

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

**Année 2016**

**N° 139**

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(DES de médecine du travail)

par **Caroline LOCHON**

née le 12 décembre 1985 à Challans

---

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2016

---

**Anaphylaxie induite par l'effort au blé :  
à propos de 36 cas angevins**

---

- Président : Monsieur le Professeur Antoine MAGNAN

- Directeur de thèse : Madame le Docteur Martine DROUET

## **MEMBRES DU JURY**

- Président : Monsieur le Professeur Antoine MAGNAN
- Directrice de thèse : Madame le Docteur Martine DROUET
- Madame le Docteur Céline BEAUVILLAIN
- Madame le Docteur Dominique DUPAS

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	7
<b>INTRODUCTION</b> .....	8
1. Diversité des allergies au blé .....	8
2. Définition de l'AIE au blé .....	8
3. Clinique de l'AIE au blé .....	8
4. Physiopathologie de l'AIE au blé .....	8
5. Diversité des allergènes du blé.....	9
6. A part : les isolats de blé.....	10
7. Outils diagnostiques pour l'AIE au blé.....	10
7.1 Clinique.....	10
7.2 Prick test et IgE spécifiques.....	11
7.3 Test de Provocation par voie Orale (TPO) .....	11
8. Traitement de l'AIE au blé .....	11
8.1 Traitement symptomatique .....	11
8.2 Traitement préventif.....	11
9. Diversité des blés et applications.....	12
10. Ampleur de l'AIE au blé .....	12
11. Le contexte au CHU d'Angers.....	13
12. Présentation de l'étude .....	14
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	15
1. Type d'étude .....	15
2. Critères d'inclusion.....	15
3. Critères d'exclusion .....	15
4. Paramètres étudiés .....	17
4.1. Caractéristiques cliniques.....	17
4.2. Dosage des IgE totaux et spécifiques : UNICAP .....	17
4.2.1. IgE concernant le blé.....	17
4.2.2. IgE concernant Saccharomyces.....	18
4.2.3. IgE concernant la crevette.....	18
4.3. Dosage des IgE spécifiques : puce ISAC.....	18
4.3.1. Définition de l'ISAC.....	18
4.3.2. Liste des allergènes étudiés (composition ISAC depuis 2011) .....	19
4.3.3. Liste des allergènes de l'ancienne composition ISAC (avant 2011) .....	19
4.4. Prick-tests cutanés.....	19
4.4.1. Modalités des prick-tests.....	19
4.4.2. Allergènes testés.....	20
4.5. Test de Provocation par voie Orale (TPO).....	20
5. Statistiques.....	20
6. Considérations éthiques .....	21

<b>RESULTATS</b> .....	22
A. Caractéristiques des 36 patients.....	22
1. Résumé.....	22
2. Age de survenue des symptômes.....	22
3. Sexe.....	23
4. Type d'aliment déclenchant.....	23
5. Intensité de l'effort physique.....	24
6. Délai de survenue après l'ingestion de blé.....	24
7. Nombre d'épisodes.....	25
8. Allergie clinique à la crevette.....	25
9. Autres cofacteurs.....	26
10. Types de symptômes.....	26
11. Conclusion .....	27
B. Résultats concernant le blé .....	28
1. Apport du bilan réalisé au CHU d'Angers (IgE ; prick-tests).....	29
1.1. Apport des IgE spécifiques UNICAP.....	29
1.2. Apport des IgE spécifiques ISAC.....	29
1.3. Apport des prick-tests.....	30
2. Apport des dosages IgE par l'INRA de Nantes.....	30
3. Étude du profil clinique et biologique des patients $\omega$ -5 gliadine négatifs.....	32
4. Conclusion.....	33
C. Etude des TPO réalisés.....	35
1. Test d'effort sans prise alimentaire (n=8).....	35
2. TPO au blé sans levure (pâtes) puis effort physique (n=6).....	35
3. TPO au blé associé à la levure (pain) puis effort physique (n=5).....	36
4. Autres TPO (n=5).....	36
5. Conclusion.....	36
D. Etude des régimes d'éviction proposés et de leur efficacité.....	37
1. Définition et fréquence des régimes proposés.....	37
1.1. Définition des 3 principaux régimes d'éviction.....	37
1.2. Fréquence des régimes d'éviction instaurés.....	37
2. Définition et évaluation de l'efficacité des régimes instaurés.....	38
2.1. Définition de l'efficacité des régimes d'éviction.....	38
2.2. Evaluation de l'efficacité globale des régimes mis en place.....	38
2.3. Evaluation de l'efficacité des régimes selon les régimes prescrits.....	39
3. Analyse du régime proposé et de l'efficacité du régime selon le type de blé déclenchant.....	40
3.1. Pour les patients réagissant au blé associé à la levure (n=12).....	40
3.2. Pour les patients réagissant au blé associé ou non à la levure (n=16).....	40
4. Conclusion.....	41
E. Etude en sous-groupes selon le bilan allergologique à la crevette .....	42
1. Étude du profil des patients cliniquement allergiques à la crevette.....	42
1.1. Apport des IgE crevette.....	42
1.2. Apport des prick-tests crevette.....	43

1.3. Apport du bilan Saccharomyces.....	43
1.4. Apport du bilan blé.....	44
2. Etude des patients biologiquement sensibilisés à la tropomyosine rPen a 1.....	44
2.1. Fréquence de sensibilisation biologique à la crevette.....	44
2.2. Fréquence de sensibilisation biologique à la tropomyosine rPen a 1.....	45
2.3. Etude du bilan Saccharomyces chez les patients sensibilisés à rPen a 1.....	45
3. Conclusion.....	46
F. Etude en sous-groupes selon le bilan allergologique à Saccharomyces.....	47
1. Résultats sur l'effectif global (IgE et prick-tests).....	47
1.1. Résultats IgE Saccharomyces.....	47
1.2. Résultats prick-tests Saccharomyces.....	47
1.3. Défaut de fiabilité du prick-test Saccharomyces.....	47
2. Comparaison des sous groupes « sensibilisé » et « non sensibilisé » à Saccharomyces en IgE.....	48
2.1. Concernant le bilan crevette.....	48
2.2. Concernant le bilan blé.....	49
2.2.1. Concernant les allergènes du blé.....	49
2.2.2. Concernant l'aliment déclenchant l'AIE au blé.....	49
3. Conclusion.....	50
G. Etude en sous groupes selon l'aliment déclenchant .....	51
1. AIE au blé et levure.....	51
2. Comparaison des patients réagissant uniquement avec le blé associé à la levure et avec le blé sous toutes ses formes.....	51
2.1. Concernant le bilan Saccharomyces.....	51
2.2. Concernant le bilan crevette.....	52
3. Conclusion.....	52
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>53</b>
1. Rappel des principaux résultats.....	53
2. Forces de l'étude.....	56
3. Faiblesses de l'étude.....	57
3.1. Biais liés au type d'étude.....	57
3.2. Faiblesse de l'effectif.....	57
3.2.1. Données manquantes.....	57
3.2.2. Analyses en sous groupes.....	57
3.2.3. Faiblesse statistique.....	58
3.3. Biais de classement.....	58
3.3.1. Quelques cas plus complexes.....	58
3.3.2. Classement des caractéristiques initiales.....	59
3.3.3. Classement du type de régime instauré.....	59
3.3.4. Classement de l'efficacité du régime instauré.....	60
3.4. Biais dus aux méthodes utilisées.....	60
3.4.1. Hétérogénéité des données pour les IgE.....	60
3.4.2. Biais dus aux manques de sensibilité et spécificité des tests utilisés.....	61

3.4.2.1. Par rapport aux outils diagnostiques pour le blé.....	61
3.4.2.2. Par rapport aux outils diagnostiques pour Saccharomyces.....	61
3.5. Biais d'interprétation.....	62
3.5.1. Faiblesse statistique.....	62
3.5.2. Absence de groupe témoin.....	62
3.6. Absence de données dans la littérature.....	62
4. Perspectives.....	63
4.1. Poursuite de l'étude pour gagner en effectif.....	63
4.2. IgE Derp23 pour exploration de la chitine.....	63
4.3. Collaboration avec l'INRA de Nantes.....	63
4.4. Tests d'inhibition d'IgE spécifiques.....	63
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>65</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>68</b>
<b>LISTE DES TABLES ET FIGURES.....</b>	<b>71</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>73</b>
<b>RESUME – MOTS CLEFS.....</b>	<b>81</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

- AIE : Anaphylaxie Induite par l'Effort  
LTP : Lipid Transfer Protein  
ATI : Alpha-amylase Trypsin Inhibitor  
FPM : Faible Poids Moléculaire  
HPM : Haut Poids Moléculaire  
TPO : Test de Provocation Orale  
ISU : ISAC Standardized Units  
INRA : Institut National de Recherche Agronomique  
CCD : Cross reactive Carbohydrate Determinants

# INTRODUCTION

## 1. Diversité des allergies au blé

Les manifestations allergiques aux protéines de blé sont de natures très diverses. Ainsi, on distingue la maladie cœliaque, les allergies respiratoires (asthme, rhinite), mais aussi des eczémas, des allergies immédiates (urticaire, anaphylaxie) sans cofacteur, ou encore des anaphylaxies induites par cofacteurs, dont l'effort physique.

Il est en effet bien décrit que certaines allergies alimentaires ne se manifestent qu'en présence de cofacteurs, comme la prise d'anti-inflammatoires, d'aspirine, d'alcool, la chaleur, le stress, ou encore l'effort physique.

## 2. Définition de l'AIE au blé

Ainsi, l'anaphylaxie induite par l'effort (AIE) au blé est une entité allergique décrite depuis 1984 par l'équipe d'allergologie du CHU d'Angers. [1]

Il s'agit d'une forme particulière d'allergie au blé qui se manifeste lorsque la consommation de blé est suivie (ou plus rarement précédée) d'un effort physique, généralement dans les 4h suivant l'ingestion de blé, mais parfois dans des délais plus longs, comme cela a été constaté chez certains sujets. [2]

L'intensité des symptômes est variable d'un individu à un autre et d'un épisode à un autre, mais les formes sévères ne sont pas rares.

## 3. Clinique de l'AIE au blé

Il s'agit d'une allergie immédiate IgE médiée, et par conséquent les signes cliniques sont les signes classiques d'anaphylaxie, à savoir urticaire plus ou moins étendue, angio-œdème, signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), signes respiratoires (bronchospasme), et retentissement hémodynamique (chute tensionnelle, tachycardie), entraînant parfois une perte de connaissance.

## 4. Physiopathologie de l'AIE au blé

Le mécanisme physiopathologique de l'AIE au blé n'est pas à ce jour complètement élucidé. Néanmoins, une hypothèse suggère l'activation par l'exercice physique d'une enzyme, la transglutaminase intestinale, avec formation de liaisons entre protéines du gluten très stables vis-à-vis des protéines digestives. [3]

## 5. Diversité des allergènes du blé

Les allergènes du blé sont très nombreux, et leur rôle dépend du type d'allergie.

La farine de blé est constituée exclusivement à partir de l'endosperme du grain de blé. Ainsi, sont retirés le germe et le son (enveloppe) du blé. Cette farine contient principalement de l'amidon, de l'eau, et du gluten.

Le gluten contient de nombreux allergènes, parmi lesquels on distingue schématiquement : [4]

◆ **les protéines de stockage**, majoritaires, insolubles, aussi appelées « prolamines ».

Ce sont grâce à ces protéines que le pain est panifiable, c'est-à-dire qu'il est capable de former un réseau moléculaire emprisonnant les gaz formés par la levure sous l'action de la cuisson. [5] Elles comprennent :

⇒ **les gliadines** (40% des protéines totales du blé):

-  **$\alpha$  et  $\beta$  gliadines** (50% des gliadines totales environ, qui sont très proches structurellement)

-  **$\gamma$  gliadines** (30 à 45% des gliadines totales)

-  **$\omega$  gliadines**, dont l'  **$\omega$ -5 gliadine**, qui représente une faible part des  $\omega$  gliadines

⇒ **les gluténines** (40% des protéines totales du blé) :

- de **bas poids moléculaire (BPM)** (environ 70% des gluténines) (Tri a 36)

- de **haut poids moléculaire (HPM)** (environ 30% des gluténines)

◆ **d'autres protéines**, solubles dans l'eau :

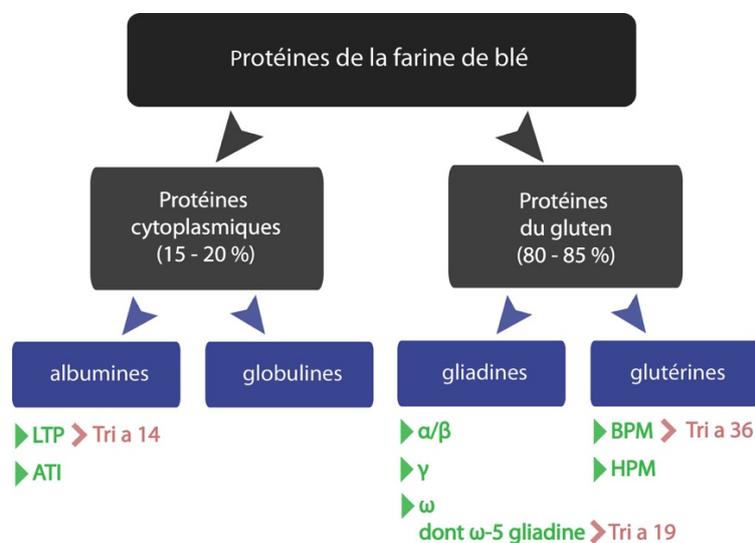
⇒ **des albumines**, dont voici deux exemples :

- rTri a 14, qui est une protéine de transfert lipidique (Lipid Transfert Protein, ou **LTP**)

- les inhibiteurs d' $\alpha$ -amylase et trypsine (Alpha amylase Trypsine Inhibitor, ou **ATI**), qui représente une famille de plusieurs protéines ayant un rôle défensif de la graine.

⇒ **des globulines**

Figure 1 : Les différents allergènes du blé



Dans le cas de l'AIE au blé, le principal allergène impliqué est l'  **$\omega$ -5 gliadine du blé**, comme cela est attesté dans de nombreuses études. [6, 7, 8] Son dosage est très souvent positif dans cette pathologie.

Mais l'implication d'autres allergènes a été bien démontrée, notamment des gluténines de FPM ou HPM. [9, 10]

Une LTP, rTri a 14, est fréquemment associée à « l'asthme du boulanger », mais est parfois aussi impliquée dans l'AIE au blé, souvent en association avec une sensibilisation à d'autres LTP (« syndrome LTP » dans les régions du pourtour méditerranéen). [11]

Les inhibiteurs d' $\alpha$ -amylase et de trypsine ont un rôle important dans l'allergie respiratoire au blé [12], mais sont aussi dans de rares cas impliqués dans l'allergie alimentaire au blé.

## **6. A part : les isolats de blé**

A noter que les protéines des isolats (ou hydrolysats) de blé ont également un potentiel allergisant. [13]

Ces isolats de blé sont obtenus à partir du gluten, suivant un procédé de déamidation soit par traitement chimique à pH acide, soit par traitement enzymatique. Ce traitement les rend hydrosolubles, contrairement au gluten naturel, leur conférant d'intéressantes propriétés.

On les retrouve dans de nombreux produits industriels alimentaires (viandes reconstituées, sauces, soupes, mousses, barres ou boissons énergétiques...) mais aussi cosmétiques (mascara, crème de soins).

Ce procédé de fabrication modifie l'allergénicité naturelle du blé, soit en augmentant son pouvoir allergisant, soit en créant des néo allergènes.

Certains patients présentent donc une allergie isolée aux hydrolysats de blé et tolèrent tout à fait le blé « normal ». [14] D'autres présentent une allergie mixte au blé et hydrolysats de blé.

## **7. Outils diagnostiques pour l'AIE au blé**

Le diagnostic d'AIE au blé repose sur un faisceau d'arguments.

### **7.1 Clinique**

Cliniquement, l'AIE donne un tableau plus ou moins complet de signes d'anaphylaxie survenant pendant ou peu après un effort physique, ayant lieu lui-même dans les heures suivant un repas.

Plusieurs aliments peuvent donner des AIE. Le blé est un aliment à suspecter en premier lieu par argument de fréquence. Mais des AIE ont été décrites avec d'autres aliments : des crustacés (crevette, crabe), mais aussi des fruits et légumes (tomates, champignons) ou encore des noix, d'autres céréales comme le riz, le maïs. [15]

Une étude réalisée en 2009 sur 39 patients au japon ayant un diagnostic d'AIE, a montré que 82% des patients avaient un dosage positif pour rTri a 19 et 92% un dosage positif pour rTri a 19 et/ou les gluténines de HPM. [16]

### **7.2 Prick-test et IgE spécifiques**

Devant une histoire clinique évocatrice, un bilan allergologique est réalisé avec *prick-test cutané* (généralement : blé natif et/ou commercial, gluten) et *dosage des IgE spécifiques du blé* (généralement : blé, gluten, gliadines,  $\omega$ -5 gliadine).

### **7.3 Test de Provocation par voie Orale (TPO)**

La plupart du temps, ces investigations sont suffisantes pour porter le diagnostic, mais le gold standard à visée diagnostique reste un test de provocation orale (TPO) suivi d'un effort physique, sous surveillance médicale en milieu hospitalier.

En pratique, le TPO n'est pas systématiquement réalisé pour deux raisons. D'une part, c'est un test potentiellement dangereux. D'autre part sa sensibilité est médiocre. Ainsi un TPO négatif peut être faussement rassurant.

Afin de gagner en sensibilité diagnostique, certaines équipes, notamment au japon, administrent au patient de l'aspirine avant le TPO selon le schéma suivant : aspirine puis aliment puis effort physique [17, 18]. En effet, l'aspirine augmenterait les taux circulants post prandiaux de gliadines [19].

## **8. Traitement de l'AIE au blé**

Il n'y a pas de traitement curatif de l'AIE au blé. Le traitement est uniquement symptomatique et préventif.

### **8.1 Traitement symptomatique**

Il est prescrit à chaque patient une trousse d'urgence contenant antihistaminiques, corticoïdes oraux, et adrénaline en stylo auto injectable par voie intramusculaire, avec un plan d'action écrit détaillé.

### **8.2 Traitement préventif**

Le patient doit effectuer un régime alimentaire d'éviction des protéines de gluten, soit uniquement dans les 4 à 6 heures précédant un effort physique lorsque le seuil déclenchant de celui-ci est facilement identifiable, soit en permanence lorsque les efforts déclenchants sont d'intensité minimale.

Pour rappel, les céréales contenant des protéines de gluten sont le blé, l'orge, l'avoine, le seigle, l'épeautre, le kamut\* (ou blé de khorasan).

Sont autorisées les céréales suivantes : riz, maïs, quinoa, tapioca, manioc, ou encore blé noir (sarrasin).

## 9. Diversité des blés et applications

Le blé est une céréale très ancienne appartenant à l'immense famille des Graminées (ou Poacées), et plus précisément au genre *Triticum*, tout comme l'orge ou le seigle.

On distingue classiquement les blés « durs » utilisés principalement pour la fabrication de la semoule et des pâtes, et les blés « tendres » (ou froment) utilisés pour la fabrication des farines panifiables, entre autre pour le pain.

Pas moins de 2700 espèces de blé sont inscrites au catalogue européen des espèces et variétés. [20]

Il existe une grande diversité génétique entre les espèces et variétés de blé, entraînant de grandes variations quantitatives et qualitatives dans la composition des blés.

Des travaux de l'INRA de Nantes datant de 2014 [21] ont cherché à savoir si certaines farines de blé, issues de blé exprimant peu ou pas d' $\omega$ -5 gliadine, pouvaient être proposées aux patients souffrant d'AIE au blé. Malheureusement, ces travaux n'ont pas permis d'identifier de telles farines, et confirment l'implication d'autres allergènes dans l'AIE au blé (gluténines de FPM, LTP).

D'autres équipes ont cherché à modifier les protéines avec l'intention d'en diminuer l'IgE réactivité, mais les propriétés technologiques de la farine (aptitude à la panification, surtout dues aux gluténines de FPM) sont en partie perdues par ces procédés, et favorisent dans certains cas l'apparition de néo-épitopes.

## 10. Ampleur de l'AIE au blé

*En France*, selon les données 2008 du réseau d'Allergo-Vigilance [22], sur 65 cas d'anaphylaxies alimentaires (pas seulement d'AIE) déclarées en population adulte, 8 étaient dus à la farine de blé (12.3%) et 4 aux isolats de blé (6.1%).

Chez les adultes, le blé apparaît donc en 2008 comme le premier allergène pourvoyeur d'anaphylaxies alimentaires, toute sévérité confondue, devant les crustacés (7.7%), les fruits croissant avec le latex (7.7%), les fruits à coque (7.7%), le lupin (6.1%), le sésame (6.1%), l'arachide (4.6%), le céleri (4.6%), ou encore le sarrasin (4.6%).

En revanche, en population pédiatrique, le blé ne représente qu'1 cas sur les 49 déclarés (soit 2%) et semble donc anecdotique comparé aux fruits à coque (26.5%) ou à l'arachide (24.5%).

Concernant l'AIE au blé, sa prévalence semble difficile à estimer dans la littérature, mais l'ampleur de cette pathologie serait très variable selon les pays. C'est une pathologie bien décrite en Europe et en Asie, particulièrement au Japon.

De plus en plus de cas d'AIE au blé semblent diagnostiqués. La raison principale est certainement qu'elle était assez méconnue dans le monde médical jusqu'à il y a quelques années, et les outils diagnostiques sont désormais mieux identifiés. On peut également citer de nouvelles voies de sensibilisation via les hydrolysats de blé par exemple.

*Au japon*, de nombreuses études ont été publiées sur le sujet de l'AIE au blé. Une étude récente relate une « épidémie » avec 2026 cas d'allergie immédiate et d'AIE au blé chez des femmes japonaises s'étant sensibilisées aux hydrolysats de blé par voie cutanée suite à l'usage d'une crème pour le visage contenant des hydrolysats de blé. [23]

## **11. Le contexte au CHU d'Angers**

L'équipe d'allergologie du CHU d'Angers a remarqué depuis quelques années que les aliments déclenchant les AIE au blé semblent parfois associés à la levure *Saccharomyces cerevisiae* (pain, viennoiseries, pâtes levées...) et que certains patients semblent tolérer le blé lorsqu'il n'y est pas associé, comme c'est le cas dans les pâtes ou la semoule.

Des tests d'inhibition des IgE spécifiques (anti blé, anti gluten et anti  $\omega$ -5 gliadine) par l'extrait *Saccharomyces*, réalisés au CHU d'Angers, suggèrent la possibilité d'une allergie croisée entre une (des) protéine(s) de gluten et *Saccharomyces*. [24]

En effet, les IgE spécifiques au blé, au gluten et à l' $\omega$ -5 gliadine du blé sont inhibées de façon importante par *Saccharomyces* (serum du patient préincubé avec *Saccharomyces* avant dosage des IgE spécifiques). Cette inhibition démontre l'existence de déterminants communs qui se lient aux IgE dans la phase de pré incubation et les IgE déjà liées à *Saccharomyces* ne peuvent plus se lier aux déterminants du blé, du gluten ou à l' $\omega$ -5 gliadine.

D'ailleurs, une ancienne publication de Rasmussen avait déjà révélé en 1984 une homologie de séquence entre une gluténine du blé et une protéine de *Saccharomyces*. [25]

En pratique, il semble que de nombreux patients consultant pour AIE au blé sont aussi sensibilisés à *Saccharomyces*, soit en prick-test soit en IgE spécifiques.

De la même façon, l'équipe angevine a remarqué que de nombreux patients consultant pour AIE au blé étaient aussi sensibilisés aux crevettes, soit en prick-test soit en IgE spécifiques. Certains cas de co-sensibilisation blé/crevette ont également été décrits dans le réseau d'Allergo-Vigilance.

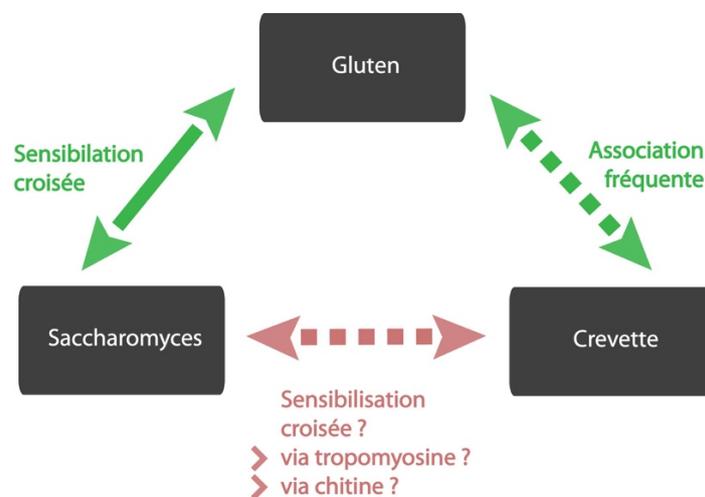
Les allergènes de la crevette sont très nombreux : tropomyosines (rPen a 1 par exemple, allergène majeur de la crevette), mais aussi protéines sarcoplasmiques de liaison au calcium, arginine kinase, chaînes légères de la myosine, troponine C, ou encore la chitine, polysaccharide contenu dans la carapace des crustacés.

Il n'y a pas à notre connaissance d'allergène commun entre les allergènes des crevettes et ceux du blé.

En revanche, il pourrait y avoir 2 potentiels allergènes communs entre la crevette et la levure *Saccharomyces*. En effet, tous deux comportent une ou des **tropomyosine(s)**, ainsi que de la **chitine**. La chitine est un élément constitutionnel de la carapace des crustacés mais aussi des levures, en particulier de la paroi de *Saccharomyces*.

Ainsi, l'une des hypothèses émises par l'équipe angevine est que la levure fasse l'intermédiaire entre la crevette et le blé, expliquant la fréquence d'association suspectée.

**Figure 2 :** Relation entre blé, crevette et *Saccharomyces*



## 12. Présentation de l'étude

Nous étudions dans cette étude des cas d'AIE au blé afin d'en dégager les principales caractéristiques, tant sur le plan clinique que sur le plan biologique, en essayant de dégager des profils allergéniques.

Nous cherchons aussi à étudier le type de régime d'éviction mis en place ainsi que l'efficacité du régime instauré.

Nous décrivons également la fréquence de sensibilisation à la levure *Saccharomyces*, et tentons de voir si un régime d'éviction personnalisé (éviction uniquement du blé associé à la levure, donc libre en pâtes ou semoule) serait efficace pour les patients sensibilisés à la levure, ce qui permettrait sur le plan pratique d'assouplir leur régime d'éviction.

Par ailleurs, nous cherchons à savoir si ce groupe de patients sensibilisés à la levure est davantage sensibilisé aux crevettes que les autres patients, ce qui renforcerait l'idée que la levure puisse faire l'intermédiaire entre blé et crevette.

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

## 1. Type d'étude

L'étude présentée est une étude descriptive rétrospective monocentrique portant sur 36 patients.

## 2. Critères d'inclusion

- 38 patients ont été inclus
- Il s'agit de patients :
  - vus en consultation d'allergologie au CHU d'Angers
  - entre novembre 2001 et octobre 2015
  - par un ou plusieurs médecins allergologues du service d'allergologie
  - pour qui le diagnostic d'AIE au blé a été posé
- Le diagnostic d'AIE au blé repose sur :
  - *une histoire clinique* évocatrice : signes d'anaphylaxie dans un contexte d'effort, lui même précédé par un repas comportant du blé.
  - *la biologie* : dosage des IgE spécifiques d'allergène global du blé et spécifiques d'allergènes recombinants du blé, dont l' $\omega$ -5 gliadine (rTri a 19).  
Même si l'implication de l' $\omega$ -5 gliadine dans cette pathologie est bien décrite dans la littérature, sa sensibilité n'est pas absolue et un résultat négatif ne doit pas faire écarter le diagnostic.
  - *la réalisation parfois d'un TPO*, non systématique en raison d'une sensibilité diagnostique imparfaite et du potentiel danger engendré par ce test.

## 3. Critères d'exclusion

- Pour chaque dossier, il convient d'écarter les **diagnostics différentiels** potentiels de l'AIE au blé :

### - *Urticaire cholinergique*

Responsable d'un tableau d'urticaire isolée survenant dans un contexte d'effort, l'urticaire cholinergique ne s'accompagne pas des autres signes d'anaphylaxie. Elle ne survient pas uniquement à l'effort et peut également survenir dans un contexte de stress, de douche chaude, ou encore lors de repas épicés.

*- Angio-œdème histaminique*

Le tableau associe angio-œdème et urticaire, mais ne survient pas spécialement dans un contexte d'effort. Un facteur déclenchant alimentaire est possible mais il s'agit dans ce cas d'un aliment riche en histamine ou histamino-libérateur, ce qui n'est pas le cas du blé.

*- Angio-œdème bradykinique*

Le tableau clinique se limite à un angio-œdème isolé, sans urticaire. Le bilan biologique, à réaliser au moindre doute, permet le diagnostic différentiel en montrant une anomalie du métabolisme des bradykinines.

*- AIE à un autre aliment que le blé*

Dans la littérature, le blé ressort comme le premier aliment responsable d'AIE alimentaire. [16]

*- Autre cause de malaise*

Un malaise survenant dans un contexte d'effort, sans autre signe d'anaphylaxie, doit faire rechercher une cause cardiologique (rétrécissement aortique serré, syndrome coronarien aigu, cardiomyopathie obstructive...) ou métabolique (malaise hypoglycémique), ou encore un malaise vagal.

En dehors du contexte d'effort, d'autres étiologies sont à évoquer : cardiaques (trouble du rythme cardiaque, trouble de la conduction, syndrome coronarien aigu instable), vasculaires (vol sous clavier, hypersensibilité sinocarotidienne, hypotension orthostatique...) ou encore neurologiques (AIT/AVC).

L'absence d'autres signes d'anaphylaxie et d'histoire alimentaire, et surtout la présence souvent d'antécédents ou d'autres symptômes associés permet d'orienter vers le bon diagnostic.

- Au total, **2 patients ont été exclus** pour 2 raisons :

*- doute diagnostique*

Il s'agit d'un patient ayant présenté un seul épisode d'œdème des lèvres, des paupières, avec dysphonie, peu après un repas comportant pain et pizza, sans contexte d'effort physique mais suite à la prise d'AINS.

Le diagnostic d'AIE au blé avait été évoqué, avec effort minime favorisé par le cofacteur AINS, conforté par la positivité des IgE au blé et au gluten, chez un patient par ailleurs professionnellement exposé aux poussières de blé.

En revanche, l' $\omega$ -5 gliadine est revenue négative, et surtout le reste du bilan retrouve une anomalie du métabolisme des bradykinines (activité kininogénase élevée), orientant le diagnostic vers un angio-œdème à bradykinine.

*- dossier ancien incomplet*

Il s'agit d'un patient vu en consultation d'allergologie en 2002 puis 2004.

Le diagnostic d'AIE au blé est cohérent devant l'histoire clinique et la positivité des IgE (blé et gluten) ainsi que des prick-test (blé, gluten).

En revanche, il n'y a pas eu pour ce patient de dosage des gliadines, dont l' $\omega$ -5 gliadine, ni de rTri a 14, ni de dosage IgE par la puce ISAC. Nous ne disposons par ailleurs d'aucune information sur les crevettes (clinique ou biologique) ni sur la levure *Saccharomyces*.

## 4. Paramètres étudiés

### 4.1 Caractéristiques cliniques

Pour chaque patient, les éléments cliniques suivants ont été répertoriés :

- sexe
- âge lors de la consultation
- âge au début des symptômes
- type d'aliment déclenchant
- intensité de l'effort physique déclenchant
- présence ou non d'un autre cofacteur que l'effort physique
- délai de survenue de l'anaphylaxie après l'ingestion de blé
- type de symptômes
- nombre d'épisodes
- association à une allergie clinique aux crevettes
- type de régime d'éviction mis en place
- efficacité du régime mis en place

### 4.2 Dosage des IgE totaux et spécifiques : UNICAP

Pour chaque patient ont été dosées des IgE spécifiques d'allergène global ou spécifiques de composants allergéniques (CAP RAST Phadia, Thermo Fisher Scientific, ou encore UNICAP), analysées au laboratoire d'Immunologie et d'Allergologie du CHU d'Angers.

Le seuil de positivité correspond au seuil de détection à savoir 0,1 kUA/L, et le taux maximal est de 100 kUA/L.

A noter que le seuil de détection a changé à partir du 1<sup>er</sup> décembre 2006. Ainsi, 5 dosages d'IgE spécifiques, concernant 3 patients, ont un seuil de positivité de 0,35 kUA/L.

Il s'agit de 3 dosages d'IgE saccharomyces sur les 35 réalisés (soit 9%), d'un dosage d'  $\omega$ -5 gliadine sur les 35 réalisés (soit 3%), et d'un dosage d'IgE gluten sur les 36 réalisés (soit 3%).

Les IgE dosés sont les suivants :

#### 4.2.1 IgE concernant le blé

- blé
- gluten
- gliadine
- rTri a 14 (LTP)
- rTri a 19 ( $\omega$ -5 gliadine)

Par ailleurs, pour 11 patients sur 36 (soit 30% des patients) le dosage d'un panel de 11 allergènes du blé a été réalisé par l'INRA de Nantes dans le cadre d'un protocole de recherche (Predexpitope) sur le blé. Il s'agit des allergènes suivants :

- gliadines totales
- $\alpha$  gliadine
- $\gamma$  gliadine
- $\omega$ -12 gliadine
- $\omega$ -5 gliadine
- gluténine FPM
- gluténine HPM
- LTP
- mélange albumine/globuline
- ATI
- gluten modifié (isolat de blé)

#### 4.2.2 IgE concernant *Saccharomyces*

- *Saccharomyces cerevisiae*

#### 4.2.3 IgE concernant la crevette

- crevette
- r Pen a 1 (tropomyosine)

A noter que la composition de l'IgE crevette a changé à partir d'avril 2008. Avant cette date, l'extrait était issu d'une seule espèce de crevette (*pandalus borealis*) et depuis, 3 espèces ont été rajoutées dans l'extrait (*penaeus monodon*, *metapenaeopsis barbata*, *metapenaeopsis joyneri*).

2 dosages sur 32 (soit 6%) ont été réalisés avant avril 2008.

### 4.3 Dosage des IgE spécifiques : puce ISAC

#### 4.3.1 Définition de l'ISAC

Un dosage ISAC a été réalisé pour chaque patient.

L'immunoCAP ISAC est un outil diagnostique in vitro permettant de mesurer simultanément les IgE spécifiques pour un large spectre de composants allergéniques (112 composants allergéniques, couvrant 51 sources allergéniques).

L'analyse ISAC a été effectuée au laboratoire d'immunologie et allergologie du CHU d'Angers. Le seuil de positivité est défini par le seuil de détection à savoir 0,3 ISU (ISAC Standardized Units).

#### 4.3.2 Liste des allergènes étudiés (composition ISAC depuis 2011)

Pour chaque patient, sont étudiés les allergènes suivants :

- Les allergènes du blé :
  - rTri a 19 ( $\omega$ -5 gliadine)
  - rTri a 14 (LTP)
  - nTri a aA\_TI (ATI)
  
- Les allergènes de la crevette :
  - nPen m 1 (tropomyosine)
  - nPen m 2 (arginine kinase)
  - nPen m 4 (protéine sarcoplasmique de liaison au calcium)

#### 4.3.3 Liste des allergènes de l'ancienne composition ISAC (avant 2011)

A noter que la composition allergénique de la puce ISAC a changé en 2011. 6 patients sur 36 (soit 17% des patients) ont eu un dosage ISAC antérieur à 2011. Voici l'ancienne composition allergénique concernant le blé et la crevette :

- Les allergènes du blé :
  - rTri a 19 ( $\omega$ -5 gliadine)
  - nTri a aA\_TI (ATI)
  - nTri a gliadine (crude gliadin)
  - nTri a 18 (agglutinine isolectine 1)
  
- Les allergènes de la crevette :
  - rPen a 1 (tropomyosine)
  - nPen i 1 (tropomyosine)
  - nPen m1 (tropomyosine)

### 4.4 Prick-tests cutanés

#### 4.4.1 Modalités des prick-tests

Des prick-tests ont été réalisés chez tous les patients, après arrêt d'un éventuel traitement antihistaminique 5 jours auparavant.

Un témoin positif est réalisé avec de l'histamine, et un témoin négatif avec du sérum physiologique.

La lecture est effectuée à 15 minutes, et le seuil de positivité est défini par une papule dont le diamètre est supérieur de 3mm à celui du témoin positif.

#### 4.4.2 Allergènes testés

Voici la liste des allergènes testés en prick-tests, natifs ou en extraits commerciaux (laboratoire ALK).

➤ Aliment natif

- blé (farine de blé commerciale)
- chair de crevette
- carapace de crevette
- à partir de 2012 : levure *Saccharomyces* commerciale (levure *Briochin Alsa*®)

➤ Extraits commerciaux

- blé
- gluten
- isolat de blé
- crevette
- avant 2012 : levure *Saccharomyces* (arrêt de la commercialisation de l'extrait *Saccharomyces* en 2012)

#### 4.5 Test de Provocation par voie orale (TPO)

Un ou des TPO ont parfois été réalisés en l'absence de contre indication et après consentement éclairé du patient.

Le blé administré par voie orale est soit associé à la levure (30 g de pain) soit non associé à la levure (100g de pâtes).

La prise alimentaire est suivie 20 minutes plus tard d'un effort physique consistant à courir 30 minutes sur tapis roulant, sous surveillance médicale.

A noter que certains tests d'effort ont été réalisés à jeun ou en l'absence de consommation de blé depuis 24 heures.

Les critères de positivité du TPO sont définis par l'apparition de signe d'anaphylaxie au cours du test, imposant l'arrêt du test, ou dans les 2h de surveillance suivant le test.

### 5. Statistiques :

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes +/- déviation standard pour les variables quantitatives et sous forme de pourcentages pour les variables qualitatives.

L'outil statistique utilisé pour comparer les différentes sous populations de patients est un test de Fisher, avec un risque d'erreur de première espèce  $\alpha$  de 5% (  $p < 0,05$  ).

## **6. Considérations éthiques :**

Les données des dossiers ont été anonymisées et sont soumises à confidentialité.

Par ailleurs, les patients ont signé un consentement éclairé acceptant que leur serum soit soumis à des études biologiques.

# RESULTATS

## A. Caractéristiques des 36 patients

### 1. Résumé

Les caractéristiques cliniques des 36 patients sont résumées dans la Table 1.

**Table 1** : Caractéristiques cliniques des patients

âge au 1er symptôme	sexe		nombre d'épisodes	
n = 36	n = 36		n = 35	
moyenne : 34,1 ans	masculin	n = 27 / 75%	< 10	n = 18 / 51 %
écart type : 13,9 ans	féminin	n = 9 / 25%	> 10	n = 17 / 49 %
médiane : 33,0 ans				

délai après ingestion		type d'aliment		intensité de l'effort physique	
n = 25		n = 33		n = 35	
< 1h	n = 8 / 32%	blé sans levure	n = 2 / 6%	effort minime	n = 11 / 31%
1 à 4 h	n = 17 / 68%	blé avec levure	n = 15 / 45%	effort modéré	n = 16 / 46%
> 4h	n = 0 / 0%	blé avec ou sans levure	n = 16 / 48%	effort important	n = 8 / 23%

autres cofacteurs		symptômes		allergie clinique à la crevette	
n = 14		n = 36		n = 31	
alcool	n = 7 / 19%	urticaire	n = 33 / 92 %	non	n = 18 / 58%
AINS/aspirine	n = 6 / 17%	angio-œdème	n = 17 / 47%	oui	n = 12 / 39%
stress	n = 4 / 11%	signes respiratoires	n = 17 / 47%	n'en consomme pas	n = 1 / 3%
chaleur	n = 2 / 6%	signes digestifs	n = 4 / 11%		
asthénie	n = 2 / 6%	lipothymie	n = 10 / 28%		
autre traitement	n = 2 / 6%	syncope	n = 15 / 42%		
		autres	n = 2 / 6%		

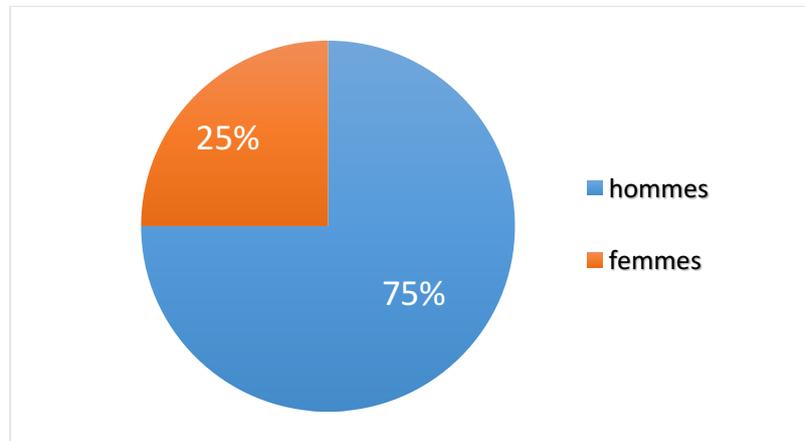
### 2. Age de survenue des symptômes

L'âge moyen +/- SD au début des symptômes est de 34,1 ans +/- 13,9 ans (allant de 4 à 58 ans).

### 3. Sexe

75% des patients sont de sexe masculin (n=27/36) et 25% de sexe féminin (n=9/36).

**Figure 3** : Répartition des patients selon le sexe (n=36)

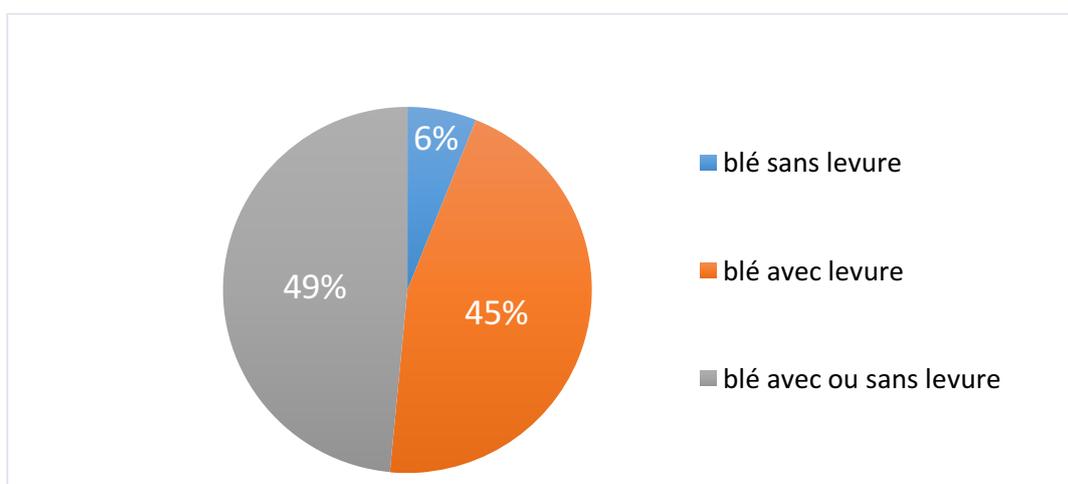


### 4. Type d'aliment déclenchant

Le type d'aliment déclenchant les symptômes a été étudié chez 33 patients comme suit :

- ✓ blé *sans levure* (pâtes, semoule) : 6% (n=2/33)
- ✓ blé *toujours associé à la levure* (pain, viennoiseries, pâte à pizza...) : 45% (n=15/33)
- ✓ blé *sous toutes ses formes* : 49% (n=16/33)

**Figure 4** : Type d'aliment déclenchant (n=33)

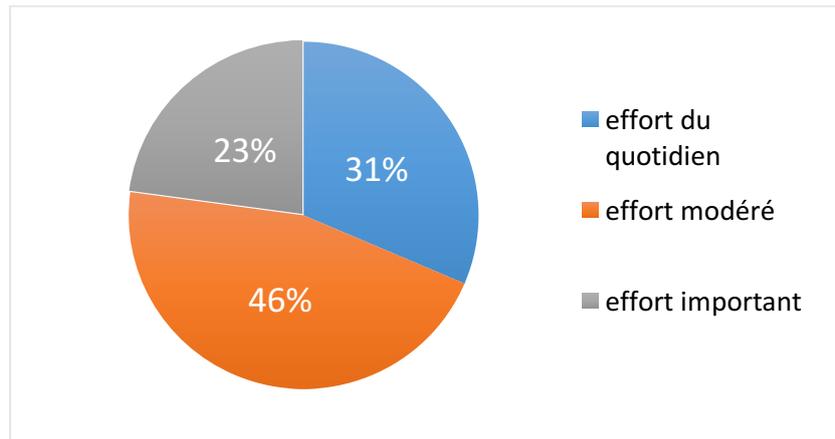


## 5. Intensité de l'effort physique

Sur un effectif de 35 patients, l'intensité de l'effort physique déclenchant est :

- ✓ *minime* (effort de la vie quotidienne) dans 31% des cas (n=11/35)
- ✓ *modérée* dans 46% des cas (n=16/35)
- ✓ *intense* dans 23% des cas (n=8/35)

**Figure 5 :** Intensité de l'effort physique (n=35)

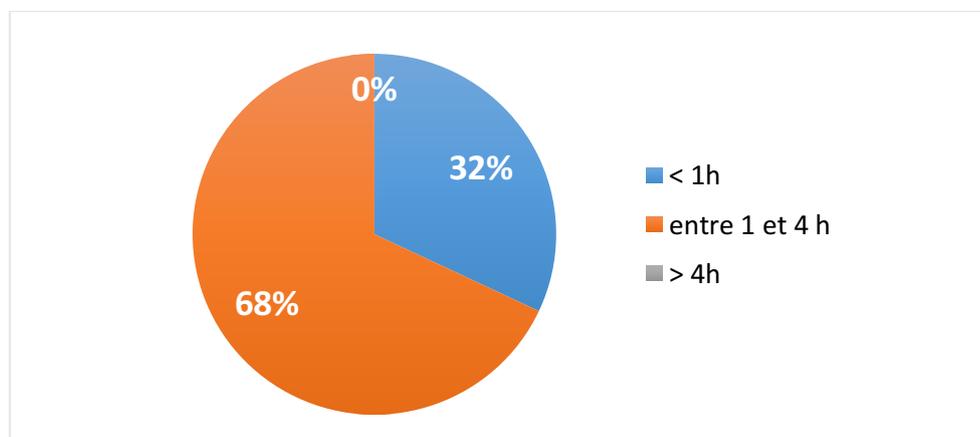


## 6. Délai de survenue après l'ingestion de blé

Des données sont disponibles concernant 25 patients :

- ✓ délai *inférieur à 1 heure* : 32% des cas (n=8/25)
- ✓ délai compris *entre 1 et 4 heures* : 68% des cas (n=17/25)
- ✓ aucun patient pour un délai *supérieur à 4 heures*

**Figure 6 :** Délai de survenue des symptômes après ingestion de blé (n=25)

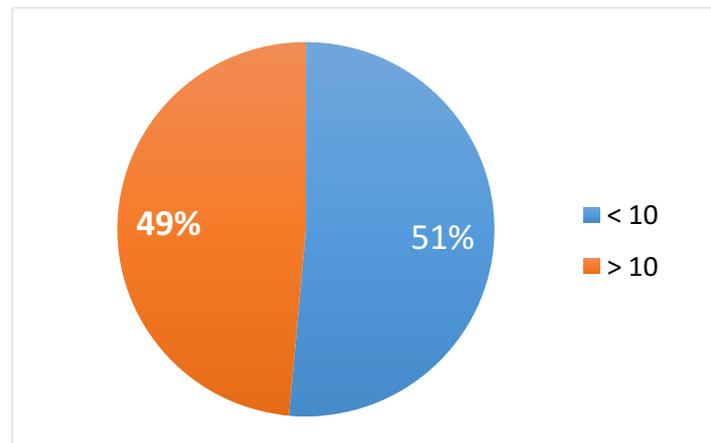


## 7. Nombre d'épisodes

Des données sont disponibles concernant 35 patients. A leur dernière consultation :

- ✓ 51% ont présenté *moins de 10 épisodes* (n=18/35)
- ✓ 49% ont présenté *plus de 10 épisodes* (n=17/35)

**Figure 7 :** Nombre d'épisodes d'AIE au blé par patient (n=35)

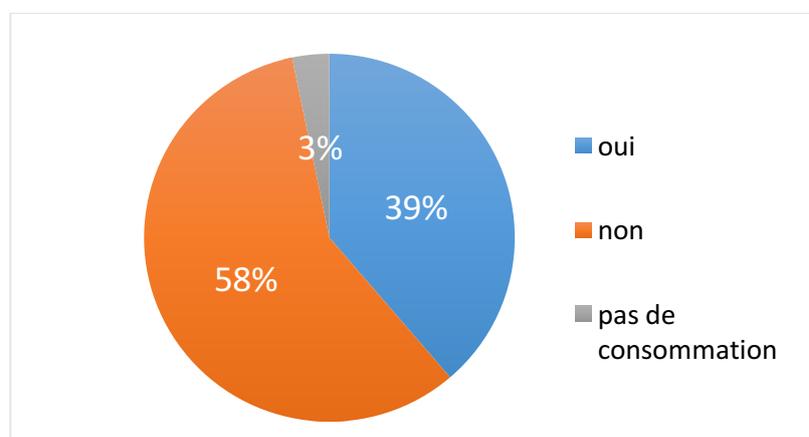


## 8. Allergie clinique à la crevette

Sur 31 patients :

- ✓ 39% présentent une allergie clinique aux crevettes (n=12/31)
- ✓ 58% n'ont pas d'allergie clinique aux crevettes (n=18/31)
- ✓ un patient ne sait pas (n=1/31) car il n'en consomme jamais, sans pour autant de notion de dégoût ou de mauvaise tolérance alimentaire

**Figure 8 :** Fréquence de l'allergie clinique à la crevette (n=31)



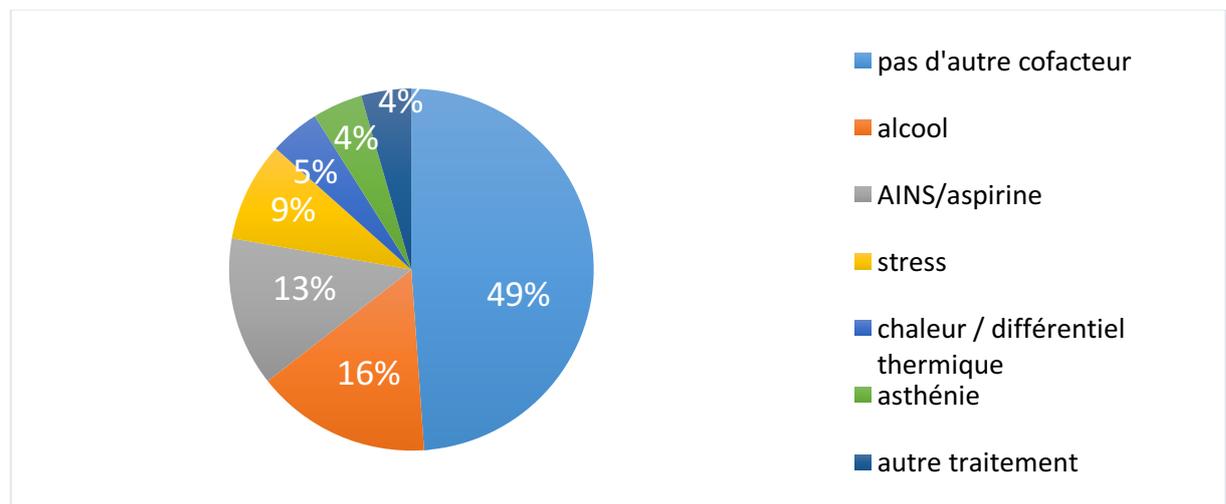
## 9. Autres cofacteurs

La présence d'un autre cofacteur que l'effort physique - dans au moins un épisode d'AIE - a été identifiée chez 39% des patients (n=14).

Les cofacteurs identifiés sont :

- ✓ *alcool* (n=7 soit 16%)
- ✓ *prise d'aspirine ou AINS* (n=6 soit 13%)
- ✓ *stress* (n=4 soit 9%)
- ✓ *chaleur ou différentiel thermique important* (n=2 soit 5%)
- ✓ *contexte d'asthénie importante* (n=2 soit 4%)
- ✓ *prise d'un autre traitement* (n=2 soit 4%) (dans un cas du paracétamol et dans l'autre cas un traitement antibiotique)

**Figure 9 :** Autres cofacteurs que l'effort physique (n=36)

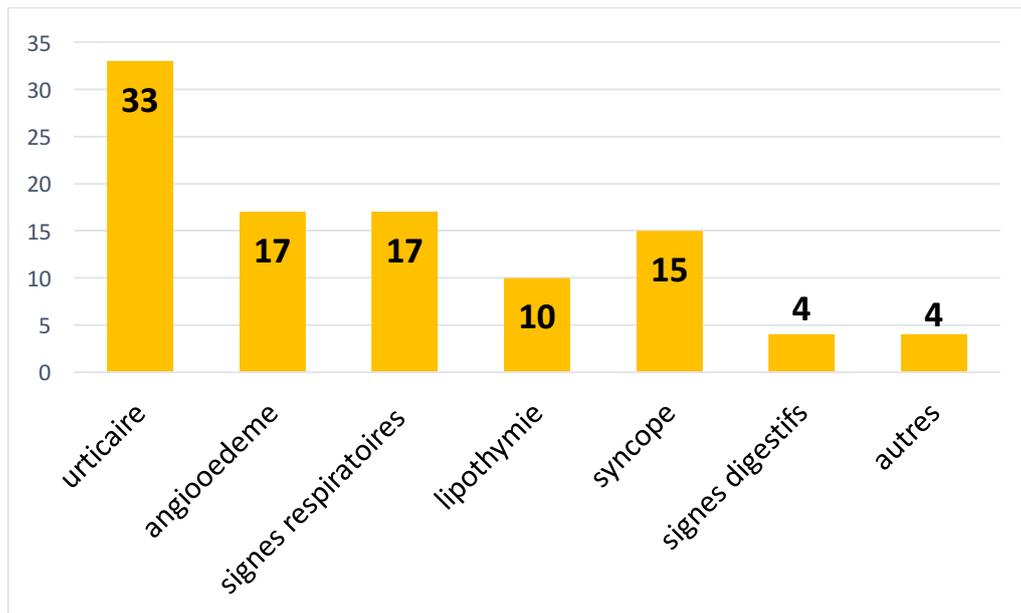


## 10. Types de symptômes

Les symptômes présentés par les patients sont les suivants :

- ✓ *urticaire* : 92% des cas (n=33/36)
- ✓ *angio-œdème* : 47% des cas (n=17/36)
- ✓ *signes respiratoires* (dyspnée, œdème de Quincke) : 47% des cas (n=17/36)
- ✓ *malaise sans perte de connaissance* : 28% des cas (n=10/36)
- ✓ *malaise avec perte de connaissance* : 42% des cas (n=15/36)
- ✓ *signes digestifs* (vomissement, douleur abdominale, diarrhée) : 11% des cas (n=4/36)
- ✓ *autres signes* : 6% des cas (n=4/36) (oppression thoracique, brûlure épigastrique, dysphagie)

**Figure 10** : Symptômes de l'AIE au blé (n=36)



## 11. Conclusion

- ✓ L'âge moyen du premier symptôme d'AIE est d'environ 34 ans, +/- 14 ans.
- ✓ Les trois quarts des patients sont des hommes.
- ✓ Dans presque la moitié des cas, les pâtes et la semoule (blé non associé à la levure) semblent être tolérés.
- ✓ Dans presque la moitié des cas, l'effort déclenchant est modéré, et dans presque un tiers des cas il s'agit d'un effort minime de la vie quotidienne.
- ✓ 39% des patients ont identifié un ou plusieurs autres cofacteurs que l'effort physique dans la survenue de leurs symptômes, parmi lesquels l'alcool et la prise d'aspirine ou AINS sont les plus représentés.
- ✓ 100% des patients voient leurs symptômes apparaître dans les 4h suivant la consommation de blé dont un tiers dans la première heure.
- ✓ Lors de leur dernière consultation, la moitié des patients a présenté moins de 10 épisodes d'AIE au blé et l'autre moitié plus de 10 épisodes.
- ✓ 39% des patients suivis pour AIE au blé présentent également une allergie clinique à la crevette.

## B. Résultats concernant le blé

### 1. Apport du bilan réalisé au CHU d'Angers (IgE ; prick-tests)

Figure 11 : Résultats pour le blé : IgE CAP RAST / IgE ISAC / prick-test

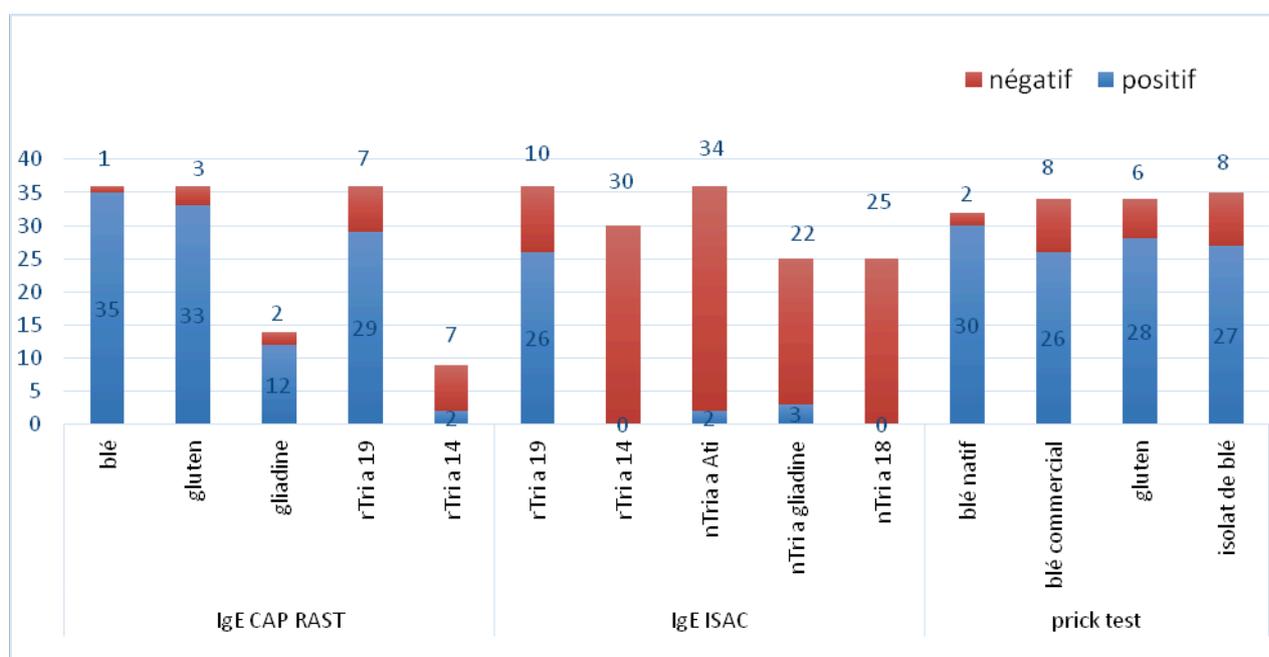


Table 2 : Résultats pour le blé : IgE CAP RAST / IgE ISAC / prick test

		effectif	résultat + (n/%)	résultat - (n/%)	taux moyen IgE (kU/L)	écart type	médiane
IgE CAP RAST	blé	36	n=35 / 97%	n=1 / 3%	3,3	5,3	1,5
	gluten	36	n=33 / 92%	n=3 / 8%	5,4	8,3	2,4
	gliadine	14	n=12 / 86%	n=2 / 14%	8,6	14,5	2,5
	rTri a 19	36	n=29 / 81%	n=7 / 19%	12,3	12,1	8,3
	rTri a 14	9	n=2 / 22%	n=7 / 78%	1,2	1,1	1,2
IgE ISAC	rTri a 19	36	n=26 / 72%	n=10 / 28%	6,2	6,6	3,4
	rTri a 14	30	n=0 / 0%	n=30 / 100%	/	/	/
	nTri a Ati	36	n=2 / 6%	n=34 / 94%	0,4	0,1	0,4
	nTri a gliadine	25	n=3 / 12%	n=22 / 88%	2,4	1	2,4
	nTri a 18	25	n=0 / 0%	n=25 / 100%	/	/	/
prick test	blé natif	32	n=30 / 94%	n=2 / 6%			
	blé commercial	34	n=26 / 76%	n=8 / 24%			
	gluten	34	n=28 / 82%	n=6 / 18%			
	isolat de blé	35	n=27 / 77%	n=8 / 23%			

## 1.1. Apport des IgE spécifiques : UNICAP

100% des patients (n=36) ont un bilan IgE positif pour le blé. Plus précisément :

➤ 97% des patients (n=35/36) ont des *IgE blé* positives, avec un taux moyen d'IgE de 3,3 kUA/L (SD 5,3).

Ce dosage semble donc très sensible.

A noter que l'unique patient pour lequel le dosage d'IgE blé est négatif est en revanche positif pour les IgE spécifiques gluten et rTri a 19.

➤ 92% des patients (n=33/36) ont des *IgE gluten* positives, avec un taux moyen d'IgE de 5,4 kUA/L (SD 8,3).

Seulement 3 patients sur 36 ont donc un dosage IgE gluten négatif. Tous les trois ont des IgE blé positifs, l'un est également positif pour rTri a 19, et un autre est également positif pour Tri a 14.

➤ 86% des patients (n=12/14) ont des *IgE gliadine* positives, avec un taux moyen d'IgE de 8,6 kUA/L (SD 14,5).

Tous ont par ailleurs des IgE au blé et au gluten positifs.

➤ 81% des patients (n=29/36) ont un dosage d'  $\omega$ -5 *gliadine* (rTri a 19) positif, avec un taux moyen d'IgE de 12,3 kUA/L (SD 12,1).

Cela confirme la bonne sensibilité de l' $\omega$ -5 *gliadine* dans l'AIE au blé.

L'intérêt de son dosage dans l'AIE au blé repose aussi sur sa très bonne spécificité contrairement aux IgE blé ou gluten qui ne sont pas spécifiques de l'AIE au blé.

➤ Enfin, 9 patients ont eu un dosage *IgE rTri a 14*. Parmi eux 2 sont revenus positifs (soit 22%), avec un taux moyen d'IgE de 1,2 kUA/L (SD 1,1).

## 1.2. Apport des IgE spécifiques : ISAC

➤ La sensibilité de la puce ISAC pour doser l' $\omega$ -5 *gliadine* semble moins bonne que celle du CAP RAST. En effet, 72% des patients (n=26/36) sont positifs pour l' $\omega$ -5 *gliadine* en ISAC contre 81% (n=29/36) en IgE UNICAP.

Le taux moyen d'  $\omega$ -5 *gliadine* en ISAC est de 6,2 ISU. (SD 6,6).

➤ 12% des patients (n=3/25) ont des IgE *nTri a gliadine* positifs, avec un taux moyen d'IgE de 2,4 ISU (SD 1).

- Seulement 6% des patients (n=2/36) ont un dosage *nTri a Ati* positifs, avec un taux moyen d'IgE de 0,4 ISU (SD 0,1).
- A nouveau, la sensibilité ISAC pour *rTri a 14* semble moins bonne puisqu'aucun patient n'est positif en ISAC (n=0/30) contre 2 patients sur 9 (soit 22%) en IgE UNICAP.
- Le dosage IgE *nTri a 18*, réalisé chez 18 patients, n'est jamais positif (n=0/25).

### 1.3. Apport des prick-tests

Tous les patients ont au moins un prick-test positif parmi ceux testés (blé en aliment natif, blé en extrait commercial, gluten, isolat de blé).

➤ 94% des patients (n=30/32) ont un prick-test positif pour le *blé natif* contre 76% (n=26/34) pour l'extrait *blé commercial*. Ainsi, comme c'est souvent le cas pour les aliments, l'extrait natif est à privilégier à l'extrait commercial car plus sensible.

➤ 82% des patients (n=28/34) testés avec l'extrait *gluten* sont positifs.

➤ 77% des patients (n=27/35) testés avec l'extrait *isolat de blé* sont positifs.

Comme nous l'avons évoqué en introduction, la préparation des isolats de blé repose sur une technique imparfaite, avec contamination des extraits par des protéines de gluten « naturelles ». Il semble donc difficile de faire la part entre une sensibilité vraie aux isolats de blé et une sensibilité aux protéines de gluten.

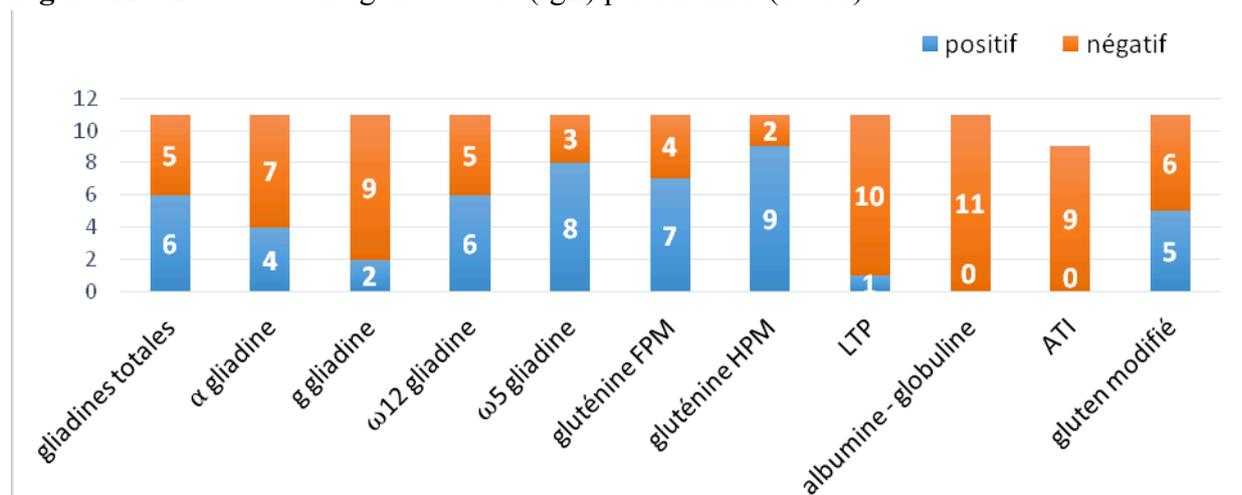
D'ailleurs, seulement un patient parmi ceux ayant un prick-test positif aux isolats ne réagit pas également au prick-test gluten, et son dosage IgE gluten est en revanche positif.

## 2. Apport des dosages IgE par l'INRA de Nantes

11 patients sur 36 (soit 31%) ont eu un dosage d'un large panel d'allergènes du blé, réalisé par l'INRA de Nantes.

Il s'agit d'un petit effectif pour lequel il est donc difficile de dégager des conclusions, mais voici quelques observations.

**Figure 12 :** Etude des allergènes du blé (IgE) par l'INRA (n =11)



**Table 3 :** Etude des allergènes du blé (IgE) par l'INRA (n =11)

	effectif	résultat + (n/%)	résultat - (n/%)	taux moyen IgE (kU/L)	écart type	médiane
gliadines totales	11	n= 6 / 55%	n= 5 / 45%	71,5	51,1	66,3
α gliadine	11	n= 4 / 36%	n= 7 / 64%	47,3	89,6	2,8
γ gliadine	11	n= 2 / 18%	n= 9 / 82%	37,2	38,7	37,2
ω12 gliadine	11	n= 6 / 55%	n= 5 / 45%	45,2	45,2	32,4
ω 5 gliadine	11	n= 8 / 73%	n= 3 / 27%	93,7	58,8	96,5
gluténine FPM	11	n= 7 / 64%	n= 4 / 36%	25,6	17,2	16
gluténine HPM	11	n= 9 / 82%	n= 2 / 18%	6,2	10,8	3,3
LTP	11	n= 1 / 9%	n= 10 / 91%	26	/	26
alb/glob	11	n= 0 / 0%	n= 11 / 100%	/	/	/
ATI	9	n= 0 / 0%	n= 9 / 100%	/	/	/
gluten modifié	11	n= 5 / 45%	n= 6 / 55%	10,1	11,2	2

➤ 55% des patients (n=6/11) ont un dosage d'IgE *gliadines totales* positif, avec un taux moyen d'IgE de 71,5 kUA/L (SD 51,1).

➤ 100% des patients (n=11/11) ont à la fois au moins une fraction gliadine et une fraction gluténine positives.

➤ Concernant les gliadines :

- 73% (n=8/11) ont des IgE positives pour l' *ω-5 gliadine*, avec un taux moyen de 93,7 kUA/L (SD 58,8).

- 55% (n=6/11) ont des IgE positives pour l' *ω-12 gliadine*.

- 36% (n=4/11) ont des IgE *α-gliadine* positives.

- 18% (n=2/11) ont des IgE *γ-gliadine* positives.

- Concernant les gluténines :
  - 82% (n=9/11) ont des IgE positives pour les *gluténines de HPM*.
  - 64% (n=7/11) ont des IgE *gluténines de FPM* positives.
- Concernant la fraction LTP :
  - 1 seul patient sur 11 (soit 9%) a un dosage IgE *Tri a 14* positif.
- Concernant les fractions de mélange *albumines-globulines* d'une part, et *ATI* (inhibiteur d' $\alpha$ -amylase et trypsine) d'autre part, aucun dosage IgE n'est positif (respectivement n=0/11 et 0/9).
- Concernant le dosage d'IgE gluten modifié :
  - 45% des patients (n=5/11) ont un dosage d'IgE *gluten modifié* positif.
  - Comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe précédent, ce taux est d'interprétation difficile en raison d'une contamination du gluten modifié par les protéines de gluten naturelles.

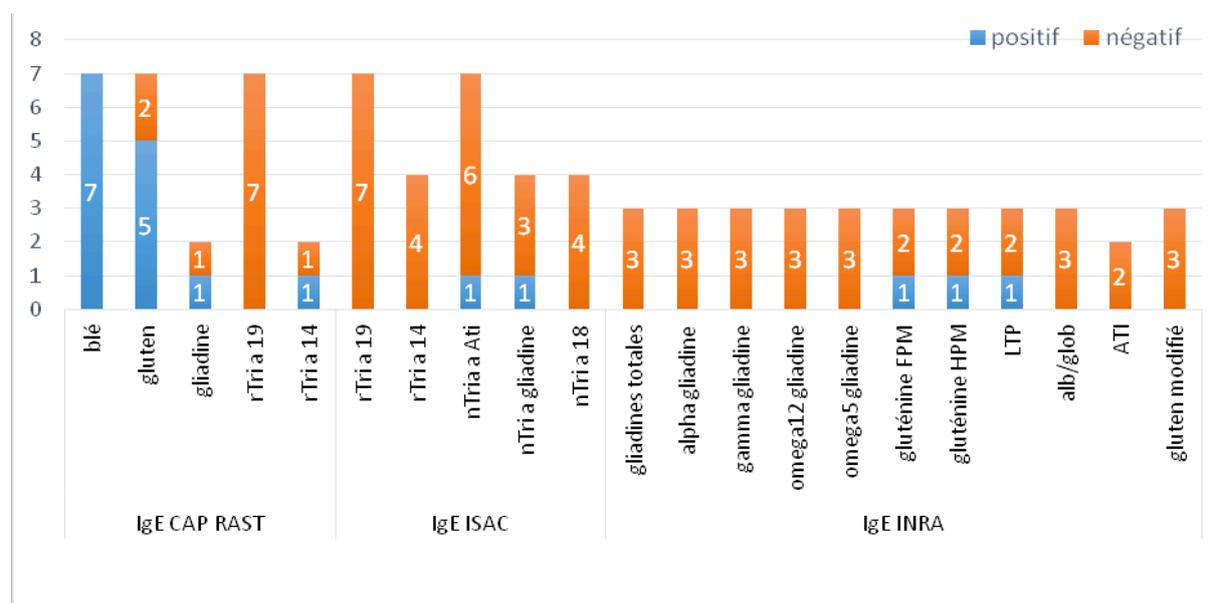
### 3. Étude du profil clinique et biologique des patients $\omega$ -5 gliadine négatifs

Dans cette étude, 19 % des patients (n=7/36) ont un dosage  $\omega$ -5 gliadine (rTri a 19) négatif en IgE UNICAP.

Comme nous l'avons mentionné en introduction, cet allergène est pourtant décrit comme central dans l'AIE au blé.

Voici un zoom sur le profil allergénique de ces patients (voir le détail en ANNEXE 1).

**Figure 13 :** Profil allergénique des patients  $\omega$ -5 gliadine négatifs (n=7)



Sur les 7 patients négatifs pour l' $\omega$ -5 gliadine en IgE :

- ✓ 0 patient n'a de dosage positif pour rTri a 19 dosé en ISAC, ce qui semble concordant.
- ✓ 1 patient sur 2 testés pour Tri a 14 en UNICAP est positif, et 0 sur 4 en ISAC.
- ✓ 1 patient sur 4 testés pour nTri a gliadine est positif.
- ✓ 1 patient sur 7 testés pour nTri a a ATI est positif.
- ✓ 0 patient sur 4 testés pour nTri a 18 n'est positif pour ce dosage.
- ✓ 3 de ces patients ont bénéficié d'un dosage plus complet d'allergènes du blé par l'INRA de Nantes. Parmi eux :
  - > 1 patient sur 3 a un dosage positif pour les gluténines de FPM
  - > 1 autre patient sur les 3 a un dosage positif pour les gluténines de HPM
  - > les 3 patients sont en revanche négatifs pour toutes les fractions gliadines, mais aussi la fraction albumine/globuline, la fraction enrichie en inhibiteur d'alpha amylase, et l'extrait de gluten modifié.

#### 4. Conclusion

- ✓ Les prick-tests au blé semblent très performants en terme de sensibilité diagnostique, notamment le blé natif, plus sensible que l'extrait blé commercial.
- ✓ Concernant les dosages d'IgE spécifiques en RAST, 81% des patients ont des IgE dirigées contre l' $\omega$ -5 gliadine du blé, ce qui confirme sa bonne sensibilité dans cette pathologie, en plus de sa très bonne spécificité décrite dans la littérature.
- ✓ La puce ISAC présente un intérêt dans l'exploration de l'AIE au blé puisqu'elle permet l'exploration d'autres composants allergéniques du blé que l' $\omega$ -5 gliadine (rTri a 19) et une LTP (rTri a 14).

Ainsi, ont été dosés les allergènes du blé nTri a Ati, nTri a gliadine, et nTri a 18, qui semblent toutefois rarement positifs.

En revanche, un des inconvénients de la puce ISAC est sa moins bonne sensibilité pour rTri a 19 et rTri a 14 qu'en dosage UNICAP RAST, qui s'explique par son plus faible seuil de sensibilité.
- ✓ L'étude menée par l'INRA de Nantes sur un faible effectif (n=11), retrouve un taux de positivité des IgE  $\omega$ -5 gliadine identique à celui de la méthode ISAC. (73% VS 72%).

Cette étude permet surtout de mettre en évidence l'implication d'autres allergènes que l' $\omega$ -5 gliadine.

Ainsi, les IgE gluténines semblent fréquemment positives : dans 82% des cas pour les gluténines de HPM et 64% des cas pour les gluténines de FPM.

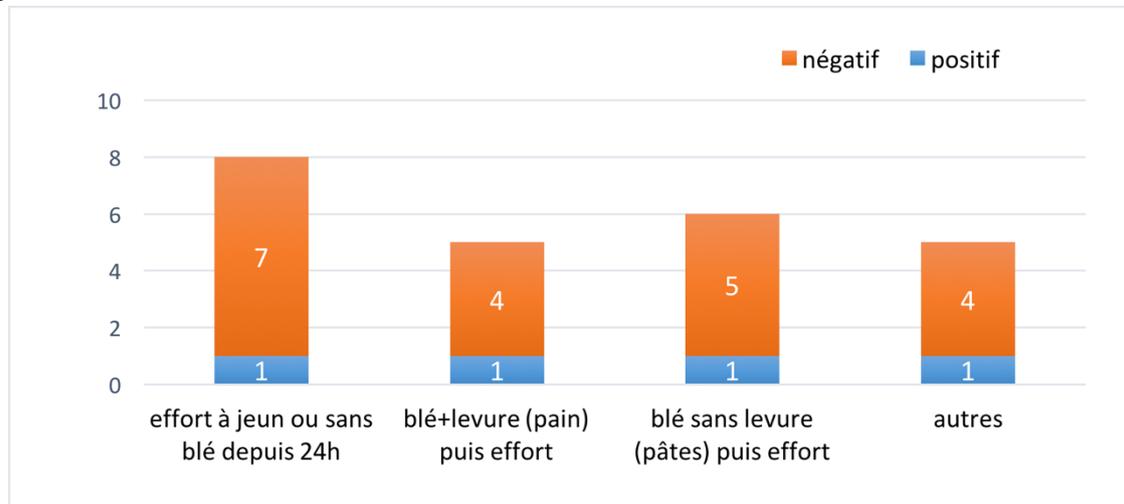
Parmi les gliadines autres que l' $\omega$ -5 gliadine, on retrouve la présence d' $\omega$ -12 gliadine (55%), d' $\alpha$ -gliadine (36%) et dans une moindre mesure de la fraction  $\gamma$ -gliadine (18%).

✓ Enfin, presque 20% des patients ont un dosage négatif pour l' $\omega$ -5 gliadine. L'analyse de leur profil allergénique confirme également l'implication d'autres allergènes, évoqués ci dessus, entre autre les gluténines, Tri a 14, ATI. Le dosage de ces IgE n'est donc pas à négliger en cas de doute diagnostique.

## C. Etude des TPO réalisés

14 patients sur les 36 étudiés ont eu un ou plusieurs tests d'effort physique, associé(s) ou non à une prise alimentaire, pour un total de 24 tests.

**Figure 21** : Les différents TPO réalisés



### 1. Test d'effort sans prise alimentaire (n=8)

8 patients ont eu un test d'effort sans prise alimentaire, à jeun ou sans consommation de blé depuis au moins 24 heures.

- 7 tests sont revenus négatifs.
- 1 test était en revanche positif.

Il s'agit d'un patient pour lequel l'histoire clinique semble plus complexe, le blé n'étant pas toujours retrouvé comme aliment déclenchant à l'interrogatoire, mais dont le bilan biologique retrouve clairement une sensibilisation au blé et notamment à l' $\omega$ -5 gliadine du blé.

Plusieurs pistes peuvent être évoquées : AIE avec plusieurs aliments, mal identifiés, ou AIE au blé avec un temps de latence parfois très long, supérieur à 24 heures.

### 2. TPO au blé sans levure (pâtes) puis effort physique (n=6)

6 TPO ont été réalisés après ingestion de blé sans levure (pâtes) puis effort.

➤ L'un a été réalisé chez un patient réagissant à priori uniquement avec le blé associé à la levure, et est revenu négatif, ce qui semble cohérent.

➤ Les 5 autres ont été réalisés chez des patients réagissant indifféremment au blé avec ou sans levure, et parmi eux, 1 seul est revenu positif, confirmant la faible sensibilité de ce test comme outil diagnostique.

### 3. TPO au blé associé à la levure (pain) puis effort physique (n=5)

5 TPO ont été réalisés après ingestion de blé associé à la levure (pain) puis effort, dont 2 chez des patients réagissant uniquement au blé associé à la levure, et 3 chez des patients réagissant au blé sous toutes ses formes.

- 4 sont revenus négatifs.
- 1 seulement est revenu positif, ce qui confirme là encore la faible sensibilité de ce test.

### 4. Autres TPO (n=5)

5 autres TPO ont été réalisés.

- 4 TPO ont consisté à tester l'ingestion de *blé sans effort physique*.

Parmi eux, 1 seul est revenu positif, suite à l'ingestion de pommes de terre frites industrielles - contenant des isolats de blé -, correspondant à l'un des repas ayant déclenché un épisode d'AIE pour le patient concerné.

A noter que ce patient réagit également au TPO avec pâtes.

Son bilan allergologique est positif à la fois pour le blé et pour l'isolat de blé. Il n'est donc pas possible de savoir si ce patient réagit aux protéines de gluten à la fois naturelles et à la fois modifiées, ou simplement naturelles avec réaction aux isolats à cause de l'imperfection de la méthode de purification de l'isolat de blé.

- Enfin, un TPO a été réalisé avec ingestion de *blé associé au paracétamol*, suspect chez ce patient d'être un cofacteur. Le test est revenu négatif, mais cela n'écarte pas la possible implication du paracétamol dans la survenue de l'AIE au blé.

### 5. Conclusion

- ✓ Une épreuve d'effort a été réalisée pour 39% des patients, précédée ou non de l'ingestion de blé (pâtes ou pain).
- ✓ Seulement 18% (2 sur 11) des TPO testant le blé (pâtes ou pain) suivis d'un effort physique sont positifs, confirmant la faible sensibilité de cet outil diagnostique.
- ✓ En raison d'un trop faible effectif dans cette étude, il n'est pas possible de savoir s'il existe une différence significative de sensibilité du TPO au blé avec l'usage du pain ou des pâtes.

## D. Etude des régimes d'éviction proposés et de leur efficacité

### 1. Définition et fréquence des régimes proposés

#### 1.1. Définition des 3 principaux régimes d'éviction

Schématiquement, 3 grands types de régime d'éviction sont proposés en fonction de :

- l'histoire *clinique* du patient : aliment déclenchant, intensité de l'effort physique déclenchant, nombre et sévérité des épisodes
- du résultat du *TPO* lorsqu'il est effectué
- la *récidive* ou non d'AIE sous régime d'éviction bien conduit

➤ Le *régime d'éviction n°1* est le régime le moins contraignant et consiste à éviter le blé uniquement lorsqu'il est associé à la levure (pain, viennoiseries, pâte à pizza...) avant l'effort (généralement dans les 4h précédant l'effort).

Ce régime peut être proposé en première intention pour les patients réagissant préférentiellement pour le blé associé à la levure, mais tolérant bien les pâtes ou la semoule.

➤ Le *régime d'éviction n°2* consiste à éviter tout type d'aliment à base de blé avant effort, qu'il soit ou non associé à la levure.

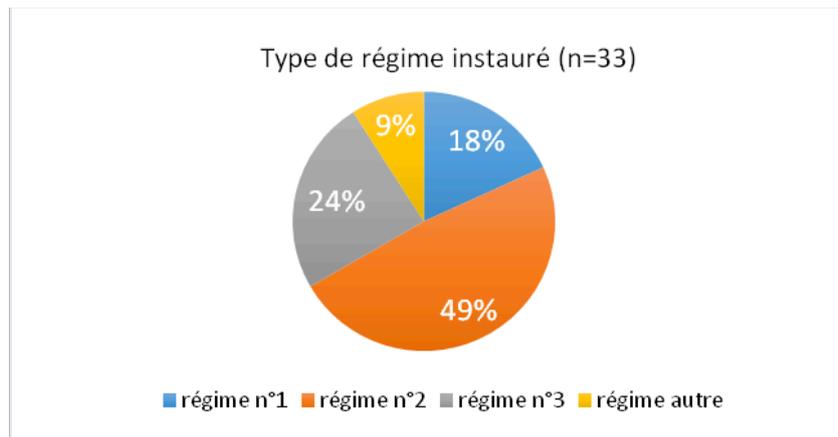
Ce régime, plus contraignant, est proposé en première intention pour les patients réagissant indifféremment au blé avec ou sans levure.

➤ Le *régime d'éviction n°3* est encore plus contraignant puisqu'il s'agit de supprimer tout type de blé en permanence, y compris lorsqu'aucun effort physique n'est prévu.

Ce régime est proposé pour les patients dont l'effort physique déclenchant est mal identifié, suggérant un effort physique de très faible intensité de la vie quotidienne, ou pour lesquels le régime n°1 ou 2 ne sont pas suffisants.

#### 1.2. Fréquence des régimes d'éviction instaurés

**Figure 22** : Type de régime instauré (n=33)



Au total, parmi les 33 patients pour lesquels nous disposons de données, 6 ont eu le régime n°1 (soit 18%), 16 le régime n°2 (soit 49%), et 8 le régime n°3 (soit 24%) et 3 ont eu un autre régime (soit 9%).

Parmi les 3 patients ayant eu un autre régime, deux consommaient « à la carte » les produits qui semblaient ne pas déclencher de symptômes, avec ou sans levure, industriels ou pas. L'autre patiente avait un régime plus spécifique car le blé semblait ne pas être le seul aliment en cause, et un régime plus "large" sans blé, maïs, sésame, ou pomme crue a été proposé.

## 2. Définition et évaluation de l'efficacité des régimes instaurés

### 2.1. Définition de l'efficacité des régimes d'éviction

L'évaluation de l'efficacité du régime prescrit est basée sur la *récidive* ou non d'épisodes d'AIE au blé, malgré une bonne *observance*.

3 niveaux d'efficacité sont retenus :

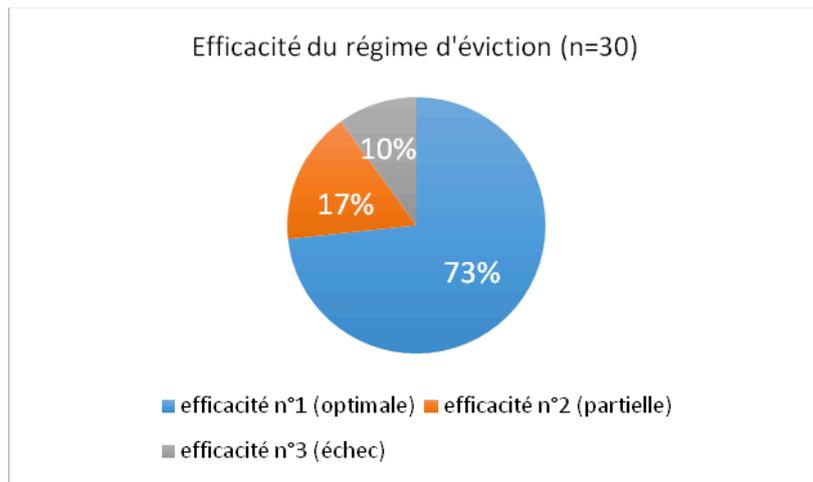
➤ *L'efficacité n°1* est optimale et correspond à l'absence de récurrence, ou à de rares récurrences mais uniquement lors d'écarts de régime, volontaires ou non.

➤ *L'efficacité n°2* correspond à une efficacité partielle et est retenue lorsque surviennent de rares récurrences malgré une bonne observance.

➤ *L'efficacité n°3* correspond à un échec de la prise en charge, avec survenue de nombreuses récurrences inexpliquées.

### 2.2 Evaluation de l'efficacité globale des régimes mis en place

**Figure 23 :** Efficacité du régime instauré (n=30)

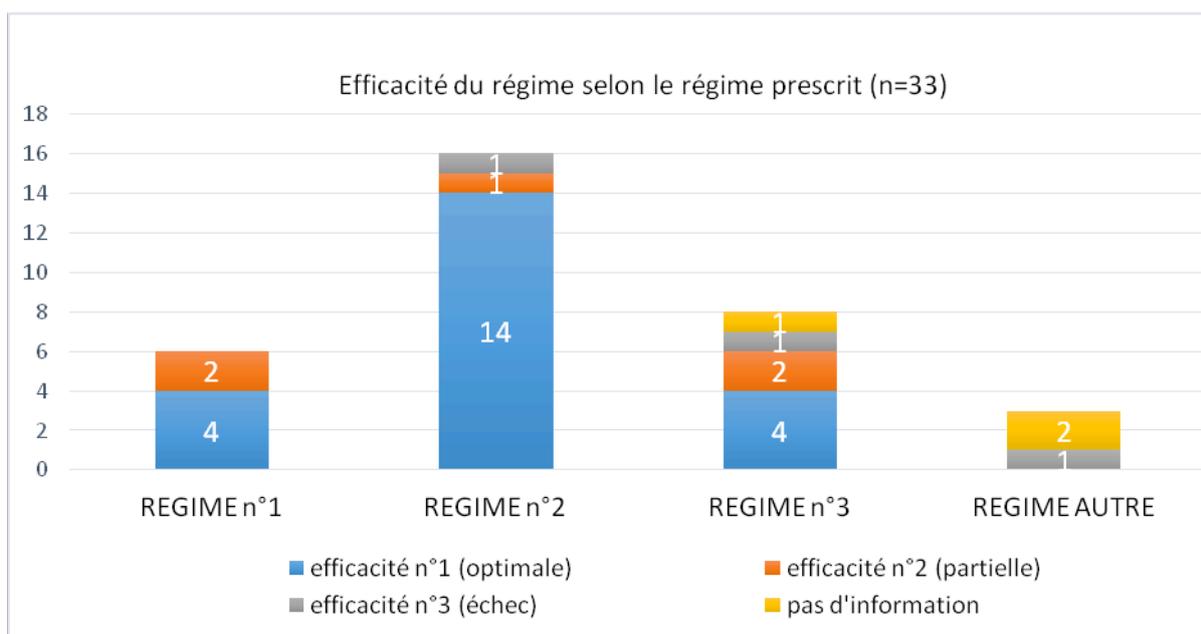


Les régimes proposés semblent globalement adaptés puisque pour les 30 patients pour lesquels nous disposons de données, 22 patients suivent un régime dont l'efficacité est optimale (soit 73%), pour 5 d'entre eux l'efficacité est partielle (soit 17%) et 3 seulement sont en échec malgré un régime d'éviction bien suivi (soit 10%).

Les 3 patients en échec ont essayé plusieurs types de régime. Il s'agit dans 2 cas de patients réagissant à priori pour du blé sans levure, et nous n'avons pas d'information pour l'autre patient. Tous ont un bilan allergologique positif pour le blé, mais 2 patients sur les 3 sont ω-5 gliadine négatifs.

### 2.3. Evaluation de l'efficacité des régimes selon les régimes prescrits

**Figure 24 :** Efficacité des régimes selon les régimes prescrits (n=33)

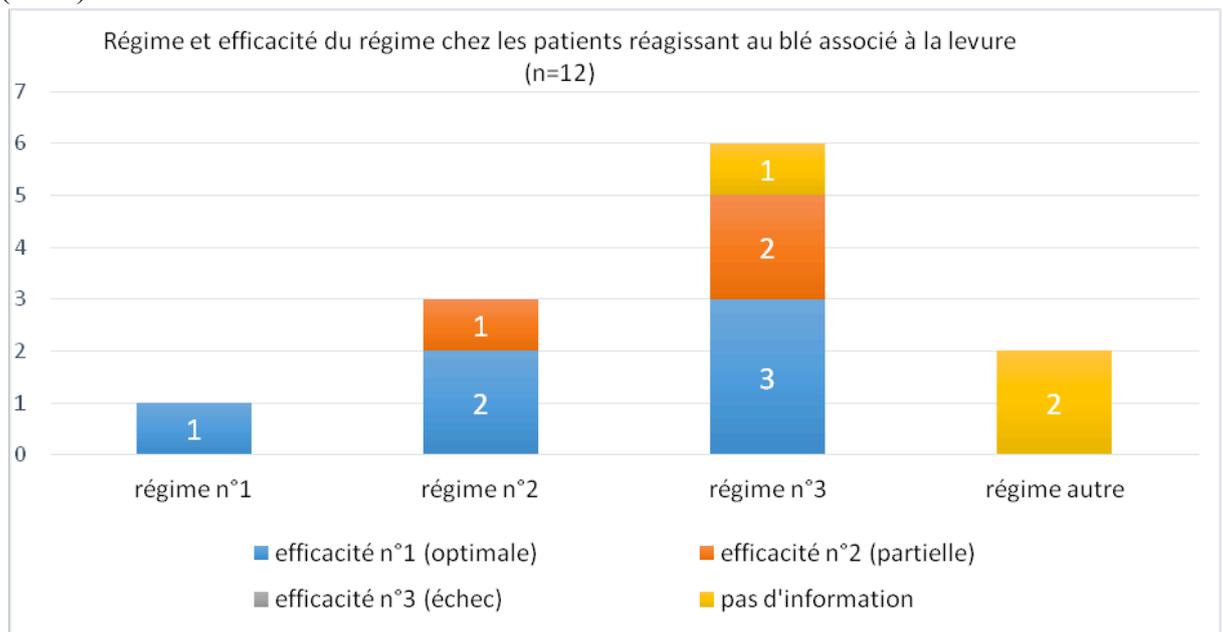


- Le régime n°1 ne semble pas suffisant pour un tiers des patients (2 patients sur 6).
- Le régime n°2 est certes plus restrictif mais semble efficace dans 88% des cas (14 patients sur 16).
- Le régime n°3, encore plus contraignant (éviction stricte du gluten en permanence), ne semble toujours pas convenir pour 3 des 8 patients concernés. Il s'agit de patients en échec de traitement. L'un d'eux réagit à priori avec plusieurs autres cofacteurs que l'effort physique, et ce malgré une éviction du gluten.

### 3. Analyse du régime proposé et de l'efficacité du régime selon le type de blé déclenchant

#### 3.3. Pour les patients réagissant au blé associé à la levure (n=12)

**Figure 25 :** Régimes proposés et leur efficacité chez les patients réagissant au blé associé à la levure (n=12)



- Curieusement, 1 seul patient sur les 12 réagissant au blé associé à la levure suit le premier régime (régime assoupli concernant uniquement le blé associé à la levure).
- Un tiers (3 sur 12) suit un régime sans blé avant effort.
- La moitié (6 sur 12) est sous régime sans blé permanent, et l'efficacité ne semble pas optimale pour 3 d'entre eux.

### 3.4. Pour les patients réagissant au blé associé ou non à la levure (n=16)

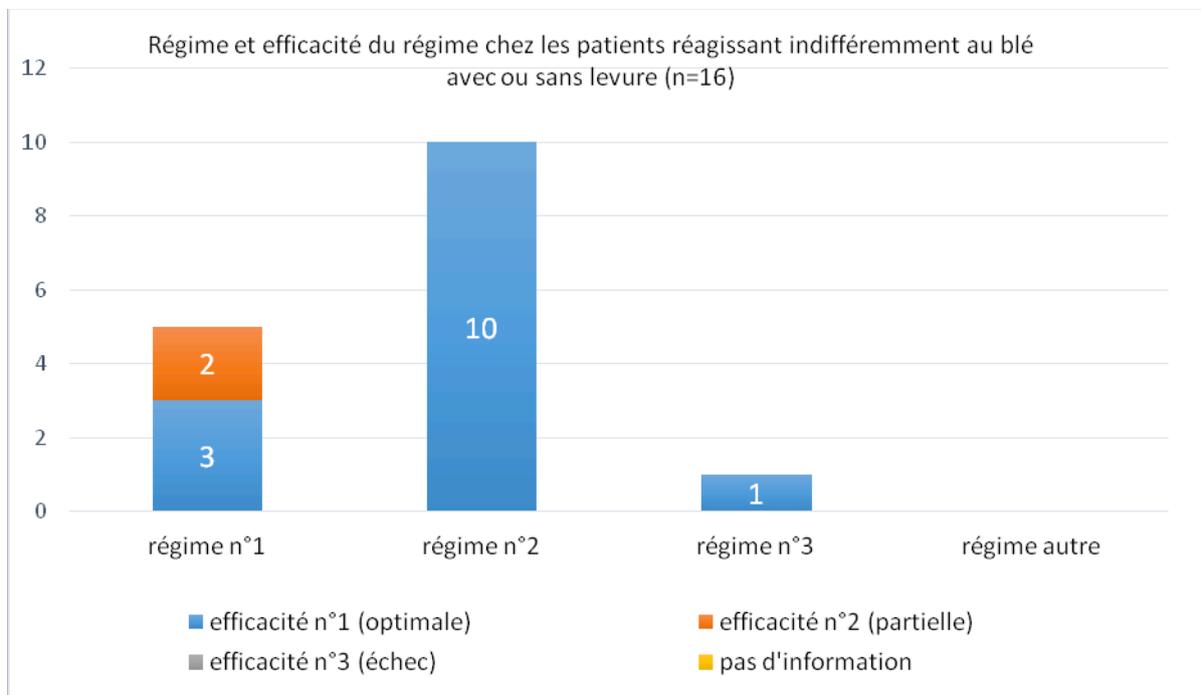
Parmi les patients réagissant à priori indifféremment au blé, associé ou non à la levure :

- 5 patients suivent un régime uniquement sans blé associé à la levure, dont 3 pour qui le régime semble curieusement convenir.

- 10 patients sur 16 suivent le régime n°2 (sans blé avant effort) avec une efficacité optimale.

- 1 patient sur 16 suit un régime plus strict au quotidien et semble bien contrôlé sous ce régime.

**Figure 26 :** Régimes proposés et leur efficacité chez les patients réagissant indifféremment au blé avec ou sans levure (n=16)



## 4. Conclusion

✓ Au total, le régime le plus prescrit reste un régime sans gluten avant effort, dans presque la moitié des cas. Un régime plus souple autorisant pâtes et semoule y compris avant effort est prescrit dans 18% des cas, et un régime plus strict sans gluten permanent dans 24% des cas.

- ✓ Les patients sont très majoritairement bien équilibrés sous leur régime d'éviction, puisque 73% ne présentent pas de récurrence ou dans de rares cas imputables à un écart de régime. Seuls 10% des patients semblent en échec avec le régime qui leur est proposé.
- ✓ En revanche, il semble difficile de se baser sur les seules données de l'interrogatoire (blé associé à la levure ou non) pour décider du régime d'éviction à mettre en place et prédire l'efficacité du régime.

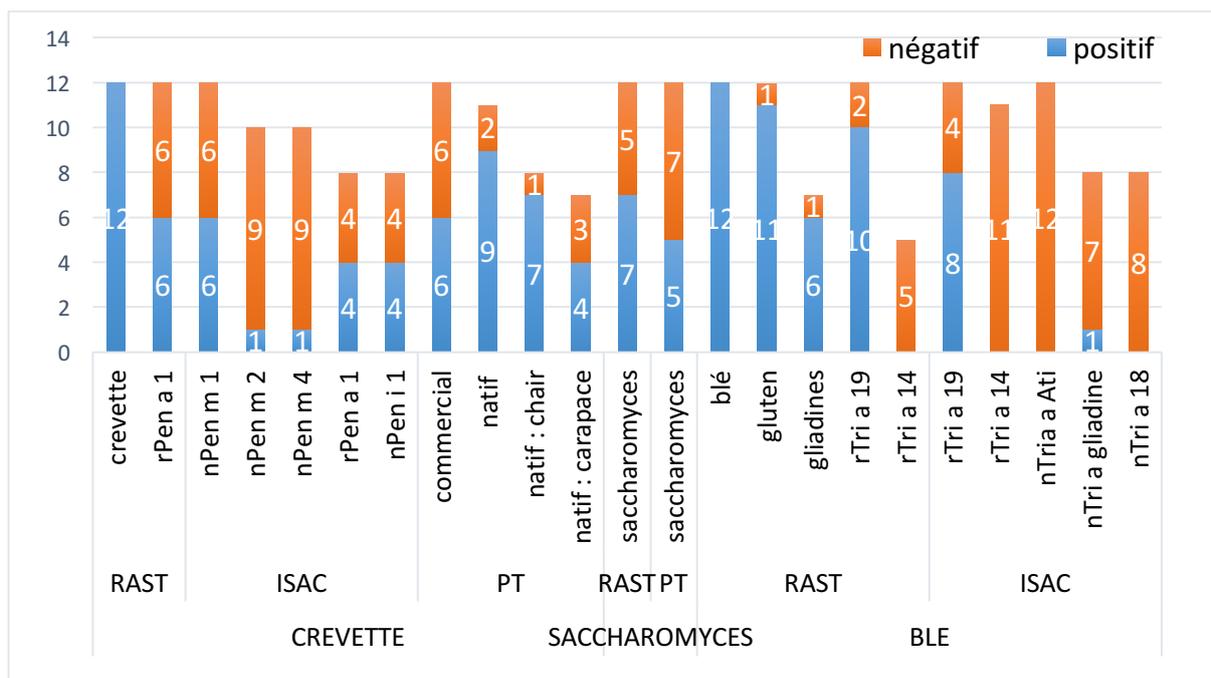
## **E. Etude en sous-groupes selon le bilan allergologique à la crevette**

### **1. Étude du profil des patients cliniquement allergiques à la crevette**

Sur 31 patients présentant une AIE au blé, 12 présentent également une allergie clinique à la crevette, soit 39% des patients interrogés.

Le profil allergénique de ces patients est résumé dans la table ci dessous, et détaillé en **ANNEXE 2**.

**Figure 14** : Profil allergénique des patients cliniquement allergiques à la crevette (n=12)



### 1.1. Apport des IgE crevette

100% des patients cliniquement allergiques à la crevette ont des IgE spécifiques dirigés contre la crevette positives.

La tropomyosine rPen a 1, allergène majeur de la crevette, n'est positive que dans la moitié des cas (n=6/12).

Le dosage des IgE dirigés contre les allergènes de la crevette en ISAC n'apporte pas plus d'information que le dosage des IgE UNICAP (=RAST).

En effet, on retrouve à nouveau un bilan positif en ISAC chez la moitié des patients (n=6/12) cliniquement allergiques à la crevette, et ces patients sont exactement les mêmes que ceux ayant un dosage positif de la tropomyosine rPen a 1 en UNICAP.

En outre, les tropomyosines nPen m 2 et nPen m 4 sont rarement positives (n=1/10 pour chacune, soit 10%) et lorsque c'est le cas, la tropomyosine nPen m 1 en ISAC ou rPen a 1 en UNICAP est également positive.

### 1.2. Apport des prick-tests crevette

Les patients cliniquement allergiques à la crevette ont un prick-test positif pour la crevette dans 82% des cas (n=10/12).

Plus précisément, 82% (n=9/11) ont un prick-test positif pour la crevette en natif, contre 50% (n=6/12) en extrait commercial, ce qui confirme là encore la meilleure sensibilité de l'aliment natif par rapport à l'extrait commercial.

A noter qu'aucun patient n'est positif seulement avec l'extrait commercial : tous sont positifs soit avec l'aliment natif (n=4/12), soit en natif et en commercial (n=8/12). L'usage de la crevette native semble donc suffisante en prick-test.

Parmi les extraits natifs crevette testés :

- le corps de la crevette (chair) est positif en prick-test chez 7 patients sur 8 testés (soit 87%).
- la carapace de la crevette réagit chez 4 patients sur 7 testés (soit 57%).

Parmi les patients cliniquement allergiques avec un dosage positif pour la tropomyosine (rPen a 1), soit 6 patients :

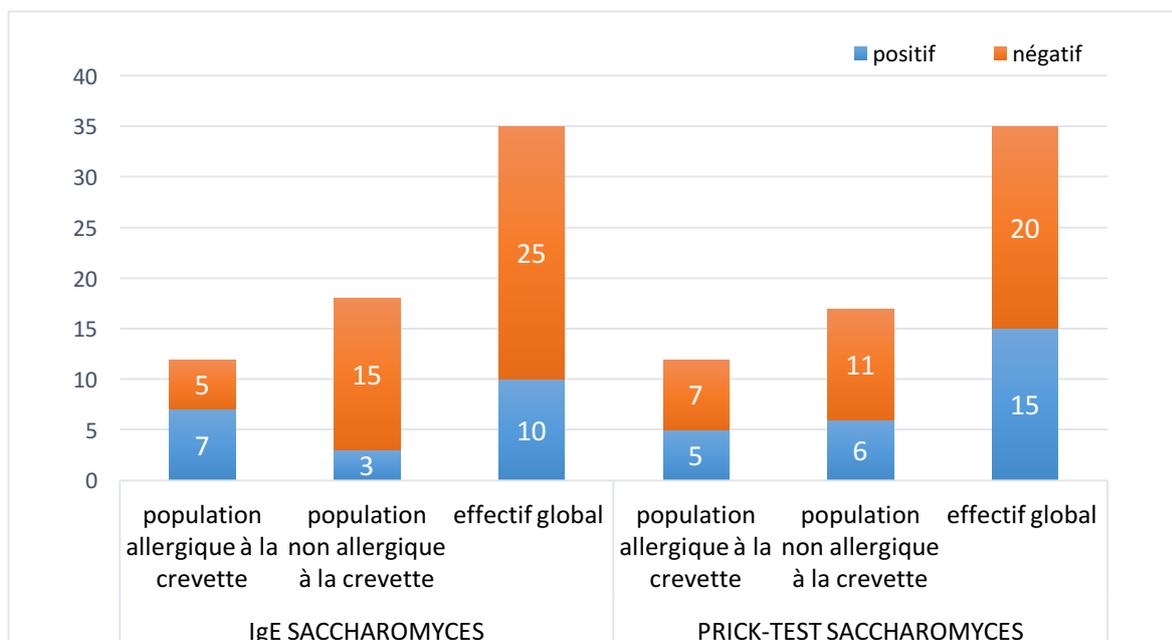
- 4 patients ont été testés avec le corps de la crevette et tous sont positifs
- 3 patients ont été testés avec la carapace de la crevette et tous sont également positifs

### **1.3. Apport du bilan Saccharomyces**

Chez les 12 patients allergiques à la crevette :

- 58% (n=7/12) sont sensibilisés biologiquement à la levure Saccharomyces en IgE contre 17% (n=3/18) dans la population non allergique à la crevette (p = 0,045).
- 42% (n=5/12) réagissent en prick-test à la levure contre 35% (n=6/17) chez les patients non allergiques à la crevette (p = 1).

**Figure 15** : Fréquence de sensibilisation à Saccharomyces dans différentes populations : allergique à la crevette, non allergique à la crevette, et totale (en IgE et en prick-test)



Au total, les patients allergiques à la crevette sont davantage sensibilisés à Saccharomyces en IgE que les non allergiques, et ce de manière significative ( $p = 0,045$ ).

Cette fréquence d'association significative entre allergie à la crevette et sensibilisation à la levure Saccharomyces va dans le sens d'une sensibilisation croisée entre crevette et Saccharomyces.

#### 1.4. Apport du bilan blé

Le profil allergénique du blé chez les patients cliniquement allergiques à la crevette semble similaire à celui de l'effectif total (voir ANNEXE 2).

## 2. Etude des patients biologiquement sensibilisés à la tropomyosine rPen a 1

### 2.1. Fréquence de sensibilisation biologique à la crevette

75% des patients ( $n=24/32$ ) sont biologiquement sensibilisés à la crevette en IgE UNICAP, avec un taux moyen d'IgE de 3,7 kUA/L (SD 4,3).

### 2.2. Fréquence de sensibilisation biologique à la tropomyosine rPen a 1

42% des patients (n=13/31) ont un dosage positif pour la tropomyosine rPen a 1 en UNICAP, avec un taux moyen d'IgE de 2,2 kUA/L (SD 3,7) et 31% (n=11/36) ont un dosage positif pour la tropomyosine nPen m 1 en ISAC, avec un taux moyen d'IgE de 4,6 ISU (SD 6,5).

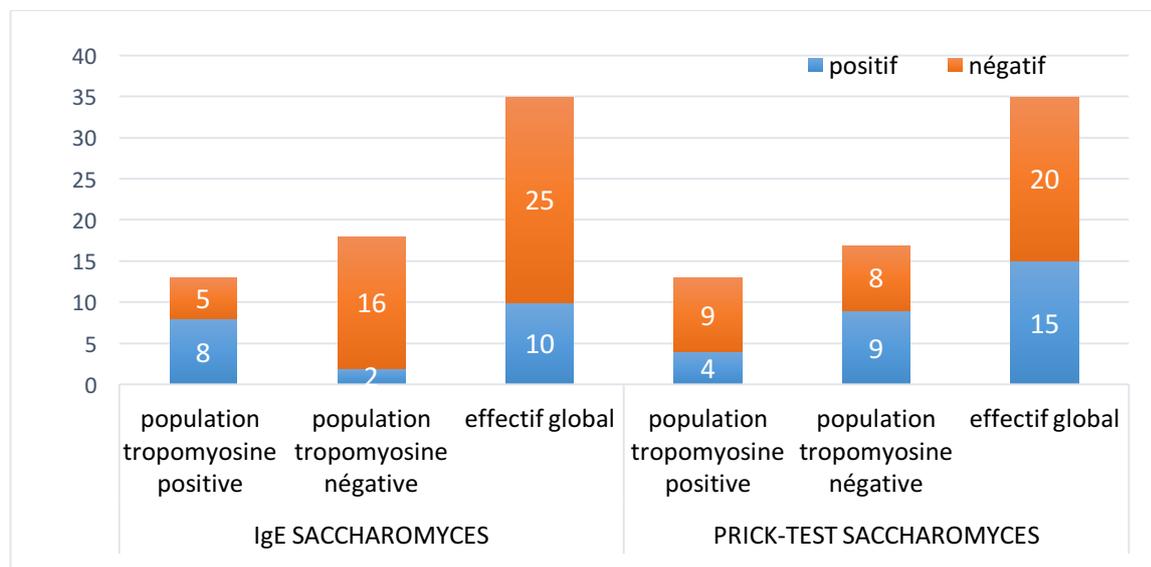
Ces patients présentent soit une allergie clinique, soit une simple sensibilisation biologique.

### 2.3. Etude du bilan Saccharomyces chez les patients sensibilisés à rPen a 1

Parmi les 13 patients ayant un dosage positif pour la tropomyosine de crevette rPen a 1 (IgE UNICAP) :

- 62% (n=8/13) sont sensibilisés biologiquement à la levure Saccharomyces en IgE contre 11% (n=2/18) dans la population tropomyosine négative (p = 0,006).
- 31% (n=4/13) réagissent en prick-test à la levure Saccharomyces contre 53% (n=9/17) dans la population tropomyosine négative (p = 0,283).

**Figure 16** : Fréquence de sensibilisation à Saccharomyces dans différentes populations : sensibilisée à rPen a 1, non sensibilisée à rPen a 1, et totale (en IgE et en prick-test)



Au total, les patients sensibilisés à la tropomyosine rPen a 1 de la crevette sont davantage sensibilisés à Saccharomyces en IgE que les non sensibilisés à rPen a 1, et ce de manière significative (p = 0,006).

Cette fréquence d'association significative entre sensibilisation IgE à Saccharomyces et sensibilisation IgE à la tropomyosine de la crevette suggère l'existence d'une sensibilisation croisée entre Saccharomyces et crevette via la tropomyosine, qui est un allergène commun entre la levure Saccharomyces et la crevette.

### 3. Conclusion

✓ 75% des patients suivis pour AIE au blé ont une sensibilisation biologique à la crevette et 39% ont une allergie clinique à la crevette.

✓ La sensibilité du dosage IgE crevette en UNICAP est excellente puisque 100% des patients allergiques ont un dosage positif.

La sensibilité du prick-test reste très bonne, surtout en aliment natif (82%).

Le dosage ISAC des IgE dirigés contre les composants allergéniques de la crevette n'est pas plus performant sur le plan diagnostique que le dosage RAST de la tropomyosine rPen a 1 de la crevette.

La moitié de la population allergique à la crevette a un dosage positif pour la tropomyosine rPen a 1 en IgE RAST.

✓ Les patients allergiques à la crevette sont davantage sensibilisés à Saccharomyces en IgE que les non allergiques (58% versus 17%), et ce de manière significative ( $p = 0,045$ ).

✓ De même, les patients ayant des IgE dirigées contre la tropomyosine de la crevette rPen a 1 semblent davantage sensibilisés à Saccharomyces en IgE (62% versus 11%), et ce de manière significative ( $p = 0,006$ ).

✓ Cette fréquence d'association constatée entre la levure Saccharomyces et la crevette, et plus précisément entre la levure Saccharomyces et la tropomyosine de la crevette, suggère l'existence d'une allergie croisée entre Saccharomyces et la crevette via une tropomyosine, qui est un composant commun entre la levure et la crevette.

✓ Il n'y a en revanche pas d'association significative entre sensibilisation à Saccharomyces en prick-test et allergie ( $p=1$ ) ou sensibilisation ( $p=0,282$ ) à la crevette.

Ce résultat n'est en réalité pas étonnant car comme cela est détaillé dans le chapitre discussion, le prick-test à la levure Saccharomyces semble peu fiable.

## **F. Etude en sous-groupes selon le bilan allergologique à Saccharomyces**

### **1. Résultats sur l'effectif global (IgE et prick-tests)**

#### **1.1. Résultats IgE Saccharomyces**

29% des patients (n=10/35) ont des *IgE saccharomyces* positives, pour un taux moyen d'IgE de 0,4 kUA/L (SD 0,6).

#### **1.2. Résultats prick-tests Saccharomyces**

43% des patients (n=15/35) ont un *prick-test* positif pour la levure Saccharomyces.

#### **1.3. Défaut de fiabilité du prick-test Saccharomyces**

Il ne semble pas y avoir de correspondance entre les résultats du bilan cutané et du bilan sanguin pour Saccharomyces.

En effet, les patients ayant un prick-test positif pour Saccharomyces ne sont pas du tout les mêmes que ceux étant sensibilisés biologiquement à Saccharomyces.

Ainsi, seuls 3 patients sur 34 testés sont positifs à la fois en IgE et en prick-tests pour Saccharomyces. 7 patients sont positifs uniquement en IgE, et 12 le sont uniquement en prick-test.

Or, les opérateurs ont remarqué que la levure commerciale utilisée pour la réalisation des prick-tests depuis 2011, date d'arrêt de la fabrication de l'extrait commercial Saccharomyces, est sensible à la température puisque de fort taux de positivité ont été observés par temps chaud et à l'inverse de fort taux de négativité par temps froid.

Cela ne serait en tout cas pas étonnant puisque la levure est un microorganisme vivant thermosensible.

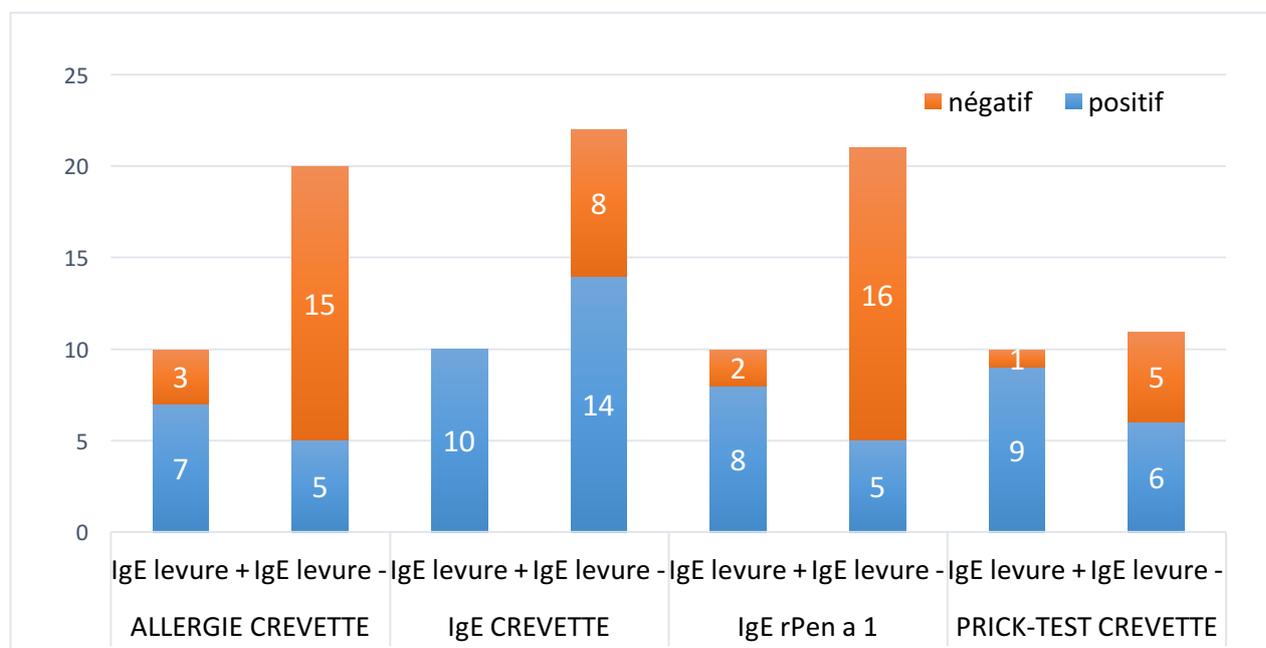
Il semblerait donc que le dosage IgE Saccharomyces soit plus « fiable » que le prick-test pour repérer les patients sensibilisés à cette levure.

C'est pourquoi nous allons dans la partie suivante nous concentrer sur deux populations : celle qui est sensibilisée en IgE à Saccharomyces, et celle qui ne l'est pas, mais nous ne comparerons pas les sous populations en prick-test.

## 2. Comparaison des sous groupes « sensibilisé » et « non sensibilisé » à Saccharomyces en IgE

### 2.1. Concernant le bilan crevette

**Figure 17 :** Comparaison du bilan crevette entre les populations sensibilisée et non sensibilisée à Saccharomyces en IgE



Parmi les patients sensibilisés à Saccharomyces en IgE :

- 70% (n=7/10) ont une allergie clinique à la crevette contre 25% (n=5/20) chez les non sensibilisés. (p = 0.045)

- 100% (n=10/10) ont une sensibilisation biologique IgE à la crevette contre 64% (n=14/22) chez les non sensibilisés. (p = 0.035)

- 80% (n=8/10) ont un dosage positif pour la tropomyosine de la crevette rPen a 1 contre 24% (n=5/21) chez les non sensibilisés. (p = 0.006)

- 90% (n=9/10) ont un prick test positif pour l'aliment crevette contre 55% (n=6/11) chez les non sensibilisés. (p = 0.149)

- 78% (n=7/9) ont un prick-test positif pour le corps de la crevette contre 50% (n=4/8) chez les non sensibilisés. (p = 0.335)

- 71% (n=5/7) ont un prick-test positif pour la carapace de la crevette contre 80% (n=4/5) chez les non sensibilisés. (p = 1)

## 2.2. Concernant le bilan blé

### 2.2.1. Concernant les allergènes du blé

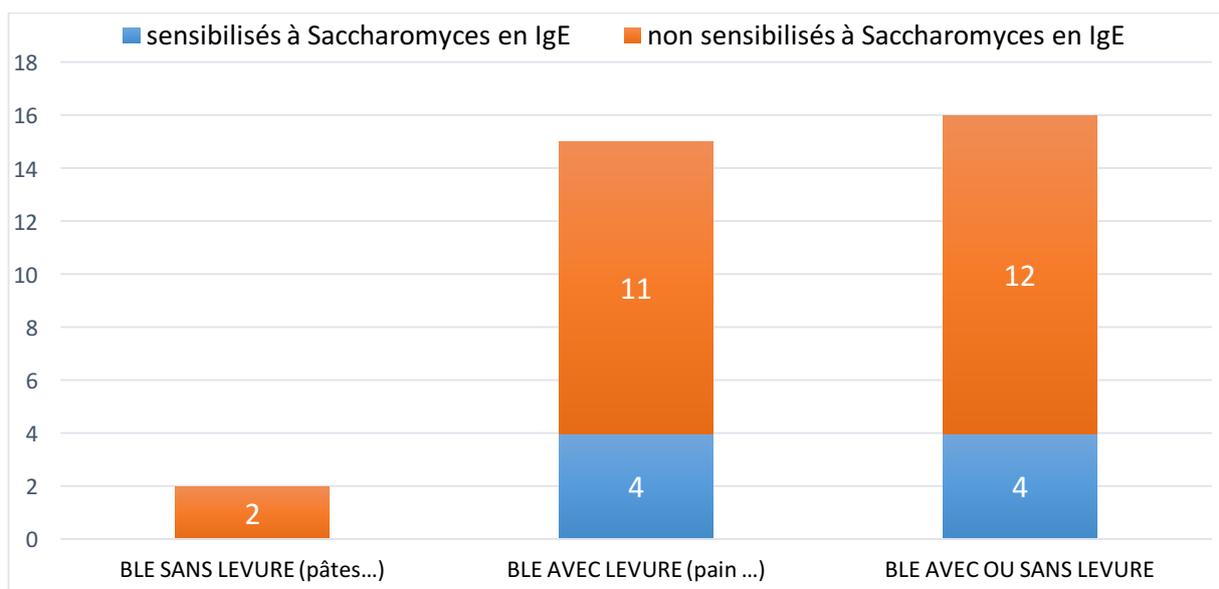
- 100% (n=4/4) des patients sensibilisés à Saccharomyces en IgE ont des IgE gluténines positives (de FPM ou de HPM) contre 83% (n=5/6) chez les non sensibilisés. (p = 1)

- Il semble y avoir globalement peu de différence sur le reste du profil allergénique du blé (IgE RAST ou ISAC) entre les 2 populations étudiées.

Retenons seulement qu'aucun (n=0/10) des patients sensibilisés à Saccharomyces n'est  $\omega$ -5 gliadine négatif contre 24% (n=6/25) chez les non sensibilisés. (p = 0.152)

### 2.2.2. Concernant l'aliment déclenchant l'AIE au blé

**Figure 18 :** Type de blé déclenchant l'AIE chez les patients sensibilisés et non sensibilisés à Saccharomyces en IgE



Parmi les patients sensibilisés à Saccharomyces :

- 50% (n=4/8) réagissent uniquement pour le blé associé à Saccharomyces contre 44% (n=11/25) chez les non sensibilisés. (p = 0.999)

- 50% (n=4/8) réagissent avec le blé indifféremment associé à la levure Saccharomyces contre 48% (n=12/25) chez les non sensibilisés. (p = 0.999)

- 0% (n=0/8) réagit pour le blé sans levure Saccharomyces contre 8% (n=2/25) chez les non sensibilisés. (p = 0.999)

### 3. Conclusion

✓ Presque un tiers des patients (29%) est sensibilisé à *Saccharomyces* en IgE, contre 43% en prick-test. Le prick-test semble toutefois moins fiable que le dosage IgE, comme cela est expliqué dans la discussion.

✓ Les patients sensibilisés à *Saccharomyces* en IgE ont un bilan allergologique à la crevette plus souvent positif que les non sensibilisés, et ce de façon significative. Ainsi :

- 70% ont une allergie clinique à la crevette versus 25% chez les non sensibilisés. ( $p = 0.045$ )

- 100% ont une sensibilisation biologique à la crevette versus 64%. ( $p = 0.035$ )

- 80% ont des IgE tropomyosine de la crevette rPen a 1 positives versus 24%. ( $p = 0.006$ ).

Comme nous l'avons évoqué au chapitre précédent, cette fréquence d'association constatée entre sensibilisation biologique à *Saccharomyces* et réaction à la crevette (clinique ou biologique) suggère l'idée d'une réaction croisée entre *Saccharomyces* et la crevette, et plus précisément entre *Saccharomyces* et une tropomyosine de la crevette.

Les patients sensibilisés à *Saccharomyces* en IgE sont également plus souvent sensibilisés à la crevette en prick-test mais ce de manière non significative. ( $p = 0.149$ )

✓ Concernant le blé, 100% des patients sensibilisés à *Saccharomyces* en IgE ont des IgE gluténines positives (versus 83% chez les non sensibilisés à *Saccharomyces* en IgE) mais le trop faible effectif des patients testés ne permet pas de conclusion significative sur une éventuelle fréquence d'association entre *Saccharomyces* et gluténines.

Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la sensibilisation à *Saccharomyces* en IgE et le type de blé déclenchant l'AIE au blé (c'est-à-dire associé ou non à la levure). ( $p = 0.999$ )

## G. Etude en sous-groupes selon l'aliment déclenchant

### 1. AIE au blé et levure

Le type d'aliment déclenchant a été étudié comme suit pour chaque patient :

- blé *sans levure*, telles les pâtes ou la semoule
- blé *avec levure*, tels le pain, les viennoiseries, les pâtes levées (pâte à pizza...)
- blé *sous toutes ses formes*, associé ou non à la levure

Nous avons cherché à savoir si les patients réagissant uniquement avec le blé associé à la levure étaient plus fréquemment sensibilisés à Saccharomyces d'une part, et à la crevette d'autre part.

### 2. Comparaison des patients réagissant uniquement avec le blé associé à la levure et avec le blé sous toutes ses formes

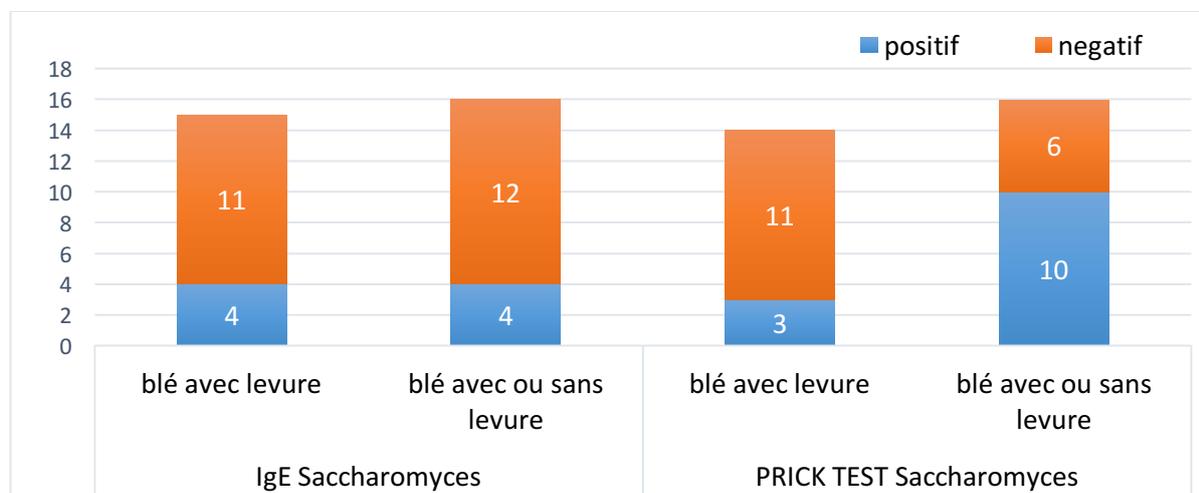
#### 2.1. Concernant le bilan Saccharomyces

Parmi les patients ne réagissant qu'avec le blé associé à la levure (pain, etc.) :

- 27% (n=4/15) sont sensibilisés à Saccharomyces en IgE contre 25% (n=4/16) chez les patients réagissant avec tout type de blé. (p = 1)

- 21% (n=3/14) sont sensibilisés à Saccharomyces en prick-test contre 63% (n=10/16) chez les patients réagissant avec tout type de blé. (p = 0.033)

**Figure 19** : Résultats du bilan Saccharomyces (IgE et prick-test) selon le type de blé déclenchant



## 2.2. Concernant le bilan crevette

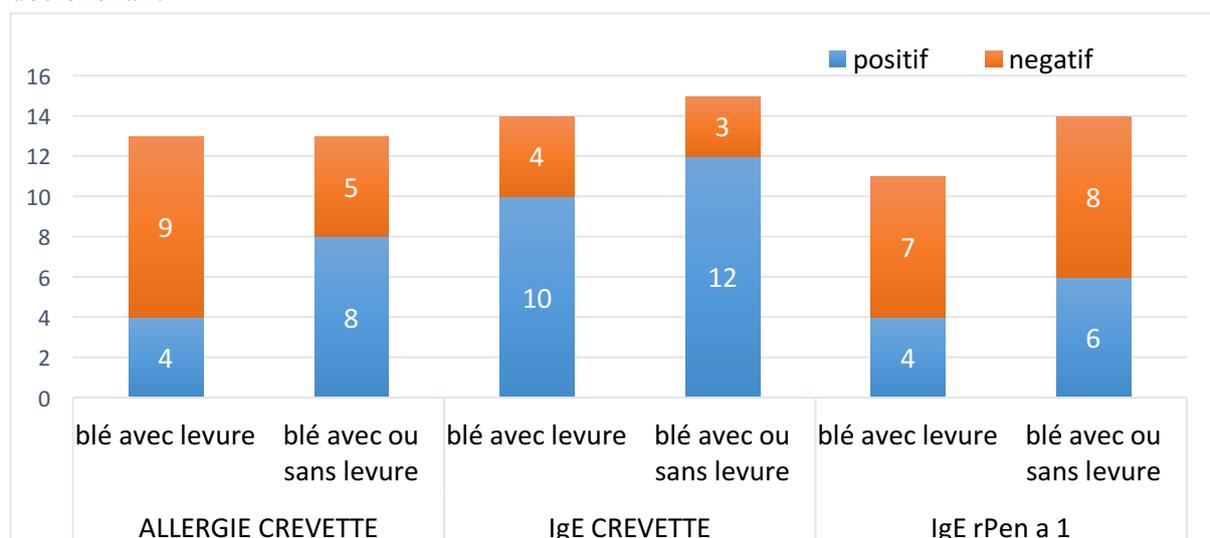
Parmi les patients ne réagissant qu'avec le blé associé à la levure (pain, etc.) :

- 31% (n=4/13) présentent une allergie clinique à la crevette contre 62% (n=8/13) chez les patients réagissant avec tout type de blé. (p = 0.238)

- 71% (n=10/14) sont sensibilisés biologiquement à la crevette contre 80% (n=12/15) chez les patients réagissant avec tout type de blé. (p = 0.682)

- 36% (n=4/11) ont un dosage positif pour la tropomyosine rPen a 1 de crevette contre 43% (n=6/14) chez les patients réagissant avec tout type de blé. (p = 1)

**Figure 20** : Résultats du bilan crevette (clinique, IgE, prick-test) selon le type de blé déclenchant



## 3. Conclusion

✓ Les patients ne présentant des AIE à priori qu'avec le blé associé à la levure (pain, viennoiseries, pâtes levées...) ne sont pas significativement plus sensibilisés à Saccharomyces en IgE que les patients réagissant avec tout type de blé (pain, pâtes...). (p = 1)

✓ Ils semblent significativement plus sensibilisés à Saccharomyces en prick-test (p = 0.033) mais l'interprétation de ce résultat est délicate puisque comme nous le détaillons dans la partie discussion, le prick-test à la levure Saccharomyces semble peu fiable.

✓ Par ailleurs, ces mêmes patients ne semblent pas plus allergiques ni sensibilisés à la crevette que les patients réagissant avec tout type de blé. (p = 0.238 et 0.682)

# DISCUSSION

## 1. Rappel des principaux résultats

### Caractéristiques cliniques des patients présentant une AIE au blé

L'âge moyen du premier symptôme d'AIE est d'environ 34 ans, +/- 14 ans.

Les trois quarts des patients sont des hommes.

Dans presque la moitié des cas, les pâtes et la semoule (blé non associé à la levure) semblent être tolérés.

Dans presque la moitié des cas, l'effort déclenchant est modéré, et dans presque un tiers des cas il s'agit d'un effort minime de la vie quotidienne.

39% des patients ont identifié un ou plusieurs autres cofacteurs que l'effort physique dans la survenue de leurs symptômes, parmi lesquels l'alcool et la prise d'aspirine ou AINS sont les plus représentés.

100% des patients voient leurs symptômes apparaître dans les 4h suivant la consommation de blé dont un tiers dans la première heure.

Lors de leur dernière consultation, la moitié des patients a présenté moins de 10 épisodes d'AIE au blé et l'autre moitié plus de 10 épisodes.

39% des patients suivis pour AIE au blé présentent également une allergie clinique à la crevette.

### Etude du profil allergénique au blé

Les prick-tests au blé semblent très performants en terme de sensibilité diagnostique, notamment le blé natif, plus sensible que l'extrait blé commercial.

Concernant les dosages d'IgE spécifiques en UNICAP (RAST), 81% des patients ont des IgE dirigées contre l' $\omega$ -5 gliadine du blé, ce qui confirme sa bonne sensibilité dans cette pathologie, en plus de sa très bonne spécificité décrite dans la littérature.

La puce ISAC présente un intérêt dans l'exploration de l'AIE au blé puisqu'elle permet l'exploration d'autres composants allergéniques du blé que l' $\omega$ -5 gliadine (rTri a 19) et une LTP (rTri a 14).

Ainsi, ont été dosés les allergènes du blé nTri a 19, nTri a gliadine, et nTri a 18, qui semblent toutefois rarement positifs.

En revanche, un des inconvénients de la puce ISAC est sa moins bonne sensibilité pour rTri a 19 et rTri a 14 qu'en dosage UNICAP, qui s'explique par son plus faible seuil de sensibilité.

L'étude menée par l'INRA de Nantes sur un faible effectif (n=11), retrouve un taux de positivité des IgE  $\omega$ -5 gliadine identique à celui de la méthode ISAC. (73% VS 72%)

Cette étude permet surtout de mettre en évidence l'implication d'autres allergènes que l' $\omega$ -5 gliadine.

Ainsi, les IgE gluténines semblent fréquemment positives : dans 82% des cas pour les gluténines de HPM et 64% des cas pour les gluténines de FPM.

Parmi les gliadines autres que l' $\omega$ -5 gliadine, on retrouve la présence d' $\omega$ -12 gliadine (55%), d' $\alpha$ -gliadine (36%) et dans une moindre mesure de la fraction  $\gamma$ -gliadine (18%).

Enfin, presque 20% des patients ont un dosage négatif pour l' $\omega$ -5 gliadine. L'analyse de leur profil allergénique confirme également l'implication d'autres allergènes, évoqués ci dessus, entre autre les gluténines, Tri a 14, ATI. Le dosage de ces IgE n'est donc pas à négliger en cas de doute diagnostique.

#### Etude des TPO réalisés

Une épreuve d'effort a été réalisée pour 39% des patients, précédée ou non de l'ingestion de blé (pâtes ou pain).

Seulement 18% (2 sur 11) des TPO testant le blé (pâtes ou pain) suivis d'un effort physique reviennent positifs, confirmant la faible sensibilité de cet outil diagnostique.

En raison d'un trop faible effectif dans cette étude, il n'est pas possible de savoir s'il existe une différence significative de sensibilité du TPO au blé avec l'usage du pain ou des pâtes.

#### Etude des régimes prescrits et de leur efficacité

Au total, le régime le plus prescrit reste un régime sans gluten avant effort, dans 49% des cas. Un régime plus souple autorisant pâtes et semoule y compris avant effort est prescrit dans 18% des cas, et un régime plus strict sans gluten permanent dans 24% des cas.

Les patients sont très majoritairement bien équilibrés sous leur régime d'éviction, puisque 73% ne présentent pas de récurrence ou dans de rares cas imputables à un écart de régime. Seuls 10% des patients semblent en échec avec le régime qui leur est proposé.

En revanche, il semble difficile de se baser sur les seules données de l'interrogatoire (blé associé à la levure ou non) pour décider du régime d'éviction à mettre en place et prédire l'efficacité du régime.

#### Etude en sous-groupes selon le bilan allergologique à la crevette

75% des patients suivis pour AIE au blé ont une sensibilisation biologique à la crevette et 39% ont une allergie clinique à la crevette.

La sensibilité du dosage IgE crevette en CAP RAST est excellente puisque 100% des patients allergiques ont un dosage positif.

La sensibilité du prick-test reste très bonne, surtout en aliment natif (82%).

Le dosage ISAC des IgE dirigés contre les composants allergéniques de la crevette n'est pas plus performant sur le plan diagnostique que le dosage RAST de la tropomyosine rPen a 1 de la crevette.

La moitié de la population allergique à la crevette a un dosage positif pour la tropomyosine rPen a 1 en IgE RAST.

Les patients allergiques à la crevette sont davantage sensibilisés à *Saccharomyces* en IgE que les non allergiques (58% versus 17%), et ce de manière significative ( $p = 0,045$ ).

De même, les patients ayant des IgE dirigées contre la tropomyosine de la crevette rPen a 1 semblent davantage sensibilisés à *Saccharomyces* en IgE (62% versus 11%), et ce de manière significative ( $p = 0,006$ ).

Cette fréquence d'association constatée entre la levure *Saccharomyces* et la crevette, et plus précisément entre la levure *Saccharomyces* et la tropomyosine de la crevette, suggère l'existence d'une allergie croisée entre *Saccharomyces* et la crevette via une tropomyosine, qui est un composant commun entre la levure et la crevette.

Il n'y a en revanche pas d'association significative entre sensibilisation à *Saccharomyces* en prick-test et allergie ( $p=1$ ) ou sensibilisation ( $p=0,282$ ) à la crevette. Ce résultat n'est en réalité pas étonnant car comme cela est détaillé au chapitre 3.4.2.2. le prick-test à la levure *Saccharomyces* semble peu fiable.

#### *Etude en sous-groupes selon le bilan allergologique à *Saccharomyces**

Presque un tiers des patients (29%) est sensibilisé à *Saccharomyces* en IgE, contre 43% en prick-test. Le prick-test semble toutefois moins fiable que le dosage IgE, comme cela est expliqué dans la discussion.

Les patients sensibilisés à *Saccharomyces* en IgE ont un bilan allergologique à la crevette plus souvent positif que les non sensibilisés, et ce de façon significative. Ainsi :

- 70% ont une allergie clinique à la crevette versus 25% chez les non sensibilisés. ( $p = 0.045$ )
- 100% ont une sensibilisation biologique à la crevette versus 64%. ( $p = 0.035$ )
- 80% ont des IgE tropomyosine de la crevette rPen a 1 positives versus 24%. ( $p = 0.006$ ).

Comme nous l'avons évoqué au chapitre précédent, cette fréquence d'association constatée entre sensibilisation biologique à *Saccharomyces* et réaction à la crevette (clinique ou biologique) suggère l'idée d'une réaction croisée entre *Saccharomyces* et la crevette, et plus précisément entre *Saccharomyces* et une tropomyosine de la crevette.

Les patients sensibilisés à *Saccharomyces* en IgE sont également plus souvent sensibilisés à la crevette en prick-test mais ce de manière non significative. ( $p = 0.149$ )

Concernant le blé, 100% des patients sensibilisés à *Saccharomyces* en IgE ont des IgE gluténines positives (versus 83% chez les non sensibilisés à *Saccharomyces* en IgE) mais le trop faible effectif des patients testés ne permet pas de conclusion significative sur une éventuelle fréquence d'association entre *Saccharomyces* et gluténines.

Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la sensibilisation à *Saccharomyces* en IgE et le type de blé déclenchant l'AIE au blé (c'est-à-dire associé ou non à la levure). ( $p = 0.999$ )

### Comparaison des populations selon le type de blé déclenchant

Les patients ne présentant des AIE à priori qu'avec le blé associé à la levure (pain, viennoiseries, pâtes levées...) ne sont pas significativement plus sensibilisés à *Saccharomyces* en IgE que les patients réagissant avec tout type de blé (pain, pâtes...). ( $p = 1$ )

Ils semblent significativement plus sensibilisés à *Saccharomyces* en prick-test ( $p = 0.033$ ) mais l'interprétation de ce résultat est délicate puisque comme nous le détaillons dans la partie discussion, le prick-test à la levure *Saccharomyces* semble peu fiable.

Par ailleurs, ces mêmes patients ne semblent pas plus allergiques ni sensibilisés à la crevette que les patients réagissant avec tout type de blé. ( $p = 0.238$  et  $0.682$ )

## **2. Forces de l'étude**

➤ L'AIE au blé reste une entité rare dans le domaine de l'allergologie, encore parfois méconnue des médecins, ce qui engendre un retard diagnostique chez ces patients et l'absence de prise en charge adéquate.

De plus, sa description reste assez récente (1984) [1], si bien que les publications sur ce sujet restent peu nombreuses, avec des effectifs souvent limités.

Ainsi, l'effectif de 36 patients retenus dans cette étude reste faible pour l'interprétation statistique, mais cela représente un gros effectif pour cette pathologie.

➤ D'autre part, la problématique de ce sujet, mêlant AIE au blé et sensibilisation à *Saccharomyces* et à la crevette, est totalement novatrice.

En effet, aucune donnée dans la littérature scientifique ne suggère de lien entre ces 3 entités.

### 3. Faiblesses de l'étude

#### 3.1 Biais liés au type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et non prospective, monocentrique, réalisée par plusieurs médecins, ce qui engendre quelques différences de pratique (interrogatoire, annotations dans le dossier manuscrit, compte rendu de consultation plus ou moins détaillé...)

#### 3.2 Faiblesse de l'effectif

##### 3.2.1 Données manquantes

Des données manquent pour certains critères, si bien que l'effectif total pour chaque critère est en pratique rarement de 36 patients.

Plusieurs raisons à cela :

- - > il s'agit d'une étude rétrospective
  - - > plusieurs médecins ont mené les consultations, comme évoqué ci-dessus, avec des différences de pratiques (bilan allergologique plus ou moins complet, tant dans l'interrogatoire, que dans le bilan sanguin ou cutané, ou la réalisation de TPO)
  - - > les patients ont été vus entre 2001 et 2015. Or les pratiques ont évolué au cours des années.
    - Ainsi, le bilan allergologique demandé était plus limité il y a 15 ans (peu de dosage de l'IgE rTri a 14 par exemple, qui n'a été demandé que pour 9 patients sur 36 soit 25% des patients).
    - De même, l'hypothèse d'une sensibilisation croisée entre blé, crevette et saccharomyces, est relativement récente, ce qui explique que les patients « perdus de vue » sur les dernières années n'aient pas eu d'exploration en ce sens (bilan saccharomyces et crevette), ce qui diminue l'effectif concernant ces critères.
    - La composition de la puce ISAC a changé en 2011. Ainsi, les composants allergéniques étudiés avant et après cette date ne sont pas tout à fait les mêmes, notamment pour le blé et la crevette, ce qui baisse davantage l'effectif de patients par allergène étudié.
- Pour information, le laboratoire THERMOFISHER a accepté de financer le dosage d'un kit ISAC, concernant 19 patients qui avaient eu un dosage antérieur à 2011. Au final, il reste 6 patients sur 36 ayant un dosage ISAC antérieur à 2011.

##### 3.2.2 Analyses en sous groupes

Par ailleurs, quelques études ont été effectuées en sous groupes :

- comparaison de la population allergique à la crevette et non allergique à la crevette
- comparaison de la population sensibilisée à la crevette et non sensibilisée

- comparaison de la population sensibilisée à *Saccharomyces* et non sensibilisée
- comparaison de la population ne réagissant qu'au blé associé à la levure et réagissant à tout type de blé

L'avantage d'une comparaison en sous groupe est d'essayer d'analyser et pas seulement de décrire. L'inconvénient en revanche d'une comparaison en sous groupe est la perte de puissance statistique puisque les effectifs sont encore plus faibles.

### *3.2.3 Faiblesse statistique*

Au total, le fait qu'il y ait des données manquantes pour certains critères d'une part et des analyses en sous groupe d'autre part, contribuent à baisser la puissance statistique des résultats obtenus, voire de les rendre non statistiquement significatifs.

Or un résultat non statistiquement significatif n'est pas interprétable puisque lié soit à l'absence de différence soit à un défaut de puissance.

## **3.3 Biais de classement**

### *3.3.1 Quelques cas plus complexes*

Quelques dossiers parmi les 36 retenus semblent plus complexes que d'autres.

Il s'agit des patients présentant des récurrences d'AIE malgré un régime d'éviction à priori bien conduit, y compris parfois sous régime strict sans gluten au quotidien.

Ces dossiers respectent pourtant bien les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude.

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour ces patients :

- Le régime d'éviction est mal conduit, contrairement à ce que prétend le patient : soit volontairement (peur d'être mal jugé par le médecin), soit involontairement (oubli, prise de gluten « caché » dans certains plats industriels par exemple)
- Parfois il peut exister d'autres aliments déclenchant que le blé. Cela semble être le cas pour une patiente, chez qui le sésame et la pomme crue étaient également suspectés.
- Pour ceux récidivant malgré un régime d'éviction du gluten uniquement avec effort : la récurrence peut s'expliquer par un temps de latence entre le repas et l'effort plus long que 4 heures comme c'est presque toujours le cas. Il peut aussi s'agir d'une AIE avec parfois réaction à des efforts minimes de la vie quotidienne, ou amplifiée par l'existence concomitante d'autres cofacteurs.

Au total, devant les dossiers plus complexes, plusieurs hypothèses sont à formuler mais l'absence de réponse fait parfois remettre en cause le diagnostic ou la prise en charge et encourir le risque d'un biais de classement.

### 3.3.2 Classement des caractéristiques cliniques initiales

#### - type de blé

Le classement des patients par « type de blé déclenchant » (associé à la levure, non associé, ou indifférent) est particulièrement difficile.

En effet, parfois l'aliment est clairement identifié, mais parfois pas.

D'autre part, le pain est un aliment très consommé en France, et il est rare que le pain n'accompagne pas le repas. Aussi, lors d'un repas comportant par exemple des pâtes puis du fromage avec du pain... difficile de savoir si le pain est plus responsable que les pâtes dans la survenue de l'AIE au blé.

D'autre part, il s'agit dans de nombreux cas de « tendances » (réaction plutôt avec des viennoiseries par exemple, mais une récurrence avec des pâtes est possible). C'est pourquoi il a parfois même été proposé d'essayer un régime assoupli - autorisant les pâtes - chez des patients réagissant cliniquement avec toute forme de blé.

Enfin, certains patients n'ont présenté que quelques épisodes. Le classement est généralement plus simple pour ces patients. Mais le classement des patients ayant présenté plus de dix épisodes (soit la moitié de l'effectif total) est plus difficile car l'aliment déclenchant n'est pas forcément mentionné pour chaque épisode, ni dans le compte rendu de consultation ni dans l'observation écrite du dossier. D'autre part, on peut se demander si la probabilité que les patients présentent des récurrences avec l'une ou l'autre forme de blé n'augmente pas au fil des épisodes.

Dès lors, le classement des patients selon ce critère reste très aléatoire et subjectif, et l'analyse en sous groupe qui en découle semble d'interprétation difficile.

D'autres critères cliniques sont de classement parfois difficile, mais ont peu d'impact sur le reste de l'étude. Il s'agit par exemple :

- *de l'intensité de l'effort physique* : certains patients réagissent pour des efforts d'intensité globalement constante d'un épisode à un autre. D'autres réagissent parfois pour des efforts intenses (course à pied, match de foot...) et parfois aussi pour des efforts minimes, ce qui rend difficile la classification selon ce critère.

- *nombre d'épisodes* : ce critère dépend de plusieurs paramètres. Ainsi, en cas de retard au diagnostic, les patients ont souvent eu de nombreux épisodes d'AIE au blé. Idem si les patients sont suivis pendant plusieurs années. En revanche certains patients ont été vus dans les suites d'un premier ou deuxième épisode, puis perdus de vue parfois après leur première consultation.

### 3. 3.3 Classement du type de régime instauré

Il a également été difficile de classer les patients selon ce critère.

En effet, pour beaucoup de patients un premier régime a été instauré, puis modifié lors de la consultation suivante en fonction des événements intercurrents, et ainsi de suite, avec parfois retour au régime précédent.

Globalement, j'ai retenu dans cette étude le dernier régime prescrit, partant du principe que les régimes précédents n'avaient pas été retenus car trop restrictif ou trop laxiste. Mais l'inconvénient est qu'il n'y a dans ce cas pas toujours suffisamment de recul dans le temps pour évaluer l'efficacité du dernier régime prescrit.

Ainsi, l'absence de récurrence constatée sous le dernier régime instauré est peut-être surestimée.

### *3.3.4 Classement de l'efficacité du régime instauré*

#### *Difficultés liées au recul temporel*

Comme nous venons de le voir, il n'y a pas toujours suffisamment de recul pour évaluer le dernier régime d'éviction mis en place.

#### *Difficultés liées à la véracité de l'observance*

Par ailleurs, l'évaluation de l'efficacité du régime instauré repose sur la récurrence ou non d'AIE au blé.

En cas de récurrence, il est important de savoir si le régime d'éviction a été correctement suivi. En effet, une récurrence imputable à une erreur de régime ne remet pas en cause l'efficacité de ce régime.

Or, si certains patients reconnaissent leurs écarts de régime, certains patients peuvent craindre d'être jugés négativement s'ils avouent leur inobservance, même partielle. D'autres patients peuvent aussi consommer du blé sans en être conscient (par oubli ou par méconnaissance de la composition des aliments).

## **3.4 Biais dus aux méthodes utilisées**

### *3.4.1 Hétérogénéité des données pour les IgE*

Comme cela a été évoqué dans la partie « matériels et méthodes » :

- - > quelques dosages d'IgE UNICAP ont été effectués avec l'ancien seuil de positivité (0,35 kUA/L au lieu de 0,1 kUA/L actuellement), ce qui peut sous estimer le taux de dosages positifs. Au total, cela ne concerne qu'une infime partie des dosages (5 dosages au total, concernant 3 patients, pour Saccharomyces, rTri a 19, et le gluten).

- - > la composition du Cap F24 (dosage IgE crevette) a changé en avril 2008. Depuis cette date, la composition comporte 3 nouvelles espèces de crevette en plus de *pandalus borealis*. Au total, cela ne concerne que 2 patients sur 32 testés, soit 6% de l'effectif crevette.

### 3.4.2 Biais dus aux manques de sensibilité et spécificité des tests utilisés

#### 3.4.2.1 Par rapport aux outils diagnostiques pour le blé

##### ➤ *Concernant les IgE*

Comme mentionné en introduction, les différents allergènes du blé sont séparés selon des méthodes d'extraction physico-chimique : extraction par l'eau (albumines), une solution saline (globulines), une solution alcoolique (gliadines) ou acide/base (gluténines). Or ces méthodes sont bien imparfaites et l'on retrouve fréquemment des contaminations, d'où une spécificité imparfaite. [21]

Ainsi, les IgE gliadine sont dirigés contre un mélange d' $\alpha/\beta$ -gliadine, de  $\gamma$ -gliadine, d' $\omega$ -gliadine, mais on retrouve également par contamination quelques gluténines.

La fraction enrichie en inhibiteur d'alpha amylase contient aussi un peu de LTP.

Les IgE gluten modifié sont dirigées contre des isolats de blé, obtenus par un procédé de déamidation. Mais ce procédé n'est que partiel et il persiste donc du gluten non modifié (gliadines et gluténines naturelles).

A noter également que plusieurs allergènes sont glycosylés dans la farine de blé : les ATI, certaines  $\beta$ -gliadines et gluténines. [13]

Il y a donc une interférence possible avec les IgE anti CCD (Cross reactive Carbohydrate Determinants) et donc la possibilité de faux positifs, diminuant la spécificité de ces tests.

##### ➤ *Concernant les prick-tests*

Les extraits de farine de blé utilisés pour les prick-tests contiennent avant tout des allergènes solubles trouvés dans la fraction « albumine/globuline ».

#### 3.4.2.2. Par rapport aux outils diagnostiques pour Saccharomyces

Nous n'avons pas de données concernant la sensibilité et la spécificité des IgE Saccharomyces ni sur l'extrait Saccharomyces de la levure commerciale utilisée depuis 2011 pour les tests cutanés.

Or, comme nous l'avons mentionné au paragraphe D.1.3, la levure Saccharomyces est un ensemble de microorganismes thermolabiles, et les opérateurs l'utilisant pour la réalisation des tests cutanés ont remarqué de fort taux de positivité par temps chaud et de négativité par temps froid, suggérant que le bilan cutané pour Saccharomyces reste peu fiable.

D'ailleurs, nous observons dans l'étude que les patients sensibilisés à Saccharomyces en prick-test ne sont pas du tout les mêmes que ceux sensibilisés à Saccharomyces en IgE.

C'est pourquoi nous avons préféré comparer les populations sensibilisée et non sensibilisée à Saccharomyces en IgE qu'en prick-test.

### **3.5 Biais d'interprétation**

#### *3.5.1 Faiblesse statistique*

Comme nous l'avons souligné, la faiblesse de l'effectif rend les résultats peu voire pas statistiquement significatifs, rendant l'interprétation difficile (pas d'association ? manque de puissance statistique ?).

#### *3.5.2 Absence de groupe témoin*

L'un des biais de l'étude est l'absence de groupe témoin, n'ayant pas d'AIE au blé.

Il aurait en effet été important pour l'interprétation des résultats d'avoir des données sur la fréquence de sensibilisation à certains allergènes dans la population standard ( $\omega$ -5 gliadine par exemple pour le bilan du blé, IgE crevette et rPen a 1 pour le bilan crevette, mais aussi IgE saccharomyces).

### **3.6 Absence de données dans la littérature**

Du fait que la thématique de cette étude soit novatrice, il n'y a pas de données à l'heure actuelle dans la littérature scientifique traitant à la fois d'AIE au blé et de levure Saccharomyces ou de crevette.

Certains cas de co-sensibilisation blé et crevette ont tout de même parfois été décrits, ainsi qu'une publication suggérant l'idée d'une réaction croisée entre gluténine du blé et une la levure Saccharomyces. [25]

En ce qui concerne le régime instauré, il n'y a pas de consensus dans les publications. La plupart des études préconisent un régime d'éviction du gluten, parfois uniquement avant l'effort (4 à 6 heures) ou en présence d'autres cofacteurs (AINS par exemple), et parfois permanent. [26]

## 4. Perspectives

### 4.1 Poursuite de l'étude pour gagner en effectif

Afin de pallier le manque d'effectif dans cette étude, l'étude pourrait être poursuivie jusqu'à atteindre de plus gros effectifs, avec un bilan allergologique « standardisé » afin de ne pas avoir de données manquantes pour certains critères.

### 4.2. IgE Derp23 pour exploration de la chitine

Une piste intéressante est celle de Derp23, un allergène majeur de *Dermatophagoides pteronyssinus* récemment identifié, présent à la surface des matières fécales de l'acarien et dans la matrice péritrophique de son intestin, qui est de nature chitineuse.

Cet allergène va bientôt pouvoir être étudié puisque Thermofisher a annoncé prochainement la commercialisation du dosage des IgE Derp23.

Or, pour rappel, l'équipe angevine a évoqué deux pistes possibles pour expliquer une éventuelle sensibilisation croisée entre *Saccharomyces* et la crevette : une tropomyosine ou la chitine (cf. paragraphe 4 de l'introduction).

Il serait donc intéressant de savoir si les patients sensibilisés à la fois au blé et à la crevette ont davantage un profil « tropomyosine » (approché par le dosage de rPen a 1, allergène majeur de la crevette) ou « chitine » (approché par le dosage de Derp23, allergène majeur de *Dermatophagoides Pteronyssinus*).

### 4.3. Collaboration avec l'INRA de Nantes

Par ailleurs, un travail de collaboration entre le CHU d'Angers et l'INRA de Nantes est en cours d'élaboration. Plusieurs pistes de travail sont déjà lancées.

- - > Tout d'abord, il s'agirait d'effectuer un dosage du large panel d'allergènes du blé disponibles à l'INRA pour les 36 patients inclus dans cette étude (pour l'instant 11 patients de l'étude en ont bénéficié).

- - > D'autre part, l'INRA de Nantes s'est procuré une solution de chitine chez SIGMA afin de réaliser des dosages d'IgE dirigés contre la chitine dans le serum des patients.

### 4.4. Tests d'inhibition d'IgE spécifiques

Pour rappel, la mise en évidence d'une réaction croisée, suite à une suspicion clinique, repose sur plusieurs étapes :

- la mise en évidence d'une fréquence d'association (taux d'IgE spécifiques), ce qui est le but de cette étude.

- des tests d'inhibition spécifiques d'IgE. Pour rappel, le CHU d'Angers a réalisé des tests d'inhibition des IgE spécifiques au blé par l'extrait Saccharomyces.

On pourrait donc envisager de réaliser à l'avenir de nouveaux tests d'inhibition des IgE spécifiques (crevette par Saccharomyces (et inversement) ; crevette par chitine (et inversement) ; ou encore Saccharomyces par chitine (et inversement)).

- enfin, l'ultime étape dans la démonstration d'une allergie croisée consisterait à réaliser un test d'inhibition de l'Immuno Blot, afin d'identifier le ou les épitope(s) commun(s).

## CONCLUSION

Cette étude portant sur un effectif de 36 patients permet de caractériser les patients suivis pour AIE au blé.

L'âge moyen du premier symptôme est de 34 ans (+/- 14 ans). Il existe une nette prédominance masculine (75% d'hommes). 39% des patients ont identifié un ou plusieurs cofacteurs pour au moins un épisode d'AIE au blé. Tous les patients voient leurs symptômes survenir dans les 4h suivant l'ingestion de blé, dont un tiers dans l'heure.

L'analyse biologique des serum des patients retrouve l'implication de l'allergène  $\omega$ -5 gliadine du blé dans 81% des cas, mais également d'autres allergènes de façon non négligeable : gluténines de HPM (82%), gluténines de FPM (64%),  $\omega$ -12 gliadine (55%),  $\alpha$ -gliadine (36%),  $\gamma$ -gliadine (18%), ou encore une LTP (Tri a 14) (22%).

18% des TPO sont positifs dans cette étude, ce qui confirme la faible sensibilité diagnostique de cet examen.

Il n'y a pas de traitement curatif pour l'AIE au blé et le traitement repose sur un régime d'éviction. Le régime le plus prescrit dans cette étude est un régime sans gluten dans les 4 à 6 heures précédant un effort, dans 49% des cas. Dans 18% des cas le régime est assoupli, autorisant le blé sans levure (pâtes, semoule).

Il semble toutefois difficile dans cette étude de se baser sur les seules données de l'interrogatoire (type de blé déclenchant) pour identifier les patients pour qui ce régime assoupli peut être proposé. Cela peut s'expliquer par la difficulté de classer les patients selon le type de blé déclenchant.

73% des patients ont une prise en charge optimale sous le régime qui leur est prescrit (pas ou quelques récidives uniquement en contexte d'écart de régime). L'efficacité du régime instauré est également un critère difficile à évaluer car de nombreux patients ont eu successivement plusieurs types de régimes instaurés, tantôt assouplis, tantôt durcis, au gré des consultations.

L'équipe d'allergologie du CHU d'Angers a remarqué que de nombreux patients toléraient le blé non associé à la levure *Saccharomyces cerevisiae* (pâtes, semoule), ce qui se confirme dans cette étude puisque dans la moitié des cas les patients semblent ne réagir qu'avec le blé associé à la levure.

Parallèlement, 29% des patients sont sensibilisés à *Saccharomyces* en IgE, contre 43% en prick-test, qui semble toutefois moins spécifique mais plus sensible que le dosage UNICAP.

Des données de la littérature évoquent une allergie croisée entre les gluténines du blé et la levure *Saccharomyces* (25), ce que suggèrent également les tests d'inhibition d'IgE spécifiques du blé ou gluten par *Saccharomyces* réalisés il y a quelques années au laboratoire d'immunologie et allergologie d'Angers.

Par ailleurs de nombreux patients suivis pour AIE au blé sont soit biologiquement sensibilisés à la crevette (75%) soit allergiques cliniquement à la crevette (39%).

S'il ne semble pas à notre connaissance y avoir d'allergène commun entre le blé et la crevette, il pourrait y en avoir entre *Saccharomyces* et la crevette puisque la tropomyosine et la chitine sont tous les deux contenus dans la crevette et la levure *Saccharomyces*.

Cette étude montre une fréquence d'association statistiquement significative entre la levure *Saccharomyces* et la crevette, et plus précisément la tropomyosine de la crevette, ce qui suggère effectivement une réaction croisée entre la levure *Saccharomyces* et la tropomyosine de la crevette.

Il serait néanmoins intéressant de pouvoir étudier la chitine, via Derp23, un allergène majeur de *Dermatophagoïdes pteronyssinus*, de nature chitineuse. Il serait aussi intéressant d'effectuer des tests d'inhibition d'IgE spécifiques des serum des patients avec la chitine.

## REMERCIEMENTS

- Au Dr Martine DROUET, PH au service d'allergologie du CHU d'ANGERS, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et m'avoir encadrée, ainsi que pour la qualité de sa formation dans le cadre du DESC d'allergologie.
- Au Pr Antoine MAGNAN, au Dr Céline BEAUVILLAIN, et au Dr Dominique DUPAS, pour avoir accepté d'être membres de mon jury de thèse.
- A Sandra DENERY, qui travaille à l'INRA de NANTES, pour ses échanges et ses conseils.
- Au laboratoire THERMOFISHER qui a financé le dosage d'un kit ISAC (soit 19 patients) afin d'uniformiser les données ISAC.
- A l'équipe d'allergologie du CHU de Nantes, pour son investissement dans la formation des internes en allergologie.
- A mes amis, pour leur soutien, leur bonne humeur, leur fiabilité.
- A la famille, au complet.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Drouet M, Sabbah A. Anaphylaxie induite par l'exercice liée à l'allergie alimentaire. *Pr Med*, 1984;13:4.
- [2] Rongfei Z, Wenjing L, Nan H, Guanghui L. Wheat - Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis Occurred With a Delayed Onset of 10 to 24 hours After Wheat Ingestion: A Case Report. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014 Jul;6(4):370-2
- [3] Palosuo K, Varjonen E, Nurkkala J, Kalkkinen N, Harvima R, Reunala T, et al. Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1386-1392
- [4] Battais F, Richard C, Leduc V. Wheat grain allergens. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:171-174
- [5] [http://www.allerdata.com/spip.php?article126&id\\_article=126](http://www.allerdata.com/spip.php?article126&id_article=126)
- [6] Matsuo H, Kohno K, Morita E. Molecular cloning, recombinant expression and IgE-binding epitope of omega-5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *FEBS J* 2005;272:4431-4438
- [7] Jacquenet S, Morisset M, Battais F, Denery-Papini S, Croizier A, Baudouin E, Bihain B, Moneret-Vautrin DA. Interest of ImmunoCAP system to recombinant omega-5 gliadin for the diagnosis of exercise-induced wheat allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149(1):74-80
- [8] Palusuo K. Update on wheat hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:205-209
- [9] Matsuo H, Dahlström J, Kohno K, Takahashi H, Morita E. IgE Reactivity to Recombinant Omega-5 Gliadin in Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(1 suppl):S30
- [10] Matsuo H, Dahlstrom J, Tanaka A, Kohno K, Takahashi H, Furumura M, et al. Sensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2008;63:233-236
- [11] Palacin A, Bartra J, Muñoz R, Diaz-Perales A, Valero A, Salcedo G. Anaphylaxis to wheat flour-derived foodstuffs and the lipid transfer protein syndrome: a potential role of wheat lipid transfer protein Tri a 14. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(2):178-83
- [12] Franken J, Stephan U, Meyer HE, König W. Identification of alpha-amylase inhibitor as a major allergen of wheat flour. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;104:171-174

- [13] Laurière M, Bouchez I, Doyen C, Eynard L. Identification of glycosylated forms of wheat storage proteins using 2D electrophoresis and blotting. *Electrophoresis* 1996;17:497-501
- [14] Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Guerin L, et al. Anaphylaxis to wheat isolates : immunochemical study of a case proved by means of double-blind, placebo controlled food challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:897-9.
- [15] Moriyama T. Diversity of Food Allergy. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015;61
- [16] Morita E., Matsuo, H. Chinuki, Y. Takahashi, H. Dahlström J. and Tanaka, A. 2009. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -Importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int* 58 : 493–498
- [17] Asami T, Yanagida N, Sato S, Shukuya A, Nishino M, Ebisawa M. Provocation tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(1):44-9
- [18] Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, Tsubaki K, Ikebe T, Aihara Y, Ikezawa Z. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol*. 2002;146(3):466-72
- [19] Matsukura S, Aihara M, Sugawara M, Kunimi Y, Matsuki M, Inoue Y, Kambara T, Ikezawa Z. Two cases of wheat-dependent anaphylaxis induced by aspirin administration but not by exercise. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(3):233-7
- [20] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Bl%C3%A9>
- [21] Denery-Papini S. Quelles farines pour les anaphylaxies à l'effort ? *Revue française d'allergologie* 2014 ;54 :116-119
- [22] [http://www.cicbaa.com/pages\\_fr/donnees/tableaux1.html](http://www.cicbaa.com/pages_fr/donnees/tableaux1.html)
- [23] Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Akiyama K. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in facial soap. *Allergy*. 2014 Oct;69(10):1405-11
- [24] Le Corre Y, Drouet M, Nicolie B, Bonneau JC, Leclère JM, Beauvillain C. Anaphylaxie induite par l'exercice au blé (AIE-blé): rôle du *Saccharomyces* ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008;48:274
- [25] Rasmussen SW. Sequence of a 28.6 kb region of yeast chromosome XI includes the FBA1 and TOA2 genes, an open reading frame (ORF) similar to a translationally controlled tumour protein, one ORF containing motifs also found in plant storage proteins and 13 ORFs with weak or no homology to known proteins. *Yeast*. 1994;10 Suppl A:S63-8

[26] Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2016 Jan;46(1):10-20

## LISTE DES TABLES ET FIGURES

### TABLES :

**Table 1 :** Caractéristiques cliniques des patients

**Table 2 :** Résultats pour le blé : IgE CAP RAST / IgE ISAC / prick test

**Table 3 :** Etude des allergènes du blé (IgE) par l'INRA (n =11)

### FIGURES :

**Figure 1 :** Les différents allergènes du blé

**Figure 2 :** Relation entre blé, crevette et Saccharomyces

**Figure 3 :** Répartition des patients selon le sexe (n=36)

**Figure 4 :** Type d'aliment déclenchant (n=33)

**Figure 5 :** Intensité de l'effort physique (n=35)

**Figure 6 :** Délai de survenue des symptômes après ingestion de blé (n=25)

**Figure 7 :** Nombre d'épisodes d'AIE au blé par patient (n=35)

**Figure 8 :** Fréquence de l'allergie clinique à la crevette (n=31)

**Figure 9 :** Autres cofacteurs que l'effort physique (n=36)

**Figure 10 :** Symptômes de l'AIE au blé (n=36)

**Figure 11 :** Résultats pour le blé : IgE CAP RAST / IgE ISAC / prick test

**Figure 12 :** Etude des allergènes du blé (IgE) par l'INRA (n =11)

**Figure 13 :** Profil allergénique des patients  $\omega$ -5 gliadine négatifs (n=7)

**Figure 14 :** Profil allergénique des patients cliniquement allergiques à la crevette (n=12)

**Figure 15 :** Fréquence de sensibilisation à Saccharomyces dans différentes populations : allergique à la crevette, non allergique à la crevette, et totale (en IgE et en prick-test)

**Figure 16 :** Fréquence de sensibilisation à Saccharomyces dans différentes populations : sensibilisée à rPen a 1, non sensibilisée à rPen a 1, et totale (en IgE et en prick-test)

**Figure 17 :** Comparaison du bilan crevette entre les populations sensibilisée et non sensibilisée à Saccharomyces en IgE

**Figure 18 :** Type de blé déclenchant l'AIE chez les patients sensibilisés et non sensibilisés à Saccharomyces en IgE

**Figure 19** : Résultats du bilan Saccharomyces (IgE et prick-test) selon le type de blé déclenchant

**Figure 20** : Résultats du bilan crevette (clinique, IgE, prick-test) selon le type de blé déclenchant

**Figure 21** : Les différents TPO réalisés

**Figure 22** : Type de régime instauré (n=33)

**Figure 23** : Efficacité du régime instauré (n=30)

**Figure 24** : Efficacité des régimes selon les régimes prescrits (n=33)

**Figure 25** : Régimes proposés et leur efficacité chez les patients réagissant au blé associé à la levure (n=12)

**Figure 26** : Régimes proposés et leur efficacité chez les patients réagissant indifféremment au blé avec ou sans levure (n=16)

## **LISTE DES ANNEXES**

**ANNEXE 1** : Profil allergénique des patients  $\omega$ -5 gliadine négatifs (n=7)

**ANNEXE 2** : Profil des patients allergiques à la crevette (n=12)

**ANNEXE 3** : Profil du sous groupe « sensibilisé à Saccharomyces en IgE » (n=10)

**ANNEXE 4** : Profil du sous groupe « non sensibilisé à Saccharomyces en IgE » (n=25)

**ANNEXE 5** : Profil du sous groupe « aliment déclenchant = blé avec levure » (n=15)

**ANNEXE 6** : Profil du sous groupe « aliment déclenchant = blé avec ou sans levure » (n=16)

**ANNEXE 1 : Profil allergénique des patients  $\omega$ -5 gliadine négatifs (n=7)**

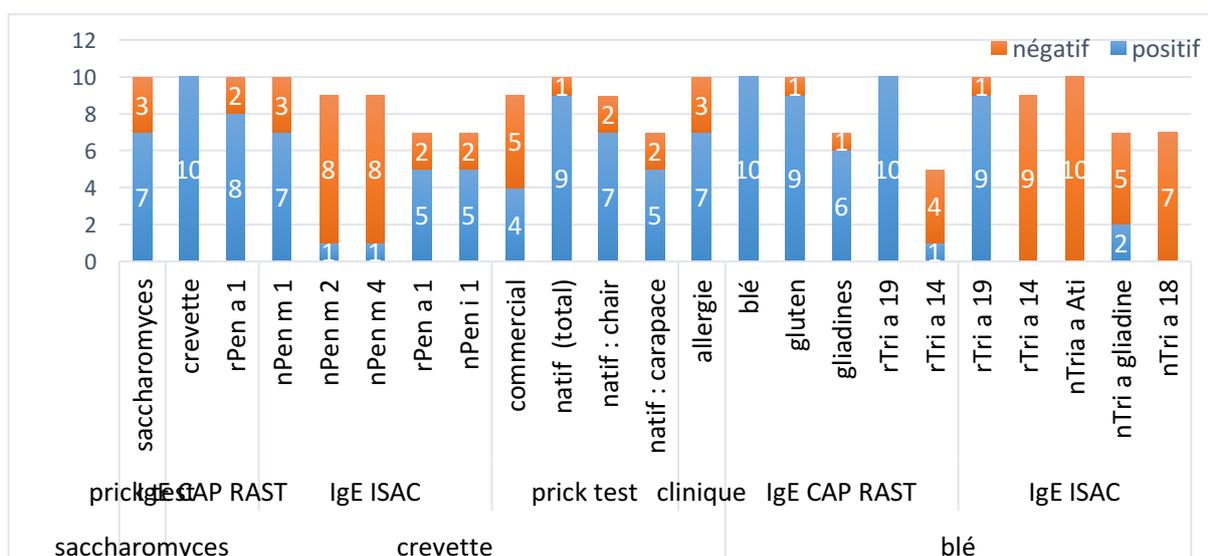
		effectif	résultat + (n)	résultat - (n)
<b>IgE CAP RAST</b>	blé	7	7	0
	gluten	7	5	2
	gliadine	2	1	1
	rTri a 19	7	0	7
	rTri a 14	2	1	1
<b>IgE ISAC</b>	rTri a 19	7	0	7
	rTri a 14	4	0	4
	nTria a Ati	7	1	6
	nTri a gliadine	4	1	3
	nTri a 18	4	0	4
<b>IgE INRA</b>	gliadines totales	3	0	3
	$\alpha$ gliadine	3	0	3
	g gliadine	3	0	3
	$\omega$ 12 gliadine	3	0	3
	$\omega$ 5 gliadine	3	0	3
	gluténine FPM	3	1	2
	gluténine HPM	3	1	2
	LTP	3	1	2
	alb/glob	3	0	3
	ATI	2	0	2
	gluten modifié	3	0	3
<b>IgE CAP RAST</b>	crevette	4	3	1
	rPen a 1	4	0	4
	saccharomyces	6	0	6
<b>Clinique</b>	allergie crevette	6	2	4

ANNEXE 2 : Profil des patients allergiques à la crevette (n=12)

			effectif	résultat + (n/%)	résultat - (n/%)	taux moyen IgE (kU/L)	écart type	médiane
crevette	IgE CAP RAST	crevette	12	12 / 100%	0 / 0%	3,7	4,3	1,8
		rPen a 1	12	6 / 50%	6 / 50%	2,3	3,7	0,6
	IgE ISAC	nPen m 1	12	6 / 50%	6 / 50%	4,6	6,5	1,1
		nPen m 2	11	1 / 10%	9 / 90%	1,2	/	/
		nPen m 4	11	1 / 10%	9 / 90%	5,4	/	/
		rPen a 1	8	4 / 50%	4 / 50%	4,6	7	0,8
		nPen i 1	8	4 / 50%	4 / 50%	5,5	8,1	0,9
	prick test	commercial	12	6 / 50%	6 / 50%			
		natif (total)	11	9 / 82%	2 / 18%			
		natif : chair	8	7 / 88%	1 / 13%			
natif : carapace		7	4 / 57%	3 / 43%				
saccharomyces	IgE CAP RAST	saccharomyces	12	7 / 58%	5 / 42%			
	prick test	saccharomyces	12	5 / 42%	7 / 58%			
blé	IgE CAP RAST	blé	12	12 / 100%	0 / 0%			
		gluten	12	11 / 92%	1 / 8%			
		gliadines	7	6 / 86%	1 / 14%			
		rTri a 19	12	10 / 83%	2 / 17%			
		rTri a 14	5	0 / 0%	5 / 100%			
	IgE ISAC	rTri a 19	12	8 / 67%	4 / 33%			
		rTri a 14	11	0 / 0%	11 / 100%			
		nTria a Ati	12	0 / 0%	12 / 100%			
		nTri a gliadine	8	1 / 13%	7 / 88%			
	nTri a 18	8	0 / 0%	8 / 100%				

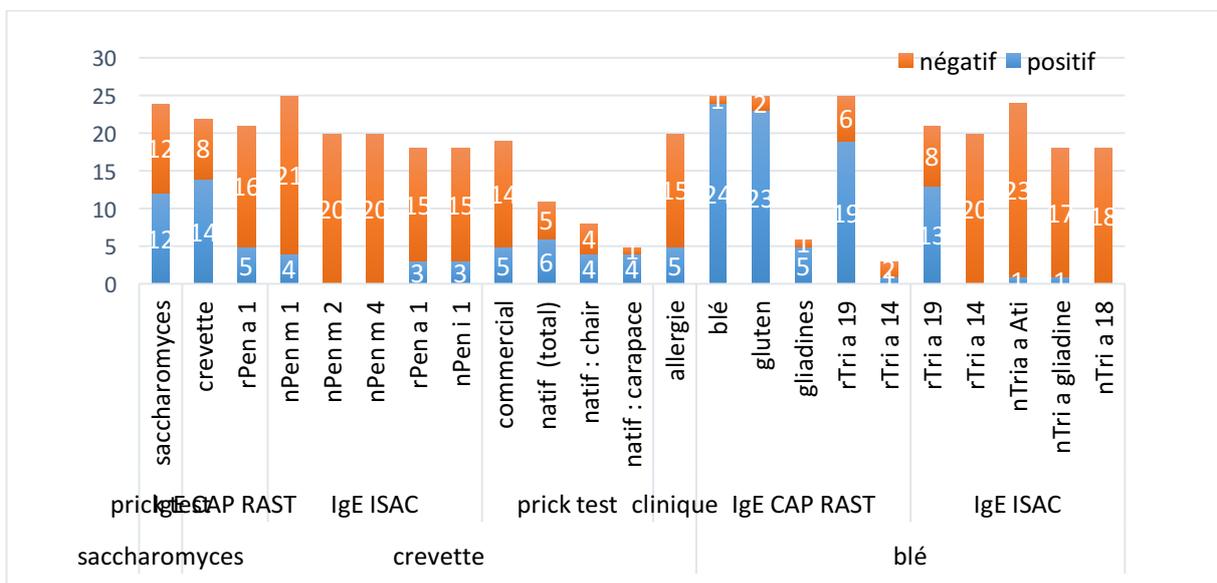
ANNEXE 3 : Profil du sous groupe « sensibilisé à Saccharomyces en IgE » (n=10)

			effectif	résultat + (n/%)	résultat - (n/%)
saccharomyces	prick test	saccharomyces	10	7 / 70%	3 / 30%
crevette	IgE CAP RAST	crevette	10	10 / 100%	0 / 0%
		rPen a 1	10	8 / 80%	2 / 20%
	IgE ISAC	nPen m 1	10	7 / 70%	3 / 30%
		nPen m 2	9	1 / 11%	8 / 89%
		nPen m 4	9	1 / 11%	8 / 89%
		rPen a 1	7	5 / 71%	2 / 29%
		nPen i 1	7	5 / 71%	2 / 29%
	prick test	commercial	9	4 / 44%	5 / 56%
		natif (total)	10	9 / 90%	1 / 10%
		natif : chair	9	7 / 78%	2 / 22%
		natif : carapace	7	5 / 71%	2 / 29%
	clinique	allergie	10	7 / 70%	3 / 30%
	blé	IgE CAP RAST	blé	10	10 / 100%
gluten			10	9 / 90%	1 / 10%
gliadines			7	6 / 86%	1 / 14%
rTri a 19			10	10 / 100%	0 / 0%
rTri a 14			5	1 / 20%	4 / 80%
IgE ISAC		rTri a 19	10	9 / 90%	1 / 10%
		rTri a 14	9	0 / 0%	9 / 100%
		nTria a Ati	10	0 / 0%	10 / 100%
		nTri a gliadine	7	2 / 29%	5 / 71%
		nTri a 18	7	0 / 0%	7 / 100%



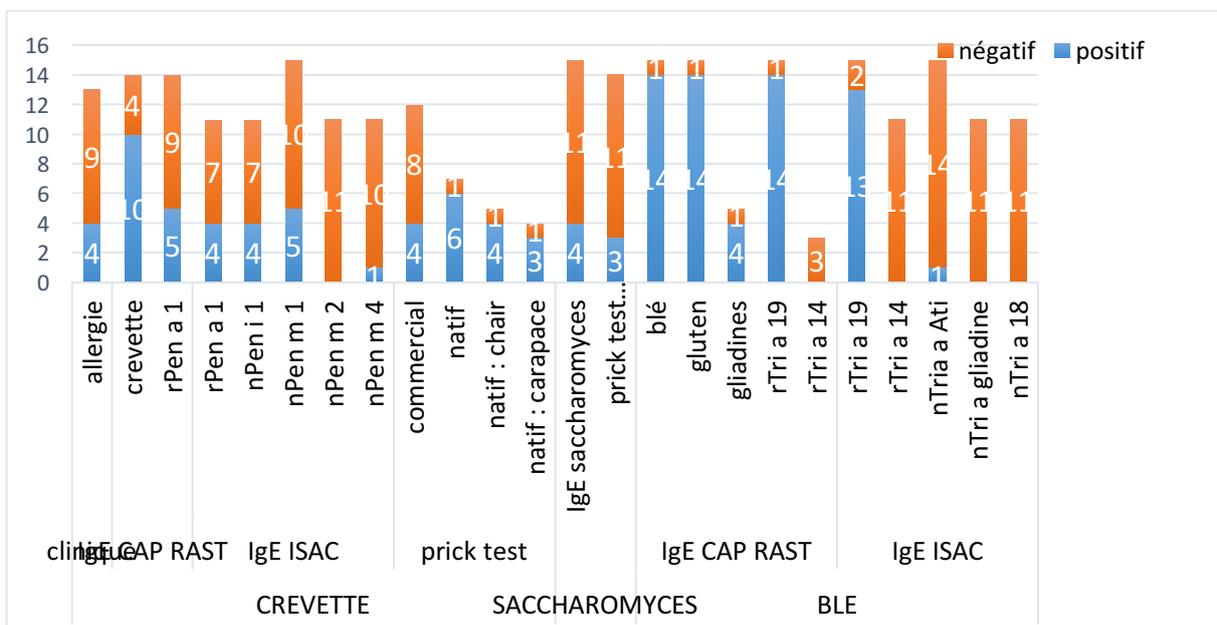
ANNEXE 4 : Profil du sous groupe « non sensibilisé à Saccharomyces en IgE » (n=25)

			effectif	résultat + (n/%)	résultat - (n/%)
saccharomyces	prick test	saccharomyces	24	12 / 50%	12 / 50%
crevette	IgE CAP RAST	crevette	22	14 / 64%	8 / 36%
		rPen a 1	21	5 / 24%	16 / 76%
	IgE ISAC	nPen m 1	25	4 / 16%	21 / 84%
		nPen m 2	20	0 / 0%	20 / 100%
		nPen m 4	20	0 / 0%	20 / 100%
		rPen a 1	18	3 / 17%	15 / 83%
		nPen i 1	18	3 / 17%	15 / 83%
	prick test	commercial	19	5 / 26%	14 / 74%
		natif (total)	11	6 / 55%	5 / 45%
		natif : chair	8	4 / 50%	4 / 50%
natif : carapace		5	4 / 80%	1 / 20%	
clinique	allergie	20	5 / 25%	15 / 75%	
blé	IgE CAP RAST	blé	25	24 / 96%	1 / 4%
		gluten	25	23 / 92%	2 / 8%
		gliadines	6	5 / 83%	1 / 17%
		rTri a 19	25	19 / 76%	6 / 24%
		rTri a 14	3	1 / 33%	2 / 67%
	IgE ISAC	rTri a 19	25	13 / 52%	8 / 32%
		rTri a 14	20	0 / 0%	20 / 100%
		nTria a Ati	24	1 / 4%	23 / 96%
		nTri a gliadine	18	1 / 6%	17 / 94%
		nTri a 18	18	0 / 0%	18 / 100%



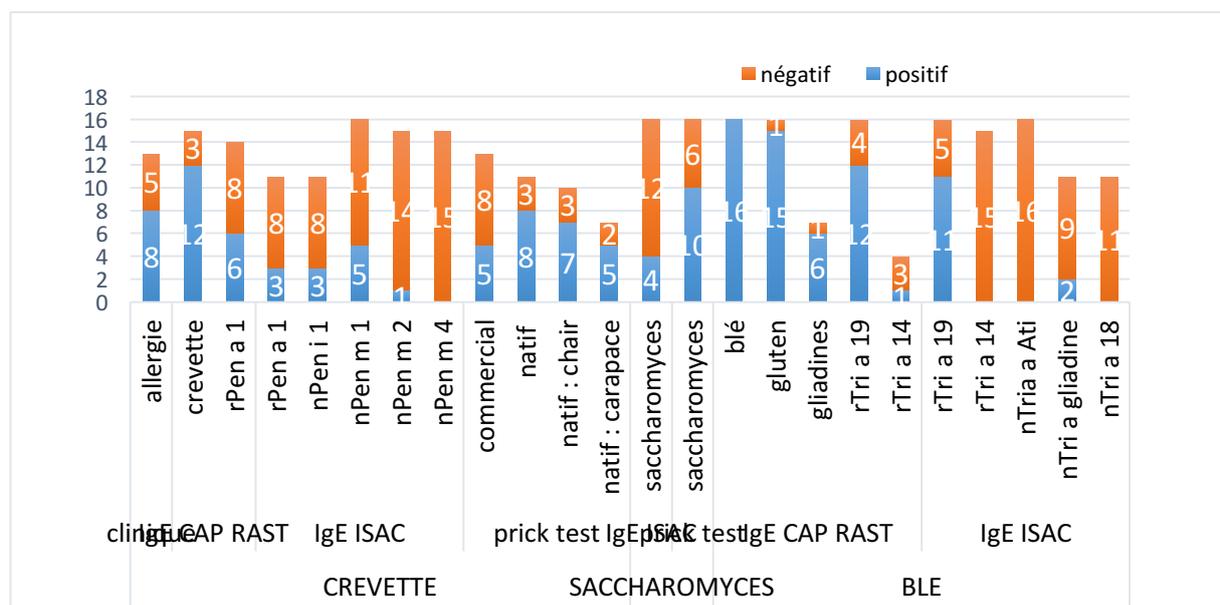
ANNEXE 5 : Profil du sous groupe « aliment déclenchant = blé avec levure » (n=15)

			effectif	résultat + (n/%)	résultat - (n/%)
crevette	clinique	allergie	13	4 / 31%	9 / 69%
		IgE CAP RAST	crevette	14	10 / 71%
	rPen a 1		14	5 / 36%	9 / 64%
	IgE ISAC	rPen a 1	11	4 / 36%	7 / 64%
		nPen i 1	11	4 / 36%	7 / 64%
		nPen m 1	15	5 / 33%	10 / 67%
		nPen m 2	11	0 / 0%	11 / 100%
		nPen m 4	11	1 / 9%	10 / 91 %
	prick test	commercial	12	4 / 33%	8 / 67%
		natif	7	6 / 86%	1 / 14%
		natif : chair	5	4 / 80%	1 / 20%
		natif : carapace	4	3 / 75%	1 / 25%
	saccharomyces	IgE ISAC	saccharomyces	15	4 / 27%
prick test		saccharomyces	14	3 / 21%	11 / 79%
blé	IgE CAP RAST	blé	15	14 / 93%	1 / 7%
		gluten	15	14 / 93%	1 / 7%
		gliadines	5	4 / 80%	1 / 20%
		rTri a 19	15	14 / 93%	1 / 7%
		rTri a 14	3	0 / 0%	3 / 100%
	IgE ISAC	rTri a 19	15	13 / 87%	2 / 13%
		rTri a 14	11	0 / 0%	11 / 100%
		nTria a Ati	15	1 / 7%	14 / 93%
		nTri a gliadine	11	0 / 0%	11 / 100%
		nTri a 18	11	0 / 0%	11 / 100%



ANNEXE 6 : Profil du sous groupe « aliment déclenchant = blé avec ou sans levure » (n=16)

			effectif	résultat + (n/%)	résultat - (n/%)
crevette	clinique	allergie	13	8 / 62%	5 / 38%
		IgE CAP RAST	crevette	15	12 / 80%
	rPen a 1		14	6 / 43%	8 / 57%
	IgE ISAC	rPen a 1	11	3 / 27%	8 / 73%
		nPen i 1	11	3 / 27%	8 / 73%
		nPen m 1	16	5 / 31%	11 / 69%
		nPen m 2	15	1 / 7%	14 / 93%
		nPen m 4	15	0 / 0%	15 / 100%
	prick test	commercial	13	5 / 38%	8 / 62%
		natif	11	8 / 73%	3 / 27%
natif : chair		10	7 / 70%	3 / 30%	
natif : carapace		7	5 / 71%	2 / 29%	
saccharomyces	IgE ISAC	saccharomyces	16	4 / 25%	12 / 75%
	prick test	saccharomyces	16	10 / 63%	6 / 38%
blé	IgE CAP RAST	blé	16	16 / 100%	0 / 0%
		gluten	16	15 / 94%	1 / 6%
		gliadines	7	6 / 86%	1 / 14%
		rTri a 19	16	12 / 75%	4 / 25%
		rTri a 14	4	1 / 25%	3 / 75%
	IgE ISAC	rTri a 19	16	11 / 69%	5 / 31%
		rTri a 14	15	0 / 0%	15 / 100%
		nTria a Ati	16	0 / 0%	16 / 100%
		nTri a gliadine	11	2 / 18%	9 / 82%
		nTri a 18	11	0 / 0%	11 / 100%



Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

## Anaphylaxie induite par l'effort au blé : à propos de 36 cas angevins

---

### RESUME

**Introduction** L'anaphylaxie induite par l'effort (AIE) au blé est une entité allergique rare dont l'allergène le plus fréquemment impliqué est l' $\omega$ -5 gliadine du blé. L'équipe d'allergologie du CHU d'Angers a constaté que les patients suivis pour AIE au blé étaient fréquemment sensibilisés à la levure *Saccharomyces* ou à la crevette.

**Matériel et méthodes** Etude rétrospective portant sur 36 patients suivis au CHU d'Angers pour AIE au blé.

**Résultats** 81% des patients sont sensibilisés à l' $\omega$ -5 gliadine du blé en UNICAP. D'autres allergènes sont impliqués dans l'AIE au blé, comme les gluténines de HPM (82%), les gluténines de BPM (64%), l' $\omega$ -12 gliadine (55%), ou encore une LTP (22%). Dans cette étude, 18% des TPO sont positifs. Dans 49% des cas, le régime prescrit est un régime sans gluten avant effort. Dans 18% des cas, il s'agit d'un régime assoupli autorisant le blé non associé à la levure (pâtes et semoules). 73% des patients sont parfaitement équilibrés sous le régime prescrit.

75 % des patients suivis pour AIE au blé sont sensibilisés biologiquement à la crevette et 39% ont une allergie clinique à la crevette. 29% des patients suivis pour AIE au blé sont sensibilisés à *Saccharomyces*. Il existe une fréquence d'association significative entre sensibilisation à *Saccharomyces* et allergie à la crevette ( $p = 0.045$ ) ou sensibilisation à la crevette ( $p = 0.006$ ), suggérant l'idée d'une allergie croisée entre crevette et *Saccharomyces*.

**Conclusion** Dans la littérature, une réaction croisée entre le blé et *Saccharomyces* est décrite. Il ne semble pas exister à première vue d'allergène commun entre le blé et la crevette mais le lien entre ces 2 entités pourrait se faire via la levure *Saccharomyces*, puisqu'une association significative est constatée dans cette étude entre *Saccharomyces* et crevette, vraisemblablement via une tropomyosine. En revanche, il semble difficile de se baser sur les données de l'interrogatoire (type de blé déclenchant) pour prédire la sensibilisation à *Saccharomyces* et proposer un régime d'éviction personnalisé.

---

### MOTS-CLES

Anaphylaxie induite par l'effort au blé (AIE) -  $\omega$ -5 gliadine - levure - *Saccharomyces* - crevette - tropomyosine - chitine - sensibilisation croisée - régime d'éviction