 2 à 3 mois et jusqu'à 2 ans, selon leur concentration initiale dans le sang, si les aliments responsables ne sont plus jamais consommés.

Différence entre IgG et IgG4

Il faut bien faire la différence entre IgG et IgG4 quand on parle d'allergie alimentaire retardée. Celle-ci ne comprend que les sous-classes IgG1, IgG2 et IgG3. Seuls ceux-ci ont un pouvoir pro-inflammatoire. Les IgG4 sont d'utilité en allergie classique. L'IgG4 est considéré comme « l'anticorps bloquant » de l'IgE, c'est-à-dire que l'IgG4 bloque l'accès de l'IgE à l'allergène. L'IgG4 doit être considéré comme un anticorps non inflammatoire, ce qui signifie qu'il ne peut générer aucun processus inflammatoire chronique. En effet, l'IgG4 ne peut ni activer le complément, ni opsoniser les antigènes correspondants [18,19]. Cependant, ces deux actions sont les prérequis pour l'identification et la destruction du complexe immun formé par les phagocytes. Cette destruction est une réaction inflammatoire.

- Sans opsonisation et sans activation du complément, il n'y a pas de réactions inflammatoires !!!
- L'IgG1 et l'IgG3 ont des propriétés fortement pro-inflammatoires.
- L'IgG4 a des propriétés anti-inflammatoires protectrices.

OPSONISATION :

Les phagocytes peuvent identifier un antigène uniquement après que celui-ci ait été marqué et donc rendu visible. Ce marquage s'effectue par les anticorps ou par le complément. Parmi les anticorps IgG, l'IgG1 et l'IgG3 principalement, ont cette capacité de marquage, tandis que l'IgG4 ne montre aucune activité opsonisante. Par conséquent, l'IgG4 ne peut marquer les antigènes et les phagocytes ne peuvent donc pas les identifier.

COMPLÉMENT :

Ce système est composé de près d'une trentaine de protéines, impliquées dans le processus de la réaction inflammatoire. Elles interviennent à la fois dans l'activation et dans la résiliation de la cascade inflammatoire. L'IgG4 n'est pas non plus en mesure d'activer le système du complément.

Le rôle de la perméabilité intestinale

De plus en plus de preuves montrent que l'intégrité de la barrière intestinale joue un facteur clé dans le développement de l'allergie alimentaire [13].

Il est essentiel pour le développement de l'allergie alimentaire, que des protéines non digérées ou mal digérées puissent passer la barrière intestinale et soient reconnues par le système immunitaire comme étant étrangères. Un intestin sain protège l'organisme des réactions indésirables aux aliments.



La barrière intestinale comporte 4 compartiments distincts:

1• Les entérocytes, qui constituent une monocouche de cellules collées les unes aux autres, par des jonctions serrées, en fait, la condition idéale pour empêcher les protéines ou peptides non digérés à passer la barrière intestinale. Si ces jonctions serrées sont perturbées, les macromolécules peuvent bien passer la barrière et conduire à des réactions immunitaires incontrôlées comme décrit ci-dessous. Cette condition est appelée leaky gut, ou augmentation de la perméabilité.

2• Dans cette monocouche des entérocytes sont incorporées les cellules M. Elles permettent la pénétration contrôlée de macromolécules à travers la barrière intestinale : tels que des vitamines, des médicaments, des hormones, des protéines et ainsi de suite. Les cellules M sont en contact direct avec les cellules présentatrices d'antigène et décident si une substance est à considérer comme tolérante ou intolérante. Si des macromolécules passent la barrière intestinale « non contrôlées », certaines cytokines sont produites et mènent au rejet de ces macromolécules par le système immunitaire.

3• L'IgA sécrétoire (IgAs) est un anticorps produit par des cellules de plasma à l'intérieur de la barrière intestinale. Les IgAs passent à travers les entérocytes et sont libérés dans le tube digestif afin de capter et neutraliser les antigènes avant qu'ils puissent pénétrer la barrière intestinale. Les IgAs sont produites principalement contre les bactéries potentiellement pathologiques. Mais il semble que non seulement les bactéries, mais aussi le *Candida albicans* et des composants alimentaires peuvent être ciblés par les IgAs. Il existe des preuves qu'un déficit en IgAs et de faibles taux d'IgAs dans les selles sont en corrélation avec l'incidence des affections allergiques.

IgAs peut être un marqueur prédictif important pour le risque de développer des réactions allergiques.

4• La flore physiologique joue en rôle important pour garantir l'intégrité de la barrière intestinale. Certaines souches de bactéries, comme : *Entérocoques*, *Escherichia coli*, *Lactobacilles* et *Bifidobacterium* pour ne citer qu'eux, sont extrêmement importants pour le microenvironnement dans l'intestin. Ils produisent des bactériocines pour éviter la colonisation de bactéries pathogènes et la colonisation de *Candida* [15]. En cas de dysbiose (déséquilibre de la bonne flore), des bactéries pathogènes et *Candida* peuvent coloniser l'intestin grêle et mener à une perméabilité accrue. Après la découverte du microbiote, de nombreuses bactéries supplémentaires et leurs propriétés favorables et non favorables pour la santé vont être décrites dans un futur très proche.

Une ou plusieurs de ces conditions, comme la destruction des jonctions serrées, la dysbiose, la carence en IgAs conduisent à une perméabilité accrue et des réactions immunitaires inappropriées aux protéines inoffensives menant à une réaction allergique.

Les réactions allergiques contribuent à une augmentation du processus inflammatoire dans le tube digestif et ainsi favorisent une augmentation de la perméabilité. Le cercle vicieux est fermé.

Rapport d'un cas clinique :

Patient : homme, 58 ans, bonne condition physique.

Il y a trois mois, il a eu une diarrhée aiguë avec forte fièvre et des selles liquides pendant 6 jours. La diarrhée aiguë a disparu sans autre traitement et le patient a été bien pendant 3 semaines. Puis il a commencé à avoir une diarrhée persistante sans température pendant 3 mois jusqu'à ce qu'il décide d'effectuer des tests IgG alimentaire.

Toutes les autres tentatives de diagnostic, invasives et non invasives n'ont pas pu déterminer la cause :

- coloscopie : aucune anomalie,
- biopsie : aucune anomalie,
- examen des selles : virus, bactéries, parasites, mycoses : négatif
- sang : la sérologie, les hormones, les marqueurs principaux de tumeurs : négatif
- tests IgE négatifs.

Le test ImuPro300 a montré 18 réactions mineures, avec une forte réaction contre l'ananas.

Le patient a mangé de la salade de fruits contenant de l'ananas chaque jour pendant plusieurs années sans aucun problème. Seulement après la dégradation massive de la barrière et l'augmentation de la perméabilité intestinale causées par l'infection aiguë, son système immunitaire a commencé à lutter contre la protéine d'ananas. Il est devenu intolérant à l'ananas en raison du passage incontrôlé de la barrière intestinale. Fait intéressant, il s'écoulait trois semaines avant le début de la diarrhée chronique, exactement le temps dont le système immunitaire a besoin pour produire des anticorps, comme on le sait dans la vaccination.

En évitant l'ananas les symptômes ont disparu en 3 jours. Un test d'exposition à l'ananas 4 semaines plus tard, induisait une rechute à la diarrhée en 1 jour.

Ce cas montre bien l'impact de perméabilité perturbée sur le développement de l'intolérance alimentaire.

Conditions menant à une augmentation de la perméabilité intestinale [14]

- infections bactériennes et virales,
- parasites et *Candida albicans*,
- agents de conservation,
- colorants,
- métaux lourds,
- toxines environnementales,
- stress interféron-gamma, TNF-alpha,
- médicaments,
- alcool,



- insuffisance pancréatique exocrine,
- malnutrition,
- dysbiose,
- la flore de putréfaction,
- sport de haut niveau.

Les outils diagnostic pour évaluer la perméabilité intestinale.

Dans le passé la méthode de choix était le test au Lactulose/Mannitol avec tous ces inconvénients.

Aujourd'hui, avec des tests comme le coproscreen (laboratoire Barbier), on a à notre disposition plusieurs marqueurs décrivant la perméabilité, la fonction de l'immunité de la muqueuse et l'état inflammatoire de l'intestin.

La dosage des IgAs dans les selles est un outil valide pour estimer la capacité de produire suffisamment d'IgAs nécessaires pour la défense contre les agents pathogènes. Les valeurs faibles en IgAs indiquent un risque plus élevé pour des conditions allergiques et un risque accru d'infections gastro-intestinales et de colonisation par *Candida albicans*. Une augmentation des valeurs en IgAs indique une lutte permanente contre les agents pathogènes et peut indiquer leur présence dans l'intestin. Des traitements spécifiques peuvent améliorer la production IgAs.

Indications :

- maladies infectieuses récurrentes,
- aliments et allergies respiratoires,
- candidose,
- intolérance alimentaire.

Alpha-1-anti-trypsin (α-1-AT) est une protéase produite par le foie. α-1-AT n'est normalement pas présent dans le tube digestif ou seulement à de faibles concentrations. La présence de α-1-AT indique une augmentation de la perméabilité intestinale, qui peut être associée à une perte de protéines du sang dans la lumière intestinale. Inversement la migration des protéines et des agents pathogènes à partir du tube digestif dans le sang est augmentée. Une deuxième raison pour une augmentation du taux d'α-1-AT est la régulation des processus inflammatoires dans l'intestin.

L'interprétation de l'augmentation des α-1-AT doit toujours être effectuée en rapport avec calprotectine. La calprotectine est un marqueur stable pour l'inflammation gastro-intestinale.

INDICATIONS :

- les maladies inflammatoires chroniques
- troubles gastro-intestinaux
- la perte de la protéine
- les allergies alimentaires et les intolérances alimentaires

La calprotectine est une protéine fixant le calcium du cyto-

plasme des granulocytes. Elle représente environ 5% de la teneur en protéines des granulocytes neutrophiles et 60% du cytosol. Elle est résistante contre la dégradation des protéases et reste stable une semaine dans les selles. La calprotectine est un marqueur d'inflammation sensible sans interférences avec des médicaments, de la nourriture ou du métabolisme enzymatique.

La calprotectine est connue pour sa capacité à pouvoir distinguer les maladies inflammatoires intestinales (MII) du colon irritable (CI).

Dans les MII la concentration de calprotectine est bien au-dessus de 50 µg/ml, connue comme la valeur seuil pour les MII.

Mais les valeurs de calprotectine en dessous de 50 µg/ml ne sont pas nécessairement sans intérêt et ne doivent pas être considérées comme preuve de corps sain. Les valeurs comprises entre 10 µg/ml et 50 µg/ml peuvent indiquer une inflammation intestinale à bas bruit, causée par exemple par une allergie alimentaire retardée.

Dans une étude rétrospective, nous avons examiné les valeurs de calprotectine de 1789 patients dans notre laboratoire. Les sujets avec des valeurs comprises entre 10 µg/ml et 50 µg/ml d'IgG, soumis à une alimentation guidée par les résultats Imupro, ont vu normaliser leurs valeurs de la calprotectine en quelques semaines, ce qui signifie qu'ils sont devenus non détectables.

Calprotectine et l'alpha-1 antitrypsine sont des marqueurs précieux dans le suivi pour documenter l'effet bénéfique d'une alimentation guidée par les résultats IgG dans les maladies gastro-intestinales, ainsi que dans les CI et les MII.[16]

INDICATIONS

- troubles gastro-intestinaux,
- différenciation entre CI et MII,
- prédiction de rechute dans la maladie de Crohn,
- l'évaluation de la gravité de la maladie diagnostiquée de Crohn et la colite ulcéreuse,
- l'allergie alimentaire et intolérance alimentaire,
- suivi marqueur de CI et MII.

Le dosage de la zonuline dans le sang est un autre marqueur de perméabilité intestinale. La zonuline a un effet direct sur la fonction des jonctions serrées. Il semble que la zonuline contribue activement à une augmentation de la perméabilité. La zonuline est stimulée par la gliadine (gluten), aussi s'il n'existe pas d'intolérance au gluten (maladie cœliaque) [17], il existe une corrélation directe entre le taux d'IgG anti gluten et le nombre de réactions contre d'autres aliments. Lors des analyses Imupro la moyenne des réactions étaient de 19 si le gluten était négatif. Ce chiffre augmente constamment en cas de positivité au gluten pour atteindre une moyenne de 78 réactions pour un taux d'IgG fortement augmenté pour le gluten.

Ensemble avec l'α-1-AT la zonuline peut différencier la cause de l'augmentation de la perméabilité en absence d'inflammation locale.



CONCLUSION

L'allergie retardée aux IgG est désormais une réalité et est étroitement liée à l'augmentation de la perméabilité intestinale.

Il est primordial de traiter la perméabilité intestinale en face d'une allergie retardée. Mais il est important de le faire en simultané. Certains médecins préconisent de traiter la perméabilité en premier et ensuite de se consacrer aux aliments non tolérés. A mon avis cela n'apporte peu ou rien, car il faut enlever l'agent déclencheur de la réaction immunitaire et de l'inflammation locale pour permettre à la paroi intestinale de se rétablir.

CAMILLE F. J. LIENERS, PHD ; DIRECTEUR ET RESPONSABLE ;
SPÉCIALISÉ EN IMMUNOLOGIE, CHIMIE CLINIQUE, HORMONOLOGIE,
MICROBIOLOGIE ET DIAGNOSTICS DES MALADIES AUTO-IMMUNES ;
RESPONSABLE DU DÉVELOPPEMENT DE TESTS D'HYPERSENSIBILITÉ
ALIMENTAIRE ET, DE POLYMORPHISME GÉNÉTIQUE ET AUTRES.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Scott H, Sicherer, Epidemiology of food allergy Volume 127, Issue 3, Pages 594-602, March 2011
- [2] T.H.-T.Tan, J.A.Ellis, R.Saffery, K.J.Allen, The role of genetics and environment in the rise of childhood food allergy. Clinical and Experimental Allergy, Vol 42, Issue 1
- [3] I. Pali-Schöll & E. Jensen-Jarolim, Anti-acid medication as a risk factor for food allergy Allergy 66 (2011) 469-477 a 2010 John Wiley & Sons A/S
- [4] Food allergy in irritable bowel syndrome: new facts and old fallacies. Isolauri E, Rautava S, Kalliomaki M. (2004) Gut; 53 (10):1391-3
- [5] Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N and Whorwell PJ. (2004) Gut 53(10):1459-1464.
- [6] IgG antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima media thickness in obese juveniles. Wilders-Truschning M, Mangge H, Lieners C, Gruber HJ, Mayer C and Marz W. (2007). Exp Clin Endocrinol Diabetes
- [7] Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. Arroyave Hernandez CM, Echevarria Pinto M, Hernandez Montiel HL. Rev Alerg Mex (2007); 54: 162-168
- [8] Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. Alpaly K, Ertas M, Orhan EK, Ustay DK, Lieners C and Baykan B. (2010) Cephalgia 1-9.
- [9] Treatment of delayed food allergy based on specific immunoglobulin G RAST testing. Dixon H. (2000). Otolaryngology- Head Neck Surgery Vol 123:48-54
- [10] Clinical relevance of IgG antibodies against food antigen in Crohn's Disease - A double blind cross over diet intervention study S. Bentz, M. Hausmann, S. Paul, W. Falk, F. Obermeier, J. Schölmerich, G. Rogler Digestion (2010);81:252-264
- [11] Ovalbumin-specific immunoglobulin G and subclass responses through the first 5 years of life in relation to duration of egg sensitization and the development of asthma. Vance, G.H.S., Thornton, C.A., Bryant, T.N., Warner, J.A. and
- [12] Milk protein IgG and igA : the association with milk-induced gastrointestinal symptoms in adults. Anthoni S, Savilahti E, Rautelin H, Kolho KL World J. (2009) Gastroenterol, Oct 21 ; 15 (39) 4915-8
- [13] Mason KL, Huffnagle GB, Noverr MC, Kao JY. Overview of gut immunology. Adv Exp Med Biol. 2008;635:1-14.
- [14] Lebensmittelunverträglichkeit, Allergie Typ 3 erkennen und richtig behandeln. Hans J. Schwyn, Camille Lieners AT-Verlag, (2009) ISBN-10: 3038004154
- [15] Noverr MC Huffnagle GB Regulation of Candida albicans Morphogenesis by Fatty Acid Metabolites Infect. Immun. November 2004 vol. 72 no. 11 6206-6210
- [16] Hülya Uzunismail, Mahir Cengiz, Hafize Uzun, Fatma Özbakir, Süha Göksel, Filiz Demirdag, Günay Can, Huriye Balci, C.Lieners; Changes in fecal Calprotectin, acute phase markers and symptoms after provocation by IgG positive foods in Crohn's disease Poster presentation Nutrition in Medicine ACNEM Sydney 2011
- [17] A. Fasano; Intestinal zonulin: open sesame! Gut 2001;49:159-162 doi:10.1136
- [18] Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T, Immunoglobulin G4: An odd antibody, Clin Exp Allergy 2009, 39(4):469-77
- [19] Van der Zee JS, van Swieten P, Aalberse Inhibition of complement activation by IgG4 antibodies, RC. Clin Exp Immunol., 1986, 64(2):415-22