Recommandations

Les dosages d'IgG anti-aliments : méthodes et pertinence clinique des résultats. Position du groupe de travail de biologie de la Société française d'allergologie

Anti-food IgG assays: Methods and clinical relevance of results. Position of the biology task force of the French society of allergy

H. Chabane^{a,*}, V. Doyen^b, F. Bienvenu^c, K. Adel-Patient^d, J. Vitte^e, D. Mariotte^f,
J. Bienvenu^c, Groupe de travail de biologie de la SFA¹

^a Cabinet médical, 28, rue de Ponthieu, 75008 Paris, France

^b Centre hospitalier Brugmann, Bruxelles, Belgique

^c Laboratoire d'immunologie, centre hospitalier de Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite cedex, France

^d Unité d'allergologie immunologie, Inra, 91191 Gif-sur-Yvette cedex, France

^e IHU méditerranée infection, Aix-Marseille université, AP-HM, 14033 Marseille, France

^f Laboratoire d'immunologie, centre hospitalier de Caen, 14033 Caen, France

Reçu le 19 août 2017 ; accepté le 3 janvier 2018

Disponible sur Internet le 5 avril 2018

Résumé

De plus en plus de personnes dans les pays développés attribuent à une intolérance alimentaire diverses manifestations cliniques de types troubles gastro-intestinaux, douleurs articulaires voire polyarthrite rhumatoïde (PR), migraine ou fatigue chronique. Plusieurs auteurs ont rapporté une fréquence plus importante de la positivité des IgG anti-aliments chez les patients souffrant de syndrome de l'intestin irritable (SII), de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ou de PR comparés aux témoins sains. Depuis une décennie, ces dosages de recherche sont disponibles en routine sur prescription médicale mais aussi en accès libre sans avis médical via internet. Ces dosages sont utilisés pour établir des régimes d'éviction des aliments pour lesquels la recherche d'IgG est positive, dans l'espoir d'une amélioration des symptômes supposés être en relation avec la consommation de ces aliments par le biais d'une réaction d'intolérance faisant intervenir les IgG. L'objectif de ce travail est de rappeler les mécanismes impliqués dans les intolérances et allergies alimentaires, et le rôle physiologique des réponses immunitaires à IgG. Les techniques de dosage des IgG anti-aliments commercialement disponibles sont passées en revue. Les principales études basées sur le dosage des IgG anti-aliments appliqué à diverses pathologies font l'objet d'une analyse critique, suivie d'une discussion. Il en ressort que l'intérêt clinique des dosages d'IgG anti-aliments est l'objet d'une vive polémique en raison de leur mauvaise valeur prédictive positive. Les recommandations établies sur la base de ces dosages sont susceptibles de faire prendre un risque au patient en retardant quelquefois le bon diagnostic ou en lui faisant suivre un régime alimentaire d'éviction le plus souvent inutile et parfois délétère pour sa santé. Les coûts directs liés aux dosages et indirects occasionnés par les régimes d'éviction, souvent élevés, peuvent être évités au profit d'autres stratégies diagnostiques. En conclusion, dans l'état actuel des

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : habib.chabane@free.fr (H. Chabane).

¹ Liste des membres du groupe de travail de biologie d'allergie de la SFA : Charles Azuelos (Quimperle) ; Pol André Apoil (Toulouse) ; Corinne Barthet (Cergy-Pontoise) ; Laurence Batellier (Paris) ; Françoise Bienvenue (Lyon) ; Jacques Bienvenu (Lyon) ; Christine Bouz (Lyon) ; Habib Chabane (Paris) ; Virginie Doyen (Bruxelles) ; Stéphanie François (Dijon) ; Laurence Guilloux (Lyon) ; Cyril Hoarau (Tours) ; Délia Jaby (Saint Denis) ; Delphine Mariotte (Caen) ; Pascale Nicaise-Roland (Paris) ; Joana Vitte (Marseille) ; Francesco Zagami (Catania, Italie).

connaissances médicales, les dosages d'IgG anti-aliments ne devraient plus être pratiqués en routine pour établir un diagnostic d'intolérance ou allergie alimentaire à IgG, ni mettre en place un régime d'éviction. Leur utilisation devrait être réservée à des fins de recherche.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Intolérance alimentaire ; Allergie alimentaire ; IgG ; IgE ; Hypersensibilité ; Syndrome de l'intestin irritable ; MICI ; Polyarthrite rhumatoïde ; Migraine

Abstract

There is an increasing tendency in western countries to attribute to food intolerance various clinical types of gastrointestinal disorders, joint pain or rheumatoid arthritis (RA), migraine and chronic fatigue. Several authors have reported a greater frequency of positive anti-food IgG in patients presenting irritable bowel syndrome (IBS), chronic inflammatory bowel disease (IBD) and RA compared to healthy controls. Over the last decade, screening tests have become routinely available on prescription but are also freely available over the Internet. These assays are used to create diets that avoid IgG-positive foods in the hope of improving symptoms thought to be related to the consumption of these foods associated with IgG-mediated intolerance reactions. The purpose of this study is to review the mechanisms involved in food intolerance and the physiological and pathological role of IgG immune response. Commercially available assays for food IgG are reviewed. Studies based on anti-food IgG determination applied to various diseases are reviewed and discussed. Considerable controversy surrounds the clinical relevance of anti-food IgG assays because of their poor positive predictive value. The recommendations made on the basis of these assays are likely to jeopardize the health of patients by delaying correct diagnosis or encouraging them to follow a mostly useless and occasionally harmful diet. The frequently high direct and indirect costs of assays and avoidance diets may be avoided in favor of other diagnostic strategies. Finally, in the current state of medical knowledge, anti-food IgG tests should not be performed routinely to establish a food intolerance diagnosis or to devise an avoidance diet. They should be used solely for research purposes.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Food intolerance; Food allergy; IgG; IgE; Hypersensitivity; Irritable bowel syndrome; Inflammatory bowel diseases; Rheumatoid arthritis; Migraine

1. Abréviations

AAAAI	American academy of allergy asthma and immunology
Ac	anticorps
Ag	antigène
APLV	allergie aux protéines de lait de vache
CCD	<i>carbohydrate cross-reactive determinants</i>
CIC	complexe immunitaire circulant
CV	coefficient de variation
C-SII	syndrome de l'intestin irritable à prédominance de constipation
D-SII	syndrome de l'intestin irritable à prédominance de diarrhée
EAACI	European academy of allergy and clinical immunology
ELISA	<i>enzyme linked immuno-sorbent assay</i>
FcεRI	récepteur de haute affinité pour les IgE
FODMAP	<i>fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols</i>
FM	fibromyalgie
ITA	immunothérapie allergénique
LCR	liquide céphalo-rachidien
LTP	<i>lipid transfer protein</i>
MICI	maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
M-SII	syndrome de l'intestin irritable à symptômes mixtes, alternance de diarrhée et constipation
PLV	protéines de lait de vache
PR	polyarthrite rhumatoïde
RCH	rectocolite hémorragique

SII	syndrome de l'intestin irritable
SFA	Société française d'allergologie
SFC	syndrome de fatigue chronique
VPN	valeur prédictive négative
VPP	valeur prédictive positive

2. Introduction

Environ 20 % de la population des pays développés souffre d'allergies ou d'intolérances alimentaires [1,2]. En l'absence d'allergie prouvée qui touche 2 à 3 % de la population générale, de plus en plus de personnes dans les pays développés attribuent à une intolérance alimentaire diverses manifestations cliniques de types troubles gastro-intestinaux, migraine, fatigue chronique, douleurs articulaires voire polyarthrite rhumatoïde (PR) ou maladie de Crohn. Le rôle de certains aliments dans les manifestations gastro-intestinales chez les patients souffrant d'asthme et/ou rhinite a été suspecté depuis un siècle par Cooke et van Der Veer [3]. Leur rôle dans l'entretien ou l'aggravation de la PR, de la maladie de Crohn ou de la migraine est suspecté depuis une trentaine d'années [4–6]. La présence d'IgG anti-aliments a fait suspecter le rôle possible d'un mécanisme d'hypersensibilité impliquant les aliments dans la physiopathologie de ces affections.

Les hypersensibilités allergiques aux aliments peuvent mettre en jeu un mécanisme immunologique IgE ou non IgE-dépendant. Dans les hypersensibilités non IgE-dépendantes les effecteurs peuvent être des IgG ou des cellules (lymphocytes,

éosinophiles...). L'ancienne classification de Gell et Coombs subdivisait les hypersensibilités immunologiques en 4 groupes selon les immunoglobulines et les cellules mises en jeu. Les IgG jouent un rôle dans l'hypersensibilité de type II (ex. : cytopénies immuno-allergiques) et de type III faisant intervenir des complexes immuns (ex. : pneumopathies d'hypersensibilité ou alvéolite allergique extrinsèque, maladie sérique, vasculites allergiques, glomérulonéphrites). Dans ces pathologies, les anticorps effecteurs de classe IgG entraînent des lésions pathologiques par activation des protéines du complément ou par l'intermédiaire de cellules phagocytaires possédant des récepteurs pour les IgG, activées par les complexes immuns.

Dans les années 1960–1970, plusieurs auteurs ont recherché des complexes immuns circulants (CIC) formés par les IgG ou les IgE et les antigènes alimentaires au cours de plusieurs pathologies pour lesquelles un lien avec une intolérance alimentaire était suspecté. Dans les années 1980, des laboratoires d'analyses médicales proposaient de rechercher ces CIC pour identifier une intolérance à ces aliments qui serait responsable de manifestations semi-retardées ou retardées. En 1988, un texte de l'Académie américaine d'allergie et d'immunologie rédigé par un groupe d'expert a conclu que la valeur diagnostique de ces tests n'est pas prouvée et qu'ils n'ont aucune place dans la pratique clinique [7]. Depuis la fin des années 1990, plusieurs auteurs se sont tournés vers la recherche d'IgG anti-aliments et certaines maladies au cours desquelles il avait été observé une amélioration des symptômes suite à l'éviction de certains aliments [8,9]. Ils ont décrit des corrélations positives entre la présence d'IgG anti-aliments et diverses pathologies comme le syndrome de l'intestin irritable (SII), certaines maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), la migraine, la polyarthrite rhumatoïde (PR), la maladie de Crohn, la fibromyalgie (FM), le syndrome de fatigue chronique (SFC), l'obésité, etc. [5,10–12]. Ces études de recherche sont souvent utilisées pour inciter les médecins à prescrire ces dosages d'IgG anti-aliments et à recommander des régimes d'éviction sur la base de ces tests alors que la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) de ces tests ne sont pas documentées pour ces pathologies. Les laboratoires qui les pratiquent proposent directement aux patients d'effectuer ces dosages d'IgG anti-aliments sans prescription médicale, ce qui peut amener des patients à suivre des régimes d'éviction alimentaire parfois très contraignants non médicalement justifiés, voire dangereux pour la santé.

L'objectif de ce travail est de rappeler les connaissances sur la physiopathologie des IgG et proposer une analyse critique des méthodes de dosage des IgG anti-aliments et des études ayant utilisé les résultats de ces méthodes pour établir un lien de causalité entre la présence de ces anticorps et un état pathologique. Nous insisterons tout particulièrement sur le SII, les MICI, la PR et la migraine dont les physiopathologies sont multifactorielles afin de discuter des résultats des IgG anti-aliments dans ces pathologies. Cette analyse est basée sur une revue de la littérature médicale. Elle est complétée par les avis des différentes sociétés savantes établis sur la base de l'analyse bibliographique et du consensus lorsque la bibliographie est absente ou jugée insuffisante.

3. Matériel et méthodes

3.1. Analyse de la littérature

Une recherche bibliographique actualisée le 7 août 2017 et basée sur les mots clés suivants a donné les résultats suivants :

- *Food IgG, intolerance* : 90 résultats ;
- *Food IgG, irritable bowel syndrome* : 30 résultats ;
- *Food IgG, inflammatory bowel diseases* : 52 résultats ;
- *Food IgG, headache* : 17 résultats ;
- *Food IgG, chronic fatigue syndrome* : 2 résultats ;
- *Food IgG, fibromyalgia* : 1 résultat ;
- *Food IgG, rheumatoid arthritis* : 39 résultats.

Les recherches ont été effectuées sur la base de données Pub-Med. Seuls les articles en langue anglaise ont été sélectionnés, sauf un article en chinois et un article en polonais, dont les résumés sont en anglais [13,14].

3.2. Relecture et validation

Le texte a fait l'objet d'une relecture par tous les contributeurs et par deux lecteurs indépendants.

4. Rappels immunologiques

4.1. Physiologie des réponses humores aux antigènes

Les anticorps (Ac) appartiennent à la famille des immunoglobulines, protéines glycosylées possédant une dualité structurale et fonctionnelle. Les 2 portions *fragment antigen binding* (Fab) qui les composent ont une fonction de reconnaissance spécifique de l'antigène (Ag) et la portion Fc assure diverses fonctions biologiques autres que la reconnaissance de l'Ag [15]. Il existe 9 isotypes d'immunoglobulines, selon le type de chaîne lourde qui les compose (IgM, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, IgA₂, IgD et IgE).

Les Ac reconnaissent l'Ag qui a déclenché leur biosynthèse (immunogène) grâce à la complémentarité des structures moléculaires de surface entre un motif antigénique (l'épitope) et les extrémités des fragments Fab de l'Ac (le paratope). Les mêmes Ac peuvent aussi reconnaître un Ag présentant des ressemblances suffisamment importantes, ce qui entraîne une réaction croisée. Un Ag étranger contient habituellement plusieurs épitopes différents pouvant chacun stimuler une réponse spécifique. Chaque antigène déclenche ainsi la sélection et l'activation de plusieurs clones de lymphocytes B spécifiques de différents épitopes aboutissant à une production d'Ac polyclonaux très hétérogènes en termes de spécificité et d'affinité [16].

Les Ac exercent aussi des fonctions biologiques effectrices responsables du déclenchement d'une réponse biologique consécutive à la liaison de l'Ac avec l'Ag, via leur portion Fc. Ces fonctions visent à éliminer l'antigène par fixation de l'Ac à certaines cellules via des Fc récepteurs (FcR) par opsonisation et phagocytose ou par activation du système du complément. Les Ac activent ainsi de nombreuses cellules aux fonctions

Tableau 1
Propriétés physico-chimiques des immunoglobulines.

Propriétés	Isotypes d'immunoglobulines								
	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄	IgM	IgA ₁	IgA ₂	IgD	IgE
Concentration sérique moyenne (mg/mL)	9	3	1	0,5	1,5	3	0,5	0,03	0,00005
Poids moléculaire (kDa)	146	146	170	146	970	160	160	184	188
Demi-vie (jours)	21	20	7	21	10	6	6	3	2,5
% distribution intravasculaire	45	45	45	45	80	42	42	75	50
Glucides (%)	2–3	2–3	2–3	2–3	12	7–11	7–11	9–14	12

Tableau 2
Propriétés physiologiques des immunoglobulines.

	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄	IgM	IgE
Activation du complément	++	±	+++	Non	++	Non
Liaison aux macrophages	+	±	+	±	Non	+
Liaison aux polynucléaires basophiles et aux mastocytes	+	Non	Non	++	Non	+++
Transfert placentaire	+	+	+	+	Non	Non

immunitaires variées (cytotoxicité, libération de médiateurs pro-inflammatoires, cytokines, chimiokines et/ou des facteurs de croissance). Ces fonctions déterminent le transfert placentaire de certaines immunoglobulines et le rôle dans la transcytose intestinale qui contribue au passage actif d'antigènes, notamment alimentaires, complexés aux IgA.

4.2. Classes et sous-classes d'IgG et leurs fonctions biologiques

Les IgG, caractérisées par la présence de chaînes lourdes C γ , sont les plus abondants dans le sang et les fluides extracellulaires, mais pas dans les sécrétions muqueuses. La concentration des IgG sériques est comprise entre 6 et 13 g/L et leur demi-vie moyenne est de 7 à 21 jours (Tableau 1). Chaque jour, un adulte de 70 kg synthétise 2 g d'IgG [17]. Il existe 4 sous-classes d'IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃ et IgG₄), définies sur la base de différences entre les séquences des régions constantes (C γ) et de variations du nombre et de la disposition des ponts disulfures inter-caténaires (SS). Les IgG sont glycosylées (2–3 %) au niveau de leurs chaînes lourdes C γ (Tableau 1).

Les principales sous-classes d'IgG possèdent des propriétés physiologiques différentes (Tableau 2). Les Ac IgG₁ et IgG₃ complexées à l'antigène (opsonisés) sont reconnus par des récepteurs pour le Fc (Fc γ R) exprimés notamment par les cellules phagocytaires (macrophages, neutrophiles), ce qui va permettre la phagocytose et la destruction de la cible. De même, le Fc des IgG liées à l'antigène (sauf celui des IgG₄) fixe le complément (protéine C1q). Cette liaison initie l'activation de la voie classique du complément, cascade protéolytique qui aboutit à l'élimination des complexes Ag-Ac par différents moyens. Cela évite leur dépôt sur les membranes basales des petits vaisseaux sanguins, notamment ceux des glomérules rénaux, phénomène fréquemment associé aux maladies auto-immunes.

Enfin, il est important de préciser que les IgG sont caractérisées de la réponse immunitaire humorale secondaire, observée après une deuxième immunisation (par exemple, un rappel de

vaccination). Au cours de la réponse primaire, ce sont essentiellement des IgM qui sont produites.

4.3. Particularités des IgG₄

Les IgG₄ ne représentent que 5 % des IgG totales chez le sujet sain et sont restreintes aux antigènes non microbiens [18]. Une des caractéristiques structurales de l'IgG₄ est son comportement comme un Ac monovalent ce qui lui confère un rôle anti-inflammatoire contrairement aux autres sous-classes d'IgG fonctionnellement bivalentes qui contribuent aux phénomènes inflammatoires. La substitution d'une sérine par une proline au niveau de la séquence charnière de la chaîne lourde de l'IgG₄ permet aux chaînes lourdes de se dissocier et de se réassocier plus facilement. Cette dynamique d'échange d'une demi-molécule (1 chaîne lourde + 1 chaîne légère) appelée « échange de bras Fab » aboutit sur le plan fonctionnel à une molécule d'IgG₄ hybride hétéro-bivalente en théorie, mais monovalente sur le plan pratique. Par conséquent, les complexes immuns formés par les IgG₄ et l'antigène sont de petite taille contrairement à ceux formés par les IgG₁ qui peuvent être de grande taille [19]. De plus, contrairement aux IgG₁, IgG₃ et IgM, l'IgG₄ n'active pas le complément. Bien que sa chaîne lourde ait une homologie de 95 % avec les autres chaînes lourdes γ , les différences au niveau du 2^e domaine constant de l'IgG₄ ne lui permettent pas de reconnaître la protéine C1q du complément.

Enfin, une autre caractéristique de l'IgG₄ est son comportement qui mime les facteurs rhumatoïdes en réagissant avec les autres IgG. Mais, contrairement aux facteurs rhumatoïdes qui se lient aux régions variables des chaînes lourdes de l'IgG, l'IgG₄ se lie aux régions constantes des chaînes lourdes C γ [20]. Ce comportement est une source potentielle d'artefacts analytiques des dosages d'IgG spécifiques.

Durant les années 1980–1990 le rôle des IgG₄ en allergie a été assez controversé en raison de résultats parfois contradictoires montrant des IgG₄ élevées au cours de l'eczéma et de l'asthme associé à une allergie alimentaire au lait de vache [21].

En réalité, comme l'IgE, l'IgG₄ est régulée par les cytokines Th2 et sa biosynthèse augmente sous l'effet de l'IL-4/IL-13 et les lymphocytes B commutent en plasmocytes à IgG₄ sous l'effet de l'IL-10, IL-12, IL-21 et du TGFβ [22]. L'IgG₄ apparaît donc comme le résultat d'une réponse Th2 modifiée. La réponse Th2 modifiée à IgG₄ constitue le phénotype typique de réponse chez les apiculteurs non allergiques et chez les sujets exposés au domicile à des allergènes d'animaux domestiques. L'IgG₄ apparaît aussi au terme d'une immunisation active prolongée comme l'immunothérapie allergénique (ITA) [23]. L'apparition des IgG₄ témoigne généralement de l'activation des mécanismes de tolérance et de contrôle de l'inflammation allergique. Cependant, l'augmentation des IgG₄ n'est pas corrélée à l'amélioration clinique car les dosages mesurent les IgG₄ reconnaissant toutes les protéines présentes dans l'extrait allergénique y compris celles qui ne sont pas des allergènes [24].

4.4. Les réponses IgG aux pneumallergènes

Les IgG₁ sont classiquement dirigées contre des antigènes infectieux et leur production est favorisée par une réponse type Th1. Pourtant, la présence d'IgG₁ et IgG₄ anti-pollen ou anti-acariens est plus importante chez les sujets ayant développé des IgE que chez les sujets qui n'ont pas d'IgE. Jenmalm et al. [25] ont effectué des dosages répétés à la naissance, à 6 mois, à 18 mois et à 8 ans des IgG₁, IgG₃ et IgG₄ spécifiques d'allergènes respiratoires chez 96 enfants. Les IgG₄ anti-Bet v 1 (allergène saisonnier) sont significativement plus élevées chez les enfants atopiques dès l'âge de 18 mois, alors que les IgG₄ anti-pois de chat (allergène per annuel) sont significativement plus élevées dès l'âge de 6 mois. Ces résultats indiquent que la réponse IgG₁ anti-allergènes augmente également sous l'effet des cytokines de profil Th2. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude des enfants de la cohorte allemande MAS (German Multicenter Allergy Study) laquelle a observé une synthèse plus importante des IgG et des IgE chez les enfants atopiques comparés aux non-atopiques [26].

L'ITA entraîne des modifications immunologiques incluant l'apparition dans le sérum, d'anticorps de classe IgG, souvent qualifiés d'anticorps bloquants [24]. La concentration des IgG spécifiques est corrélée à la quantité d'allergène administrée comme cela a été montré lors des ITA aux venins d'hyménoptères et au pollen. L'ITA induit l'augmentation de synthèse des IgG₁ et des IgG₄ spécifiques anti-allergènes [23]. La concentration de ces anticorps baisse rapidement à partir du 4^e mois après l'arrêt de l'ITA, mais elle n'est pas corrélée au bénéfice clinique qui persiste plus longtemps.

Les IgG₄ n'apparaissent qu'après une stimulation intense et prolongée comme cela est le cas au cours de l'ITA. Ces IgG₄ auraient un rôle bloquant par compétition avec l'allergène et par activation du FcγRIIB qui inhibe l'activation des polynucléaires basophiles [20,27]. Les IgG₄ exercent une activité inhibitrice sur l'activation des CD4⁺ par l'allergène présenté par les IgE fixées sur les récepteurs solubles de basse affinité (CD23) ou les récepteurs de haute affinité (FcεRI) [28]. L'effet bloquant des Ac, mesuré par inhibition de la fixation des complexes allergène-IgE-CD23 soluble par cytométrie en flux, augmente

au cours de l'ITA. Son augmentation est mieux corrélée à l'amélioration clinique que l'augmentation de la concentration des IgG₄ [29].

4.5. Les réponses IgG aux trophallergènes

Chez l'enfant les IgG₁ anti-aliments sont détectables et leur concentration diminue progressivement alors que celle des IgG₄ augmente en relation avec l'exposition prolongée à ces aliments. Jenmalm et al. [25] ont effectué chez 96 enfants des dosages des IgG₁, IgG₃ et IgG₄ anti-ovalbumine à la naissance, à 6 mois, à 18 mois et à 8 ans. Ils ont observé que les IgG₁ et IgG₃ anti-ovalbumine augmentent jusqu'à 6 mois puis déclinent. Les enfants atopiques (prick tests ou IgE positifs à l'œuf) ont significativement plus d'IgG₄ anti-ovalbumine à 6 mois. Les auteurs concluent que l'atopie est associée à une production plus importante d'IgG₄, ce qui est en faveur d'une déviation de l'immunité vers un profil Th2. Cependant, les IgG₄ anti-ovalbumine sont un bon marqueur de la tolérance à l'œuf cru, et le ratio IgE/IgG₄ anti-ovalbumine serait meilleur que les IgE spécifiques seules pour identifier les enfants qui vont acquérir une tolérance à l'œuf cuit et cru [30]. Chez l'enfant il y a une forte réactivité des IgG₄ avec la banane. Cette réactivité élevée des IgG₄ s'explique par une interaction du Fab de l'IgG₄ avec la lectine de la banane (BanLec 1), mais, il n'est pas clairement établi s'il s'agit d'IgG₄ reconnaissant spécifiquement cette lectine ou s'il s'agit d'une interaction entre les résidus glucidiques de l'IgG₄ avec cette lectine [17].

Chez 388 adultes finlandais (18–64 ans), Anthoni et al. [31] ont mesuré les IgG et IgA anti-lait de vache (méthode Elisa maison) et ont observé des titres plus élevés d'IgG chez les consommateurs de lait comparés à ceux qui n'en consomment pas ($p < 0,001$). Elfverson et al. [32] ont mesuré les IgG anti-aliments chez 50 donneurs de sang non atopiques par la technique ImmunoCAP ISAC. La majorité d'entre eux (98 %) ont des IgG contre les protéines de lait de vache (PLV) (90 % anti-lactoferrine, 70 % anti-alpha-lactalbumine, 50 % anti-caséine), 66 % contre des protéines d'œuf, 86 % contre la LTP de noix, 54 % contre le kiwi. Ces sujets avaient aussi des IgG vis-à-vis d'allergènes respiratoires (chien, blattes, pollens, latex...). Barnes et al. [33] ont retrouvé des IgG₄ élevées vis-à-vis de l'ovalbumine et la gliadine chez les sujets sains, les asthmatiques et les patients souffrant de SII, alors que les anti-PLV, en particulier anti-caséine, sont des IgG₂ et IgG₄. Le dosage des IgG spécifiques de 14 aliments est positif chez 46 parmi 50 donneurs de sang jeunes et 32/50 (62 %) ont un titre élevé ($> 10 \mu\text{g/mL}$) [14]. Ces résultats indiquent que les IgG₄ sont le reflet d'une réponse immunologique normale à l'exposition de la muqueuse digestive à ces aliments.

Calderon et al. [34] ont dosé les IgG et IgA anti-viande de bœuf chez 125 patients se plaignant d'allergie à la viande bovine et 80 sujets témoins non allergiques. Les IgE anti-bœuf étaient présentes chez 57,6 % des patients, les IgG anti-bœuf chez 53,6 % et les IgA anti-bœuf chez 34,0 %. Les patients souffrant d'asthme avaient des IgE, IgG et IgA augmentées comparativement aux autres patients. L'éviction de la viande de bœuf améliorait les symptômes et entraînait une baisse des

Ac anti-bœuf, chez tous les patients. La réintroduction de la viande de bœuf entraînait une récurrence des symptômes et une ascension des Ac en particulier chez les asthmatiques. Les auteurs concluent que les IgG et IgA anti-bœuf coexistent avec les IgE anti-bœuf, en particulier en cas d'asthme associé, mais leur rôle dans la pathologie n'est pas élucidé.

Hofmaier et al. [26] ont dosé entre l'âge de 1 an et 13 ans les IgG et IgE anti-allergènes moléculaires de 7 aliments ayant une forte communauté avec l'allergène majeur de bouleau Bet v 1, et vis-à-vis d'allergènes respiratoires (4 pollens) appartenant à la famille du bouleau chez des enfants atopiques ($n=28$) et des témoins ($n=28$) issus de la cohorte germanique MAS. Ils ont observé une réponse IgG et IgE plus importante et soutenue aux antigènes alimentaires homologues de Bet v 1 déclenchée par la sensibilisation aux pollens chez les enfants atopiques alors que les non-atopiques ne développent qu'une faible sensibilisation IgG sans IgE.

4.6. Rôle des IgG₄ en pathologie humaine

La pancréatite auto-immune est l'une des pathologies initialement décrite qui peut s'associer à une augmentation des IgG₄ sériques. Le pancréas de ces patients est infiltré de lymphocytes et de plasmocytes sécrétant des IgG₄ [35]. Des infiltrations tissulaires similaires ont été décrites dans d'autres organes au cours de thyroïdite, péricardite, parotidite, mammites, méningite, hépatite... réalisant des tableaux cliniques divers égarant le diagnostic. Sur la base des similitudes histologiques, certains auteurs proposent de classer ces affections pseudo-tumorales, quel que soit l'organe atteint en maladies liées à l'IgG₄ [17,36]. Le rôle d'une glycosylation anormale par un oligomannose du Fab de l'IgG₄ a été évoqué dans la physiopathologie de ces affections [17].

Le rôle pathogène de l'IgG₄ est probable dans d'autres affections comme le pemphigus et la pemphigoïde bulleuse où les anticorps anti-desmoglein 1 sont des IgG₄. De même, les auto-Ac anti-récepteurs de phospholipase A2 de type M retrouvés dans la glomérulonéphrite membraneuse sont des IgG₄. Enfin, les IgG₄ anti-métalloprotéase ADAMTS13 jouent probablement un rôle majeur dans les purpuras thrombopéniques [18].

4.7. Hypersensibilités et intolérances alimentaires

Il existe une confusion entre hypersensibilité et intolérance liée à des classifications différentes, celle des allergologues et celle des non-allergologues.

4.7.1. Selon la classification des allergologues

La nomenclature proposée par l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) en 2001 classe les réactions adverses aux aliments en réactions toxiques (survenant chez tous les individus) et non toxiques (hypersensibilités) survenant chez quelques individus à dose tolérée par un sujet normal. Les hypersensibilités regroupent ainsi toutes les réactions entraînant des symptômes objectifs, reproductibles, secondaires à une exposition, à un stimulus défini et à une dose tolérée par un sujet normal [37]. Les hypersensibilités aux aliments sont

elles-mêmes classées en hypersensibilités immunologiques et non immunologiques.

Les hypersensibilités immunologiques comportent des mécanismes allergiques et non allergiques. Les hypersensibilités allergiques relèvent de mécanismes IgE-dépendants ou non IgE-dépendants mettant en jeu d'autres classes d'anticorps, des immuns complexes ou des clones lymphocytaires spécifiques de l'allergène. La maladie cœliaque, maladie auto-immune induite par un aliment (gluten) est considérée par cette classification comme une hypersensibilité immunologique non allergique.

Les autres réactions adverses aux aliments de nature non toxique, pour lesquelles aucun mécanisme immunologique n'a pas pu être identifié, correspondent aux « intolérances alimentaires ». La nomenclature révisée propose de nommer ces intolérances : hypersensibilités alimentaires non immunologiques. Elles sont responsables de manifestations pseudo-allergiques provoquées par des substances de faible poids moléculaire naturellement présentes dans certains aliments (histamine, tyramine) ou ajoutées (certains additifs alimentaires). Les intolérances alimentaires peuvent aussi être liées à un désordre fonctionnel comme le déficit isolé en lactase intestinale ou d'autres disaccharidases où les troubles osmotiques sont responsables des symptômes (Fig. 1). L'intolérance alimentaire peut aussi relever d'un désordre structural anatomique de l'intestin (diverticuloses intestinales), ou fonctionnel (intolérance aux FODMAP, colonisation bactérienne de l'intestin grêle) où la prolifération bactérienne est responsable des symptômes.

4.7.2. Selon la classification des non-allergologues [1]

Les gastro-entérologues désignent sous le terme « intolérances » toutes les réactions adverses aux aliments. Elles peuvent être d'origine organique ou fonctionnelle. Les intolérances d'origine organique s'observent au cours de l'achalasie de l'œsophage, gastrectomies, cholécystectomie, diverticulose, résection entérale ou colique, etc. Les intolérances fonctionnelles sont subdivisées en intolérances toxiques (bactérienne, fongique, chimique) et non toxiques. Les intolérances fonctionnelles non toxiques sont dues à des mécanismes immunologiques (allergie IgE et non IgE-dépendante, auto-immunité) ou non immunologique (intolérance par déficit enzymatique, effet pharmacologique, idiosyncrasie) (Fig. 2).

5. Les méthodes de dosage des IgG anti-aliments

5.1. Les fournisseurs industriels

Nous avons identifié 9 industriels qui commercialisent ces dosages. Trois sont établis en Allemagne (R-Biopharm, Immunolab et IBL International), deux autres au Royaume-Uni (Genesis Diagnostics et Yorktest Laboratories) et 4 en Amérique du Nord dont 3 aux États-Unis (Biomerica, Immuno Lab Inc et The Great Plains Lab Inc.). Historiquement, YorkTest est le pionnier dans ce domaine en Europe. Rocky Mountain Analytical au Canada et Immuno Lab Inc. aux États-Unis, effectuent les dosages dans leurs laboratoires sans commercialiser de réactifs. Ce dernier laboratoire déclare sur son site internet avoir

Fig. 1. Classification des réactions adverses aux aliments selon les allergologues (EAACI) [36].

Fig. 2. Classification des réactions adverses aux aliments selon les gastro-entérologues [1].

effectué plus de 33 millions de tests BloodPrint®. Les autres industriels commercialisent des trousse de dosage permettant aux laboratoires de biologie médicale d'effectuer eux-mêmes les dosages des IgG anti-aliments.

5.2. Les tests disponibles

Les principaux tests disponibles ont été regroupés par fabricant (Tableau 3). Les conditionnements varient du simple test d'orientation détectant les IgG vis-à-vis d'un nombre restreint d'aliments courants (5 à 20 aliments) aux tests permettant de doser des IgG vis-à-vis de larges panels d'aliments (40 à 270 aliments).

Le test ImuPro est probablement le plus connu en Europe. Il s'agit d'un test ELISA en microplaque développé par la société allemande R-Biopharm. Le laboratoire commercialise le réactif et effectue lui-même les dosages dans un laboratoire situé au

Luxembourg (Les Laboratoires Réunis, Junglister). Le test est disponible via internet. Sans prescription médicale, le patient peut commander et payer son test en ligne (250 €, 404 € et 516 € pour respectivement 90, 180 ou 270 aliments). Puis, il se rend dans un laboratoire de ville pour effectuer le prélèvement sanguin à l'aide du kit de prélèvement qui lui a été expédié. L'échantillon sanguin est acheminé vers le laboratoire du Luxembourg où sont centralisés les dosages.

Food&DrinkScan est aussi un test Elisa du concurrent britannique Yorktest Lab (Omega Diagnostics) commercialisé via internet. Food&DrinkScan, comporte le dosage des IgG vis-à-vis de 158 aliments et ingrédients alimentaires pour un montant de 350 €. Ce laboratoire britannique propose aussi deux autres services pour les personnes souffrant de SII ou souhaitant avoir un poids idéal. Ces deux programmes se présentent sous forme d'un ensemble de prestations comportant en plus des résultats d'analyse, un programme alimentaire de 12 semaines, un manuel

Tableau 3

Liste des fabricants et dosages proposés ou commercialisés (liste non exhaustive).

Société	Nom du produit	Technique	Nombre d'aliments
R-Biopharm, Deutschland http://www.intolsante.com/index.html	Imupro 100, 200 ou 300	Elisa	90, 180, 270
Immunolab GmbH Deutschland www.immunolabs.com/	IgG Screen Nutritional	Elisa	88
IBL International, Deutschland http://www.ibl-international.com/en/food-intolerance-allergy	FinTest ^{basic}	Elisa	20, 24, 88
Yorktest Lab, UK http://www.yorktest.com/	FinTest ^{flex}	Elisa	88 (personnalisés)
Genesis Diagnostics, UK http://www.omegadiagnostics.com/	Food&DrinkScan	Elisa	158
Biomerica, États-Unis http://www.biomerica.com/products/	Yorktest		
Immuno Lab Inc. États-Unis http://www.immunolabs.com/patients/about-us/	Food detective	Elisa	5, 40, 93, 109
The Great Plains Laboratory Inc. États-Unis http://www.greatplainslaboratory.com/igg-food-allergy-test/	Genarrayt [®]	Biopuce	200
	Allerquant Food	Elisa	14, 21, 45, 90
	Allergy Screening		
	BloodPrint [®]	Elisa	88, 115, 154
	IgG Food Allergy Test	Elisa	93 +
Rocky Mountain Analytical, Canada http://rmlab.com/medical-laboratory-tests/allergy/igg-sensitivity	RMA FST TM	Elisa	<i>Candida albicans</i> 128, 166, 222

sur les intolérances alimentaires ainsi qu'une liste personnalisée d'aliments à faible teneur FODMAP (programme SII). Ces programmes incluent aussi une consultation par téléphone de 30 minutes avec des nutritionnistes agréés, après réception des résultats.

La biopuce Genarrayt produite au Royaume-Uni par Genesis (Omega Diagnostics) est disponible en France depuis environ 6 ans. Son principe est semblable à la biopuce ISAC, à la différence qu'elle utilise des aliments natifs ou cuisinés, et seulement 5 protéines purifiées (alpha-lactalbumine, bêta-lactoglobuline, caséine, gliadine, transglutaminase). Son coût en France est d'environ 180 €.

Il est aussi possible de doser des IgG et IgG₄ spécifiques vis-à-vis des allergènes respiratoires et alimentaires par la technique ImmunoCAP (ThermoFisher ex Phadia, Uppsala, Suède) sur les automates Phadia 100 jusqu'à Phadia 5000 (<http://www.phadia.com/fr/5/Produits/Dosages/ImmunoCAP-Specific-IgG4/>) [38]. Il s'agit d'une technique de recherche, semblable dans son principe à celle du dosage des IgE spécifiques, avec utilisation d'immunoCAP pour le dosage d'IgG₄, établissement d'une courbe d'étalonnage à l'aide de 6 points de calibrage, passage d'un contrôle de qualité interne, et rendu des résultats en µg/L. La gamme de mesure s'étend de 0,07 à 30 mg/L. Ces dosages sont aussi possibles avec la technique Immulite (Siemens) commercialisée en France. La gamme de mesure est de 2 à 200 mg/L pour les IgG et de 0,2 à 50 mg/L pour les IgG₄ [39].

Une adaptation de la technique ImmunoCAP ISAC pour la détection des IgG₄ est validée par la société ThermoFisher. Elle utilise la même biopuce revêtue de 112 allergènes moléculaires, sur laquelle est testé le sérum dilué au 1/50. La fixation des IgG₄ est révélée par addition de conjugué fluorescent [40].

À la différence des autres industriels, ThermoFisher et Siemens précisent que ces dosages sont destinés à des fins de recherche.

5.3. Évaluation des méthodes

Toute méthode de dosage doit répondre à des critères de qualité avant d'être validée et commercialisée, pour être utilisée en diagnostic.

Depuis le 13 janvier 2010, la législation impose aux laboratoires de biologie médicale français d'accréditer leurs méthodes de dosage suivant la norme NF/EN/ISO 15189 [41,42]. L'objectif de cette accréditation est de « garantir la fiabilité des examens de biologie médicale et la qualité de la prestation médicale offerte par le laboratoire de biologie médicale ». Le biologiste doit prouver qu'il maîtrise les différents processus conduisant à la libération des résultats depuis le pré-analytique jusqu'au post-analytique.

Le processus pré-analytique doit définir et contrôler la nature de l'échantillon, sa stabilité avant analyse selon le mode de conservation. La qualité et la stabilité des réactifs doit être certifiée par le fournisseur pour établir leur durée de vie et le maintien des performances des réactifs. Le processus analytique permet de décrire et d'évaluer les performances de la méthode en analysant la répétabilité (variabilité d'analyse d'un même échantillon dans un délai court), la reproductibilité intra-laboratoire (variabilité d'analyse d'un même échantillon dans des conditions différentes dans le temps) évaluée à l'aide des coefficients de variation (CV) calculés à partir des mesures répétées des contrôles de qualité interne et l'exactitude (contrôles externes de la qualité). D'autres paramètres sont à considérer comme le calcul de l'incertitude de mesure (dispersion des valeurs), le domaine d'analyse ou intervalle de mesure, la linéarité et les interférences possibles.

Hormis les techniques de ThermoFisher et de Siemens qui sont destinées à la recherche, toutes les techniques de dosage d'IgG spécifiques anti-aliments utilisées en routine reposent sur le principe d'un Elisa en microplaque, à l'exception de la technique Genarrayt[®] Microarray 200+ Food IgG, qui est une biopuce sur une lame de verre. Dans cette biopuce, les extraits

Tableau 4

Valeurs de répétabilité (variabilité intra-série) et reproductibilité (variabilité inter-séries) déclarées par certains fabricants de trousse de dosage d'IgG anti-aliments.

	CV Répétabilité %	CV reproductibilité %
IgG Screen nutritional 88 Elisa	7,7–8,7	4,6–13,0
Genarrayt [®] Microarray 200+ Food IgG	< 12	< 22
Food IgG Elisa kit	Non communiqué	< 20
Yorktest Foodscan	Non communiqué	18

Pour les autres tests commercialisés, nous n'avons pas retrouvé ces informations.

alimentaires sont testés en double et non en triple comme c'est le cas dans la biopuce ImmunoCap ISAC. Avec des résultats en triple, l'algorithme décisionnel est simple avec la règle de 2 sur 3 pour rendre un résultat positif ou négatif. Dans la technique Genarrayt[®], en cas de discordance entre les doublets, le fabricant n'indique pas comment est considéré le résultat.

L'état des aliments (cru ou cuit), l'origine des matières premières (espèce, variété) et le mode d'extraction des allergènes alimentaires (solubilisation, extraction, purification. . .) sont des points cruciaux de ces dosages, mais ils ne sont pas décrits dans les documents mis à disposition par les industriels commercialisant ces tests. La qualité des aliments utilisés pourrait difficilement répondre aux objectifs de standardisation. Parfois, la nature exacte de l'aliment testé n'est pas précisée (ex. champignon sans autre précision), d'autres aliments sont de composition très variable (ex. miel). La composition ou le profil protéique des extraits ne sont pas documentés ainsi que la nature des antigènes (ou épitopes) reconnus par les IgG. De plus, les matières premières alimentaires peuvent être contaminées par des bactéries ou des levures dont les antigènes peuvent se retrouver dans l'extrait final et occasionner un résultat faussement positif.

Les trousse incluent un nombre variable de calibrateurs : 2 calibrateurs dont un « zéro » (Genarrayt[®] Microarray, Food IgG Elisa kit et Foodscan Yorktest), 4 pour Imupro et 6 pour IgG Screen Nutritional et FinTest. Le calibrateur pour Imupro est le 1^{er} étalon WHO IRP 67/86 pour les IgG humaines. Les trousse comprennent également un contrôle positif qui correspond à un seul aliment. Les dosages Elisa sont effectués en simple et non en double voire triple comme dans certaines techniques sérologiques. Certaines techniques comportent 2 contrôles positifs (FinTest).

Comme pour le dosage des IgE spécifiques, il n'y a pas une gamme d'étalonnage pour chaque allergène. Par conséquent, il n'est pas possible de vérifier la qualité de la réaction avec chacun des aliments (absence de fixation non spécifique, spécificité, réactivité). De plus, il y a un risque de rendu de résultats faussement positifs pour certains aliments, car rien n'exclut une fixation non spécifique des IgG via des lectines ou d'autres composants non protéiques de l'extrait alimentaire.

Les résultats sont exprimés en unités arbitraires par mL (tests quantitatifs), à l'exception du Foodscan Yorktest et Imupro qui rendent des résultats semi-quantitatifs sur une échelle de 0 à 4 selon l'importance de la réponse.

Les CV de répétabilité (variabilité intra-série) et reproductibilité (variabilité inter-séries) annoncés apparaissent dans le

Tableau 4. En général, les CV attendus pour une technique Elisa sont < 10–15 % en répétabilité et < 15–20 % en reproductibilité. Nous n'avons pas trouvé ces informations pour toutes les techniques de dosage commercialement disponibles.

Il n'existe actuellement aucun contrôle qualité externe qui permettrait d'évaluer l'exactitude des dosages effectués par les différents laboratoires utilisateurs de ces techniques. Les écueils liés à leur mise en place sont, d'une part, l'absence de standardisation des résultats rendus et, d'autre part, le faible nombre de laboratoires réalisant ces dosages. Mais, au-delà de cette évaluation technique, il est indispensable d'évaluer la pertinence de ces tests par des études cliniques prospectives indépendantes, permettant de corrélérer l'anamnèse, les symptômes cliniques et les habitudes alimentaires des patients.

5.4. Interprétation des résultats

Selon les fabricants de ces trousse de dosages, l'absence de réactivité ou une réactivité inférieure à un seuil fixé correspond à une absence d'intolérance à cet aliment. À l'inverse, pour un aliment donné, plus le résultat obtenu est élevé, plus le degré d'intolérance vis-à-vis de cet aliment est élevé. Les résultats de Genarrayt[®], Imupro ou Foodscan indiquent pour chaque patient le niveau de réactivité (négatif, faible ou élevé) pour chacun des aliments. Imupro accompagne le compte-rendu de conseils nutritionnels qui consistent en un régime d'exclusion des aliments pour lesquels la réactivité est élevée.

5.5. Indications des dosages d'IgG anti-aliments

Selon les fabricants, ces dosages sont indiqués dans les situations très diverses listées dans le **Tableau 5**. Cependant, il n'y a pas de références d'études cliniques pour certaines de ces indications.

6. Les IgG anti-aliments au cours de certaines pathologies

6.1. IgG anti-aliments et syndrome de l'intestin irritable (SII)

6.1.1. Physiopathologie du SII et prise en charge thérapeutique

Autrefois appelé colopathie fonctionnelle ou syndrome du côlon irritable, le SII est un trouble gastro-intestinal fonctionnel

Tableau 5

Manifestations cliniques associées à une intolérance alimentaire, selon les prestataires de dosages d'IgG anti-aliments (Lieners C, Weber B, Thoma J. Intolérance – hypersensibilité alimentaire : intérêt du dosage des IgG anti-antigènes alimentaires par Imupro 300. Ver21032003F224. Laboratoires réunis Kutter-Lieners-Hastert, Junglinster-Luxembourg. <http://www.labo.lu>).

Localisation	Symptômes
Appareil locomoteur	Arthrite, douleurs articulaires Faiblesse, crampes Fibromyalgie
Cutanée	Urticaire Eczéma, dermatite atopique Acné Psoriasis
Cardiovasculaire	Hypertension artérielle Athérosclérose
Endocrinienne	Diabète de type I Obésité et diabète de type II Thyroïdite
Gastro-intestinale	Vomissements, ballonnements Crampes, nausées Constipation, diarrhée Coliques, syndrome du côlon irritable Maladie de Crohn Rectocolite ulcéro-hémorragique Maladie cœliaque
Oculaire	Sécheresse oculaire
Respiratoire	Rhinite, sinusite Otite Asthme
Système nerveux central	Migraine, maux de tête Troubles de la concentration Somnolence Dépression, hyperactivité Sclérose en plaque (?)

souvent chronique parfois sévère, altérant la qualité de vie. C'est vraisemblablement la maladie gastro-intestinale la plus courante au monde et le motif de consultation le plus fréquent en gastro-entérologie. Le SII touche environ 10 % des adultes avec une prédominance féminine (sex-ratio : 1,6 à 2 femmes/1 homme). Le SII peut commencer au cours de l'enfance ou à l'adolescence. Le diagnostic est clinique basé sur les critères de Rome IV [43]. Les symptômes associent les douleurs abdominales ou un inconfort digestif survenant au moins un jour par semaine durant les 3 derniers mois, associé à au moins 2 des critères suivants : amélioration par la défécation, modification de la fréquence des selles, modification de la consistance des selles. Les sous-groupes se définissent selon la consistance des selles : SII à constipation prédominante (C-SII), SII à diarrhée prédominante (D-SII) ou SII avec alternance des deux (M-SII), enfin, SII non spécifié en l'absence de critères pour le classer (U-SII). Le SII peut être secondaire à une maladie inflammatoire intestinale infectieuse de type gastro-entérite ou entérocologie dans 5–25 % des cas ou apparaître de façon sporadique [44]. Les douleurs abdominales, ballonnements et les troubles du transit ne sont liés à aucun processus pathologique organique évolutif identifiable. Il n'y a aucun test biologique validé permettant d'établir le diagnostic de SII [44].

Plusieurs facteurs ont été incriminés pour expliquer le SII : le terrain génétique, le stress, le rôle du système nerveux central par la sécrétion de neuromédiateurs (sérotonine) et le microbiote [45]. L'analyse histologique de biopsies coliques a montré un nombre plus important de mastocytes dans la sous-muqueuse et des lymphocytes CD3+ et CD25+, respectivement 2 à 6 fois plus élevés dans la muqueuse colique comparé aux témoins [46]. Entre 20 et 65 % des patients souffrant de SII attribuent leurs symptômes à des aliments [3]. La moitié des patients souffrant de SII signale une aggravation des symptômes digestifs, dans les 15 minutes suivant l'ingestion des aliments dans 25 % des cas et dans les 3 heures dans le reste des cas [9]. Ces délais sont très similaires à ceux de l'allergie immédiate. Cependant, selon certains auteurs, la fréquence d'allergie IgE-dépendante n'est pas différente comparée à la population générale [47,48]. D'autres auteurs ont, en revanche, démontré qu'une fraction de ces patients souffre réellement d'hypersensibilité alimentaire [49]. Le test d'activation des basophiles est plus performant (meilleure sensibilité et spécificité) pour les identifier que le dosage des IgE spécifiques sériques. [50]. L'étude de biopsies rectales de patients souffrant de SII a montré que l'histamine est le médiateur de l'hypersensibilité viscérale par activation de nocicepteurs [51]. Le rôle de l'immunité innée a été évoqué dans l'inflammation de bas grade de la muqueuse intestinale liée à l'excès de médiateurs pro-inflammatoires d'origine mastocytaire responsables d'une hypersensibilité intestinale [52]. Les patients souffrant de SII ont une augmentation significative de la perméabilité intestinale. La sévérité du SII est corrélée à l'importance du trouble de perméabilité, à la quantité de tryptase et au nombre de mastocytes sous-muqueux plus important [46,53]. Les patients ayant un terrain atopique associé ont davantage de diarrhées, d'hyper-perméabilité intestinale, de mastocytes et de tryptase libérée par les fragments de biopsie colique que les patients n'ayant pas de diarrhée. L'augmentation de la perméabilité colique s'accompagne d'une diminution locale de l'expression la zonula occludens-1, protéine des jonctions serrées. [54] L'augmentation de la perméabilité intestinale favorise la pénétration d'antigènes alimentaires et bactériens qui entretiennent l'inflammation de la muqueuse et une stimulation excessive des terminaisons des neurones afférents favorisant la douleur. Les perturbations du microbiote post-infection intestinale ou parasitaire sont mises en cause dans 15–20 % des SII. Le risque relatif de développer un SII est multiplié par un facteur 5 après une infection intestinale aiguë. D'autres modifications du microbiote sont suspectées ainsi que l'excès d'acides biliaires dans les formes D-SII [55].

La prise en charge thérapeutique des patients souffrant de SII comporte le traitement symptomatique de la douleur abdominale, de la diarrhée ou constipation et de l'anxiété (anxiolytiques, antidépresseurs), mais également des recommandations quant à une activité physique régulière et des mesures diététiques. Ces dernières sont basées sur un régime pauvre en sucres fermentescibles (FODMAP), matières grasses, aliments riches en histamine ou tyramine et une alimentation riche en fibres pour les SII avec constipation [44].

6.1.2. Les IgG anti-aliments au cours du SII

Depuis la publication de Jones en 1982 [38], plusieurs études ont montré que la prise d'un aliment spécifique déclenche ou majore les douleurs abdominales chez 50 à 84 % des patients avec SII [56,57]. Les aliments les plus incriminés sont les aliments riches en FODMAP (70 %) parmi lesquels figurent les laitages (49 %), haricots sec/lentilles (36 %), pomme (28 %), blé (24 %), prune (23 %), chocolat (17 %), banane, etc., ainsi que les aliments gras ou frits (52 %). De nombreux patients (58 %) incriminent des aliments riches en amines biogènes (histamine, tyramine) ou histamino-libérateurs [57]. La perception d'une intolérance à ces aliments conduit souvent à l'éviction de l'aliment incriminé. L'éviction alimentaire soulage durablement ces patients. Dans une enquête par questionnaire chez 1242 patients avec SII, 63 % déclaraient vouloir mieux connaître le rôle des aliments dans leur maladie [58]. Cette quête de confirmation amène certains patients à effectuer à leur propre initiative des dosages d'IgG anti-aliments à la lecture d'une publicité sur un site Internet. Enfin, certains médecins, prescrivent ces dosages à leurs patients pour détecter une « intolérance à IgG » à ces aliments.

Finn et al. [49] ont été les pionniers à montrer une prévalence plus importante des IgG anti-aliments chez les patients souffrant de SII, comparés aux témoins sains, suggérant un rôle possible de ces anticorps dans la physiopathologie du SII. Plusieurs études ont confirmé qu'il y a significativement plus d'IgG contre certains aliments (lait de vache, blé, soja, œuf, crevette, etc.) chez les patients souffrant de SII comparés aux témoins sains. Dans une étude prospective, Zar et al. [48] ont dosé les IgG₄ et les IgE de 16 aliments (ImmunoCap, Phadia) chez 108 patients adultes avec SII (critères de Rome II, 52 D-SII, 32 C-SII et 24 M-SII) et 43 témoins sains. Les patients avec SII avaient significativement plus d'IgG₄ anti-blé, anti-viandes (bœuf, porc et agneau), mais pas vis-à-vis du lait de vache ni du fromage de vache ce qui n'est pas habituel. Pour les autres aliments, il n'y avait pas de différence significative des IgG₄ et des IgE spécifiques entre les 2 groupes. La signification de cette augmentation des IgG reste difficile à interpréter car les auteurs n'ont pas observé de corrélation entre le titre élevé des IgG₄ et les symptômes gastro-intestinaux. Zuo et al. [47] ont montré que l'augmentation des IgG anti-aliments observée chez les SII n'est pas différente de celle observée chez les patients souffrant de dyspepsie fonctionnelle, mais plus importante que le groupe témoin. Anthoni et al. [31] ont montré que les personnes souffrant de problèmes gastro-intestinaux, bien qu'ils consomment moins de lait de vache ont un titre significativement plus élevé d'IgG anti-lait de vache comparé aux personnes consommant du lait de vache sans symptôme ($p=0,02$). L'augmentation des IgG anti-aliments au cours du SII ne serait selon certains auteurs que la conséquence d'une perméabilité intestinale augmentée, alors que d'autres auteurs pensent qu'elle pourrait être la cause même de l'altération de barrière intestinale.

La première étude randomisée contrôlée avec un groupe recevant une diète placebo publiée en 2004 fut l'objet d'un éditorial enthousiaste mais prudent, et aussi de plusieurs critiques [8,59,60]. Dans l'étude d'Atkinson et al. [10], 150 patients souffrant de SII ont été randomisés pour recevoir un régime

d'éviction des aliments pour lesquels les IgG spécifiques étaient positives ($n=75$) ou un régime placebo. Après 12 semaines de régime, la différence de diminution des symptômes entre les 2 groupes (actif : $n=65$, placebo : $n=66$) était de 10 % ($p=0,024$). Cette différence atteint 26 % en seconde analyse dans le sous-groupe de patients parfaitement observant au régime ($p=0,001$). Parmi les nombreuses critiques faites à ce travail, nous citerons que tous les patients de l'étude avaient sans exception des IgG spécifiques positifs à plusieurs aliments. Les groupes n'étaient pas strictement comparables en raison d'un régime d'éviction moins contraignant dans le groupe diète placebo. Dans le groupe actif, 87 % des patients étaient positifs à la levure *Saccharomyces s.* alors que la positivité à cette levure par test de provocation orale en double insu est entre 5–12 % ; ce que Hunter J, auteur d'une lettre à la rédaction, considère comme la preuve d'une mauvaise valeur prédictive des IgG anti-*Saccharomyces s.* à déterminer les vrais intolérants à cette levure [60].

En 2005, au Royaume-Uni, Zar S et al. [38] ont montré dans une seconde étude ouverte chez 25 patients souffrant de SII (critères de Rome II, dont 13 D-SII, 10 C-SII et 2-M-SII) une amélioration des symptômes de douleurs abdominales, ballonnements et la continence rectale au terme d'un régime d'éviction durant 6 mois basé sur le dosage des IgG vis-à-vis de 16 aliments (ImmunoCAP, Phadia). Quatre aliments étaient très fortement positifs ($>1000 \mu\text{g/L}$) : le lait de vache (25/25), le fromage (15/25), l'œuf (16/25) et la viande de bœuf (14/25). Huit aliments parmi les 16 dont la positivité était $>250 \mu\text{g/L}$ étaient positifs chez 13 à 25 patients et leur consommation évitée. Dans cette étude non contrôlée, les résultats d'évaluation intermédiaire à 3 mois, disponibles chez seulement 15 patients, étaient meilleurs qu'à 6 mois. Bien que la mesure objective de la compliance rectale au barostat chez 12 patients était significativement améliorée, il n'y avait pas de différence notable en ce qui concerne le besoin urgent de défécation avant et la fin de l'étude. La faiblesse de cette étude est son effectif réduit et l'absence de groupe témoin.

Drisko et al. [61] dans une étude ouverte portant sur 20 patients souffrant de SII (critères de Rome II) non contrôlés par les traitements habituels ont mis en place des régimes d'éviction basés sur les résultats des dosages d'IgG anti-aliments et anti-levures effectués dans un laboratoire extérieur. Les patients ont été suivis pendant 1 an, avec une évaluation intermédiaire à 6 mois. Le régime d'éviction comportait une rotation des aliments et l'adjonction de probiotiques. Une amélioration significative a été observée pour la fréquence des selles, les douleurs et l'amélioration de la qualité de vie. Les patients ont montré une bonne adhérence au régime d'éviction/rotation. La faiblesse de cette étude ouverte est son faible effectif et l'utilisation de probiotiques qui introduit un biais en l'absence de groupe témoin.

Guo et al. [62] dans une étude contrôlée incluant 77 patients souffrant de forme diarrhéique de SII (D-SII critères de Rome III) et 26 sujets témoins sains ont dosé les IgG vis-à-vis de 14 aliments (Biomerica). Il y avait plus de patients avec des IgG anti-aliments $>50 \text{ U/mL}$ dans le groupe D-SII (39/77) comparé au groupe témoins sains (4/26) ($p=0,002$). Les patients ont suivi un régime d'éviction des aliments ayant donné une positivité des

IgG > 50 U/mL. L'évaluation a été faite à 4, 8 et 12 semaines par questionnaires. Le score global a significativement diminué de $9,06 \pm 2,06$ à $3,60 \pm 2,58$ ($p < 0,01$) sous régime alimentaire. La faiblesse de cette étude ouverte est l'absence de groupe témoin et un suivi trop court sur 12 semaines. La population étudiée pourrait être biaisée, car elle comporte une prédominance masculine (46 H/31 F) alors qu'habituellement la prédominance est féminine au cours du SII.

Aydinlar et al. [63] ont mené une étude randomisée, contrôlée, en double insu avec cross-over comportant une phase de régime d'éviction et une phase de provocation chez 21 patients souffrant de migraine et de SII (critères Rome III). Le nombre d'aliments positifs était en moyenne de 23 ± 14 sur 270 aliments testés (Imupro® 300, R-Biopharm). Comparé à l'état basal, il y avait une amélioration significative du nombre de migraines, de leur durée et sévérité ainsi que la réduction significative des ballonnements et une amélioration de la qualité de vie. La faiblesse de cette étude est son effectif réduit et des résultats à la limite de la significativité.

L'objectif principal de l'étude de Ligaarden et al. [39] était de comparer les IgG et IgG₄ chez des sujets avec ou sans SII. L'étude a été menée en Norvège, chez 269 personnes souffrant de SII (critères de Rome II) et 277 sujets sains. Les patients souffrant de SII se répartissaient en 69 C-SII, 80 D-SII et 120 M-SII. Les IgG et IgG₄ spécifiques d'aliments (2 mélanges d'aliments FP5 et FP73, et 8 aliments) et du *Candida albicans* ont été dosées par la technique Elisa (Siemens Healthcare Diagnostics AS). Les 2 groupes étaient comparables au niveau de leurs consommations de fruits, légumes, quantité d'eau, de café/thé, de jus de fruits et d'alcool. Le groupe IBS consommait significativement moins de produits laitiers ($p < 0,001$) et plus de boissons gazeuses ($p = 0,015$) avec une tendance à une alimentation plus riche en sucres. Les IgG anti-lait de vache étaient significativement plus basses dans le groupe SII, probablement en rapport avec une consommation plus faible de laitages. Les auteurs ont observé une corrélation entre la consommation de lait/laitages et les IgG anti-lait ($p < 0,02$). De même, les IgG anti-blé étaient significativement plus basses dans le groupe IBS, mais la consommation de blé/céréales n'avait pas été évaluée. En revanche, les IgG anti-*C. albicans* étaient plus souvent positives dans le groupe SII (9,3 %) comparé aux témoins sains (5 %). Cette augmentation se voit plus particulièrement dans les sous-groupes de D-SII et M-SII. Le sous-groupe D-SII a moins d'IgG anti-œuf. L'analyse statistique multivariée ne montre pas de différence significative des IgG, ni des IgG₄ entre le groupe SII et le groupe témoins sains. L'analyse détaillée des habitudes alimentaires des sujets des 2 groupes permet aux auteurs de constater que la quantité d'IgG anti-aliments mesurée est le reflet de la consommation de l'aliment. Les corrélations observées entre certains aliments dans le groupe SII sont selon les auteurs le reflet des changements d'habitudes alimentaires chez certains patients.

Dans une étude observationnelle, Kim-Lee et al. [64] ont dosé les IgG vis-à-vis de 16 aliments (ImmunoCAP, Phadia) chez 10 patients souffrant de syndrome de Sjögren et de SII. Après un régime d'éviction de 6 mois, tous les patients furent améliorés de leurs manifestations digestives, mais pas de la fatigue. Il n'y

a pas eu de dosage des IgG anti-aliments à la fin du régime d'éviction. La réintroduction du blé et des laitages a entraîné une récurrence des symptômes digestifs chez 9/10 patients.

6.2. IgG anti-aliments au cours des MICI

Le rôle de l'alimentation dans la maladie de Crohn a été souligné dès 1985 par l'étude de Jones et al. [4] qui avaient montré dans une étude ouverte non contrôlée que le régime alimentaire d'exclusion de certains aliments avait permis de maintenir stable 51 patients sur 77 souffrant de maladie de Crohn, pendant une période pouvant aller jusqu'à 51 mois, avec un pourcentage de rechute < 10 %. Ces mêmes auteurs avaient montré dans une étude prospective contrôlée sur 20 patients que 7 patients sur 10 dans le groupe diète sont restés stables pendant 6 mois, alors qu'aucun patient ne l'était parmi les 10 autres patients ne suivant pas de régime. Ces résultats furent confirmés par l'étude multicentrique britannique de Riordan et al. [65]. D'autres auteurs ont montré le rôle de la levure *Saccharomyces cerevisiae* dans la déstabilisation de la maladie de Crohn et une prolifération leucocytaire in vitro [66]. Les anticorps anti-*S. cerevisiae* (ASCA) sont des marqueurs plus fréquemment associés à la maladie de Crohn qu'à d'autres maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [67]. En 2002, Van Den Bogaerde et al. [68] ont montré que certains antigènes alimentaires entraînent aussi une prolifération leucocytaire et pourraient contribuer à l'inflammation intestinale.

L'utilisation des IgG pour cibler les aliments à exclure du régime alimentaire est plus récente. En 2010 Bentz et al. [69] ont été les premiers à utiliser cette approche chez 79 patients allemands avec maladie de Crohn comparés à 20 témoins. Les IgG anti-aliments (Imupro® 300, R-Biopharm) étaient significativement plus élevés chez les patients comparés aux témoins ($p < 0,0001$). Les IgG anti-fromage et anti-levure de bière étaient positives respectivement chez 84 % et 83 % des patients versus 60 % et 66 % chez les témoins. Concernant le blé, 60 % des patients avaient des IgG anti-blé versus 35 % des témoins. Ils ont ensuite évalué l'intérêt de cette approche chez 40 patients par une étude en double insu en cross-over qui a montré que la fréquence des selles avait diminué de 11 % chez les patients sous diète vraie comparés aux patients sous diète placebo ($p = 0,004$). Cependant, la fréquence des selles a augmenté de 9 % dans les deux groupes pendant la deuxième phase de l'étude. La sécrétion d'interféron gamma (IFN γ) a augmenté mais il n'y avait pas de différence de libération de neurotoxine dérivée des éosinophiles (*eosinophil derived neurotoxin*) dans les selles en fonction de la diète. Parmi les 40 patients devant être randomisés pour suivre le régime d'éviction des aliments positifs en IgG ou le régime placebo, seul 23 ont suivi l'étude en raison notamment d'une diète trop restrictive.

Les IgG vis-à-vis de 14 aliments (Allerquant Food, Biomerica) ont été dosées par Cai et al. [70] chez 112 patients chinois souffrant de MICI, 79 patients avaient une maladie de Crohn et 33 une rectocolite hémorragique (RCH). Les IgG ont été détectées chez 76 % des maladies de Crohn, 64 % des RCH et 33 % des sujets témoins ($n = 266$). La différence est significative entre

les patients souffrant de MICI comparés aux témoins. Il y avait plus d'aliments positifs ($n \geq 3$) dans le groupe MICI que dans le groupe témoin (33 % vs 0,8 %, $p < 0,0001$). Les résultats des IgG anti-aliments ne sont pas corrélés avec les formes cliniques selon la localisation des lésions, ni avec le stade de sévérité de la maladie. Ils sont cependant retrouvés plus fréquemment chez les patients en rémission de maladie de Crohn. Les auteurs concluent que les IgG anti-aliments élevées sont associées aux MICI et qu'ils pourraient servir à guider le régime d'éviction. Dans leur discussion, les auteurs n'évoquent pas une simple altération de la barrière muqueuse qui pourrait expliquer ces résultats.

Uzunismail et al. [71] ont mené en Turquie une étude ouverte, portant sur 8 patients souffrant de maladie de Crohn en rémission après un régime d'éviction basé sur l'élimination des aliments positifs en IgG (Imupro® 300, R-Biopharm) depuis 6 à 30 mois, et ne recevant pas de traitement depuis au moins 6 mois sauf de l'acide 5-amino-salicylique. Après un nouveau dosage des IgG anti-aliments, un régime alimentaire d'éviction stricte de 10 jours, les aliments les plus positifs furent réintroduits tous les 2–3 jours. Les auteurs ont observé une augmentation de l'index clinique d'activité de la maladie après réintroduction des aliments positifs en IgG ($p = 0,012$), une augmentation de la CRP ($p = 0,025$) et des leucocytes circulants ($p = 0,036$). La calprotectine a augmenté de jour en jour pendant les 10 premiers jours d'éviction, ce qui rend difficile l'interprétation de l'augmentation de la calprotectine le 11e jour. Les auteurs concluent, sur le faible effectif de cette étude ouverte non contrôlée, que les aliments positifs en IgG déclenchent les symptômes et pourraient stimuler l'inflammation chez les patients atteints de maladie de Crohn.

Frehn et al. [72] ont dosé les IgG et IgA anti-blé, œuf et lait de vache, *S. cerevisiae* et *Bacteroides fragilis* dans le sang et dans les selles (technique Elisa) chez des patients souffrant de maladie de Crohn ($n = 52$), de RCH ($n = 29$), de gastro-entérite ou colite aiguë ($n = 12$) et chez des sujets témoins contrôles ($n = 61$). Les IgG et IgA anti-*S. cerevisiae* et anti-*B. fragilis* (levures et bactéries du microbiote) étaient augmentées chez les patients avec maladie de Crohn. En revanche, les IgG et IgA vis-à-vis des 3 aliments testés n'étaient pas corrélées à l'intolérance alimentaire. De même, qu'il n'y avait pas de différence dans les sous-classes d'IgG contre les trois aliments testés (blé, œuf et lait de vache) entre les patients souffrant de MICI et les témoins [73].

6.3. Les IgG anti-aliments et la migraine

6.3.1. Physiopathologie et prise en charge de la migraine

La migraine est une forme particulière de céphalée qui se distingue du mal de tête « ordinaire » par sa durée et son intensité. Elle touche environ 15 % de la population adulte mondiale, avec une prévalence près de 2 fois plus élevée chez la femme [74]. La physiopathologie de la migraine est complexe et fait intervenir des facteurs génétiques et des mécanismes vasculaires, inflammatoires, ou des neurotransmetteurs. Plusieurs facteurs déclenchants ont été identifiés, d'ordre personnel (stress, faim, modification des habitudes de sommeil) ou environnemental

(modification de la pression atmosphérique, lumière vive ou bruits forts), voire la prise de certains médicaments. Plusieurs causes métaboliques ont été suspectées (amines, sulfates...) [75]. Environ 15 % à 20 % des personnes souffrant de migraine signalent que certains aliments peuvent déclencher leurs symptômes [6]. Les aliments les plus souvent incriminés sont l'alcool, en particulier le vin rouge et la bière, le café (ou le manque de caféine), les fromages affinés, le chocolat, le yogourt, les viandes séchées, les charcuteries, les poissons marinés et les aliments fermentés, le glutamate (cuisine chinoise), l'aspartame (édulcorant). Pradalier et al. [76] ont recherché un lien possible entre l'allergie alimentaire et la migraine dans une étude prospective sur 20 patients migraineux, 11 patients avec migraine induite par des aliments et 9 patients avec migraine sans relation avec la prise alimentaire. Le nombre d'immunocytes portant des IgA, IgM, IgE et IgG dans les biopsies du duodénum II identifiés par immunomarquage n'était pas différent entre les 2 groupes.

Il y a plus de 30 ans, certains auteurs ont évoqué la possibilité que la migraine soit due à une réaction allergique semi-retardée faisant intervenir des IgG et l'activation du complément [77,78]. Les aliments pourraient être impliqués dans ces réactions car après un test de provocation orale alimentaire, il a été observé une variation des immunoglobulines et des produits d'activation du complément lors d'une crise migraineuse [78]. Les patients souffrant de migraine ont été significativement améliorés par un régime d'éviction des aliments vis-à-vis desquels ils ont des IgG positives.

6.3.2. Études cliniques IgG anti-aliments et migraine

En 2005, Rees et al. [79] ont effectué une étude de preuve de concept financée par le laboratoire Yorktest qui commercialise les IgG anti-aliments au Royaume-Uni. Au cours de cette étude prospective ouverte, réalisée auprès de médecins généralistes, 61 patients souffrant de migraine, âgés de 21 à 68 ans (80 % de femmes) ont complété 2 questionnaires à l'inclusion et ont eu un dosage des IgG anti-aliments. Chez 60 sur 61 patients, il y avait en moyenne 5,3 réactions (0–17) positives aux aliments par patient vis-à-vis de 48 aliments différents. Ils ont suivi un régime d'éviction préconisé et ont complété un questionnaire adressé par voie postale 1 et 2 mois après. Sur les 39 patients qui ont répondu au deuxième mois, 15/39 (38 %) ont déclaré une amélioration importante sous régime d'éviction et 13/39 (32 %) avaient ressenti peu ou pas d'amélioration. Plusieurs critiques peuvent être faites à cette étude qui ne comporte pas de groupe témoin. La description des patients est très sommaire. Les résultats proviennent de questionnaires adressés par voie postale et les patients n'ont pas eu de visite de contrôle. Les régimes ont été préconisés par la société Yorktest Lab et adressés par courrier et non prescrits par le médecin ou une diététicienne. L'observance du régime n'était pas identique chez tous les patients ce qui rend les résultats de cette étude très discutables. La prévalence des IgG dans une population témoin sans migraine n'a pas été évaluée.

Arroyave Hernandez et al. [80] ont dosé chez un groupe de 56 patients dont 48 femmes (âgés de 35 à 56 ans) non allergiques, souffrant de migraine, et un groupe apparié de témoins sains, les

IgG vis-à-vis de 108 aliments (Immuno Bloodprint[®], Immuno Laboratories, Inc. États-Unis). Tous les patients et seulement 26 % de sujets témoins avaient des IgG anti-aliments. Chez les patients, la réactivité IgG était observée vis-à-vis de 6 à 30 aliments (surtout œuf, lait de vache, caséine, levure de boulangerie, farine de blé, tomate, porc), alors que dans le groupe témoin, des réactivités vis-à-vis de 0 à 4 aliments (surtout lait de vache, fromage, œuf) étaient observées. Après 1 à 6 mois de régime spécifique excluant les aliments à réactivité IgG, 43 des 56 patients ne se plaignaient plus de migraine, 4 avaient des migraines de moindre intensité et 9 étaient inchangés. Il faut cependant noter que parmi les 56 patients migraineux, 11 patients avaient des IgG vis-à-vis de 7 à 30 aliments, la majorité (45 patients) avait des IgG vis-à-vis de seulement 6 aliments. Les spécificités des IgG anti-aliments retrouvées chez les sujets du groupe témoin correspondent aux IgG anti-aliments le plus fréquemment retrouvées dans le groupe de patients migraineux. Il est difficile d'établir un lien entre les IgG anti-aliments et la migraine, bien que les auteurs aient observé une amélioration de la symptomatologie chez 47 des 56 patients migraineux après une diète alimentaire de 1 à 6 mois, orientée par les réactivités IgG car il s'agit d'une étude ouverte non contrôlée. Ils signalent, en outre, une réapparition des migraines après réintroduction de l'aliment en cause. Cet article présente un certain nombre de limites dans la méthodologie : les critères d'inclusion des patients et des témoins sont peu précis, de même que les critères d'amélioration de la pathologie migraineuse. Les auteurs ne précisent pas le profil de sensibilisation IgG des 9 patients non améliorés par la diète alimentaire, ni la sévérité de leur migraine. Les résultats de la sensibilisation IgG aux aliments sont qualitatifs et ne permettent pas une comparaison statistique entre les groupes patients et témoins. Il aurait été intéressant de contrôler l'évolution de la sensibilisation IgG après régime d'éviction.

Alpay et al. [11] ont réalisé, chez 30 patients souffrant de migraine, un essai clinique de régime d'éviction randomisé, en double insu et cross-over. Trente patients souffrant de migraine et ayant des IgG positives vis-à-vis des 266 aliments testés (Imupro 300, R-Biopharm), ont été suivis pendant 6 semaines, puis randomisés pour recevoir un régime de 6 semaines excluant ou incluant les aliments positifs en IgG. Après 2 semaines sans régime, les patients recevaient pendant 6 semaines le régime qu'ils n'avaient pas reçu pendant les 6 premières semaines. Tous les patients avaient des IgG anti-aliments positives, en moyenne 24 ± 11 (7–47 aliments positifs), mais seuls 14 % des aliments positifs avaient un titre très élevé (> 20 mg/L). Le régime d'éviction a diminué significativement le nombre de jours avec migraine (7,5 jours vs 10,5 jours) et le nombre d'attaques de migraine (6,2 vs 9,0) par rapport au début de l'étude. Il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence des attaques de migraine sous régime de provocation. Cette étude révèle des résultats significatifs pour 2 paramètres (jours sans migraines et nombre de migraines) sur les 5 paramètres cités comme objectifs de l'étude. La durée des migraines et leur sévérité n'a pas été modifiée. De même, le nombre d'attaques de migraine avec médicament d'urgence et la consommation de médicaments pendant les 6 semaines de suivi des 3 phases n'ont

pas été modifiés. L'analyse des résultats ne tient pas compte des 4 classes de réactivité IgG annoncées. Il n'est pas précisé s'il existe une différence de régime entre la phase initiale de référence et la phase de provocation. Enfin, les auteurs ne font aucun commentaire sur leurs résultats dans la discussion de l'article. Ils concluent en recommandant la prudence quant à l'extrapolation des résultats de l'étude à la pratique de routine.

Dans l'étude en simple insu contre placebo de Mitchell et al. [81], 167 patients souffrant de migraine ont été randomisés pour suivre un régime d'éviction basé sur les résultats des IgG anti-aliments ($n = 84$) ou un régime placebo ($n = 83$) pendant 12 semaines avec une visite intermédiaire à 4 semaines. Le régime d'éviction basé sur la positivité des IgG anti-aliments n'a pas permis de réduire l'invalidité ou l'impact des migraines sur le quotidien, ni le nombre de migraines à 12 semaines (objectif principal), bien que leur nombre était plus bas à 4 semaines. C'est une des rares études négatives en partie sponsorisée par un industriel (Yorktest Lab) qui soit publiée. C'est l'étude randomisée avec le plus grand effectif publiée concernant la migraine. Les régimes d'éviction ont été bien équilibrés de façon à ce que la contrainte soit semblable dans les 2 groupes pour éviter les biais des études précédentes.

Dans l'étude de Lewis et al. [82], 37 patients adultes (dont 31 femmes) vivant en Floride (États-Unis), souffrant de migraines ou céphalées chroniques ont été inclus. Les patients ont suivi un régime d'éviction basé sur la positivité des IgG vis-à-vis d'un panel de 115 aliments (Bloodprint[®], Immuno Lab Inc.). Tous les patients avaient des IgG anti-aliments positifs avec un nombre d'aliments positifs variant de 6 à 37 aliments. Les patients ont suivi un régime d'éviction de 90 jours. L'observance au régime évaluée à la fin de chaque mois était excellente, respectivement 96,6 %, 95,1 % et 92,6 %. Après 3 mois, les patients avaient amélioré significativement leur symptomatologie évaluée par questionnaire ($p = 0,04$) et leur qualité de vie sur 6/8 échelles utilisées. Cependant, les scores d'intensité et de fréquence de migraine (critère principal) n'ont pas diminué de façon significative. Les critiques qui peuvent être faites à ce travail sont multiples. L'étude est ouverte et non contrôlée. Les auteurs n'ont pas procédé à des tests de réintroduction alimentaire pour vérifier si les aliments IgG-réactifs étaient réellement responsables de crises de migraine. Les résultats observés sont souvent à la limite de la signification à 90 jours et parfois non significatifs lors des évaluations à 30 et 60 jours. En l'absence de groupe témoin, il est difficile de conclure si les résultats observés ne sont pas simplement induits par les interventions successives dont les patients ont bénéficié lors de cette étude et qui relèveraient du simple effet placebo.

6.4. IgG anti-aliments et maladies rhumatismales

Depuis des décennies, les médecins et les patients s'intéressent au rôle de l'alimentation et des régimes d'éviction dans l'étiologie et la prise en charge de la PR. Il y a notamment, des similitudes entre la PR qui peut s'accompagner de troubles intestinaux et la maladie cœliaque qui peut s'accompagner de manifestations ostéo-articulaires. Toutes deux se développent

sur un terrain génétique particulier. Le rôle de facteurs dysbiotiques et de l'augmentation de la perméabilité intestinale est suspecté dans le processus auto-immun de ces deux maladies. Certains patients décrivent un bénéfice du régime alimentaire sur les symptômes subjectifs, mais c'est parfois au prix d'évictions larges s'accompagnant souvent d'une perte de poids. Ces régimes d'éviction étaient préconisés de façon empirique. Plus récemment, des auteurs ont utilisé les IgG anti-aliments pour guider les évictions.

L'augmentation des anticorps IgG, IgA et IgM vis-à-vis d'antigènes alimentaires dans la PR avait déjà été mise en évidence en 1995 par Kjeldsen-Kragh et al. [83]. Cette étude norvégienne avait inclus 57 sujets (30 sujets sains, 27 PR) soumis à un régime végétarien, sans gluten. Parmi les 27 patients, 10 suspectaient le rôle de certains aliments dans l'aggravation de leurs symptômes. Après 3 mois et demi, les patients ont réintroduit les aliments interdits un par un et notaient une éventuelle réactivation des symptômes de PR. Les IgG anti-PLV (alpha-lactalbumine, bêta-lactoglobuline, caséine, sérum albumine bovine), anti-ovalbumine, anti-gluten, anti-soja et anti-avoine ont été dosés par technique Elisa maison au début, puis à 1, 4, 7, 10 et 13 mois. Chez les 10 patients qui suspectaient le rôle de certains aliments dans l'aggravation de leurs symptômes, il n'y avait pas de corrélation entre les IgG vis-à-vis de ces aliments et les symptômes observés par les patients lors de la consommation de ces aliments à l'exception d'un seul patient. À l'inclusion ce patient avait des IgG anti-albumine bovine 30 fois plus élevées que les témoins sains. Les IgG anti-albumine bovine ont chuté dès le premier mois d'éviction de la viande bovine et n'étaient plus détectables après le 4e mois sous régime d'éviction. Une amélioration clinique des symptômes (diminution de moitié de l'index d'activité de la maladie) accompagnait cette baisse des IgG. Cependant, au 10e mois l'index a de nouveau augmenté, revenant à son niveau initial peut-être en raison d'autres aliments réintroduits par le patient (blé/gluten). Tous les patients avaient IgG, IgA ou IgM élevées vis-à-vis d'au moins un aliment. Seules les IgG et les IgA anti-alpha-lactalbumine étaient significativement plus élevées dans le groupe PR comparé au groupe témoin ($p < 0,0001$ et $p < 0,00001$), sans rapport avec le fait qu'ils soient répondeurs ou non au test d'éviction-réintroduction. Par contre, l'index d'activité de la maladie n'était pas modifié en fonction de la concentration en IgG et IgA anti-alpha-lactalbumine, ni des IgG et IgA vis-à-vis des autres aliments. Les auteurs suggèrent que cette augmentation est un épiphénomène et que l'amélioration clinique observée chez certains patients pourrait être due à une modification de la flore intestinale.

Paimela et al. [84] ont observé une prévalence plus importante des IgG et IgA anti-gliadine chez 78 patients souffrant de PR (37 %) par rapport aux témoins avec spondylarthropathies (12 %, 3/25). Les anticorps anti-gliadine sont davantage présents chez les patients avec une PR récente (48 %) que chez ceux qui ont une PR d'évolution plus ancienne (25 %). Chez 3/78 patients il y avait aussi des anticorps anti-réticuline positifs. Cependant, aucun des 36 patients ne présentait de signe histologique d'intolérance au gluten sur les résultats de biopsies duodénales. Les auteurs avaient conclu à un rôle possible du système immunitaire lié à l'intestin dans le déclenchement de la PR.

Dans l'étude de Hafström et al. [5], 66 patients suédois atteints de PR ont été randomisés pour suivre un régime d'éviction végétarien, sans gluten mais avec produits laitiers autorisés ($n=38$) ou un régime ordinaire équilibré (groupe témoin, $n=28$). Ils ont été évalués sur le plan clinique, biologique et radiologique pour leur PR à 3 mois, 6 mois et 12 mois. Les IgG et IgA anti-gliadine et anti- β -lactoglobuline ont été dosées par une technique Elisa « faite maison ». Seuls 22 patients dans le groupe diète végétarienne et 25 dans le groupe témoin ont suivi l'étude plus de 9 mois et ont été analysés. Les auteurs ont observé une amélioration significative des symptômes selon les critères de l'American College of Rheumatology (20 items) chez 9 patients dans le groupe traité et un seul patient dans le groupe témoin. Les IgG anti-gliadine et anti- β -lactoglobuline ont significativement diminué dans le sous-groupe de patients améliorés par la diète mais pas dans les autres groupes. De même, la CRP a significativement diminué dans le sous-groupe amélioré par la diète. Les signes radiologiques n'ont pas été modifiés par le régime alimentaire. Ces auteurs suggèrent que l'amélioration clinique obtenue par régime alimentaire chez des patients ayant une PR est due à une modulation de la réponse immunitaire vis-à-vis d'allergènes alimentaires. Mais, dans leur discussion les auteurs restent prudents en rappelant que le lien observé entre la baisse des IgG anti-aliments et l'amélioration clinique ne préjuge pas d'une relation causale de ces anticorps, car ils sont retrouvés chez les sujets sains.

En 2006, Hvatum et al. [85] ont dosé les IgG, IgA et IgM vis-à-vis de 7 groupes d'aliments dans le liquide jéjunale et les IgM dans le sérum de 14 patients atteints de PR et chez 20 témoins. Les IgM totales sont élevées dans le liquide jéjunale des patients, alors que la médiane des IgG totales ne diffère pas entre les patients et les témoins. En revanche, dans le liquide jéjunale, les IgM, IgA et IgG spécifiques sont significativement plus élevées vis-à-vis de tous les aliments testés chez les patients comparés aux témoins, mais la différence n'est pas significative pour les IgA anti-gliadine et anti-caséine. Les IgM sériques sont significativement augmentées uniquement vis-à-vis de la gliadine et de la caséine, mais leur présence n'est pas corrélée à celle des IgM du liquide jéjunale. Les IgG anti-aliments étaient inconstamment élevées comparées aux témoins. Le traitement de 5 patients par la sulfasalazine a permis de faire baisser les IgG, IgA et IgM anti-aliments chez 3 patients. Les auteurs concluent au rôle possible des aliments dans l'induction d'un processus menant au développement d'une PR. Cependant, cette étude n'a pas démontré d'intérêt pour la recherche d'IgG sériques anti-aliments.

6.5. IgG anti-aliments et autres pathologies

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) ou encéphalomyélite myalgique est une pathologie rare de l'adolescent et de l'adulte jeune caractérisée par une fatigue importante avec sensation d'épuisement, persistante depuis plus de 6 mois, sans autre cause identifiée et qui est associée à la présence d'au moins 4 critères mineurs sur 6 [86]. Elle est 3 à 4 fois plus fréquente dans le sexe féminin. L'étiologie de la maladie n'est pas connue, mais le rôle de l'inflammation d'origine immuno-allergique est suspecté depuis quelques années, car certains

patients souffrant SFC se trouvent améliorés par le changement de régime alimentaire et d'autres observent des exacerbations saisonnières coïncidant avec les manifestations d'allergie respiratoire. L'hypothèse immuno-allergique a incité certains auteurs à étudier le rôle des IgG anti-aliments dans cette affection.

Borish et al. [87] ont analysé le rôle de l'inflammation allergique et des paramètres psychosociaux dans le SFC ($n=18$), au cours de la dépression ($n=12$), chez les allergiques ($n=14$) et un groupe témoins sains ($n=11$). Les auteurs ont mesuré l'IFN α , le TNF α , et l'IL10 libérés par les cellules mononuclées. Les patients avec SFC et les allergiques ont significativement plus de TNF α que les témoins sains. Une tendance similaire a été observée avec l'IFN α . Inversement, les patients avec SFC et les allergiques ont significativement moins de sécrétion d'IL10 comparés aux témoins sains. Parmi les 18 patients avec SFC, 15 souffrent d'allergies et rapportent des exacerbations saisonnières des symptômes de SFC. Les auteurs constatent une augmentation de l'IFN α lors de l'exacerbation saisonnière de leur allergie, sans variation du TNF α ni de l'IL10. Bien que significative, les auteurs déclarent que cette association n'est pas suffisante pour établir un lien de causalité entre l'allergie et les symptômes de SFC. Les auteurs suggèrent que l'association entre atopie et SFC pourrait être le témoin d'une réponse psychologique anormale aux désordres inflammatoires.

Manu et al. [88] ont évalué la relation avec l'alimentation chez 200 patients consécutifs consultant pour SFC. Une intolérance à 3 groupes d'aliments était signalée par 27 patients (13,5 %). Parmi les patients restants, 27 patients comparables en durée et sévérité de la SFC, d'âge et de sexe appariés, ont été sélectionnés pour servir de groupe témoin. Les patients intolérants aux aliments ont plus de symptômes somatiques fonctionnels au cours de la vie ($p<0,05$) et significativement plus de troubles de somatisation (33 % vs 7 %, $p=0,025$). Selon ces auteurs, ces résultats indiquent que l'intolérance alimentaire n'est probablement pas la cause du SFC, mais l'une des manifestations de somatisation chez ces patients.

Dans un ouvrage consacré au SFC et à la fibromyalgie (FM) le Dr Cozon (Lyon), soutient une hypothèse immunologique au cours du SFC et de la FM, deux entités cliniques distinctes. [89]. La FM est un syndrome polyalgique idiopathique diffus typiquement associé à 11 points douloureux sur 18. Ces deux syndromes peuvent être associés entre eux ou s'associer à d'autres syndromes somatoformes (SII, syndrome de la vessie irritable, syndrome prémenstruel...). L'auteur rapporte chez ces patients un pourcentage élevé de lymphocytes capables de s'activer en présence d'antigènes microbien de *Staphylococcus aureus* ou de *C. albicans*, et de libérer de l'interféron- γ (IFN γ) qui induit les signes cliniques. Les personnes se plaignant de fatigue chronique incriminent parfois le blé (gluten) ou d'autres aliments dans le déclenchement de leurs symptômes.

Volta et al. [90] ont dans une étude prospective multicentrique incluant 486 patients (84 % de femmes) suspects de sensibilité au gluten non cœliaque, dont 31 % souffraient de FM, dosé les IgG anti-gliadine. Seuls 76/305 (25 %) avaient des IgG anti-gliadine détectables. Compte tenu de la faible prévalence de la positivité, les auteurs n'ont pas établi de relation entre les IgG anti-gliadine et la FM.

Le rôle délétère de certains aliments comme le blé ou le lait ont été souvent incriminés dans les syndromes autistiques. Magistris et al. [91] ont dosé (FEIA, Phadia) les IgG anti-gliadine totale, anti- α gliadine, anti-peptides désaminés de la gliadine, anti-PLV (alpha-lactalbumine, bêta-lactoglobuline, caséine), les IgE spécifiques de ces mêmes protéines et les IgA anti-transglutaminase chez 126 enfants autistes et 44 témoins. Les IgG anti- α gliadine (mais pas anti-gliadine totale) et anti-peptides désaminés de la gliadine étaient significativement plus élevés chez les patients comparés aux témoins, sans relation avec la perméabilité intestinale qui était augmentée chez 25,6 % des patients vs 2,3 % des témoins, ni le régime avec ou sans gluten. Les IgG anti-caséine sont significativement plus basses chez les enfants autistes sous régime d'éviction des PLV, mais ne diffèrent pas entre les patients ne suivant pas de régime et les témoins. De même, il n'y a pas de preuve du rôle d'une réaction immuno-allergique aux aliments chez les enfants hyperactifs [92].

En 2015 dans une étude germano-américaine Severance et al. [93] ont mesuré les IgG anti-gluten et anti-caséine bovine dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez 105 patients souffrant d'un premier épisode de schizophrénie et 61 témoins sains. Ils ont observé une corrélation entre les IgG anti-aliments dans le LCR et le sérum chez les patients ($p<0,0001$) mais pas chez les sujets témoins ($p>0,05$). Ces résultats traduisent selon les auteurs une altération de la barrière anatomique au niveau du plexus choroïde chez les patients expliquant le passage anormal des IgG anti-aliments, car les témoins dont les IgG sériques anti-aliments étaient augmentées n'ont pas d'augmentation de leurs IgG anti-aliments dans le LCR. Le rôle des IgG anti-aliments dans la genèse de la schizophrénie reste cependant à démontrer.

Rudzki et al. [94] ont analysé la réactivité IgG vis-à-vis de 44 aliments (Imupro 50, R-Biopharm) chez 34 patients souffrant de dépression majeure et de 29 témoins sains. Ils n'ont pas observé de différence significative entre les moyennes des IgG pour tous les aliments entre les deux groupes. En revanche, les patients forts consommateurs de produits laitiers avaient significativement moins d'IgG contre ces produits que les témoins appariés ($p<0,05$). Les patients déprimés avaient aussi significativement plus de cortisol plasmatique et moins de TNF α que les témoins sains et la concentration de ce dernier étaient positivement corrélée à celle des IgG anti-aliments. Les auteurs concluent à une suppression de la réponse IgG anti-aliments chez les patients déprimés en rapport avec l'hypercortisolémie, la baisse du TNF α et une modification de la perméabilité intestinale.

L'obésité est une pathologie où le rôle de l'alimentation est souvent suspecté directement ou indirectement par son action sur le microbiote [95]. Wilders-Truschnig et al. [96] ont dosé les IgG anti-aliments (Imupro 300, R-Biopharm) chez 30 adolescents obèses et 30 sujets témoins et comparé ces résultats au dosage de CRP et de l'épaisseur de l'intima/média de l'artère carotide par échographie doppler. Ils ont observé que les obèses avaient significativement plus d'IgG anti-aliments que les témoins ($p=0,0001$). Ils ont aussi observé une corrélation significative entre les IgG anti-aliments et la CRP, d'une part, et l'épaisseur de la carotide, d'autre part, ($p=0,0001$). Les auteurs

suspectent le rôle des IgG anti-aliments dans la physiopathologie de l'obésité et l'athérosclérose par le biais d'une inflammation chronique de bas grade au niveau intestinal. Les auteurs relatent leurs résultats basés sur un faible effectif de patients et espèrent qu'ils pourront être confirmés par des études de grandes cohortes. Les données les plus récentes de recherche clinique et expérimentale soulignent plutôt l'importance de l'interaction du microbiote avec l'immunité innée qui aboutit à l'augmentation de la perméabilité intestinale et l'inflammation locale subséquente, des troubles de la synthèse des acides gras à chaîne courte et du métabolisme des acides biliaires dans la physiopathologie de l'obésité [95].

Des auteurs chinois ont mesuré les IgG vis-à-vis de 14 aliments (Allerquant Food, Biomerica) chez 181 patients âgés de 2 à 73 ans souffrant d'urticaire ($n=75$), d'eczéma ($n=27$) et de dermatite allergique ($n=79$) et 20 témoins sains [97]. La fréquence de positivité des IgG anti-aliments était de 65 % chez les patients avec dermatose contre 5 % chez les témoins. Les aliments les plus souvent positifs étaient l'œuf, le lait de vache, la crevette et le crabe, sans différence significative entre les groupes de patients. Les auteurs ne décrivent pas les critères de sélection des patients. Ils ne montrent pas de relation causale entre la positivité à ces aliments et les pathologies cutanées de ces patients dans cette étude transversale (La publication a été retirée en mars 2016 pour plagiat). D'autres auteurs chinois ont montré que les trois aliments les

plus fréquemment positifs dans les provinces du Nord de la Chine sont l'œuf, le crabe et le poisson et dans celles du Sud de la Chine ce sont l'œuf, le crabe et le lait de vache [13].

En Arabie saoudite, Shakoor et al. [98] ont dosé les IgG vis-à-vis de 223 aliments (Genarrayt, Omega Diagnosis) chez 71 patients (6 à 80 ans) souffrant de manifestations allergiques immédiates (urticaire : 86 %, asthme 11 % et rhinite 3 %) dont les *prick tests* et les IgE spécifiques étaient négatifs vis-à-vis d'une batterie d'aliments. Ils ont relevé la positivité de la noix de cola, de la levure de bière et du blé chez 77 à 80 % des patients. Les patients âgés de moins de 40 ans avaient significativement plus d'IgG que ceux âgés de plus de 40 ans. La description des résultats est très insuffisante car les auteurs ne donnent pas le pourcentage de patients ayant des IgG anti-aliments positifs, ni le nombre moyen d'aliments positifs. La faiblesse de cette étude rétrospective transversale est que la positivité des IgG anti-aliments ne préjuge pas de leur causalité dans les symptômes. Antico et al. [99] ont dosé les IgG₄ anti-aliments chez 73 patients adultes souffrant de manifestations cutanées récurrentes (urticaire chronique et autres manifestations cutanées) attribuées à des aliments. Chez 45 patients (62 %) les IgG anti-aliments étaient positifs, majoritairement à l'œuf, au lait de vache, à la caséine et au blé. Les tests de provocation orale en double insu n'ont pas révélé de symptômes immédiats ni retardé en relation avec ces aliments.

Tableau 6

Principaux points à retenir sur les IgG anti-aliments.

Item	Principales données		
Dosage des IgG anti-aliments	Fournisseurs identifiés : Allemagne (3), Royaume-Uni (2), États-Unis (3), Canada (1) Méthodes de dosage : Elisa (sauf GenArrayt® : biopuce) Coût : 30 à 500 euros/panel Nombre d'aliments testés : 5 à 270		
Indications selon les fournisseurs des méthodes de dosage	Recherche d'allergie de type III (classification de Gell & Coombs) dite « intolérance à IgG » Pathologies concernées : SII, MICI, PR, migraine, SFC, FM, maladies psychiatriques, urticaire, eczéma		
Avis des Sociétés savantes d'immunologie et d'allergologie (Europe, États-Unis, Canada, Asie, Afrique du Sud)	Pas d'argument en faveur de leur utilité pour diagnostiquer une allergie de type III		
Avis du groupe de travail de la Société française d'allergologie	Tests de recherche qui ne doivent pas être utilisés en routine pour établir un diagnostic d'intolérance alimentaire ni pour prescrire un régime d'éviction alimentaire		
Item	Principales données cliniques		
	Pathologie	Nombre total d'études	Études en double insu contre placebo
Analyse bibliographique	SII	10	2
	MICI	4	1
	PR	3	0
	Migraine	4	2
	SFC	2	0
	FM	1	0
	Autisme	1	0
	Schizophrénie	1	0
	Dépression	1	0
	Urticaire	3	0
	Obésité	1	0

SII : syndrome de l'intestin irritable ; MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SFC : syndrome de fatigue chronique ; FM : fibromyalgie.

Les principaux points à retenir de l'analyse critique que nous avons effectuée des méthodes de dosage, des résultats cliniques des études et de l'avis des sociétés savantes sur cette question sont résumés dans le [Tableau 6](#).

7. Discussion

Le concept d'intolérance alimentaire à IgG (mécanisme d'allergie de type III de la classification de Gell & Coombs) associée à un excès de CIC composés d'antigènes alimentaires et d'IgG qui en se déposant dans des tissus pourraient expliquer des pathologies liées à la consommation de certains aliments, avait encouragé le développement de techniques de dosage des CIC dans les années 1960–1980. En 1988 l'Académie américaine d'allergologie asthme et immunologie clinique (AAAAI) a déclaré l'absence d'utilité clinique de ces dosages de CIC [7]. Depuis les années 1990 des dosages d'IgG anti-aliments ont été mis au point par des laboratoires en Amérique du Nord et en Europe pour diagnostiquer des intolérances alimentaires sur la base de la présence élevée d'IgG anti-aliments, au lieu des dosages de CIC devenus obsolètes.

Certains sites internet destinés au grand public délivrent des informations prétendant que « les allergies retardées ou allergies de type III correspondent à ce que le grand public appelle intolérances alimentaires » [100]. L'intolérance alimentaire regroupe, selon les immuno-allergologues, les réactions adverses aux aliments liées à un mécanisme non immunologique de type pharmacologique, déficit enzymatique ou autre mécanisme (rôle du microbiote, facteur hormonaux ou psychiques) [101]. Selon la nomenclature révisée de l'EAACI [37], il est impropre de qualifier d'intolérance alimentaire les manifestations associées à la présence élevée d'IgG anti-aliment, car il y n'a pas d'arguments suffisants démontrant la responsabilité des IgG anti-aliments dans les pathologies où leur rôle est suspecté par certains auteurs, contrairement à d'autres pathologies immuno-allergiques (ex. pneumopathies d'hypersensibilité).

L'analyse critique des caractéristiques techniques des dosages commercialement disponibles fait apparaître l'absence de standardisation des résultats. L'utilisation d'aliments natifs ou cuisinés rend difficile la standardisation des matières premières utilisées. Les performances techniques (coefficients de variation intra et inter-séries) ne sont pas toujours documentées. L'absence de contrôle de qualité indépendant publié remet en cause la fiabilité de ces dosages.

Bernardini et al. [102] ont évalué la sensibilité, spécificité, VPP et la VPN du dosage des IgG anti-aliments pour le diagnostic en routine de l'intolérance alimentaire. Ils ont dosé les IgG₄ spécifiques de 14 aliments par technique Elisa (Enea BioAllergy International, Italie) chez 68 patients souffrant d'intolérance alimentaire à manifestations digestives et extra-digestive (migraine) attribuées à la prise de certains aliments et 22 sujets témoins sains. Ils observent des concentrations significativement plus élevées vis-à-vis du lait de vache, blanc d'œuf, blé, riz, viande de porc, tomate, pomme et banane dans le groupe intolérance alimentaire. La sensibilité et spécificité des IgG₄ anti-lait de vache étaient respectivement de 0,83 et 0,92 et de 0,73 et 0,83 pour le blanc d'œuf. Cependant, la VPP n'était

que de 0,35 pour le lait de vache et de 0,25 pour le blanc d'œuf sur la base d'une prévalence de l'intolérance dans la population générale estimée à 5 %. La VPN était de 0,99 pour ces deux aliments. Les auteurs concluent en soulignant que les dosages des IgG₄ permettent d'éliminer avec une forte probabilité une intolérance alimentaire lorsque le dosage est négatif, mais leur faible VPP n'autorise pas leur utilisation pour établir un diagnostic d'intolérance alimentaire lorsque le dosage est positif.

Les industriels qui commercialisent les dosages d'IgG anti-aliments et les laboratoires qui les pratiquent ont subventionné et cosigné plusieurs études [11,81,82,96]. Ces études soutiennent que les dosages d'IgG anti-aliments permettent de rechercher une allergie de type III faisant intervenir des IgG activant le complément responsables d'une réaction inflammatoire locale (inflammation de bas grade) ou formant des CIC qui se déposeraient dans d'autres tissus (articulations, peau...) pour y créer des lésions (arthralgies, eczéma, migraine, obésité...) par activation des cellules phagocytaires et cellules NK. Or, nous n'avons pas retrouvé d'étude montrant l'activation du complément par les IgG anti-aliments détectées. En 1998 Peltó et al. [103] avaient montré une augmentation de l'expression des récepteurs CR3 au complément et une augmentation de l'activité phagocytaires de polynucléaires et des monocytes après test de provocation orale en double insu au lait de vache chez 20 adultes intolérants au lait sans déficit en lactase. Les modifications observées par ces auteurs ne constituent pas une preuve en faveur d'un mécanisme d'allergie de type III. Eneström et al. [104] ont observé des dépôts d'IgG sur les bandes de collagène/matrice extracellulaire de biopsies cutanées de patients souffrant de FM mais pas sur celle des sujets témoins. Mais, ces IgG ne proviennent pas de complexes immuns formés avec les aliments chez les patients fibromyalgiques. En 2009, Vojdani [105] avait montré *in vitro* que les IgE, IgG et IgA anti-aliments cuits de certains patients reconnaissent certaines protéines autologues glyquées, ce qui pourrait les impliquer dans la physiopathologie de maladies dégénératives ou auto-immunes. Mais, les résultats de Vojdani (auteur unique de ce travail) n'ont pas été confirmés par d'autres auteurs. Eisenman et al. [106] ont la même année, observé la présence de CIC > 50 µg/mL chez 54 sur 352 sujets sains (15,3 %). La moyenne des CIC était significativement plus élevée dans le groupe ayant des IgG anti-gliadine > 20 U/mL (49 µg/mL vs 30 µg/mL, $p < 0,001$) comparé au groupe ayant des IgG anti-gliadine normales. Les auteurs suspectent sur la base de ces résultats la possibilité de l'implication des IgG anti-aliments dans l'augmentation des CIC, sans toutefois en avoir la certitude. En 2016, Li et al. [107] ont développé un modèle animal murin d'arthrite induite par l'injection de collagène de type II, semblable à la PR. Ils ont observé une augmentation plasmatique du TNFα de l'IL-1, IL-6, IL-17, des complexes immuns circulants et des IgG et IgE anti-PLV et anti-œuf dans le groupe de rats avec arthrite mais pas chez les rats témoins. Les auteurs concluent à une association entre l'augmentation des IgG et IgE anti-aliments et la PR. Cependant, dans ce travail l'arthrite expérimentale a été provoquée par l'injection de collagène de bœuf modifié associé à l'adjuvant de Freund incomplet et non de protéines de lait ou d'œuf.

Ces preuves sont insuffisantes pour valider l'hypothèse d'un rôle pathologique des IgG anti-aliments dans le cadre d'une hypersensibilité de type III [108,109]. En revanche, plusieurs travaux ont montré que les IgG anti-aliments sont souvent des IgG₄, qui à l'inverse des autres sous-classes d'IgG ont des propriétés anti-inflammatoires [20,110]. De plus, il n'y a pas de modèle expérimental chez l'animal démontrant que la consommation de l'aliment déclenche des lésions locales ou à distance de l'intestin.

Plusieurs études détaillées ici démontrent l'absence d'intérêt des dosages d'IgG anti-aliments pour diagnostiquer les intolérances alimentaires.

Les IgG anti-aliments ne permettent pas d'identifier les patients ayant une intolérance au lait comme en témoigne l'étude de Hochwallner et al. [111] qui ont dosé les IgG₁, IgG₄ et IgA anti-PLV dans 4 groupes de patients afin de vérifier s'il est possible d'identifier par ces dosages ceux qui souffrent de manifestations d'intolérance aux PLV ($n = 19$) et chez lesquels une intolérance au lactose a été éliminée (test respiratoire à l'hydrogène normal). Seuls les 25 patients souffrant d'APLV IgE-dépendante ont des IgG₁ et IgG₄ élevées contre les PLV. Le dosage des IgG₁ et IgG₄ ne permet pas de distinguer les patients souffrant d'intolérance aux PLV de ceux qui ont des troubles gastro-intestinaux non liés à l'ingestion de lait ($n = 15$), ni des sujets témoins sains ($n = 26$). Cette étude démontre, sur un faible effectif de patients, que le dosage des IgG ne peut pas être utilisé en routine pour diagnostiquer une intolérance aux PLV chez les patients qui n'ont pas d'intolérance au lactose.

Les IgG anti-œuf ne permettent pas d'identifier les enfants allergiques à l'œuf ($n = 66$) de ceux qui sont sensibilisés et tolérant la consommation d'œuf ($n = 48$), ni des enfants sains ($n = 36$) selon l'étude de Ahrens et al. effectuée chez 150 enfants [112].

Les dosages d'IgG anti-aliments ne permettent pas de diagnostiquer une intolérance au gluten [90]. La sensibilité au gluten non cœliaque est peut-être une forme d'intolérance au gluten où les marqueurs de la maladie cœliaque (IgA anti-transglutaminase) sont absents. Les IgG anti-gliadine peuvent être présents isolément, mais seulement chez 56 % à 65 % des patients ayant une sensibilité au gluten non cœliaque et 81 % des maladies cœliaques confirmées [49,113]. Il n'y a pas de trouble de la perméabilité intestinale, ni d'atrophie des villosités intestinales sur la biopsie duodénale, mais il y a souvent une infiltration lymphocytaire dans la sous-muqueuse. Les patients sont améliorés par un régime sans gluten [52]. Cependant, les limites sont difficiles à établir avec une forme silencieuse de maladie cœliaque, car au moins un tiers des patients ont un HLA DQ2, comme dans la maladie cœliaque avérée. D'autres patients pourraient souffrir d'allergie aux protéines de blé, car la proportion d'allergiques parmi ces patients est deux fois plus élevée que dans la population générale. Enfin, certains patients pourraient aussi souffrir d'intolérance aux fructanes (oligosaccharides de fructose appartenant aux FODMAP) présents dans le blé et l'orge. Le rôle de l'inhibiteur de la trypsine/amylase du blé est aussi suspecté. Uhde et al. [114] ont montré une augmentation de certains marqueurs d'activation de l'immunité (CD14 soluble, *LPS-binding protein*) chez ces patients. Dans tous les cas, les critères diagnostiques sont cliniques, combinés

à la négativité des marqueurs sérologiques ou histologiques de maladie cœliaque. Il n'y a aucune recommandation pour doser les IgG anti-aliments pour établir le diagnostic de sensibilité au gluten non cœliaque [49].

Nous avons passé en revue toutes les études ayant utilisé le dosage des IgG anti-aliments pour établir un diagnostic d'intolérance alimentaire dans différentes pathologies (SII, MICI, migraine, maladies rhumatismales et autres pathologies). Sur 10 études cliniques concernant le SII, seules deux sont randomisées, en double insu contre placebo, mais avec des effectifs faibles et des résultats peu robustes. La durée de ces deux études ne dépasse pas 12 semaines. Or, dans les études ouvertes d'une durée plus longue il apparaît que l'effet bénéfique du régime d'éviction observé à 12 semaines diminue au cours du temps. Nanda et al. [115] ont observé une amélioration significative des symptômes chez 48 % des patients souffrant de SII après trois semaines de régime d'éviction de certains aliments (laitages, céréales, agrumes, café, thé, alcool et additifs alimentaires) sans recourir aux IgG anti-aliments. Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure concernant l'intérêt des dosages d'IgG anti-aliments pour guider les régimes d'éviction chez les patients souffrant de SII. D'autres études sont nécessaires pour démontrer l'intérêt de cette démarche.

Parmi les quatre études cliniques qui ont recherché le rôle éventuel de certains aliments dans les MICI, une seule est en double insu, les autres sont des études ouvertes dont deux avec des effectifs réduits (8 et 14 patients) [69–72]. La différence significative de 11 % de baisse de la fréquence des selles dans le groupe sous régime d'éviction basée sur les aliments positifs en IgG est contrebalancée par une augmentation de la fréquence des selles de 9 % dans la seconde partie de l'étude dans les deux groupes, rendant spéculative la conclusion de l'unique étude en double insu dans la maladie de Crohn [69]. Les résultats de ces études ne sont pas consistants pour affirmer le rôle des aliments positifs en IgG dans le déclenchement ou l'entretien des symptômes. La positivité des IgG vis-à-vis de ces aliments pourrait refléter une simple altération de la barrière intestinale.

Si certains auteurs jugent la recherche d'IgG anti-aliments intéressante au cours de la PR, les arguments sont faibles et contrebalancés par le manque d'études et l'absence de résultat à long terme [84,85]. Dans ces études, il n'y a pas de données sur l'éventuelle apparition d'IgG vis-à-vis des aliments du régime de remplacement. Sur le plan méthodologique, la présence de facteurs rhumatoïdes peut interférer avec la recherche d'IgG. Ces résultats incitent à la prudence dans l'interprétation des IgG anti-aliments dans la PR et ne permettent actuellement pas de démontrer leur intérêt en pratique clinique. Selon la méta-analyse de Hagen et al. [116], les études réalisées concernent un faible nombre de patients, comportent des biais possibles et un taux élevé d'abandon dans le groupe traité. Elles ne permettent donc pas de répondre avec certitude à la question du rôle de l'alimentation dans la PR.

Sur cinq études cliniques dans la migraine, une seule a été réalisée en double insu contre placebo avec un effectif de seulement 15 patients par groupe [11]. Le résultat de l'objectif principal est négatif pour l'étude en simple insu [81]. Les trois autres sont des études ouvertes entachées de biais dont deux non

contrôlées [79,80,82]. Ces résultats inconsistants ne permettent pas de conclure à une utilité des IgG anti-aliments pour la prise en charge des migraines.

Il n'y a pas d'études épidémiologiques permettant de connaître la prévalence réelle de la positivité des IgG anti-aliments dans la population générale des pays où ont été réalisées les études européennes et américaines. Une seule étude de prévalence effectuée en Chine chez 1568 sujets sains a révélé la positivité des IgG à au moins un aliment chez 45,8 % des personnes testées. Il y avait une différence significative entre les sujets originaires du Nord qui avaient une positivité de 62,3 % des IgG anti-aliments vs 40,4 % pour les sujets originaires des provinces du Sud. La nature des aliments le plus fréquemment positifs était aussi significativement différente, mais sans rapport avec les habitudes alimentaires, qui étaient semblables dans les deux groupes [13].

Certains patients se trouvent améliorés par le régime alimentaire basé sur les IgG anti-aliments dans les études que nous avons analysées. Ces résultats favorables sont vraisemblablement liés aux critères de sélection des patients. Une partie d'entre eux souffre vraisemblablement d'intolérance aux *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols* (FODMAP) présents dans de nombreux aliments d'origine végétale/animale. La suppression du lait et du blé, qui sont les aliments le plus souvent positifs en IgG entraîne une amélioration perceptible chez ces patients. Il peut s'agir d'intolérance liée à un déficit enzymatique acquis relativement fréquent, tel le déficit en lactase, ou plus rare tel le déficit congénital en saccharase-isomaltase caractérisé par une intolérance à l'amidon et au lactose. Le déficit en lactase n'était pas systématiquement recherché avant l'inclusion dans certaines études. Chez d'autres patients, il peut s'agir d'une prolifération anormale d'une flore intestinale fermentative dans le côlon ou l'intestin grêle (colonisation bactérienne de l'intestin grêle) qui dégrade les oligosaccharides non digestibles apportés par les aliments responsables des symptômes. Des tests biologiques spécifiques et validés existent pour établir le diagnostic : tests à l'hydrogène pour l'intolérance au lactose ou au fructose et test au glucose (ou au lactulose) pour rechercher la colonisation bactérienne de l'intestin grêle. Chez d'autres patients, l'amélioration observée est probablement liée à l'élimination d'une alimentation trop riche en histamine ou en tyramine (certains fromages, conserves, vins...) et les aliments histamino-libérateurs (chocolat, fraises, tomates...). Des conseils d'éviction basés sur une simple analyse du régime par une diététicienne auraient été suffisants pour arriver au même résultat, sans recourir au dosage des IgG anti-aliments.

L'analyse de la littérature met en évidence plusieurs situations pouvant expliquer la présence d'IgG anti-aliments. L'organisme, en permanence exposé à des stimuli de l'environnement, peut développer des réponses immunes à IgG, témoin d'une exposition sans pathologie associée. Les aliments n'échappent pas à cette règle et peuvent susciter la synthèse d'IgG anti-aliments qui peuvent ainsi être le reflet d'une exposition normale chez le sujet sain ou d'une exposition anormale en cas d'altération de la barrière intestinale dans différentes situations [31,112] :

- la plupart des protéines alimentaires sont dégradées par les enzymes protéolytiques et les acides aminés sont absorbés à travers la barrière intestinale. Mais, aussi bien à l'état physiologique (transport actif) qu'en cas d'altération de cette barrière, des protéines intactes ou incomplètement dégradées (polypeptides) traversent la barrière et peuvent déclencher la synthèse d'IgG anti-aliments [117]. La perméabilité intestinale est transitoirement accrue par la consommation d'alcool, certains aliments (épices) et conservateurs et aliments riches en salicylates ou en métaux lourds et l'exercice physique intense. De même, la prise de certains médicaments (AINS, chélateurs, chimiothérapie...) augmente la perméabilité intestinale [118]. La perméabilité intestinale est augmentée en cas d'altération fonctionnelle de la barrière intestinale au cours du déficit en IgA. Elle peut aussi survenir de façon transitoire au cours de situations banales comme une diarrhée infectieuse. Au cours des infections intestinales chroniques, de la maladie cœliaque, des MICI et de l'allergie alimentaire, de l'infection HIV, l'inflammation intestinale (IFN γ , TNF α , IL4) altère la perméabilité intestinale de façon prolongée et favorise le passage de protéines alimentaires intactes, d'où la plus forte prévalence d'IgG anti-aliments au cours de ces pathologies [69,71,110,119] ;
- les allergiques synthétisent plus d'IgG₁ et IgG₄ anti-aliments et anti-pneumallergènes que les non-allergiques [120]. Les IgG₄ sont souvent synthétisées en grande quantité lors de l'acquisition de tolérance après une allergie alimentaire, mais elles sont aussi retrouvées chez les non-allergiques [30,33,40]. Il s'agit d'IgG₄ ayant probablement une fonction bloquante des IgE et leur apparition témoigne de la guérison de l'allergie alimentaire. En France, au moins 25 % de la population présente des manifestations d'allergie, dont une partie n'est pas diagnostiquée. Par conséquent, on s'attend à trouver chez ces personnes plus facilement des IgG₄ anti-aliments, témoins de l'acquisition de tolérance dans l'enfance. Mais, la présence des IgG et IgG₄ anti-aliments est normale et habituelle chez les sujets non allergiques [121,122] ;
- les IgG anti-aliments peuvent être détectées en raison d'une réaction croisée entre un aliment et un allergène respiratoire. Certains allergènes sont présents dans des pollens (ex. bouleau, acariens) et des aliments (rosacées, légumineuses ou des crustacés, mollusques...). Les sujets allergiques produisent des IgE, mais aussi des IgG₁ et IgG₄ contre les allergènes respiratoires, lesquelles peuvent réagir in vitro avec des protéines semblables présentes dans les aliments [121]. Les sujets non allergiques produisent aussi des IgG₁ et des IgG₄ contre des allergènes respiratoires susceptibles de réagir in vitro avec des allergènes homologues (allergènes croissants) présents dans les aliments [32] ;
- les IgG contre certains sucres présents sur les allergènes appelés *cross-reactive carbohydrate determinant* (CCD) produites par certains allergiques, et chez tous les individus vis-à-vis des sucres présents sur la paroi des bactéries saprophytes ou pathogènes, des levures, peuvent être responsables de la reconnaissance non spécifique d'aliments riches en glycoprotéines (radis, arachide, algues, champignons) [123]. C'est

pourquoi, on observe parfois des IgG dirigées contre des aliments qui n'ont jamais été consommés (algues) ;

- l'exposition précoce (périnatale) à de faibles doses de perturbateurs de l'immunité comme le bisphénol A est susceptible de déclencher la fabrication d'IgG anti-aliments comme le suggère le modèle murin de rats développé par Menard et al. [124]. Ces auteurs ont observé une augmentation de la synthèse d'IgG anti-ovalbumine aussi bien chez les rats tolérants que chez ceux qui sont immunisés contre l'ovalbumine.

Par conséquent, la présence d'IgG anti-aliments est habituelle chez la grande majorité des sujets sains et chez les allergiques. Il s'agit d'un phénomène fréquent qui peut être expliqué par de multiples facteurs, qui ne témoignent pas de pathologie. Ces anticorps peuvent persister pendant de nombreuses années car les IgG continuent à être produites en réponse à un passage physiologique actif de protéines intactes ou incomplètement digérées, à travers la barrière intestinale. La quantité d'IgG anti-aliments mesurée pourrait refléter la consommation de l'aliment, mais cette corrélation n'est pas retrouvée par tous les auteurs [39]. Il est plutôt admis que leur présence témoigne d'une exposition passée ou présente [125].

Les IgG anti-aliments ne sont pas un bon marqueur de la perméabilité intestinale, car il n'y a pas de corrélation entre leur présence et l'existence d'un trouble de perméabilité. En cas d'altération persistante de la barrière intestinale, liée à une MICI, une maladie coeliaque active ou silencieuse, des allergies alimentaires, une infection microbienne intestinale chronique, le nombre d'aliments positifs est très élevé et la quantité d'anticorps IgG détectés est plus importante [69,70]. Pour rechercher un trouble de la perméabilité intestinale des tests spécifiques existent (test au lactitol/manitol et test au xylose moins utilisé). Le dosage de la calprotectine fécale est un meilleur marqueur de l'inflammation intestinale associée aux MICI [126].

Le danger des tests IgG anti-aliments est qu'ils peuvent être effectués à l'initiative du patient ce qui risque de retarder le diagnostic d'une pathologie pour laquelle il existe une prise en charge thérapeutique efficace [125,127]. Il peut s'agir de MICI, d'allergies alimentaires, de maladies prolifératives, d'une maladie coeliaque. D'autres pathologies relativement banales comme une simple infection à *Helicobacter pylori*, une lamblia, une lithiase vésiculaire, une maladie de Gilbert, une pathologie thyroïdienne ou le déficit en IgA (1/3000 individus dans la population française) et d'autres pathologies plus rares peuvent expliquer les symptômes digestifs, ou extra-digestifs de ces patients. Or, ces patients qui ont effectué le test à leur propre initiative n'ont pas toujours bénéficié d'un bilan biologique adapté, prescrit par un médecin après un interrogatoire approfondi et examen clinique.

Enfin, un régime d'éviction de plusieurs aliments basé sur les résultats d'IgG anti-aliments risque d'entraîner des carences alimentaires ayant des conséquences graves pour la santé, en particulier chez le nourrisson et l'enfant. Aux États-Unis, un nourrisson a été hospitalisé en état de cachexie grave (Kwashiorkor et acrodermatite enteropatica) car ses parents avaient mis en place un régime d'éviction des aliments positifs en IgG sur le conseil d'un naturopathe [127].

Les recommandations internationales sont très explicites à propos des IgG anti-aliments (Tableau 6). La société savante d'immunologie et d'allergologie Suisse a été la première en Europe à dénoncer l'utilisation de ces dosages en routine [128]. Ensuite, l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique, l'Académie Américaine de l'asthme, d'allergie et d'immunologie (AAAAI), la Société canadienne d'allergologie et d'immunologie clinique, la Société Sud-africaine d'allergologie et la Société australienne d'Immunologie et d'Allergologie, les pédiatres et immuno-allergologues de Singapour ont reconnu les dosages d'IgG anti-aliments comme des tests inutiles pour le diagnostic d'allergie ou d'intolérance aux aliments [129–133]. La première des 10 recommandations de l'AAAAI est de ne pas utiliser le dosage des IgG anti-aliments pour établir un diagnostic d'allergie ou d'intolérance (<http://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-academy-allergy-asthma-immunology-diagnostic-tests-for-allergy-evaluation/>).

En 2015 un article mettant en garde contre l'utilisation inappropriée du dosage des IgG anti-aliments pour établir des régimes d'éviction alimentaires dans diverses pathologies, rappelle qu'en France un médecin biologiste a été condamné à un mois d'interdiction d'exercice pour publicité mensongère [134]. Ce médecin biologiste avait diffusé et vanté auprès des médecins prescripteurs une technique insuffisamment éprouvée, ce qui est contraire au code de déontologie médicale. La Chambre Disciplinaire Nationale de l'Ordre des médecins a reconnu que « Le dosage d'IgG anti-aliments est scientifiquement non fondé, médicalement sans intérêt et potentiellement dangereux ». En France, le Code de santé publique (Article L. 378 du CSP) averti les professionnels non médecins qui dépassent les limites de leurs compétences du risque de condamnation pour exercice illégal de la médecine.

8. Conclusion

Les dosages d'IgG anti-aliments font l'objet d'une vive polémique quant à leur intérêt clinique. Les recommandations établies sur la base de ces dosages sont susceptibles de faire prendre un risque au patient en retardant quelquefois le bon diagnostic ou lui faisant suivre un régime alimentaire le plus souvent inutile et parfois délétère pour sa santé, sans compter les coûts directs et indirects occasionnés. Les dosages d'IgG anti-aliments ne devraient plus être pratiqués en routine pour établir un diagnostic d'intolérance alimentaire ou mettre en place un régime d'éviction. Dans l'état actuel des connaissances médicales, leur utilisation devrait être réservée à des fins de recherche.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier l'ensemble des membres du conseil d'administration de la Société française d'allergologie pour leur soutien à ce travail, ainsi que le Dr Marc Daéron et le Dr Madeleine Epstein pour la relecture du manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêts vis-à-vis de ThermoFisher, Siemens, R-Biopharm, Omega Diagnostic ou tout autre industriel cité dans l'article « Les dosages d'IgG anti-aliments : méthodes et pertinence clinique des résultats. Position du groupe de travail de biologie de la Société française d'allergologie ».

	HC	VD	FB	KAP	DM	JV	JB
Essai clinique	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Rapport d'expertise	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Activité de conseil	Oui ^a	Non	Non	Non	Non	Oui ^b	Non
Conférence : intervenant	Oui ^a	Oui ^a	Non	Non	Non	Oui ^b	Non
Conférence : auditeur	Oui ^a	Oui ^a	Non	Non	Non	Oui	Non
Versement au profit d'une institution	Oui ^a	Non	Non	Non	Oui ^a	Oui	Non
Aucun conflit d'intérêt			X	X			X

^a ThermoFisher.

^b Activité non rémunérée pour ThermoFisher.

Références

- [1] Zopf Y. The differential diagnosis of food intolerance. *Dtsch Arztebl* 2009;106:359–70.
- [2] Lomer M. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:262–75.
- [3] Park M, Camilleri M. Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:595–607.
- [4] Jones V, Dickinson RJ, Workman E, et al. Crohn's disease: maintenance of remission by diet. *Lancet* 1985;2:177–80.
- [5] Hafström I, Ringertz B, Spångberg A, et al. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology* 2001;40:1175–9.
- [6] Egger J, Carter C, Wilson J, Turner MW, Soothill JF. Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. *Lancet* 1983;2(8355):865–9.
- [7] Sheffer A, Lieberman P, Aaronson D, et al. Measurement of circulating IgG and IgE food-immune complexes. Position statement. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:758–60.
- [8] Isolauri E, Rautava S, Kalliomäki M. Food allergy in irritable bowel syndrome: new facts and old fallacies. *Gut* 2004;53:1391–3.
- [9] Simrén M, Månsson A, Langkilde A, et al. Food-related gastro-intestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001;63:108–15.
- [10] Atkinson W, Sheldon T, Shaath N, Whorwell P. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised, controlled trial. *Gut* 2004;53:1459–64.
- [11] Alpay K, Ertas M, Orhan E, Üstay D, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia* 2010;30:829–37.
- [12] Wilders-Truschling M, Mangge H, Lieners C, et al. IgG antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima media thickness in obese juveniles. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:241–5.
- [13] Shi H, Wang J, Cao J, et al. Investigation on the difference of intolerance to food between southern and northern middle-aged Chinese and its association with eating habits. *Zhong Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2013;29:283–6.
- [14] Kruszevski J, Raczka A, Klos M, Wiktor-Jedrzejczak W. High serum levels of allergen specific IgG-4 (asIgG-4) for common food allergens in healthy blood donors. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1994;42:259–61.
- [15] Murphy K, Travers P, Walport M. Janeway's immunobiology. New York: Garland Science; 2008.
- [16] Yoshida T, Mei H, Dörner T, et al. Memory B and memory plasma cells. *Immunol Rev* 2010;237:117–39.

- [17] Lighaam L, Alberse R, Rispens T. IgG4-related fibrotic diseases from an immunological perspective: regulators out of control? *Int J Rheum* 2012;1–6 [article ID 789164].
- [18] Stone J, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *New Engl J Med* 2012;366:539–51.
- [19] Angal S, King D, Bodmer M, et al. A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human (IgG4) antibody. *Mol Immunol* 1993;30:105–8.
- [20] Aalberse R, Stapel S, Shuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009;39:469–77.
- [21] Zar S, Kumar D, Benson M. Food hypersensitivity and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:439–49.
- [22] Akdis C, Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs. *J Clin Invest* 2014;124:4678–80.
- [23] Hasan SE, Purohit A, Pauli G, et al. Induction d'IgG spécifiques au cours d'une désensibilisation effectuée avec des allergènes recombinants. *Rev Fr allergol Immunol Clin* 2008;48:55–7.
- [24] Fickler S, Valenta R. Renaissance of the blocking antibody concept in type I allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:13–24.
- [25] Jenmalm M, Björkstén B. Development of immunoglobulin G subclass antibodies to ovalbumin, birch and cat during the first eight years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:112–21.
- [26] Hofmaier S, Hatzler L, Rohrbach A, et al. "Default" versus "pre-atopic" IgG responses to foodborne and airborne pathogenesis-related group 10 protein molecules in birch-sensitized and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1367–74.
- [27] Cassard L, Jönsson F, Arnaud S, Daéron M. Fcγ receptors inhibit mouse and human basophil activation. *J Immunol* 2012;189:2995–3006.
- [28] van Neerven R, Wikborg T, Lund G, et al. Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+T cells inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. *J Immunol* 1999;163:2944–52.
- [29] Shamji M, Ljorring C, Francis J, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2011;67:217–26.
- [30] Vasquez-Ortiz M, Pascal M, Jimenez-Feijoo R, et al. Ovalbumin specific IgE/IgG4 ratio might improve the prediction of cooked and uncooked egg tolerance development in egg-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2014;44:579–88.
- [31] Anthoni S, Savilahti E, Rautelin H, Kolho K. Milk protein IgG and IgA: the association with milk-induced gastrointestinal symptoms in adults. *World J Gastroenterol* 2009;15:4915–8.
- [32] Elfversson G, Härlin A, Harwanegg G, et al. A microarray immunoassay for detection of allergen component specific IgG antibodies, Poster EAACI – Varsovie; 2009.
- [33] Barnes RM, Johnson PM, Harvey MM, Blears J, Finn R. Human serum antibodies reactive with dietary proteins. IgG subclass distribution. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;87:184–8.
- [34] Calderon T, Ferrero M, Marino G, et al. Meat-specific IgG and IgA antibodies coexist with IgE antibodies in sera from allergic patients: clinical association and modulation by exclusion diet. *J Biol Regul Homeost Agents* 2010;24:261–71.
- [35] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 2001;344:732–8.
- [36] Carruthers M, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease ». *Ann Rheum Dis* 2015;74:14–8.
- [37] Johansson S, Hourihane J, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813–24.
- [38] Zar S, Mincher L, Benson M, Kumar D. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome. *Scan J Gastroenterol* 2005;40:800–7.
- [39] Ligeard S, Lydersen S, Farup P. IgG and IgG4 antibodies in subjects with irritable bowel syndrome: a case control study in the general population. *Gastroenterology* 2012;12:166–74.

- [40] Hong X, Caruso D, Kumar R, et al. IgE but not IgG4 antibodies to Ara h 2 distinguish peanut allergy from asymptomatic peanut sensitization. *Allergy* 2012;6:1538–46.
- [41] Ministère de la santé et des sports. Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale. JORF 2010;0012:819 [texte n° 43].
- [42] Ministère de la santé et des sports. Rapport au Président de la république relatif à l'ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale. JORF 2010;0012.
- [43] Lacy B, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393–407.
- [44] Fukudo A, Kaneko H, Akiho H, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2015;50:11–30.
- [45] Saito Y, Peterson G, Larson J, et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:833–41.
- [46] Sinagra E, Pompei G, Tomesello G, et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: myth or new treatment target? *World J Gastroenterol* 2016;22:2242–55.
- [47] Zuo X, Li Y, Li W, Guo Y, Lu X, Li J. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin Exp Allergy* 2007;37:823–30.
- [48] Zar S, Benson M, Kumar D. Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1550–7.
- [49] Mansueto P, D'Alcamo A, Seidita A, Carroccio A. Food allergy in irritable bowel syndrome: the case of non-celiac wheat sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015;21:7089–109.
- [50] Carroccio A, Brusca I, Mansueto P, et al. A cytologic assay for diagnosis of food hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:254–60.
- [51] Wouters M, Balemans D, Van Wanrooy S. Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016;150:875–87.
- [52] De Giorgio R, Volta U, Gibson P. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut* 2016;65:169–78.
- [53] Vivinus-Nébot A, Dainese R, Anty R, et al. Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells. *Am J Gastroenterol* 2012;107:75–81.
- [54] Piche T, Barabara G, Aubert P, et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel disease syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009;58:196–201.
- [55] Thabane M, Simunovic M, Akhtar-Danesh N, et al. An outbreak of acute bacterial gastroenteritis is associated with an increased incidence of irritable bowel syndrome in children. *Am J Gastroenterol* 2010;105:933–9.
- [56] Monsbakken K, Vandvik P, Farup P. Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:667–72.
- [57] Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013;108:634–41.
- [58] Halpert A, Dalton C, Palsson O, et al. What patients know about irritable bowel syndrome (IBS) and what they would like to know. National survey on patient educational needs in IBS and development and validation of the Patient Educational Needs Questionnaire (PEQ). *Am J Gastroenterol* 2007;102:1972–82.
- [59] Sewell W. IgG food antibodies should be studied in similarly treated groups. *Gut* 2005;54:566.
- [60] Hunter J. Food elimination in IBS: the case for IgG testing remains doubtful. *Gut* 2005;54:1203.
- [61] Drisko J, Bischoff B, Hall M, McCallum R. Treating irritable bowel syndrome with a food elimination diet followed by food challenge and probiotics. *J Am Coll Nutr* 2006;25:514–22.
- [62] Guo H, Jiang T, Wang J, Chang Y, Guo H, Zhang W. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhoea. *J Int Med Res* 2012;40:204–10.
- [63] Aydinlar E, Dikmen P, Tiftikci A, et al. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. *Headache* 2013;53:514–25.
- [64] Kim-Lee C, Suresh L, Ambrus Jr J. Gastrointestinal disease in Sjögren's syndrome: related to food hypersensitivities. *Spinger Plus* 2015;4:766–71.
- [65] Riordan A, Hunter J, Cowan R, et al. Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian multicentre controlled trial. *Lancet* 1993;342:1131–4.
- [66] Young C, Sonnenberg A, Burns E. Lymphocyte proliferation response to baker's yeast in Crohn's disease. *Digestion* 1994;55:40–3.
- [67] Grzybowska-Chlebowczyk U, Wos H, Sieron A, et al. Serologic Investigations in children with inflammatory bowel disease and food allergy. Hindawi Publishing Corporation. *Mediators Inflamm* 2009 [article ID 512695, 6 pages].
- [68] Van Den Bogaerde J, Cahill J, Emmanuel A, et al. Gut mucosal response to food antigens in Crohn's disease. *Pharmacol Ther* 2002;16:1903–15.
- [69] Bentz S, Hausmann M, Piberger H, et al. Clinical relevance of IgG antibodies against food antigens in Crohn's disease: a double-blind cross-over diet intervention study. *Digestion* 2010;81:252–64.
- [70] Cai C, Shen J, Zhao D, et al. Serological investigation of food specific immunoglobulin G antibodies in patients with inflammatory bowel diseases. *Plos One* 2014:e112154.
- [71] Uzunismail H, Cingiz M, Uzun H, et al. The effects of provocation by foods with raised IgG antibodies and additives on the course of Crohn's disease: a pilot study. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:19–27.
- [72] Frehn L, Jansen A, Bennek E, et al. Distinct patterns of IgG and IgA against food and microbial antigens in serum and feces of patients with inflammatory bowel disease. *Plos One* 2014;9:e106750.
- [73] Jansen A, Mandić A, Bennek E, et al. Anti-food and anti-microbial IgG subclass antibodies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1453–61.
- [74] Burstein R, Nosedá R, Brsok D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci* 2015;35:6619–29.
- [75] Pascual J, Oterino A. IgG-mediated allergy: a new mechanism for migraine attacks? *Cephalalgia* 2010;30:777–9.
- [76] Pradalier A, de Saint Maur P, Lamy F, Launay J. Immunocyte enumeration in duodenal biopsies of migraine without aura patients with or without food-induced migraine. *Cephalalgia* 1994;14:365–7.
- [77] Jermanowski A, Klimek A. Immunoglobulins and complement in migraine. *Cephalalgia* 1983;3:119–23.
- [78] Lord G, Duckworth J, Charlesworth J. Complement activation in migraine. *Lancet* 1977;1:781–2.
- [79] Rees T, Watson D, Lipscombe S. A prospective audit of food intolerance among migraine patient in primary care clinical practice. *Headache Care* 2005;2:11–4.
- [80] Arroyave Hernandez C, Echeveria Pinto M, Montiel H, et al. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. *Revista Alergia Mexico* 2007;54:162–8.
- [81] Mitchell N, Hewit C, Jayakodi S, et al. Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches. *Nutrition J* 2011;10:85–94.
- [82] Lewis J, Lopez J, Ganuza A, et al. A pilot study eliminating immunologically-reactive foods from the diet and its effect on symptomatology and quality of life in persons with chronic migraines and headaches. *Open J Int Med* 2013;3:8–14.
- [83] Kjeldsen-Kragh J, Hvatum M, Haugen M, Førre O, Scott H. Antibodies against dietary antigens in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and a one-year vegetarian diet. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:167–72.
- [84] Paimela L, Kurki P, Leirisalo-Repo M, Piirainen H. Gliadin immune reactivity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:603–7.
- [85] Hvatum M, Kanerud L, Hällgren R, Brandtzaeg P. The gut-joint axis: cross reactive food antibodies in rheumatoid arthritis. *Gut* 2006;55:1240–7.
- [86] Rowe P, Underhill R, Friedmann K, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome diagnosis and amangement in young people: a primer. *Front Pediatr* 2017;5:121–6.

- [87] Borish L, Schmalting K, Di Clementi J, et al. Chronique fatigue syndrome: identification of distinct subgroups on basis of allergy and psychologic variables. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:222–30.
- [88] Manu P, Matthews D, Lane T. Food intolerance in patients with chronic fatigue. *Int J Eating Disord* 1993;13:203–9.
- [89] Cozon G. *Fatigue chronique*. Paris: Larousse; 2005.
- [90] Volta U, Bardella M, Calabro A, et al. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-coeliac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014;12:85–93.
- [91] Magistris L, Picardi A, Siniscalco D, et al. Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders. *BioMed Research Int* 2013 [Article ID 729349, 11 pages].
- [92] Huston DP, Cox LS. Evidence-based evaluation for allergies to avoid inappropriate testing, diagnosis, and treatment. *JAMA Intern Med* 2014;174:1223–4.
- [93] Severance E, Gressitt K, Alaedini A, et al. IgG dynamics of dietary antigens point to cerebrospinal fluid barrier or flow dysfunction in first-episode schizophrenia. *Brain Behav Immun* 2015;44:148–58.
- [94] Rudzki L, Pawlak D, Pawlak K, et al. Immune suppression of IgG response against dairy proteins in major depression. *BMC Psychiatry* 2017;17:268–81.
- [95] Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutrition J* 2016;15:43–55.
- [96] Wilders-Truschign M, Mangge H, Lierners C, et al. IgG antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima media thickness in obese juveniles. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:241–5.
- [97] Yine H, Shufang D, Bin W, Wei Q, Ashraf M, Junling G. Application of food-specific IgG antibody detection in allergy dermatosis. *Open Med* 2015;10:377–81.
- [98] Shakoob Z, Al Faifi A, Al Amro B, Al Tawil L, Al Ohaly R. Prevalence of IgG-mediated food intolerance among patients with allergic symptoms. *Ann Saudi Med* 2016;36:386–90.
- [99] Antico A, Pagani M, Vescovi P, Bonadonna P, Senna G. Food-specific IgG4 lack diagnostic value in adult patients with chronic urticaria and other suspected allergy skin symptoms. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:52–6.
- [100] <http://www.intolsante.com/>, consulté le 11 août 2017.
- [101] Turnbull J, Adams H, Gorard D. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:3–25.
- [102] Bernardi D, Borghesan F, Faggian D, et al. Time to reconsider the clinical value of immunoglobulin G4 to foods? *Clin Chem Lab Med* 2008;46:687–90.
- [103] Peltó L, Salminen S, Lilius E, et al. Milk hypersensitivity – key to poorly defined gastrointestinal symptoms in adults. *Allergy* 1998;53:307–10.
- [104] Enstrom S, Bengtson A, Frodin T. Dermal deposits and increase of mast cells in patients with fibromyalgia: relevant findings or epiphenomena? *Scand J Rheumatol* 1997;26:308–13.
- [105] Vojdani A. Detection of IgE, IgG, IgA and IgM antibodies against raw and processed food antigens. *Nutr Metab* 2009;6:22–39.
- [106] Eisenmann A, Murr C, Fuchs D, Ledochowski M. Gliadin IgG antibodies and circulating immune complexes. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:168–71.
- [107] Li J, Yan H, Chen H, et al. The pathogenesis of rheumatoid arthritis is associated with milk or egg allergy. *N Am J Med Sci* 2016;8:40–6.
- [108] Wüthrich B. Unproven techniques in allergy diagnosis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:86–90.
- [109] Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, et al. Controversial aspects of diverse reactions to foods. *Allergy* 1999;54:27–45.
- [110] Hyatun M, Scott H, Brandtzaeg P. Serum IgG subclass antibodies to a variety of food antigens in patients with coeliac disease. *Gut* 1992;33:632–8.
- [111] Hochwallner H, Schulmeister H, Swoboda I, et al. Patients suffering from non-IgE-mediated cow's milk protein intolerance cannot be diagnosed based on IgG subclass or IgA responses to milk allergens. *Allergy* 2011;66:1201–7.
- [112] Ahrens B, Lopes de Oliveira L, Schulz G, Borres M, Niggemann B, Wahn U, et al. The role of hen's egg-specific IgE, IgG and IgG4 in the diagnosis procedure of hen's egg allergy. *Allergy* 2010;65:1554–7.
- [113] Lundin K, Alaedini A. Non-coeliac gluten sensitivity. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2012;22:723–34.
- [114] Uhde M, Ajamian M, Caio Huston D, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 2016;65:1930–7.
- [115] Nanda R, James R, Smith H, Dudley C, Jewell D. Food intolerance and the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989;30:1099–104.
- [116] Hagen K, Byfuglien M, Falzon L, Olsen S, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1.
- [117] Brandtzaeg P. Mechanisms of gastrointestinal reaction to food. *Environ Toxicol Pharmacol* 1997;1997:9–24.
- [118] Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2009;44: 879–88.
- [119] Tincati C, Douek D, Archetti G. Gut barrier structure, mucosal immunity and intestinal microbiota in the pathogenesis and treatment of HIV infection. *AIDS Res Ther* 2016;13:19–30.
- [120] Mondoulet L, Senechal H, Godfrin D, Hennion M, Peltre G. Nature et quantité des différents anticorps que nous produisons contre le pollen et un des allergènes majeurs. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007; 47:267.
- [121] Calkhoven P, Aalbers M, Koshte V, et al. Relationship between IgG1 and IgG4 antibodies to foods and the development of IgE antibodies to inhalant allergens. II. Increased levels of IgG antibodies to foods in children who subsequently develop IgE antibodies to inhalent allergens. *Clin Exp Allergy* 1991;21:99–107.
- [122] Eysink P, De Jong M, Bindels P, et al. Relation between IgG antibodies to foods and IgE antibodies to milk, egg, cat, dog and/or mite in a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy* 1999;29:604–10.
- [123] Soh J, Huang C, Lee B. Carbohydrate as food allergens. *Asia Pac Allergy* 2015;5:17–24.
- [124] Menard S, Guzylack-Piriou L, Leveque M, et al. Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to endocrine disruptor bisphenol A. *FASEB J* 2014;28:4893–900.
- [125] Huston D, Cox L. Evidence-based evaluation for allergies to avoid inappropriate testing, diagnosis, and treatment. *JAMA Int Med* 2014; E1–2.
- [126] Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000;47:506–13.
- [127] Alvares M, Kao L, Mittal V, et al. Misdiagnosed food allergy resulting in severe malnutrition in an infant. *Pediatrics* 2013;132: e229–32.
- [128] Wüthrich B, Frei P, Bircher A, et al. Tests d'allergie inutiles. Prise de position de la Commission de spécialité de la Société Suisse d'allergologie et immunologie (SSAI) sur les déterminations IgG/IgG4 anti-aliments. *Bull Med Suisses* 2005;86:1569–71.
- [129] Stapel S, Asero R, Ballmer-Weber B, et al. Testing for IgG against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. Position paper. *Allergy* 2008;63:793–6.
- [130] Bock S. AAAAI support the EAACI position paper on IgG4. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1410.
- [131] Gerez IFA, Shek LPC, Chung HH, Lee BW. Diagnostic tests for food allergy. *Singapore Med J* 2010;51:4–9.
- [132] Commission de spécialité clinique et Commission de diagnostic de la Société Suisse d'Immunologie et d'allergologie. Tests sanguins non fondés pour le diagnostic des intolérances alimentaires. *Forum Med Suisse* 2016;16:121–2.
- [133] Carr S, Chan E, Lavine E, Moote W. CSACI position statement on the testing of food-specific IgG. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2012; 8:12.
- [134] Chabane H. Un test inutile : le dosage des IgG spécifiques anti-aliments. *Rev Fr Allergol* 2015;55:134–6.