



# BEST OF ALLERGOLOGIE

## Allergie alimentaire

Anne-Laure Godet  
Jean-Alexandre Cuq

Responsables Best Of Allergie alimentaire : Cécile HISS & Franck GODESKY

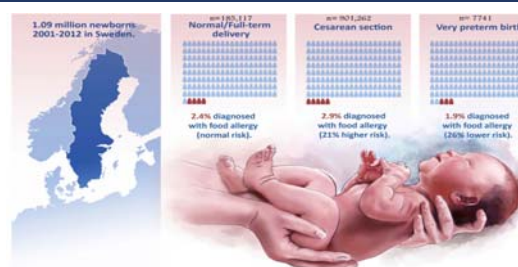
1

### Lien entre les caractéristiques périnatales et le risque futur d'allergie alimentaire

- Etude de cohorte, prospective, ajustée
- 1 086 378 enfants nés en Suède (2001-2012)
- 13 années de suivi
- 2,5% enfants (26 732) : au moins 1 allergie alimentaire

TABLE I. Perinatal characteristics and risk of food allergy

Perinatal characteristics	Observed events of food allergy/fatal events per 100,000 perinatal characteristics (%)	Observed events of food allergy/fatal events per 100,000 perinatal characteristics (%)	Crude HR (95% CI)		Adjusted HR (95% CI)		Expected events of food allergy per 100,000 person-years	Excess events of food allergy per 100,000 person-years	Attributable fraction (%)
			HR (95% CI)	95% CI (lower) 13*	Adjusted HR (95% CI)	95% CI (lower) 22			
Course of delivery	5,393,85,117 (2.9)	21,339,961,262 (2.4)	1.24 (1.21-1.28)	1.20 (1.16-1.23)	1.21 (1.18-1.25)	21 (1.16-1.26)	4,656	78	17
Elective	2,579,902,220 (2.7)		1.16 (1.12-1.21)	1.16 (1.11-1.21)	1.18 (1.13-1.23)	1.17 (1.10-1.24)	2,184	64	15
Emergency	2,815,960,319 (3.1)		1.33 (1.28-1.39)	1.23 (1.18-1.28)	1.24 (1.19-1.29)	1.25 (1.18-1.32)	2,270	94	19
Gestational age									
Very preterm birth, <32 wk	147,734 (1.9)	23,233,949,177 (2.4)	0.78 (0.66-0.91)	0.76 (0.65-0.89)	0.74 (0.56-0.98)	0.62 (0.41-0.91)	199	-102	-35
Moderately preterm, 32-36 wk	1,304,52,714 (2.5)		1.01 (0.95-1.06)	0.99 (0.94-1.05)	0.96 (0.90-1.03)	0.95 (0.87-1.04)	1,318	-16	-4
Postterm, ≥37 wk	2,047,976,718 (2.7)		1.07 (1.02-1.12)	1.02 (0.98-1.07)	1.01 (0.97-1.06)	1.07 (1.00-1.13)	2,027	4	1
Low birth weight									
Very low, <1,499 g	1176,093 (1.9)	25,751,044,877 (2.5)	0.79 (0.66-0.94)	0.77 (0.64-0.92)	0.77 (0.60-1.00)	0.80 (0.58-1.12)	100	43	15
Moderately low, 1,500-2,499 g	866,55,510 (2.4)		0.99 (0.95-1.06)	0.98 (0.92-1.05)	0.96 (0.88-1.04)	0.95 (0.85-1.06)	902	-16	-4
Fetal growth									
Small for gestational age	2,742,199,313 (2.5)	20,797,858,420 (2.4)	1.04 (1.00-1.08)	1.00 (0.96-1.04)	0.99 (0.95-1.03)	0.98 (0.95-1.04)	2,770	-4	-1
EGGA	3,178,018,071 (2.7)		1.10 (1.06-1.14)	1.17 (1.12-1.21)	1.15 (1.10-1.20)	1.19 (1.13-1.26)	2,763	53	13
Low Appgar score (<7) at 5 min	348,11,136 (3.1)	36,282,017,041 (3.5)	1.30 (1.17-1.43)	1.21 (1.11-1.31)	1.22 (1.10-1.36)	1.35 (1.17-1.55)	285	90	18



- L'accouchement par césarienne (HR, 1.21; 95% CI, 1.18-1.25) semble être associé à un risque accru d'allergie alimentaire
- Pas d'association trouvée entre l'allergie alimentaire et l'accouchement modérément prématuré, ou un petit poids de naissance ou faible poids pour l'âge gestationnel

L'exposition à la microflore vaginale pourrait réduire le risque de manifestations atopiques de la progéniture

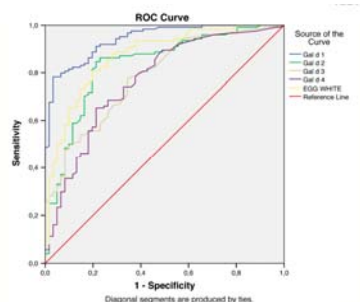
Mitselou et al. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy : Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. JACI 2018;142(5):1510-1514

2

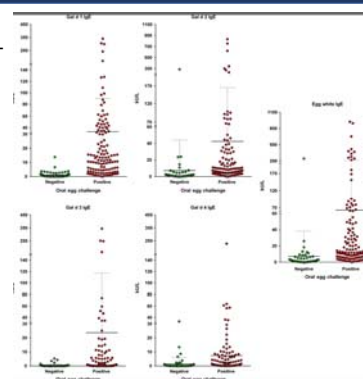
## Intérêt du taux de Gal d 1 ( ovomucoïde ) dans l'allergie aux œufs



- 185 patients sensibilisés aux œufs suspects d'allergie à l'œuf
- TPO blancs d'œufs cuits à des doses croissantes toutes les 30min — 124 (67%) TPO +  
61 (33%) TPO -



- Dosage Gal d 1 (ovomucoïde), Gal d 2 (ovalbumine), Gal d 3 (ovotransferrine) et Gal d 4 (lysozyme)
- Taux de Gal d 1 significativement plus élevés dans le groupe à TPO +



- Gal d 1 < 0,9 kU / L prédit un TPO - pour un œuf cuit avec une probabilité de 95% => introduction œuf cuit au domicile
- Gal d 1 > 3,7 kU / L prédit un TPO + => TPO en milieu hospitalier
- Gal d 1 > 14 kU / L tous les TPO + => pas réintroduction

Taux Gal d1 est utile pour distinguer les patients sensibilisés aux œufs, pouvant tolérer les œufs cuits

Palosuo K et al. Gal d 1-specific IgE predicts allergy to heated egg in Finnish children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(6):637-643

3

## Rôle du lait cuit dans l'induction de la tolérance au lait cru

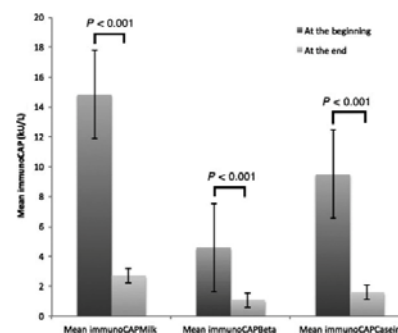


- contrôlée randomisée, cas/témoin
- 84 patients allergiques au lait ( 6 mois à 3 ans ) ayant toléré un TPO lait cuit

Cas :  
lait cuit pendant 1 an ( muffin pendant 6 mois puis fromage cuit pendant 6 mois )

Témoin :  
éviction de tous les produits laitiers pendant 1 an

- Taux IgE au lait, caséine et de bêta-lactoglobuline, prick test réalisés au début de l'étude, à 6 mois et à 1 an
- TPO au lait cru à la fin de l'étude



- La tolérance au lait cru est significativement plus élevée dans le groupe cas que dans le groupe témoin 88,1% du groupe cas ne présentent plus de symptômes vs 66,7% dans le groupe témoin (P=0.018)

Consommer du lait cuit est un bon moyen pour induire une tolérance plus rapide au lait cru

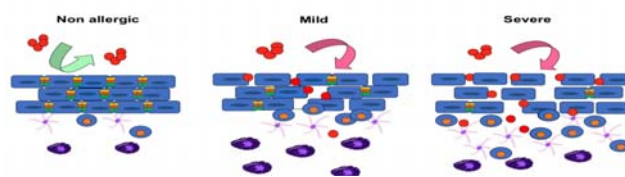
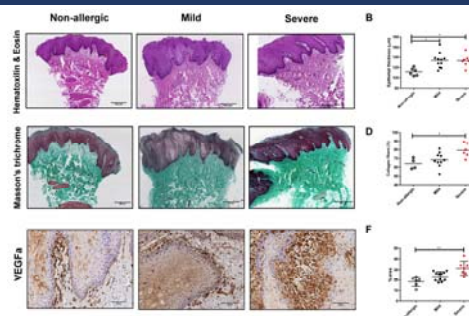
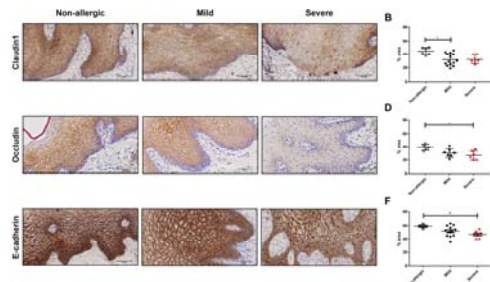
Esmaelzadeh H et al. Effect of baked milk on accelerating unheated cow's milk tolerance: A control randomized clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018 Nov;29(7):747-753

4

## Le remodelage épithélial oral : processus clé de l'allergie alimentaire à la profiline

- Profiline = protéine ubiquitaire du monde végétal (**pollens**, les **fruits** et les **légumes**) , labile détruite par les protéases et l'acidité
- 38 patients **allergiques à la profiline** (prick + // TPO +) et **surexposés aux pollens de graminées** aux antécédents cliniques d'allergie alimentaire VS **6 sujets non allergiques**

- Biopsie muqueuse buccale
  - Inflammation muqueuse
  - Altération protéine de jonction
  - Sensibilité 10 X > à la profiline lors du TAB



Les réactions alimentaires à la profiline semblent être provoquées par la perturbation de l'intégrité épithéliale de la muqueuse buccale

Rosace et al. Profilin mediated food-induced allergic reactions are associated with oral epithelial remodeling. *JACI*

5

## Place du microbiome intestinal dans l'allergie alimentaire

- 3 sites cliniques aux Etats-Unis
- **Echantillons de microbiome** intestinal prélevés entre 3 et 6 mois
- **À 3 ans** : l'allergie aux aliments (lait, œuf, arachide, soja, blé et noix) a été évaluée
- **216 enfants** = 87 cas de sensibilisation alimentaire 14 cas d'allergie alimentaire

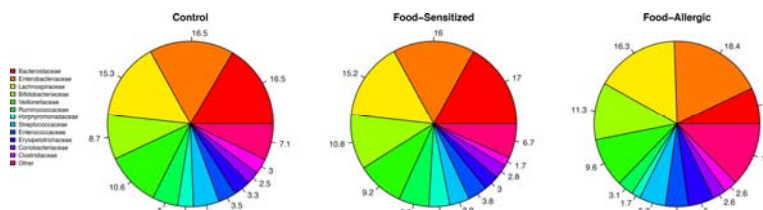


TABLE 3 Significant associations between microbial genera and food sensitization

Rank	Phylum	Family	Genus	Base mean	log2 Fold Change	P <sub>adj</sub>
1	Proteobacteria	Pasteurellaceae	Haemophilus	12.52	-2.15	.003
2	Firmicutes	Verruonellaceae	Dialister	2.04	-2.22	.009
3	Firmicutes	Lachnospiraceae	Dorea	22.9	-1.65	.02
4	Firmicutes	Clostridiaceae	Clostridium	32.6	-1.47	.02

TABLE 4 Significant associations between microbial genera and food allergy

Rank	Phylum	Family	Genus	Base mean	log2 Fold Change	P <sub>adj</sub>
1	Proteobacteria	Enterobacteriaceae	Citrobacter	6.14	-3.41	.03
2	Firmicutes	Ruminococcaceae	Oscillospira	23.2	-2.80	.03
3	Firmicutes	Streptococcaceae	Lactococcus	8.3	-3.19	.05
4	Firmicutes	Lachnospiraceae	Dorea	22.8	-3.00	.05

↑  
Diversité microbiome **similaire** entre cas et témoin

← Le genre **Citrobacter**, **Oscillospira**, **Lactococcus** et **Dorea** est **sous-représentés** parmi les sujets souffrant d'allergie alimentaire

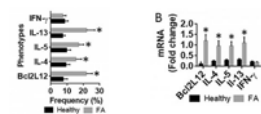
le microbiome intestinal semble jouer un rôle dans le développement d'une allergie alimentaire  
Le modifier pourrait être une piste thérapeutique

Savage et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy*. 2018;73:145-152.

6

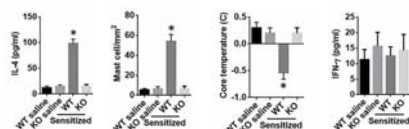
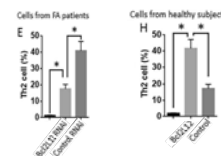
## Bcl2L12, une protéine centrale dans le déclenchement de l'allergie alimentaire non IgE (FA)

- Etude multicentrique
- Japonaise
- Sur l'Homme (1&2)
- Et la Souris (3&4)



1. Bcl2L12 est plus exprimée dans les LT CD4+ des sujets allergiques par rapport aux sujets sains (plus fort taux de Cytokines Th2)

2. In vitro :  
Chez les sujets allergiques, l'inhibition de Bcl2L12 diminuait la réponse Th2  
Chez les sujets sains, l'introduction Bcl2L12 augmentait la réponse Th2



3. In vivo :  
La mutation (KO) du gène de Bcl2L12 supprimait la réponse allergique

4. Mécanismes d'action de Bcl2L12 ?

Analyse génomique : Complexe *Bcl2L12* – *GATA3* au niveau du promoteur d'IL-4 dans le LT CD4 naïf, favorisant la voie Th2.

- Bcl2L12 joue un rôle central et nécessaire dans l'allergie alimentaire non IgE
- Elle forme un complexe avec GATA3 permettant la production d'IL-4 dans le LT CD4+ naïf

Feng B-Sui et al. Bcl2L12 plays a critical role in the development of intestinal allergy. *Immunology Letters*. 2018

7

## Le PDGM urinaire, un nouveau biomarqueur objectif dans l'allergie alimentaire immédiate

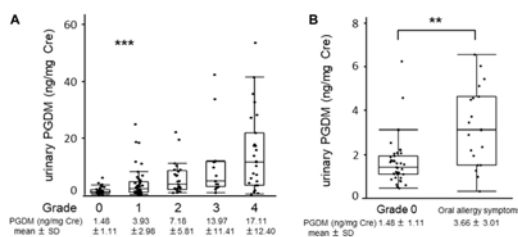
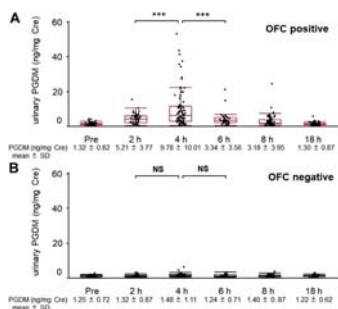
PDGM : un métabolite urinaire dérivé de la prostaglandine D2

But :

Déterminer un marqueur objectif du résultat d'un TPO

157 TPO sur des enfants suspectés de d'allergie alimentaire

Analyse en spectrométrie de masse des taux de PDGM urinaire



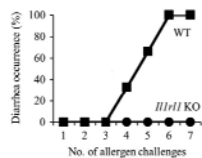
- Dans l'allergie alimentaire immédiate :
  - Le taux de PDGM urinaire augmente 2h après l'ingestion de l'allergène
    - Pic à 4h : 1. Evaluer la sévérité de la réaction allergique
    - 2. Différencier un grade 0 d'une réaction subtile (orax)

Shinichiro I et al. Urinary PGDM, a prostaglandin D2 metabolite, is a novel biomarker for objectively detecting allergic reactions of food allergy. *JACI* 2018

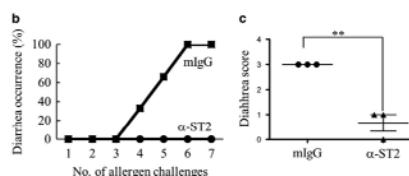
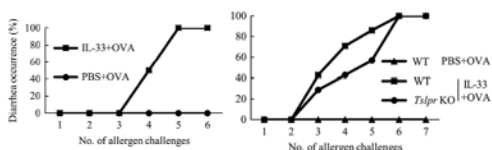
8

## IL-33 et TSLP, des cytokines centrales de la « marche atopique »

- **Hypothèse** : « la sensibilisation cutanée à un allergène dans la dermatite atopique conduirait à une allergie intestinale à ce même allergène »
- **Méthode** : Série d'IDR puis TPO sur des souris et recueil des manifestations cliniques (diarrhée +++) et biologiques d'allergie alimentaire



2. Le blocage d'IL-33 par un Ac ( $\alpha$ -ST2) même après sensibilisation cutanée via TSLP, bloquait la réaction allergique intestinale.

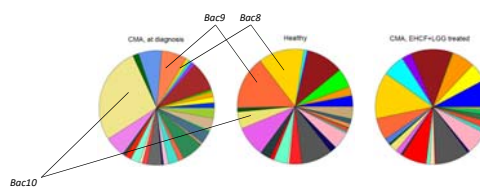
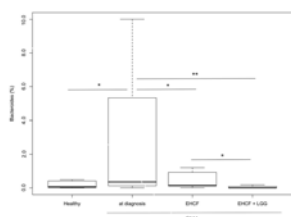


- IL-33 agit indépendamment ou en aval de TSLP
- IL-33 et TSLP semblent nécessaires dans le développement de la marche atopique
- IL-33 pourrait être une cible thérapeutique pour prévenir l'allergie alimentaire après sensibilisation cutanée

Han H et al. IL-33 promotes gastrointestinal allergy in a TSLP-independent manner. *Society for Mucosal Immunology* 2017 9

## Le microbiote intestinal diffère entre l'enfant allergique au lait de vache non IgE et l'enfant sain

1. Evaluer la composition du microbiote intestinal chez l'enfant atteint d'allergie au lait de vache non IgE
2. Evaluer l'effet du traitement : Hydrolysats de Caséine (EHFC) +/- Probiotique *Lactobacillus Rhamnosus* G (LCG)
  - Etude prospective, comparative, durée 6 mois
  - 46 enfants souffrant d'allergie au lait de vache non IgE versus enfants sains



- Enfants allergiques au moment du diagnostique : taux de Bactéroïdes supérieur

- Description de 29 oligotypes de Bactéroïdes
- Différence allergique/sain pour 3 oligotypes

- ✓ Un traitement par Hydrolysats de Caséine + Probiotique permet une rééquilibration du taux de Bactéroïdes

- Dans l'allergie au lait de vache non IgE, comme dans l'APLV (étude précédente) :
  - Il existe une dysbiose intestinale avec un taux plus important de Bactéroïdes
  - Un traitement par hydrolysats de Caséine + Probiotique LCG permet une rééquilibration du microbiote

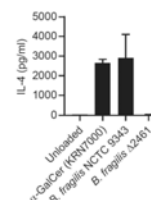
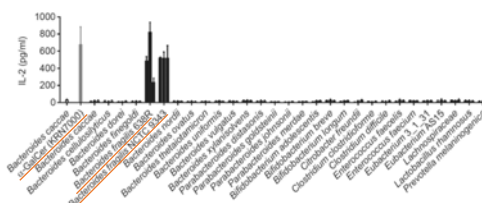
Roberto Berni Canani et al. Gut microbiota composition and butyrate production in children affected by non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Scientific Reports* 2018 10

## Certains sphingolipides produit par le microbiote intestinal seraient protecteurs de l'allergie alimentaire

- Analyse multicentrique prospective du microbiome (séquençage ARNr 16s bactérien) et du métabolome bactérien intestinal chez 330 nourrissons de 3 à 6 mois après recueil de selles.
- **Objectif** : Identifier des métabolites protecteurs d'allergie alimentaire

**5 métabolites lipidiques « protecteurs » :**  
(taux plus élevé chez les sujets sensibilisés par rapport aux allergiques)

- *Sphinganine*
- *3-cetosphinanine*
- *3-hydroxypalmitate*
- *N-palmitoylserine*
- *13-methylmyristate*



- Seul le sous-type *Bactéroïdes Fragilis* était associé à ce rôle protecteur
- L'  $\alpha$ -GalactosylCéramide produit par Bactéroïdes Fragilis active les cellules iNKT

- Certains lipides produit par le microbiote intestinal peuvent protéger l'allergie alimentaire
  - *Bactéroïdes Fragilis* est la seule souche à avoir montré ce rôle protecteur
  - Via la production d' $\alpha$ -Galactosylcéramide qui active la cellule iNKT

Lee-Sarwar K et al. Intestinal microbial-derived sphingolipids are inversely associated with childhood food allergy. *JACI* 2018

11

# Merci de votre attention !

12