



# Les allergies alimentaires

Dr. Franck GODESKY

Praticien Attaché

Service d'Allergologie et d'Immunologie Clinique

CHLS

Master d'immunologie et d'immunopathologie - Université Lyon 1

## Introduction - Epidémiologie

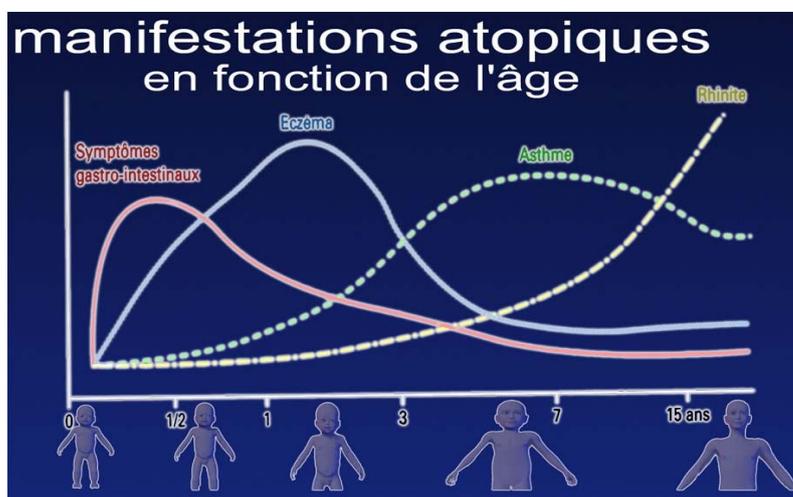
## Introduction

- ▶ Fréquence des allergies alimentaires a doublé en 5 ans
- ▶ Ces allergies sont deux fois plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte
- ▶ Répercussions multiples:
  - Altération de la qualité de vie
  - Troubles psychologiques
  - Impact familial
  - Impact financier
  - Impact scolaire
- ▶ Gravité variable: du simple prurit buccal au décès

## Epidémiologie

- ▶ Apparition de l'allergie avant 15 ans dans 75% des cas
- ▶ Mais parfois plus tardif: 65-70 ans!
- ▶ 2,1% à 3,8% dans la population générale française (prouvée par TPO)
- ▶ Elle est plus fréquente chez les garçons avant 15 ans
- ▶ Le Sexe Ratio s'inverse après 15 ans
- ▶ Apparition chez des patients bien souvent atopiques
  - Dermateite atopique
  - Rhino-conjonctivite
  - Asthme

## La Marche Atopique



## La Marche Atopique

- ▶ Les premières manifestations de l'atopie sont très souvent la dermatite et les allergies alimentaires
- ▶ La DA est un facteur de risque d'allergie alimentaire surtout si la DA est sévère et qu'elle débute tôt
- ▶ L'asthme est un facteur franc de gravité dans l'allergie alimentaire
- ▶ L'allergologue doit prendre en charge le patient dans sa globalité:
  - La DA sévère et non améliorée par les dermocorticoïdes doit être explorée
  - Une allergie alimentaire doit faire rechercher un asthme
  - Une allergie alimentaire doit faire rechercher des sensibilisations pneumallergéniques

## Les principaux allergènes chez l'adulte

Allergènes ou groupe d'allergènes	Fréquence observée
Rosacées	27,3%
Fruits Latex (kiwi, banane, avocat...)	23%
Ombellifères (céleri, fenouil, carottes...)	17,5%
Fruits à coques	16%
Groupes céréales (gluten, orge...)	14,4%
Cacahuètes	10,1%
Blanc d'œuf	7%
Légumineuses (soja, lupin, lentilles...)	6,5%
Sésame	5,8%
Crustacés	4,7%
Poissons	3%
Viandes	2,7%

Données CICBAA  
2005

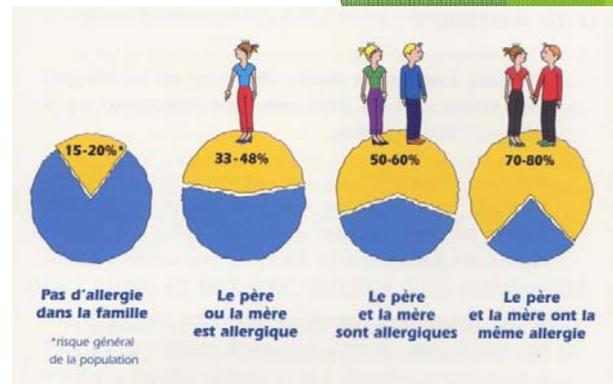
## Les principaux allergènes chez l'enfant

Allergènes ou groupe d'allergènes	Fréquence observée
Œuf	50,9%
Arachide	40,41%
LDV	16,37%
Légumineuses	8,01%
Poissons	6,88%
Fruits à coques	6,32%
Crevettes	5,3%

Sans oublier le gluten, le kiwi...

## La part génétique

- ▶ L'atopie est un terrain qui se cède:
  - Pas d'ATCD atopique familiaux: 5 à 15% de risque
  - 1 frère atopique: 25 à 35%
  - 1 parent atopique: 20 à 40%
  - 2 parents atopiques: 40 à 60%
  - 2 parents avec la même allergie: >80%
- ▶ Mais l'explosion des maladies allergiques, notamment alimentaires ne peut s'expliquer par des mutations génétiques: pas de phénomène X-MEN!



## La vie à la Ferme d'Erika Von Mutius

- ▶ Grandir à la ferme protège contre l'asthme et l'atopie
- ▶ Ce que ne fait pas la vie en zone rurale sans contact avec la ferme et le bétail
- ▶ Importance des substances microbiennes:
  - Viables ou non
  - Infectieuses ou non
  - Bactériennes: endotoxines, fragments capsulaires
  - Fongiques: glycanes et polysaccharides extracellulaires
- ▶ Mise en jeu de l'immunité innée:
  - Lipopeptides bactériens  $\leftrightarrow$  TLR 2
  - Endotoxines  $\leftrightarrow$  TLR 4
  - Ilots CpG  $\leftrightarrow$  TLR 9



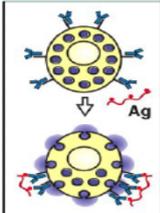
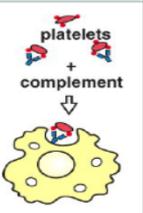
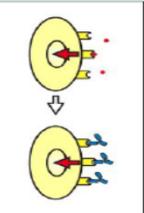
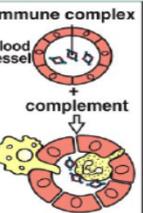
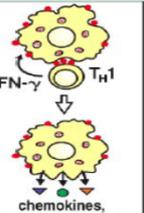
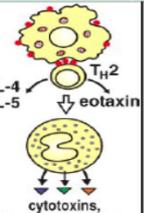
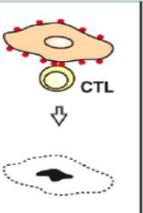
## Un peu d'immuno...

- ▶ Les allergies alimentaires les plus fréquemment traitées en pratique courante sont IgE dépendantes
- ▶ Il existe d'autres formes d'hypersensibilités allergiques:
  - Retardés de types IV (cellulaires)
  - Semi-retardés de types III (complexes immuns)
- ▶ Ces dernières sont de physiopathologies plus floues et moins bien documentées
- ▶ Il reste encore de nombreuses choses à découvrir!

## La tolérance, un phénomène physiologique

- ▶ Le plancher buccal est l'exemple même de l'environnement tolérogène
- ▶ Environnement cytokinique favorable avec IL-10, TGF- $\beta$  afin d'orienter les cellules de Langerhans
- ▶ Inhibitions de production des IgE et de certaines IgG
- ▶ Stimulation d'induction de LTreg qui produisent IL-10 et TGF- $\beta$
- ▶ Participation des IgA avec création d'une barrière immunologique, renforçant la barrière épithéliale
- ▶ Il existe un état d'équilibre physiologique de la balance LT effecteurs/ LT régulateurs
- ▶ L'allergie alimentaire apparaît lors qu'un déséquilibre se crée

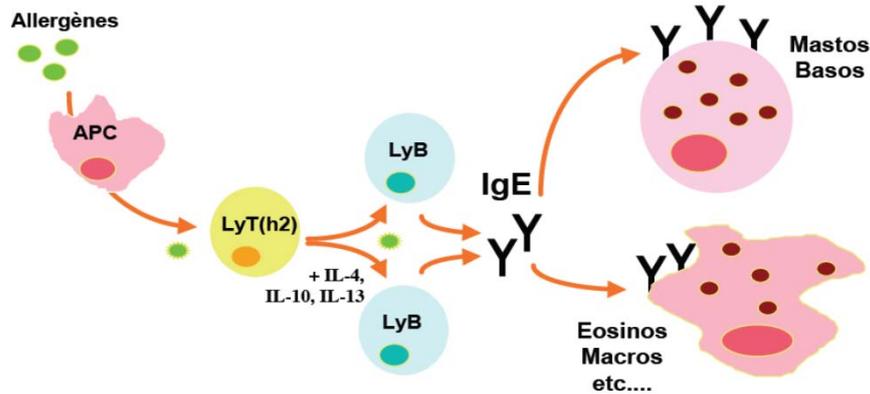
## La diversité selon Gell et Coombs

Type I	Type II	Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD8 cytotox.
Antigènes solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteur cellulaire	Ag solubles	Ag soluble	Ag soluble	Ag cellulaire
Mastocyte	Complément, Phagocytes, NK	Ac altère la signalisation	Complément, Phagocytes	Macrophage	Eosinophiles	Cytotoxicité
						
Rhinite all. Asthme all. Choc anaph. Anaphylaxie	Cytopenies médic. Reaction transfus. Anemie hemolytique	Thyroïdite Myasthenie	Maladie sérique Lupus erythémateux	(IDR tuberculine) Rejet de greffes Arthrite Diabète	Asthme all. chr. Rhinite all. chr.	*Rejet de greffes *Diabète type I
Urticaire de contact	Pemphigus Pemphigoïde	Urticaire chronique Pemphigus	Vascularites immunoall.	Psoriasis	Dermatite atopique	Eczéma all.de contact Vitiligo Pelade

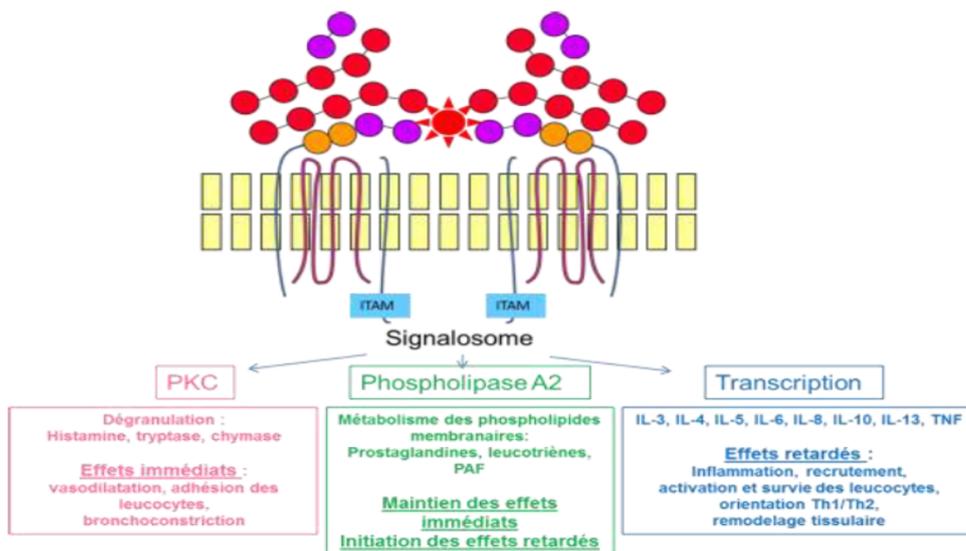
## Les réactions IgE médiées

- ▶ Requière une primo-sensibilisation, un premier contact
- ▶ Production d'IgE spécifiques d'un épitope conformationnel
- ▶ Cette production préférentielle d'IgE est due à un environnement Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13)
- ▶ Les IgEs sont peu circulantes et pour la plupart liées à leur RFcε1 sur les mastocytes/basophiles
- ▶ Pour différentes raisons, absence, retard ou rupture de tolérance
- ▶ Lors d'un contact ultérieur: dégranulation mastocytaire massive

## Les réactions IgE médiées



## Les réactions IgE médiées



## Les réaction retardées et semi-retardées

- ▶ Seraient beaucoup moins fréquentes que les réactions immédiates
- ▶ De type III, médiées par complexes immuns avec symptômes variables:
  - Douleurs abdominales
  - Vomissements
  - Asthénie
- ▶ De types IV, médiées par les lymphocytes T avec:
  - Reflux gastro-oesophagien
  - Cassure de courbe de croissance
  - Diarrhée chronique
  - Dermatite atopique

## Quid du type IV en allergie alimentaire?

### Epicutaneous challenge of orally immunized mice redirects antigen-specific gut-homing T cells to the skin

Michiko K. Oyoshi,<sup>1,2</sup> Abdallah Elkhali,<sup>1,2</sup> Jordan E. Scott,<sup>1,2</sup> Marc-Andre Wurbel,<sup>2,3</sup> Jason L. Hornick,<sup>4</sup> James J. Campbell,<sup>5</sup> and Raif S. Geha<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Immunology, Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA. <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA. <sup>3</sup>Division of Gastroenterology/Nutrition, Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA. <sup>4</sup>Department of Pathology and <sup>5</sup>Department of Dermatology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA.

Patients with atopic dermatitis (AD) often suffer from food allergy and develop flares upon skin contact with food allergens. However, it is unclear whether T cells sensitized to allergens in the gut promote this skin inflammation. To address this question, we orally immunized WT mice and mice lacking the skin-homing chemokine receptor *Ccr4* (*Ccr4*<sup>-/-</sup> mice) with OVA and then challenged them epicutaneously with antigen. Allergic skin inflammation developed in the WT mice but not in the mutants and was characterized by epidermal thickening, dermal infiltration by eosinophils and CD4<sup>+</sup> T cells, and upregulation of Th2 cytokines. T cells purified from mesenteric lymph nodes (MLNs) of orally immunized WT mice transferred allergic skin inflammation to naive recipients cutaneously challenged with antigen, but this effect was lost in T cells purified from *Ccr4*<sup>-/-</sup> mice. In addition, the ability of adoptively transferred OVA-activated T cells to home to the skin following cutaneous OVA challenge was ablated in mice that lacked lymph nodes. These results indicate that cutaneous exposure to food antigens can reprogram gut-homing effector T cells in LNs to express skin-homing receptors, eliciting skin lesions upon food allergen contact in orally sensitized AD patients.

## Tableaux cliniques

La traque de l'hypersensibilité allergique de type I

## L'anamnèse apporte le diagnostic à l'immuno-allergologue

- ▶ Les données de l'interrogatoire sont essentielles au diagnostic d'allergie alimentaire
- ▶ Elles doivent permettre de différencier allergie et intolérance
- ▶ Un interrogatoire bien mené permet le diagnostic dans 90% des cas
- ▶ Cet interrogatoire doit permettre de :
  - Préciser le mécanisme immunologique ou non
  - Retrouver la présence de cofacteurs
  - D'évaluer le potentiel de sévérité des réactions

## Quelles questions?

- ▶ Les antécédents et notamment:
  - Dermate atopique?
  - Asthme?
  - Autres pathologies: urticaire chronique? Maladies inflammatoires?
  - Quel traitement au long cours: bêtabloqueurs? Anti-h1?
- ▶ Le mode de vie (profession, habitudes alimentaires)
- ▶ Antécédents familiaux: atopie? Urticaire chronique?

## Anamnèse de l'accident (1)

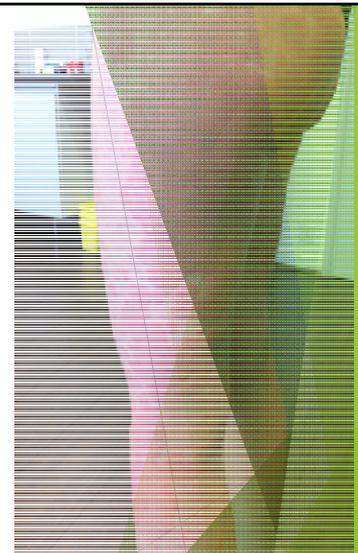
- ▶ Quelle heure de la journée?
- ▶ Délais entre l'apparition des symptômes et le dernier aliment ingéré:  
PRIMORDIAL: anaphylaxie si <1h mais attention aux réactions retardées
- ▶ Nature du dernier repas: détailler au maximum, même les choses qui peuvent paraître anodines
- ▶ Quelle quantité ingérée?
- ▶ Description des symptômes:
  - Premiers signes?
  - Eruption cutanée?
  - Autres organes atteints?
  - Sensation de mort imminente?

## Anamnèse de l'accident (2)

- ▶ Quelle attitude de la personne ou de l'entourage?
- ▶ Mode de traitement?
- ▶ Si passage aux urgences, récupérer l'observation. Attention, aux urgences, un angioedème est systématiquement un Œdème de Quincke. Vérifier les constantes et les traitements mis en place (IV, PO, O2)...
- ▶ Délais de guérison:
  - Une fois que les mastocytes ont dégranulé, période réfractaire
  - Pas d'urticaire récidivante dans les jours qui suivent
- ▶ Le patient a-t-il une trousse d'urgence?

## Quels symptômes?

- ▶ Signes cutanéomuqueux
- ▶ Signes digestifs
- ▶ Signes respiratoires
- ▶ Signes cardio-vasculaires



## Signes cutanéomuqueux

- ▶ Il s'agit le plus souvent d'une urticaire (libération d'histamine)
- ▶ Elle peut être géante ou localisée
- ▶ Superficielle ou profonde (attention aux œdèmes laryngés)
- ▶ Parfois ne concernent que les paumes des mains et le scalp++ et signent alors volontiers l'anaphylaxie
- ▶ Les signes cutanés ou muqueux sont extrêmement fréquents (>80% des cas) mais peuvent manquer si collapsus associé

## Signes digestifs

- ▶ Vomissements souvent immédiats
- ▶ Douleurs abdominales violentes
- ▶ Diarrhée dans les deux heures
- ▶ Parfois juste un syndrome oral
- ▶ Tous ces symptômes sont liés à la dégranulation des mastocytes du tube digestif

## Signes ORL et Respiratoire

- ▶ Rhinite
- ▶ Conjonctivite
- ▶ Toux
- ▶ Crise d'asthme
- ▶ Le bronchospasme est responsable du décès dans 96% des cas



Il est capital de dépister, de traiter et d'équilibrer l'asthme des patients allergiques alimentaires

## Signes cardio-vasculaires

- ▶ Tachycardie (au début)
- ▶ Hypotension artérielle
- ▶ Choc anaphylactique par vasoplégie
- ▶ L'anaphylaxie sévère est mortelle dans 2% des cas

## Différence enfants/adultes

Tableau 1 Tableaux cliniques des urgences allergiques comparées en population pédiatriques et en population adulte

Total des observations		Enfants		Adultes	
		65 (46.8%)		74 (53.2%)	
Tableau clinique	Décès	1	1.5%	1	1.3%
	Choc anaphylactique	5	7.7%	30	40.5%
	Asthme Aigu Grave	5	7.7%	1	1.3%
	Angioedème laryngé	9	13.8%	11	14.9%
	Réaction systémique sérieuse	48	73.8%	39	52.7%

Réseau allergeo-vigilance 2007

## Evaluer la gravité

Tableau 1. Classification de Ring et Messmer.

I	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème
II	Atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)
III	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle
IV	Arrêt circulatoire et/ou respiratoire

## Places des cofacteurs

- ▶ Certains cofacteurs peuvent influencer les réactions d'allergies alimentaires
- ▶ Font passer un patient du statut de sensibilisé au statut d'allergique (reproductibilité?)
- ▶ Font apparaître des symptômes allergiques IgE-médiés jusqu'à plusieurs heures après ingestion
- ▶ Aggravent singulièrement la réaction allergique du patient
- ▶ On retrouve:
  - L'alcool
  - Les AINS
  - La chaleur
  - Le stress
  - L'effort



**Allergy** EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY  
AND CLINICAL IMMUNOLOGY



Allergy

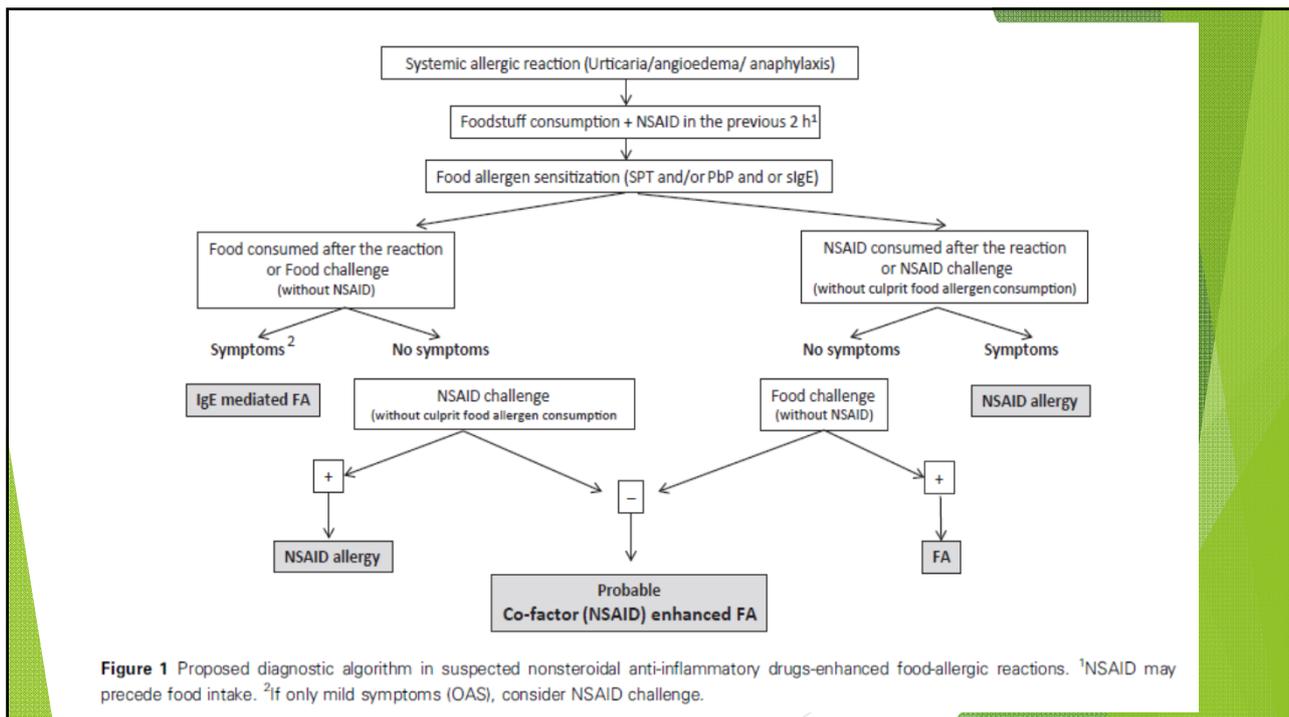
BRIEF COMMUNICATION

### Co-factor-enhanced food allergy

V. Cardona<sup>1,2</sup>, O. Luengo<sup>1,2</sup>, T. Garriga<sup>1,2</sup>, M. Labrador-Horrillo<sup>1,2</sup>, A. Sala-Cunill<sup>1,2</sup>, A. Izquierdo<sup>1,2</sup>, L. Soto<sup>1,2</sup> & M. Guilarte<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Allergy Section, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>2</sup>Allergy Research Unit, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

**To cite this article:** Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, Soto L, Guilarte M. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012; **67**: 1316-1318.



## L'anaphylaxie Induite par l'Exercice

- ▶ Mise en évidence d'une sensibilisation alimentaire IgE-médiée
- ▶ Ingestion de l'aliment sans effort bien tolérée
- ▶ Effort non précédé de l'ingestion de l'aliment impliqué bien toléré
- ▶ Ingestion de l'aliment impliqué suivi d'un effort: déclenchement des symptômes
  
- ▶ Plus fréquent qu'on ne le pense car sous-diagnostiquée (urticaire cholinergique...)
- ▶ Symptômes parfois sévère avec mise en jeu du pronostic vital

## Anaphylaxie induite par l'effort

- ▶ Tous les aliments peuvent être impliqués mais prédominance:
  - d'une fraction du gluten:  $\omega$ 5-gliadine (rTri a 19)
  - Des crustacés et notamment la crevette
- ▶ Traitement simple:
  - Pas d'effort pendant 4 heures après ingestion de l'aliment
  - Trousse d'urgence avec adrénaline auto-injectable.
- ▶ Physiopathologie?
- ▶ Attention, certaines AIE deviennent « autonome » et n'ont plus besoin de l'exercice

## Ce qui n'est pas de l'allergie alimentaire

- ▶ Les intoxications à l'histamine:
  - Majeure dans les scombroidoses (peut mimer des grades 2)
  - Moindre avec les aliments riches en histamine (urticaires simples)

Aliments frais	Histamine ( $\mu$ g/g)	Autres aliments	Histamine ( $\mu$ g/g)	Aliments	Tyramine ( $\mu$ g/g)
Tomates	22	Saucisson sec	225	Chocolat	500
Epinards	37,5	Fromages fermentés	Jusqu'à 1 330	Gruyère	510
Viandes (bœuf, veau)	10	Boissons fermentées	20	Roquefort	510
Foie de porc	25	Choucroute	160	Brie	180
Crustacés frais	0,2	Conserves de thon	20	Fromage anglais	400 à 1 400
Thon	5,4	Conserves d'anchois	33	Harengs marinés	3 030
Saumon	7,4	Conserves d'œufs de hareng fumé	20	Levure de bière	1 500

## Ce qui n'est pas de l'allergie alimentaire

- ▶ L'intolérance au lactose (galactose-glucose):
  - Diagnostic à évoquer chez des adultes avec douleurs abdominales chroniques, diarrhée, ballonnements
  - Rythmée par les prises de lactose (symptômes 2-3h après)
  - Diagnostic simple: régime d'éviction sur 21 jours. Test respiratoire possible
  - Avis diététicien
- ▶ Les troubles fonctionnels intestinaux:
  - Errance diagnostic
  - Les patients finissent souvent chez l'allergologue
  - Un minimum d'écoute permettra peut-être de redresser le diagnostic (MICI, MC) voire de réorienter le patient (et d'éviter les test ImmuPro...)

## Ce qui n'est pas de l'allergie

- ▶ Les dermites d'irritations péribuccales:
  - Enfants avec DA ou xérose
  - Aliments irritants: tomate, œuf, aubergine
  - Irritation péribuccale fugace per et post prandiale
- ▶ Mastocytoses systémiques:
  - Accidents anaphylactiques fréquents
  - Gravité des réactions contrastant avec la négativité du bilan allergologique

## Un point sur l'Œsophagite à Eosinophiles

- ▶ Maladie inflammatoire de l'œsophage à PNE
- ▶ PNE > 15/ champs
- ▶ Micro abcès à éosinophile
- ▶ L'aspect endoscopique est celle de dépôts blanchâtres et parfois de sténoses
- ▶ Trouble de la motilité oesophagienne
- ▶ En clinique:
  - Douleurs à la déglutition
  - Blocages alimentaires
  - Perte de poids
  - Repas longs++++ (>1h!)
  - Terrain atopique

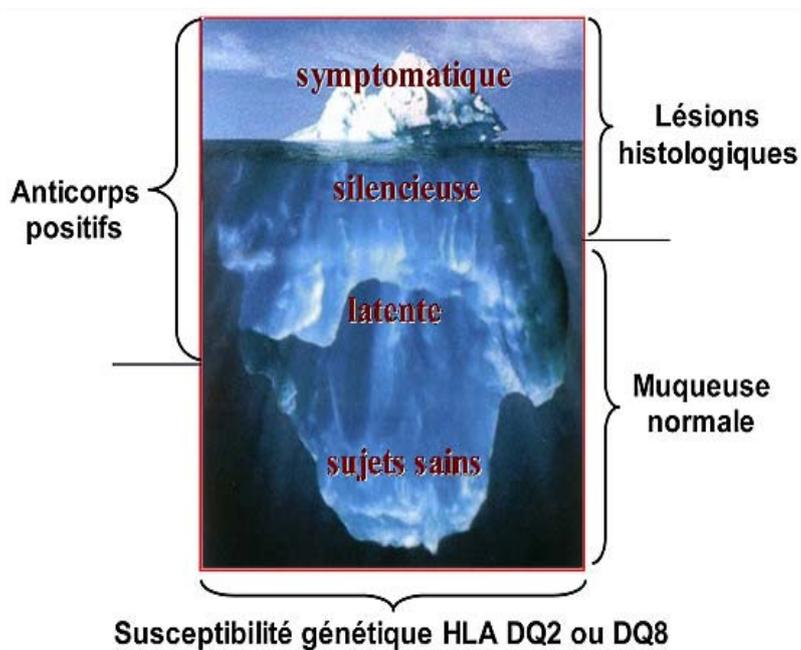


## Traitement de l'Œsophagite à Eosinophiles

- ▶ IPP: TOUJOURS
  - Essai sur 8 à 12 semaines
  - A probablement laisser au long cours
- ▶ Corticothérapie au long cours:
  - Systémique dans les atteintes sévères avec sténose majeure
  - Locale le plus souvent avec budésonide ou fluticasone déglutis
- ▶ Bilan allergologique avec à la clef:
  - Éviction allergénique si possible
  - Tentative d'éviction des « Big 6 »: lait de vache, soja, œuf, blé, arachide/fruits à coque, poissons/crustacés
- ▶ Evaluation des Biothérapies (anti-IL5, anti-IL-13 et anti-IgE)

## Un point sur la Maladie Coeliaque

- ▶ Hypersensibilité au complexe Gliadine-Transglutaminase
- ▶ Réponse lymphocytaire T et B avec création de LT spécifiques de néo-épitopes et de LB producteurs d'IgA transglutaminases
- ▶ Atrophie villositaire et infiltrats de lymphocytes intra-épithéliaux
- ▶ Sérologie coeliaque: IgA anti-TG et IgA totales (déficit en IgA fréquents chez les coeliaques)
- ▶ Savoir l'évoquer (il n'y a pas d'âge pour faire le diagnostic!)
  - Douleurs abdominales chroniques avec Sd de malabsorption
  - Carence martiale
  - Asthénie, aphtose, Dysménorrhée
  - Irritabilité



## Traitement de la Maladie Cœliaque

- ▶ Eviction stricte du gluten à vie
- ▶ Surveillance endoscopique
- ▶ Risque de Lymphome du MALT en cas de non respect du régime
- ▶ Attention aux autres MAI associée: Diabète insulino-dépendant (je vous laisse imaginer le régime...)

## Les différentes familles d'allergènes

## Changement d'échelle

- ▶ « Mon fils est allergique à l'arachide docteur »
- ▶ Phrase devenue obsolète en 2014
- ▶ Quelle protéine est responsable de l'allergie chez cet enfant?
- ▶ Passage d'une vision macromoléculaire à moléculaire
- ▶ Transformation du diagnostic, du pronostic et de la prise en charge
- ▶ Phénotypage des patients

## Changement d'échelle

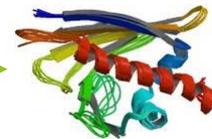
- ▶ Quelle échelle?



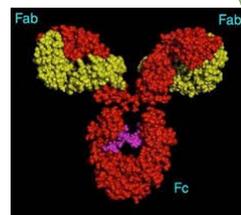
Centimètre  
cm



Micromètre  
 $\mu\text{m}$

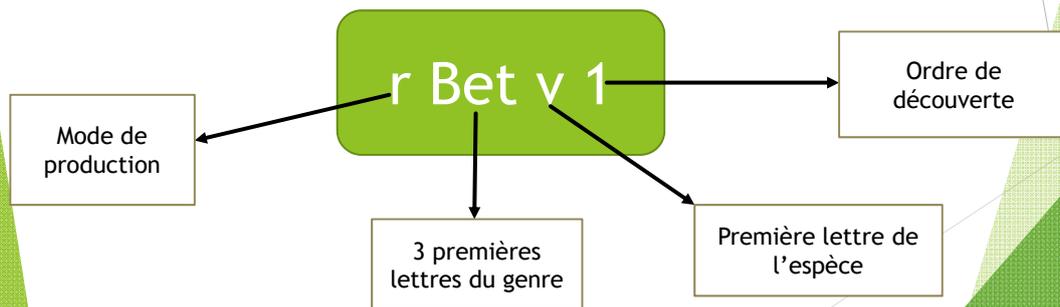


Nanomètre  
nm



## Quel langage?

- Nécessité d'une nomenclature précise
- L'allergie moléculaire nécessite la reconnaissance d'IgE spécifiques
- Les allergènes sont donc répertoriés de la façon suivante:



## Des exemples!



Noisette = *Corylus avellana* = Cor a



Phléole = *Phleum praetensis* = Phl p



Acariens = *Dermatophagoïdes pteronyssinus* = Der p



Cacahuète = *Arachis hypogaea* = Ara h



Crevette = *Penaeus aztecus* = Pen a



Chat = *Felis domesticus* = Fel d



Noix = *Juglans regia* = Jug r

## Le jeu des 7 familles...

- ▶ Les allergènes moléculaires sont classés en familles
- ▶ Les allergènes qui composent une même famille sont porteurs d'homologies de séquence et donc de ressemblances tridimensionnelles
- ▶ Ces ressemblances tridimensionnelles sont responsables des réactions croisées
- ▶ Ces familles nous permettent de phénotyper nos patients et de :
  - Prédire la sévérité des réactions allergiques
  - D'adapter le régime alimentaire (réactions croisées)
  - Prédire l'évolution de l'allergie alimentaire

## La famille PR-10 (Pathogenesis-Related)

- ▶ Très fréquente en France et dans le nord de l'Europe
- ▶ Chef de famille: rBet v 1 : allergène majeur du bouleau
- ▶ Le patient se sensibilise via les pollens puis devient allergique alimentaire
- ▶ Protéines fragiles (thermolabiles et détruites par la digestion)
- ▶ Allergie aux aliments crus uniquement (attention celeri et soja...)
- ▶ Responsables de Syndromes oraux souvent bénins
- ▶ Réactions croisées: rosacées - apiacées - fruits à coque

## Exemples de réactions croisées PR-10

- ▶ Classique Sd Pomme-Bouleau



## La famille LTP (lipid Transfert Protein ou PR-14)

- ▶ Plus fréquente en Europe du Sud (Italie - Espagne)
- ▶ Chef de file: rPru p 3 (Prunus persica, la pêche)
- ▶ Généralement sensibilisation primaire
- ▶ Protéines thermostables et résistantes à la digestion
- ▶ Responsables de réactions systémiques parfois sévères
- ▶ Les LTP sont des panallergènes: nombreuses réactions croisées!

## Exemple de réactions croisées LTP



## La famille des protéines de stockage (storage proteins)

- ▶ Allergènes redoutés des allergologues
- ▶ Très stables à la chaleur
- ▶ Sensibilisation primaire dès la tendre enfance
- ▶ Responsables des réactions sévères et parfois létales
- ▶ Multiples réactions croisées dans la famille des fruits à coque (Sd pistache, cajou...)
- ▶ Multiples réactions croisées chez les légumineuses (soja, arachide, lentilles, lupin...)

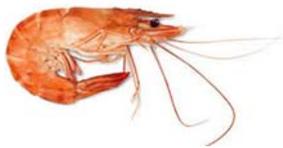
## Exemple de réactions croisées SP



## La famille des tropomyosines

- ▶ Protéines des cellules musculaires et cérébrales de tous les vertébrés et invertébrés
- ▶ Forte homologie de séquence chez les mammifères
- ▶ Responsables de réactions parfois sévères avec thermostabilité importante
- ▶ Classiquement: allergie à la crevette: rPen a 1
- ▶ Forte homologie de séquence chez les crustacées, coquillages bivalves et gastéropodes

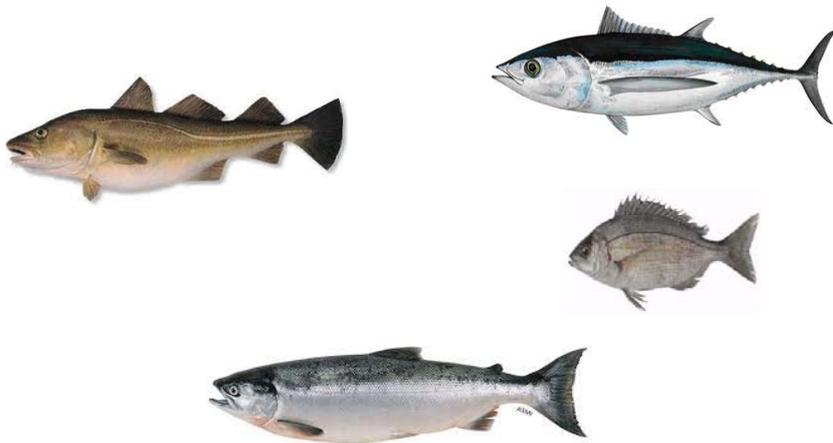
## Exemple de réactions croisées tropomyosine



## La famille des parvalbumines

- ▶ Parvalbumine = allergène majeur du poisson (>90% des allergiques)
- ▶ Protéines présentes en grande quantité dans le muscle blanc des poissons
- ▶ Thermorésistantes et volatiles (attention aux vapeurs de cuisson+++)
- ▶ Teneur en parvalbumine variable d'un poisson à l'autre.
- ▶ Responsable de réactions souvent sévères
- ▶ Pronostic médiocre avec allergie souvent persistante (80% des cas)

## Exemple de réactions croisées parvalbumines



## La famille des défensines

- ▶ Allergène majeur de l'armoise : nArt v 1
- ▶ Primo-sensibilisation souvent pollinique puis allergie alimentaire
- ▶ Réactions souvent sévères (choc anaphylactiques inexpliqués)
- ▶ Responsable du syndrome armoise-céleri-épices
- ▶ Chez les patients sensibilisés nArt v 1, toujours vérifier l'absence d'allergie à:
  - Céleri rave et branche
  - Fenouil
  - Aneth, persil, coriandre, cumin...



## Les allergènes de l'œuf



- ▶ Les principaux allergènes sont retrouvés dans le blanc:
  - Ovalbumine: thermolabile, bon pronostic, tolérance acquise rapidement (<3ans)
  - Ovomucoïde: thermostable, mauvais pronostic, facteur de sévérité et de retard de tolérance
  - Conalbumine
  - Lysozyme
- ▶ L'allergène majeur du jaune d'œuf est l'alpha-livétine:
  - Responsable d'un Sd œuf-oiseau-poulet
  - Allergie alimentaire aux volailles et aux œufs par exposition prolongée aux oiseaux
  - Rarissime

## Les allergènes du lait

- ▶ Les protéines du lactosérum: protéines thermolabiles, bon pronostic, acquisition de tolérance rapide (<18 mois), réactions souvent bénignes
  - Bêta-Lactoglobuline
  - Alpha-Lactalbumine
- ▶ La caséine
  - Protéine thermostable
  - Mauvais pronostic, retard ou absence d'acquisition de tolérance
  - Réactions sévères
- ▶ Serum-albumine bovine
  - Réaction croisée avec la viande de bœuf crue



## Et tant d'autres...

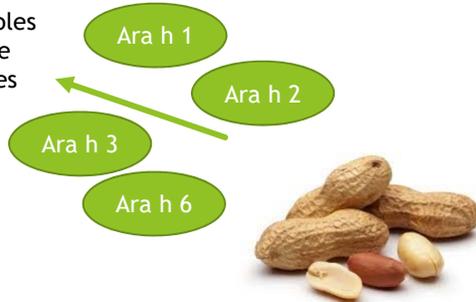
- ▶ Famille des profilines (responsables des multiples positivités végétales - quasi aucune pertinence clinique)
- ▶ Famille des polcalcines (idem profilines)
- ▶ Famille des albumines-sériques (syndrome porc-chat)
- ▶ Famille des cystéine-protéases (kiwi, acariens, ambroisie...)

## Pour complexifier l'affaire:

- ▶ Chaque aliment végétal et animal possède évidemment des protéines de plusieurs familles
- ▶ Il existe parfois des sensibilisations à deux protéines différentes du même aliments
- ▶ Comment faire la part des choses?
- ▶ Le TPO reste le Gold-Standard dans l'allergie

## Exemple de l'arachide

Protéines thermostables  
Protéines de stockage  
Réactions systémiques graves  
Risque vital



Sensibilisation non pertinente  
(Profiline)  
Pas de réaction clinique



Protéine thermolabile  
PR-10  
Syndrome oral  
Caractère bénin  
Patient pollinique

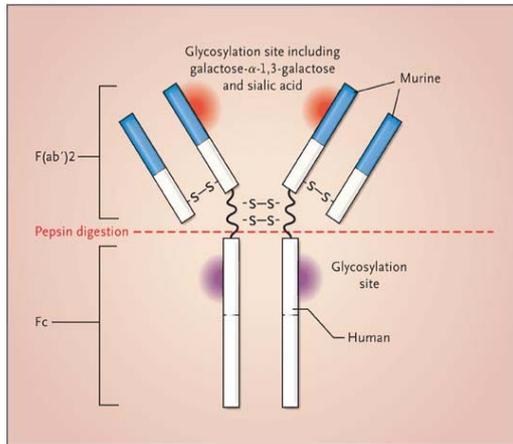


Protéine thermostable  
LTP  
Réactions systémiques  
Patient méditerranéen  
(Italie-Espagne)

## L'allergie alimentaire IgE-médiée: une exclusivité des protéines?

- ▶ Cetuximab = IgG1 monoclone chimérique (souris/homme) anti-EGFR (Kc colorectaux et ORL)
- ▶ HSI sévères jusqu'à 22% dans certaines régions des USA
- ▶ HSI sévères dès la 1<sup>ère</sup> administration
- ▶ Anaphylaxie IgE médiée avec IgE pré-existantes.
- ▶ Quel rapport avec l'allergie alimentaire?
- ▶ Comment se sensibiliser à cet épitope sans avoir reçu l'anticorps monoclonal?

## Épitope alpha-gal



- ▶ Épitope alpha-gal présent sur la partie murine variable des chaînes lourdes du Cétuximab.
- ▶ Associé à des protéines (thyroglobuline...) et des lipides.
- ▶ Présent chez tous les mammifères (vache et porc...), absent chez les primates.
- ▶ Absent chez oiseaux, poissons et homme.
- ▶ **Galactose-α-1,3-galactose-B-1,4-N acétylglucosamine**.
- ▶ Proche de l'antigène du groupe sanguin B;

Chung et al (2008, N England J Med) - Macher et Galli (2008, BSA)  
 Takahashi et al (2014, Allergy) - Apostolovic et al (2014, Allergy)  
 Commins et al (2009, JACI) - Rispens et al (2013, PLoS one)

## Allergie aux viandes de mammifères

- ▶ Adultes (premiers cas enfant en 2013 aux USA).
- ▶ Survient chez atopiques et non atopiques.
- ▶ Réactions retardées (3 à 6H après repas).
- ▶ Viandes rouges (bœuf, veau, porc, agneau, lapin, cheval, gibier, kangourou, élan).
- ▶ Pas de réaction aux volailles et poissons.
- ▶ Pas de réaction systématique à chaque repas contenant viande rouge.  
Exception : réaction immédiate et plus sévère avec abats (rognons).
- ▶ Toujours IgE spécifiques anti- alpha-gal.
- ▶ Antécédents de morsure de tique dans plus de 90 % des cas.
- ▶ Facteurs associés (OH, effort, AINS...).

Commins et al (2009, 2011, JACI) - Van Nunen et al (2009, MJA) - Nunez et al (2011, JACI)  
 Morisset (2012, Allergy) - Kennedy (2013, Pediatrics) - Hamsten (2013, JACI)

## Tests cutanés

SPT viandes		IDR viandes	IDR cetuximab
extraits	frais	extraits	
<b>C</b>	<b>+</b> <b>-</b>	<b>B</b>	
8mm		MITE	
Beef		BEEF	
3mm	7mm	PORK	
Pork		LAMB	
2mm	5mm	CHICKEN	
Lamb		TURKEY	
3mm			
Chicken	6mm		
NR	NR		

Les tests cutanés aux viandes sont peu sensibles

Sensible et spécifique

Commins et al (2009, JACI) - Jacquenet et al (2009, JACI) - D. A. MONERET-VAUTRIN (données non publiées)

## Sensibilisation Alpha-gal

<b>A</b>	<b>C</b>		
Anaphylaxie Cetuximab	Anaphylaxie Retardée Viandes		
			
<b>B</b>	<b>D</b>		
Rocky Mountain Fever		<b>Amblyomma americanum</b>	

En France : *Ixodes ricinus*

Commins et al. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1286-93

## Raisonnement moléculaire

- ▶ L'immuno-allergologue de 2015 se doit de porter un diagnostic d'allergie aux composants moléculaires
- ▶ Il n'est plus possible de parler d'allergie à l'arachide.
- ▶ On doit parler d'allergie aux protéines de stockage, aux PR-10, aux LTP, à la défensine...
- ▶ Il convient cependant de préciser de quel aliment vient l'allergie
- ▶ Exemple: « mon patient est allergique à la LTP de la pêche »
- ▶ Car bien que les homologies de séquence soient fortes, si les différences portent sur un épitope, il n'y aura pas d'allergie croisées!
- ▶ N'oubliez pas de revenir à la clinique et surtout:

**SENSIBILISATION ne signifie pas ALLERGIE+++++**

## Les outils diagnostiques

## Interrogatoire

- ▶ Il suffit quasiment à lui seul pour faire le diagnostic
- ▶ C'est une étape indispensable en allergologie
- ▶ Ne jamais hésiter à requestionner votre patient++
- ▶ On peut revenir à l'interrogatoire à n'importe quel étape du bilan:
  - Après les tests cutanés
  - Après les tests biologiques
  - Après le test de provocation oral

## Les tests cutanés

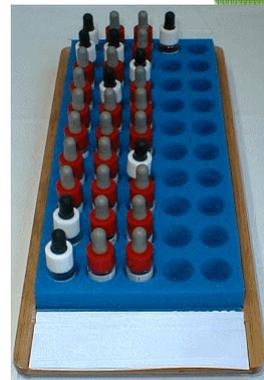
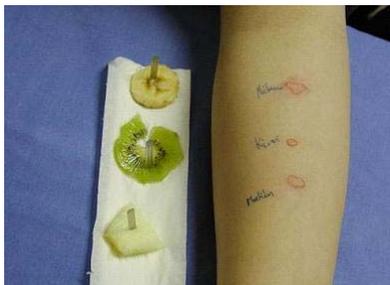
- ▶ Une aide précieuse pour l'allergologue
- ▶ Permettent de tester de nombreux pneumallergènes et trophallergènes en 20 minutes
- ▶ Le praticien averti pourra déjà phénotyper son patient (familles moléculaires)
- ▶ Il existe des règles de bonnes pratiques
- ▶ L'interprétation de ces tests doit être prudente et encore une fois:

**SENSIBILISATION ne signifie pas ALLERGIE+++++**

## Les tests cutanés

- ▶ Nécessité de deux témoins positifs: Histamine et codéine (différence d'action)
- ▶ Nécessité d'un témoin négatif (solvant)
- ▶ Désinfection de la peau
- ▶ Poubelle « jaune » = DASRI
- ▶ Lecture à 15-20 minutes
- ▶ Savoir se constituer une batterie pneumallergènes et trophallergènes en fonction de la région d'exercice
- ▶ Les tests aux pneumallergènes sont très utiles en allergie alimentaire

## Les tests cutanés



## Les tests cutanés : facteurs confondants

- ▶ Dermographisme : faux positifs++
- ▶ Patient sous anti-histaminiques
- ▶ Majoration des réactions cutanés pendant les périodes polliniques
- ▶ Réactivité cutanée plus faible aux 2 extrémités de la vie
- ▶ Période réfractaire post anaphylaxie

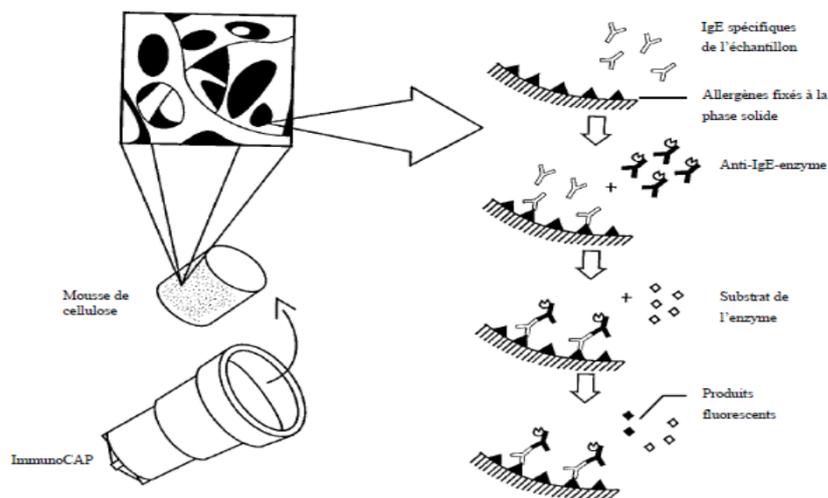
## Performance des tests cutanés

- ▶ Spécificité (dépistage des vrais négatifs)
  - PNA: 70 à 95%
  - TPA: 30 à 70%
- ▶ Sensibilité (dépistage des vrais positifs)
  - PNA: 80 à 97%
  - TPA: 20-60% en extrait et 90% en Natif
- ▶ Gros intérêt des tests natifs en allergie alimentaire avec technique « Prick to Prick »

## Tests biologiques

- ▶ Tests spécifiques: IgE spécifiques (~600 tests)
- ▶ Tests multiallergéniques (mélange/dépistage)
- ▶ Tests unitaires (identification)
- ▶ Tests unitaire pour allergènes recombinants

## Tests unitaires



## Tests unitaires (IgE spécifiques)

- ▶ Limite de détection à 0,10 kU/L
- ▶ Automatisation: ImmunoCAP
- Fixation de l'allergène sur un support
- Incubation serum du patient
- Révélation du complexe avec anti-IgE marqué
- ▶ Résultats en 1H
- ▶ Pas de nécessité d'être à jeun++

## Tests unitaires IgEs et allergènes recombinants

- ▶ Permet le dosage d'IgEs dirigées contre les différentes fractions allergéniques
- ▶ Permet de jauger le potentiel de sévérité des sensibilisations alimentaires
- ▶ Permet de prédire les réactions croisées en fonctions des différentes familles d'allergènes
- ▶ Limitation en « ville » à 5 IgEs PNA et 5 IgEs TPA

## Tests de dépistage

- ▶ TROPHATOP: mélanges d'allergènes
  - Faux négatifs possibles car tous les allergènes ne sont pas représentés
  - Faux positifs++++ (réactions croisées avec les pollens)
- ▶ CLA 30 trophallergènes
  - Devenu un peu obsolète avec l'avènement des allergènes recombinants
  - Nombreux faux positifs
  - Le praticien inexpérimenté « va à la pêche » à l'allergie...

## Biopuce ISAC

- ▶ Outils diagnostique très intéressant
- ▶ Tests multiallergéniques avec dosage d'IgEs anti composants allergéniques
- ▶ Permet le dosage d'anticorps dirigés contre 112 allergènes issus de 51 sources allergéniques grâce à 30µL de sang
- ▶ Prescription réservée aux spécialistes de l'allergologie
- ▶ Indications précises:
  - Anaphylaxie idiopathique
  - Asthme sévère
  - Oesophagite à éosinophiles
  - Poly-sensibilisation et poly-allergie alimentaire et respiratoire

## 1. Résumé des résultats des dosages d'IgE spécifiques positifs

### Composants d'aliments principalement spécifiques d'espèces

Blanc d'œuf	nGal d 3	Conalbumine / Ovotransferrine	0,8 ISU-E	
Cabillaud	rGad c 1	Parvalbumine	0,8 ISU-E	
Crevette	nPen m 4	Prot. sarcoplasmique de liaison au calcium	5 ISU-E	
Noix de cajou	rAna o 2	Prot. de stockage, globuline 11S	0,9 ISU-E	
Graine de sésame	nSes i 1	Prot. de stockage, albumine 2S	2,8 ISU-E	
Arachide	rAra h 1	Prot. de stockage, globuline 7S	5,7 ISU-E	
	rAra h 2	Prot. de stockage, Conglutine	0,4 ISU-E	
Soja	nAra h 6	Prot. de stockage, albumine 2S	8 ISU-E	
	nGly m 5	Prot. de stockage, Bêta-conglycinine	1,2 ISU-E	
Kiwi	nGly m 6	Protéine de stockage, Glycine	1,1 ISU-E	
	nAct d 1	Cystéine protéase	2,3 ISU-E	

### Composants d'aéroallergènes principalement spécifiques d'espèces

#### Pollens de graminées

Phléole rPhl p 1 Graminées, groupe 1 0,4 ISU-E 

#### Pollens d'arbres

Pollen d'olivier rOle e 1 Oléacées, groupe 5 10 ISU-E 

#### Pollens d'herbacées

Ambroisie nAmb a 1 Pectate lyase 0,4 ISU-E 

#### Animaux

Chien rCan f 1 Lipocaline 21 ISU-E 

rCan f 5 Arginine-estérase 8,2 ISU-E 

Cheval rEqu c 1 Lipocaline 9,2 ISU-E 

Chat rFel d 1 Utéroglobine 46 ISU-E 

Souris nMus m 1 Lipocaline 0,5 ISU-E 

### Composants marqueurs de réactivité croisée

<b>Tropomyosine</b>				
Anisakis	rAni s 3	Tropomyosine	8,9 ISU-E	
Blatte	nBla g 7	Tropomyosine	8,2 ISU-E	
D. pteronyssinus	rDer p 10	Tropomyosine	9 ISU-E	
<b>Tropomyosine</b>				
Crevette	nPen m 1	Tropomyosine	10 ISU-E	
<b>Protéines de transfert des lipides (nsLTP)</b>				
Arachide	rAra h 9	Prot. transfert des lipid. (nsLTP)	0,6 ISU-E	
Noisette	rCor a 8	Prot. transfert des lipid. (nsLTP)	0,6 ISU-E	
Pêche	rPru p 3	Prot. transfert des lipid. (nsLTP)	0,5 ISU-E	
Armoise	nArt v 3	Prot. transfert des lipid. (nsLTP)	0,6 ISU-E	
Pollen de platane	rPla a 3	Prot. transfert des lipid. (nsLTP)	0,4 ISU-E	
<b>Profilines</b>				
Bouleau	rBet v 2	Profiline	13 ISU-E	
Latex	rHev b 8	Profiline	16 ISU-E	
Mercuriale	rMer a 1	Profiline	12 ISU-E	
Phléole	rPhl p 12	Profiline	5,6 ISU-E	

## Apport de l'ISAC

- ▶ Une synthèse allergologique, une vue « d'ensemble » du patient
- ▶ Dresser un « profil allergénique » du patient
- ▶ Cela permet de suivre les sensibilisations et leur évolution
- ▶ Cela permet d'affiner l'éviction, parfois en diminuant, parfois en augmentant les restrictions.
- ▶ Module les indications de TPO (tests de provocation orale)

## Intérêt de la NFS

- ▶ Rechercher une hyperéosinophilie
- ▶ L'hyperéosinophilie peut être rattachée à l'atopie sans bilan complémentaire si elle est  $<1,5G/L$
- ▶ Au dessus, il est IMPERATIF de déclencher le bilan d'hyperéosinophile

## La synthèse du clinicien

- ▶ Le diagnostic allergologique repose sur un trépied:
  - Interrogatoire
  - Tests cutanés
  - Tests biologiques
- ▶ On peut également ajouter l'exploration fonctionnelle respiratoire afin de dépister l'asthme (l'asthme tue en allergie alimentaire)
- ▶ La décision finale du clinicien peut aboutir à l'indication d'un test de provocation oral
- ▶ Le TPO reste le Gold-Standard en méthodes diagnostiques allergologiques

## Le TPO

- ▶ Lorsque le bilan allergologique ne permet pas de trancher entre sensibilisation et allergie
- ▶ Lorsque l'on désire juger de l'acquisition de la tolérance
- ▶ Lorsque l'on recherche la dose de déclenchement des réactions
- ▶ N'est normalement réalisé qu'en milieu hospitalier, avec mesures de sécurité adéquat
- ▶ A réaliser dans le meilleur des cas en double aveugle contre placebo
- ▶ Lui seul permet le diagnostic d'allergie alimentaire avec (quasi) certitude

	CENTRE HOSPITALIER DE BOURG EN BRESSE	Code : ENR PED 0
	<b>TEST DE PROVOCATION ORALE (TPO): CHECK LIST</b> Mots clefs : allergie, allergène	Rév : 1   Page : 1/2

Etiquette patient

Date de préparation du test :  
Date de réalisation du test :

Allergène testé :

Interrogatoire :

	Oui	Non
- prise de l'allergène depuis la dernière consultation ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- réaction allergique dans la semaine précédente ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- traitement médicamenteux dans la semaine précédente (sauf paracétamol) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- pathologie Intercurrente ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Examen clinique :

	anormal	normal
FC:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T':	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
pooids:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) :

	anormale	normale
SI TOUTES LES CASES DE DROITE SONT COCHEES :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pose VVP :

Bilan :

	non posée	posée
Présence du médecin référent sur l'établissement :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Feu vert donné par l'Interne :

	non	oui
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SI TOUTES LES CASES DE DROITE SONT COCHEES, DEMARRER LE TPO**

## Les traitements

### Eviction

- ▶ Est le traitement préventif élémentaire et historique de l'allergie
- ▶ (Et si c'était faux...?)
- ▶ Sans contact avec l'allergène : pas de réaction possible
- ▶ Parfois simple: avocat, kiwi, pistache...
- ▶ Parfois cauchemardesque : gluten, fruits à coques, céleri...
- ▶ L'efficacité de ce traitement dépend du seuil réactogène du patient et de la sévérité de l'allergie (choc aux traces...)

## Symptomatique

**Tableau 1. Classification de Ring et Messmer.**

I	Signes cutané-muqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème
II	Atteinte multiviscérale modérée avec signes cutané-muqueux, hypotension et tachycardie inhabituelles, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)
III	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle
IV	Arrêt circulatoire et/ou respiratoire

## Symptomatique

► Grade I:

- Anti-h1 en systématique: action antagoniste de l'histamine
- Glucocorticoïdes: inhibition de la PLA2 et donc diminution de la sécrétion de médiateurs lipidiques de l'inflammation (Pg, LT, PAF...)
- Surveillance

► Grade II:

- Idem grade I
- Ajout de broncho-dilatateurs et adrénaline auto-injectable + appel SAMU (15)
- Hospitalisation

## Symptomatique

- ▶ Grade III et IV: traitement du choc anaphylactique
- Oxygénothérapie + pose voie d'abord rapidement (vasoplégie)
- Adrénaline IV en titration toutes les 1 à 2min (grade II: 10 à 20µg, grade III: 100 à 200µg et grade IV: 1mg puis 5mg) puis IV continue
- Relais Noradrénaline si résistance Adrénaline (>10mg)
- Anti-H1 et SOLUMEDROL IV (non urgent)
- Nébulisation ou injection de Salbutamol
- Hospitalisation en réanimation ou soins intensifs 24H obligatoire
- Dosage de Tryptase (15-30 et 90min)

## La Trousse d'urgence - Projet d'accueil individualisé

- ▶ Education thérapeutique FONDAMENTALE (le stylo d'adrénaline ne sauvera la vie que d'un utilisateur averti)
- ▶ Répéter encore et encore les procédures en cas d'accident++
- ▶ La prescription sera guidée par:
  - La sévérité des réactions antérieures
  - La présence d'un asthme
  - La famille moléculaire de l'allergène en question
- ▶ Adrénaline auto-injectable: mon conseil:
  - « S'il y a autre chose que de la peau! »
- ▶ L'anaphylaxie peut être sournoise et la situation rapidement dégénérer

« L'adrénaline sauve une vie »

## ALLERGIES ALIMENTAIRES DE L'ENFANT = PLAN D'ACTION EN URGENCE

ENFANT :

POIDS : kg

DATE :

AGE :

ALIMENTS A EXCLURE :



### PENDANT OU JUSTE APRES AVOIR MANGÉ

#### 1) INJECTER LE JEXT (FACE EXTERIEURE DE LA CUISSE)

### RÉACTION SÉVÈRE

- Ma voix change
- J'ai du mal à parler
- Je respire mal, je siffle, je tousse
- J'ai très mal au ventre, je vomis
- Je me gratte les mains, les pieds, la tête
- Je me sens mal ou bizarre, je fais un malaise



Enlevez le bouchon jaune



Placez l'extrémité noire du stylo sur la face extérieure de la cuisse à angle droit



Appuyez fermement jusqu'à entendre un **déclat** en tenant la cuisse et maintenez appuyé pendant 10 secondes



Puis massez la zone d'injection

**ATTENTION ! CELA PEUT ÊTRE GRAVE  
FAITES POUR MOI RAPIDEMENT LES  
BONS GESTES**

#### 2) APPELER LE SAMU (15 ou 112)

#### 3) AIDER À RESPIRER :

- $\beta$ 2 mimétique courte action : .....
- à répéter toutes les ..... minutes si besoin.
- corticoïde oral : .....

### RÉACTION LÉGÈRE

- Ma bouche pique ou gratte, mon nez coule
- Mes lèvres gonflent
- J'ai des plaques rouges qui grattent
- J'ai un peu mal au ventre et envie de vomir



**MAIS JE PARLE ET RESPIRE BIEN**

#### 1) ANTIHISTAMINIQUE: .....

#### 2) SURVEILLER L'ENFANT prévenir les parents

#### 3) SI AGGRAVATION

**Traiter comme une réaction  
sévère**

*L'adrénaline sauve la vie, ma trousse doit toujours être avec moi*

## Eviction: la fin d'un dogme?

### Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial

Katherine Anagnostou, Sabita Islam, Yvonne King, Loraine Foley, Laura Pasea, Simon Bond, Chris Palma, John Deighton, Pamela Ewan, Andrew Clark

#### Summary

**Background** Small studies suggest peanut oral immunotherapy (OIT) might be effective in the treatment of peanut allergy. We aimed to establish the efficacy of OIT for the desensitisation of children with allergy to peanuts.

**Methods** We did a randomised controlled crossover trial to compare the efficacy of active OIT (using characterised peanut flour; protein doses of 2–800 mg/day) with control (peanut avoidance, the present standard of care) at the NIHR/Wellcome Trust Cambridge Clinical Research Facility (Cambridge, UK). Randomisation (1:1) was by use of an audited online system; group allocation was not masked. Eligible participants were aged 7–16 years with an immediate hypersensitivity reaction after peanut ingestion, positive skin prick test to peanuts, and positive by double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC). We excluded participants if they had a major chronic illness, if the care provider or a present household member had suspected or diagnosed allergy to peanuts, or if there was an unwillingness or inability to comply with study procedures. Our primary outcome was desensitisation, defined as negative peanut challenge (1400 mg protein in DBPCFC) at 6 months (first phase). Control participants underwent OIT during the second phase, with subsequent DBPCFC. Immunological parameters and disease-specific quality-of-life scores were measured. Analysis was by intention to treat. Fisher's exact test was used to compare the proportion of those with desensitisation to peanut after 6 months between the active and control group at the end of the first phase. This trial is registered with Current Controlled Trials, number ISRCTN62416244.

**Findings** The primary outcome, desensitisation, was recorded for 62% (24 of 39 participants; 95% CI 45–78) in the active group and none of the control group after the first phase (0 of 46; 95% CI 0–9;  $p < 0.001$ ). 84% (95% CI 70–93) of the active group tolerated daily ingestion of 800 mg protein (equivalent to roughly five peanuts). Median increase in peanut threshold after OIT was 1345 mg (range 45–1400;  $p < 0.001$ ) or 25.5 times (range 1.82–280;  $p < 0.001$ ). After the second phase, 54% (95% CI 35–72) tolerated 1400 mg challenge (equivalent to roughly ten peanuts) and 91% (79–98) tolerated daily ingestion of 800 mg protein. Quality-of-life scores improved (decreased) after OIT (median change –1.61;  $p < 0.001$ ). Side-effects were mild in most participants. Gastrointestinal symptoms were, collectively, most common (31 participants with nausea, 31 with vomiting, and one with diarrhoea), then oral pruritus after 6.3% of doses (76 participants) and wheeze after 0.41% of doses (21 participants). Intramuscular adrenaline was used after 0.01% of doses (one participant).

**Interpretation** OIT successfully induced desensitisation in most children within the study population with peanut allergy of any severity, with a clinically meaningful increase in peanut threshold. Quality of life improved after intervention and there was a good safety profile. Immunological changes corresponded with clinical desensitisation. Further studies in wider populations are recommended; peanut OIT should not be done in non-specialist settings, but it is effective and well tolerated in the studied age group.



Lancet 2014; 383: 1297–304

Published Online

January 30, 2014

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62301-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62301-6)

See Comment page 1272

Copyright © Anagnostou et al.

Open Access article distributed under the terms of CC BY-NC-ND

Department of Medicine

(K Anagnostou PhD, S Islam PhD,

P Ewan MB, A Clark MD),

Department of Allergy

(Y King RN, L Foley PhD,

J Deighton BSc, P Ewan, A Clark),

and Cambridge Clinical Trials

Unit (S Bond PhD), Cambridge

University Hospitals NHS

Foundation Trust,

Addenbrooke's Hospital,

Cambridge, UK, and Centre for

Applied Medical Statistics

University of Cambridge,

Department of Public Health

and Primary Care (L Pasea BSc,

C Palmer PhD), and MRC

Biostatistics Unit (S Bond),

Cambridge Institute of Public

Health, Cambridge, UK

Correspondence to

Andrew Clark, Department of

Medicine, University of

Cambridge, Box 152,

Addenbrooke's Hospital,

Cambridge CB2 0QQ, UK

[andrew.clark@addenbrookes.nhs.uk](mailto:andrew.clark@addenbrookes.nhs.uk)

## La faim de l'arachide?

- ▶ Etude anglaise sur l'ITO à l'arachide
- ▶ Inclusion de 99 patients de 7 à 16 ans présentant une HSI à l'arachide (anamnèse évocatrice et tests cutanés positifs)
- ▶ Non-exclusion des formes sévères et des asthmatiques
- ▶ Tous les participants subissent un TPO puis sont randomisés si ce dernier est positif.

## La faim de l'arachide?

- ▶ Les 99 patients sont ensuite randomisés en deux groupes:
  - Groupe ITO avec farine d'arachide (augmentation de 2 à 800mg avec doublement de dose toutes les 2 semaines).
  - Groupe éviction
- ▶ La phase I de l'étude dure 6 mois au terme desquels un TPO est pratiqué

## La faim de l'arachide?

- ▶ Au terme de la phase I:
  - 62% des patients du groupe ITO tolère 1400mg (10 cacahuètes)
  - 0% dans le groupe éviction.
- ▶ 84% des patients du groupe ITO maintiennent une consommation de 800mg (5 cacahuètes) par jour
- ▶ La dose réactogène a été multiplié par 25,5 dans le groupe ITO
- ▶ Cross over de la quasi-totalité des patients du groupe éviction (sauf 1)

## La faim de l'arachide?

- ▶ La phase II dure 6 mois, au terme desquels un TPO est pratiqué:
  - 91% des participants tolèrent 800mg de farine d'arachide par jour
  - 54% des participants réussissent le TPO à 1400mg
- ▶ Très nette amélioration des scores de qualité de vie

## La faim de l'arachide?

- ▶ Effets secondaires fréquents (20%) digestifs et respiratoires
- ▶ Si effets secondaires, diminution de moitié de la dose puis ré-augmentation progressive. Si récurrence, exclusion.
- ▶ Adrénaline (IM) pour un seul patient

## La faim de l'arachide!

- ▶ ITO arachide peut être proposée à tous les patients allergiques, quelque soit leur sévérité.
- ▶ Permet une désensibilisation, une augmentation des doses réactogènes et donc une très nette amélioration de la qualité de vie.
- ▶ Etude qui mérite d'être étendue à une plus grande population



## Enfin les cas cliniques!!!

### L'enfant allergique : 1<sup>ère</sup> consultation

- ▶ Enfant de 3 ans et demi, adressé à ses 2 ans pour bilan d'éruptions à répétition.
- ▶ ATCD de dermatite atopique dès le premier mois de vie et très active jusqu'à 14 mois. Asthme du NRS, viro-induit et traité par CTC-inhalés de façon séquentielle.
- ▶ Dès l'âge de 2 ans, réactions urticariennes du visage lors des repas. De plus, la maman me signale une rhinite chronique, principalement matinale avec respiration buccale nocturne.

## L'enfant allergique: 1<sup>ère</sup> consultation

- ▶ 1<sup>er</sup> bilan allergo à 2 ans: TP 5mm, Arachide extrait 3mm, petits pois à 4mm et acariens douteux à 2mm
- ▶ IgEs: f13 (arachide) 13,6kUA/L  
rAra h 1 à 9,05kUA/L rAra h 2 à 27,30kUA/L, rAra h 3 à 5,92kUA/L  
rAra h 9 négative, PR-10 négative et d1 à 0,25kUA/L
- ▶ La maman me rapporte des accidents cutanés systématiques avec les petits pois. Il est naïf pour la cacahuète.
- ▶ DONC: Eviction petits pois, autres légumineuses, arachide et FAC. Trousse d'urgence (anti-histaminique et corticoïde). Mesures d'éviction acariens de principes

## L'enfant allergique: 2<sup>ème</sup> consultation

- ▶ Vomissements et urticaire géante à la consommation d'œuf cru alors qu'il consomme l'œuf cuit sans problème
- ▶ Vomissements et urticaire géante à la consommation de Nutella
- ▶ Crise d'asthme alors qu'il jouait avec un chat

## L'enfant allergique: 2<sup>ème</sup> consultation

- ▶ Tests cutanés: TP 6mm, Amande 5mm, petits pois 5mm, lupin 7mm, arachide native pseudopodique. Pneumallergènes: tout est négatif
- ▶ Prescription d'IgEs
- ▶ Auscultation pulmonaire sans particularité
- ▶ DONC: je rajoute VENTOLINE, chambre d'inhalation et ANAPEN dans la trousse d'urgence
- ▶ En allergie alimentaire, l'asthme tue!

## L'enfant allergique: 3<sup>ème</sup> consultation (rédaction du PAI pour la cantine)

- ▶ Tests cutanés: TP 5/15, Sésame 8/20, lupin 3/10, amande 3/10, soja 6/20, noisette native 3/10
- ▶ Auscultation pulmonaire avec sibillance en expiration forcée.
- ▶ IgEs: Chat >100kUA/L, rFel d 1 >100kUA/L, rBet v 1 < 0,10kUA/L
- ▶ F13 à 20,70kUA/L, rAra h 1 à 11,20, h2 à 12,30 h3 à 1,89
- ▶ Noisette à 14,30, rCor a 9 à 5,88, rCor a 14 à 5,10
- ▶ OVB à 0,67
- ▶ DONC: Mise sous FLUTICASONE au long cours et Indication d'ISAC. Rédaction du PAI avec les mêmes évictions + sésame.

## En résumé

- ▶ Début par une dermatite atopique (+/- APLV)
- ▶ Asthme du nourrisson fréquent
- ▶ Ouverture de la marche atopique par les allergies alimentaires
- ▶ Allergies alimentaires sévères
- ▶ Arrivée normalement plus tardive des allergies respiratoires
- ▶ Mauvais pronostic
- ▶ Suivi semestriel puis annuel
- ▶ Induction de tolérance orale en milieu hospitalier spécialisé (dans le but d'éviter les réactions sévères).

## L'adolescent allergique: 1<sup>ère</sup> consultation

- ▶ Hadrien, 17 ans, adressé pour bilan allergologique respiratoire et alimentaire.
- ▶ ATCD personnels d'adénoïdectomie et avulsion des dents de sagesse.
- ▶ ATCD familiaux atopiques avec rhume des foins chez la maman
- ▶ Apparition à 11 ans d'une rhino-conjonctivite printanière précoce (mars-avril)
- ▶ Se plaint depuis environ 2 ans de ne plus pouvoir manger de fruits

## L'adolescent allergique: 1<sup>ère</sup> consultation

- ▶ Les fruits concernés sont: pêches, pommes, abricots, cerises, noisettes, amandes, cacahuètes.
- ▶ Les symptômes: syndrome oral avec prurit buccal et pharyngé associé parfois à un angioedème des lèvres (Grade I)
- ▶ N'aime de toute façon pas les carottes râpées.
- ▶ Bien entendu la compote de pomme et le Nutella sont consommés sans soucis
- ▶ Tests cutanés:
  - Bétulacées: 7mm
  - Pomme: 6mm, Pêche: 8mm
  - Noisettes : 5mm, Arachide 6mm
  - Carottes: 6mm

## L'adolescent allergique: 1<sup>ère</sup> consultation

- ▶ Le bilan biologique retrouve:
  - rBet v 1 à 78,90kUA/L
  - rCor a 1 à 35,20kUA/L et rCor a 8, 9 et 14 négatives
  - rMal d 1 à 64,20kUA/L et rMal d 3 négative
  - rAra h 2: négative
- ▶ Syndrome PR-10 typique

## L'adolescent allergique: prise en charge?

- ▶ Rassurer le patient (et les parents) sur la classique bénignité de ce type d'allergie
- ▶ Attention cependant au soja et céleri dont la PR-10 serait plus thermostable
- ▶ La rhinite allergique étant peu invalidante, pas d'indication d'immunothérapie spécifique pour le bouleau (peu d'effet sur l'allergie alimentaire).
- ▶ Trousse « d'urgence » avec anti-histaminique et cortico ides per os.
- ▶ Induction de tolérance orale en ambulatoire dans le but d'en remanger!

## En résumé

- ▶ Début par une sensibilisation puis allergie au pollen
- ▶ Apparition plus tardive d'allergies alimentaires
- ▶ Allergies alimentaires bénignes
- ▶ Bon pronostic si ITO
- ▶ Mauvais pronostic sinon car:  largissement du spectre des PR-10 reconnues

## 2 patients, 2 profils, 2 phénotypes

### Alexis

- ▶ Dermatite atopique, asthme sévère
- ▶ Allergies alimentaires inauguraux
- ▶ Allergies alimentaires sévères
- ▶ Protéines de stockage
- ▶ Mauvais pronostic
- ▶ Trousse d'urgence complète (ANAPEN et VENTOLINE)
- ▶ ITO hôpital

### Adrien

- ▶ Rhino-conjonctivite pollinique
- ▶ Allergies alimentaires secondaires
- ▶ Allergies alimentaires bénignes
- ▶ PR-10
- ▶ Bon pronostic
- ▶ Trousse d'urgence plus légère
- ▶ ITO ambulatoire

## La glace à la pistache

- ▶ Syrine, 4 ans, adressée pour suspicion d'allergie à la pistache
- ▶ Asthme du nourrisson, pas de DA
- ▶ A deux reprises, après consommation d'une glace à la pistache (parfum + éclats) apparition immédiate d'une urticaire diffuse et d'un œdème de la langue.
- ▶ Syrine mange du Nutella et des amandes sans soucis.



## La glace à la pistache

- ▶ Prick-tests: Batterie standard TPA avec complément FAC: pistache native à 8mm et cajou native à 10mm
- ▶ Hémogramme: hyperéosinophilie à 0,83G/L
- ▶ ImmunoCAP:
  - Arachide total : négatif
  - Pistache à 1,18kUA/L
  - Cajou à 1,07kUA/L
  - rAna o 3 à 1,44kUA/L

## La glace à la pistache

- ▶ Diagnostic: allergie vraie à la pistache avec sensibilisation à une protéine de stockage de la noix de Cajou.
- ▶ Eviction pistache, PAI et trousse d'urgence
- ▶ Que faire de la cajou?

## Allergie à la noix de Cajou

- ▶ La noix de cajou est un fruit à coque de la famille des Anacardiacées
- ▶ Forte réactivité croisée avec la pistache (protéines de stockage)
- ▶ Attention aux pépins de rutacées (agrumes+++)
- ▶ Augmentation constante de l'incidence de cette allergie
- ▶ Cet allergène (caché) devient de plus en plus présent dans notre alimentation
- ▶ Responsable de réactions plus sévères que l'arachide (Clark et al. Allergy 2007)
- ▶ Mise en jeu du pronostic vital



## Un petit dernier pour la route

- ▶ M. T, âgé de 49 ans, grand sportif, adressé par un service d'urgence pour bilan après une réaction anaphylactique.
- ▶ Terrain atopique avec sensibilisation chat et chien dans l'enfance. Asthme depuis l'enfance traité par SEREVENT qu'il prend en plus avant l'effort
- ▶ 1<sup>er</sup> épisode en février 2013: urticaire géante associée à un prurit du cuir chevelu lors d'un footing, 2h après un repas composé surtout de crevettes (restaurant chinois). Arrêt de la symptomatologie dès l'arrêt de l'effort.
- ▶ 2<sup>ème</sup> épisode en avril 2013: urticaire géante avec conjonctivite bilatérale. Appel des pompiers qui constate une chute tensionnelle et bronchospasme.
- ▶ Admis au service des urgences et Adrénaline IV.

## Un petit dernier pour la route

- ▶ Examen clinique met en évidence un volumineux polype nasal accouché par la narine droite
- ▶ Tests cutanés: Blé farine à 5mm, Gluten à 12 mm pseudopodique, Isolats de blé à 7mm
- ▶ EFR: normale
- ▶ Biologie: Hémogramme normal, Thyroïde et fer sérique RAS
- ▶ ImmunoCAP:
  - Blé (f4) à 5,65kUA/L
  - rTri a 19 à 10,60kUA/L (oméga-5 gliadine)
  - Crevette à 1,60kUA/L
  - rPen a 1 à 0,95kUA/L

## Un petit dernier pour la route

- ▶ DIAGNOSTIC: Anaphylaxie induite par l'effort
- ▶ Traitement simple: pas de sport dans les 4h qui suivent un repas
- ▶ Trousse d'urgence avec ANAPEN car risque de mort subite
- ▶ Surtout décrit pour le blé et les crustacés
- ▶ Le problème de ce patient est qu'il commence à faire des anaphylaxies sévères à l'emporte pièce

Un grand merci pour votre attention