

BEST OF ALLERGOLOGIE 2019: ALLERGOLOGIE GENERALE



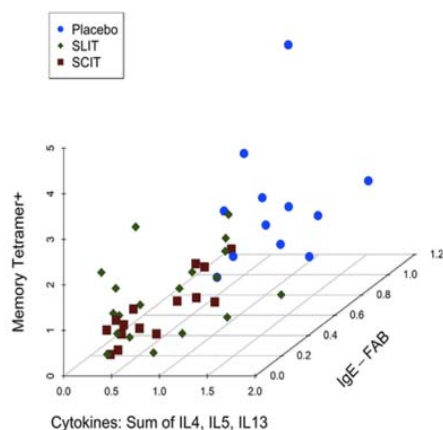
LEBEAUPIN Adrien & VALEILLE Anais

Coordonnateurs: J-S BERNIER/ V. BOISSONNET



Hospices Civils¹ de Lyon

Modifications immunitaires lors des immunothérapies (IT): Désensibiliser les pollens AU MOINS 3 ans



Relationship between nasal cytokine measurements and lower peripheral blood antigen-specific T cells (memory tetramer-positive cells) and serum antigen-specific IgE-FAB for each subject studied.

- étude GRASS (randomisée, contrôlée par placebo) 106 adultes RA saisonnière modérée à sévère causée par le pollen de graminées. 2 ans d'IT SC, SL ou Placebo. Suivi de 3 ans clinique et immunologique.

Concordance globale modifications cliniques et immunologiques après 2 ans d'ITS

- immunité cellulaire: diminution cytokines TH2 nasale, modification marqueurs des LT CD4 spé d'Ag dans le sang mais réversible si arrêt ITS à 2 ans
- persistance partielle immunité humorale 3 ans avec taux élevé Ig G4 → mécanisme pro tolérigène

2 ans d'immunothérapie EFFICACE mais INSUFFISANT pour la tolérance à long terme

Synchronous immune alterations mirror clinical response during allergen immunotherapy – Renand et al – JACI 2018- 141 51750 -1760²

Co-sensibilisation aux Fruits à coques : Associer Prick test + Test d'activation des Basophiles (TAB) => outil pour limiter les TPO

- **Objectif:** Améliorer le test diagnostique et minimiser les besoins en TPO (gold standard)
 - **Méthode:** étude de cohorte monocentrique prospective (n=83) d'avril 2016 à mai 2017
 - **Résultat:**
 - Les patients sont sensibilisés à 5-6 noix mais 50% sont allergiques à 1 voir 2 (noix 74,6%), noix de cajou (65,6%)
 - Le taux de co-allergie pour la plupart des noix est <30% et 2/3 cas sont: **Noix/Cajou et Pecan/Pistache**
- Intérêt principalement pour des pricks tests compris entre 3 et 8-12 mm

Associer PRICK TEST standardisé + TAB pour Noix/Cajou et Pecan/Pistache => Aide à différencier patients sensibilisés Allergie vs patients sensibilisés tolérants

Permet de diminuer les besoins en TPO

Elizur A et al - NUT Co Reactivity - ACquiring Knowledge for Elimination Recommendations (NUT CRACKER) study- Allergy. 2018 Mar;73(3):593-601-

Immunothérapie orale à l'arachide: améliore la qualité de vie

➔ **Evaluer l'impact de l'immunothérapie orale (ITO) sur la qualité de vie**

Méthode: 51 participants (24 PPOIT; 27 Placebo) issus d'un essai randomisé en DA, contrôlé par placebo

➔ Questionnaire rempli en Pre-ttt/Fin ttt/ 3M et 12M

-Food Allergy Quality of Life Questionnaire (**FAQLQ-PF**)

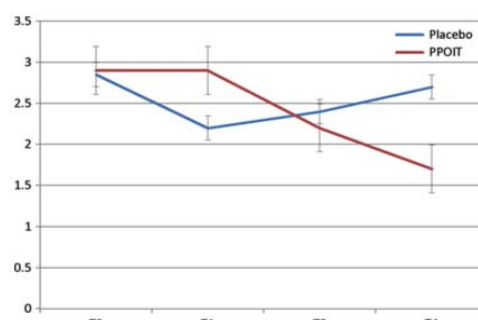
-Food Allergy Independent Measure (**FAIM**)

Résultats:

➔ Amélioration des scores à 3M (p=0,05) et 12M (p=0,005)

➔ FAQLQ-PF et FAIM inchangés dans le groupe placebo

L'effet bénéfique perdue à 3 et 12 mois après la fin de l'ITO malgré les contraintes liées à l'ITO

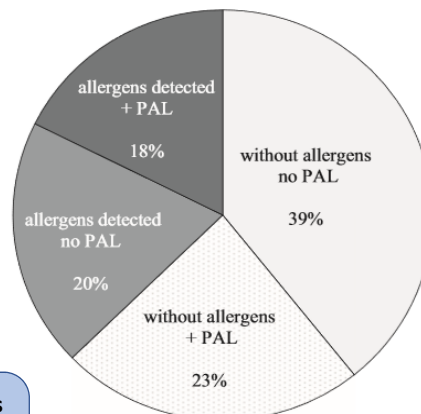


*Lower scores indicate lower burden or better HRQL. T0: Pretreatment, T1: end-of-treatment, T3: 3 months after end-of-treatment, T4: 12 months after end-of-treatment.

Dunn Galvin and Al – the longitudinal impact of probiotic and peanut oral immunotherapy on health-related quality of life- Allergy 2018 ;73:560-568

Allergie alimentaire accidentelle: ALLERGENES NON ETIQUETES

- **Objectif:** Analyser les aliments coupables et les doses d'allergènes non déclarés dans les réactions accidentelles chez patients allergiques
- **Méthode:** cohorte prospective, 157 patients Suivi 1 an. 73 ont signalé 151 réactions allergiques. (n=51) échantillons de nourriture ont été analysés.
- **Résultats:** 37% (19/51) des produits analysés ont identifié **1 à 4 allergènes coupables** qui n'étaient **PAS étiquetés**. Les concentrations varient et sont + importante pour **l'arachide, le lait et le sésame**.



Une large gamme de produits provoque des réactions accidentelles chez les patients allergiques
Dénonce le défaut d'étiquetage des allergènes +++

Marty Blom et al - Accidental food allergy reactions: Products and undeclared ingredients –September 2018 Volume 142, Issue 3, Pages 865–875

Les allergènes recombinants dans l'anaphylaxie aux Hyménoptères: outils diagnostic MAJEUR

- l'Immunothérapie (IT) nécessite le diagnostic d'allergie à UN venin
- **Api m1** et **Ves v5**: formes non-glycosylées sans réactivité croisée => capable d'identifier le coupable si double sensibilité des IgE spé abeilles-guêpes (50% patients) et d'éviter une double IT
- Ves v1 et ves v5 permettent d'identifier une « vraie sensibilisation » dans 94% cas
- Les déterminants glucidiques hautement immunigènes dans les venins entraînent des réactivités croisées
- groupes de patients avec sensibilisation à **l'api m 10** => - protégés par l' IT (ne contient pas cet allergène)

Les allergènes recombinants sont un OUTIL MAJEUR dans le DIAGNOSTIC
Certains patients (sensibilisation Api m10) sont NON protégés par IT

HBV-specific allergens	YJV-specific allergens
Api m 1	Ves v 1
Api m 3	Ves v 4
Api m 4	Ves v 5
Api m 6	
Api m 7	
Api m 8	
Api m 9	
Api m 10	
Api m 11	
Cross-reactive HBV and YJV allergens	
Api m 2	Ves v 2
Api m 5	Ves v 3
Api m 12	Ves v 6

Fig. 1 Honey bee venom (HBV)- and yellow jacket venom (YJV)-specific and cross-reactive allergens

Component Resolved Diagnosis in Hymenoptera Anaphylaxis, D. Tomsitz1 & K. Brockow1, Curr Allergy Asthma Rep (2017)

Le Lipid A augmente l'efficacité de l'ITSC dans la rhino conjonctivite allergique

- **Lipid A** = nouvel adjuvant permettant la diminution du nombre d'injections sous cutanées
- non interventionnelle prospective multicentrique en période pollinique
 - 56 patients: **4 injections pré saisonnières** AIT « rappel » SC MPL graminées
 - 51 patients témoins : traitement symptomatique

Résultats :

CSMS (combined symptom and medication score) AIT vs Temoin = -38,4%

Amélioration des symptômes de RCA ($p < 0,05$) AIT vs Temoin

Diminution de la consommation médicamenteuse ($p < 0,01$) AIT vs Temoin

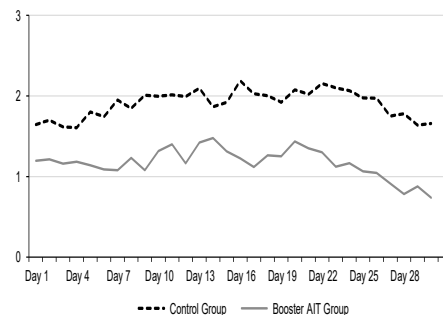


FIGURE 3 Daily mean of the CSMS during the peak of the grass pollen season of 30 days in 2015

Pfaar O, Lang S, Pieper-Fuerst U, et al. Ultra-short-course booster is effective in recurrent grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73:187–195

La prise quotidienne sublinguale de rMal d1 améliore l'allergie à la pomme crue associée aux pollens de bouleau

- **Objectif** : comparer l'innocuité et l'efficacité de l'ITSL avec 2 formulations contenant soit rMal d 1, soit rBet v 1 sur l'allergie à la pomme crue liée au pollen de bouleau.
- **Méthode** :
 - patients avec allergie pomme-bouleau (n=60) , monocentrique randomisée durée de 16 semaines
 - application **sublinguale quotidienne de 25 mg de** :
 - placebo (n = 20)
 - ou rMal d 1 (n = 20)
 - ou rBet v 1 (n = 20)
 - dépistage par SCT (sublingual challenge test)

Résultats :

L'ITSL avec rMal d 1 ↓ les symptômes oraux liés à la pomme (P = ,001 et P = .038), les réactions cutanées spécifiques médiées par rMalD1 (P = 0,022) et rapports IgG4 / IgE améliorés (P = 0,012).

L'ITSL avec rBet v 1 n'améliorait pas la réactivité clinique

Pas d'étude de l'effet sur l'allergie au pollen de bouleau.

Kinaciyan T, Nagl B, Faustmann S et al. Efficacy and safety of 4 months of sublingual immunotherapy with recombinant Mal d 1 and Bet v 1 in patients with birch pollen-related apple allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):1002-8.

La cystatine humaine SN est un inhibiteur de protéase endogène qui prévient la rhinite allergique

- Les **pollens**, par une **activité protéase**, dégradent les protéines de jonction des cellules épithéliales des voies aériennes.
- **Objectif :**
étudier l'effet protecteur de la cystatine humaine SN sur les symptômes de la rhinite allergique (RA) chez la souris avec RA induite par les pollens de cèdre du japon (JC) et d'ambroisie.
- **Résultat :**

rhCystatine SN a **inhibé les activités protéase** et a **empêché la perturbation de la TJ** (tight junction) induite par JC.



IN VITRO

La rhCystatine SN a **amélioré les symptômes de RA** induits par JC.



IN VIVO : Administration exogène

Souris hCST1-Tg : **suppression des symptômes** d'éternuement induits par JC.



Conditions physiologiques

Fukuoka A, Matsushita K, Morikawa T et al. Human cystatin SN is an endogenous protease inhibitor that prevents allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Aug 23 pii: S0091-6749(18)30998-9

L'immunothérapie intra lymphatique avec 2 allergènes concomitants est une voie sûre et efficace

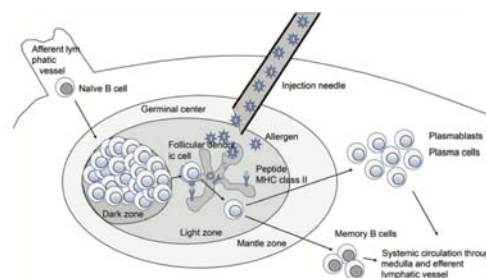
- **Methodes :**
 - N = 49, 2 groupes : un groupe « **actif** » recevant **graminées + bouleau** (n=23) vs un groupe **placebo** (n=26)
 - **3 injections** intra lymphatiques à 4 semaines d'intervalle, sur le **même ganglion** inguinal, repérage par **échographie**
 - **Test de provocation nasal** avant le traitement, 2 à 4 semaines après le traitement et 6 à 9 mois après le traitement utilisation d'un score symptomatique global d'évaluation de rhinite allergique
- **Resultats :**

groupe actif **↓ du score de 28% 6 à 9 mois après le traitement**

Pas d'EI grave, réactions locales uniquement

TABLE E2. Results of nasal grass allergen provocation test: Active group (n = 23) and placebo group (n = 26)

	Baseline, mean (SD) AUC	6-9 mo, mean (SD) AUC	Mean difference (%), SD (95% CI)	Relative difference compared with placebo	Significance level, ANOVA multiple comparisons
Sum of nasal symptoms, 1-4					
Active	105.1 (35.8)	75.2 (49.2)	-26.4 (-25%), 44.5 (7.2 to 45.7)	-15%	P = .02
Placebo	97.4 (39.0)	87.6 (53.0)	-9.8 (-10%), 45.3 (-8.5 to 28.1)		NS
Sum of total symptoms, 1-7					
Active	127.3 (55.3)	86.6 (58.8)	-35.1 (-28%), 62.3 (8.1 to 62.1)	-16%	P = .02
Placebo	115.7 (56.4)	102 (68.8)	-13.4 (-12%), 59.5 (-10.7 to 37.4)		NS



Hellkvist L, Hjalmarsson E, Kumlien Georrrén S et al. Intralymphatic immunotherapy with 2 concomitant allergens, birch and grass: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Oct;142(4):1338-1341

Allergènes trompeurs dans le diagnostic de l'allergie au latex: déterminants de la profiline, de la broméline et des LTP

- **Contexte :**
IgE spécifique au latex faussement positives chez les patients allergiques au pollen
- **Objectif :**
étudier l'influence des profilines, des glucides (broméline) et de la LTP sur IgE spécifique positive au latex sans pertinence clinique (pricks neg, pas de spt)
- **Méthodes:**
comparaison des taux d'IgE de patients allergiques au latex (n=30) vs allergie pollen (n=100) vs pas d'allergie (n=100)

Fausse positivité des IgE spécifiques du latex chez environ 19% des patients allergiques au pollen

Due aux profilines et la broméline

La LTP ne semble pas jouer de rôle majeur

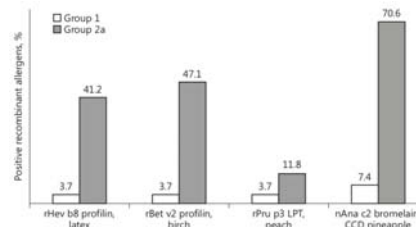


Fig. 1. The percentages of positive recombinant allergens in latex-specific IgE-positive patients. Latex profilin-specific IgE was more common in the atopic control group (group 2a), despite negative skin prick test with latex ($p = 0.002$), as were birch pollen profilin-specific IgE and bromelain-specific IgE ($p = 0.001$ and $p < 0.0001$, respectively). LTP, lipid transfer protein; CCD, cross-reactive carbohydrate determinant.

Gürlek F, Ünşel M, Ardeniz et al. Misleading Allergens in the Diagnosis of Latex Allergy: Profilin and Cross-Reactive Carbohydrate Determinants, *Int Arch Allergy Immunol* 2018;176:1–7