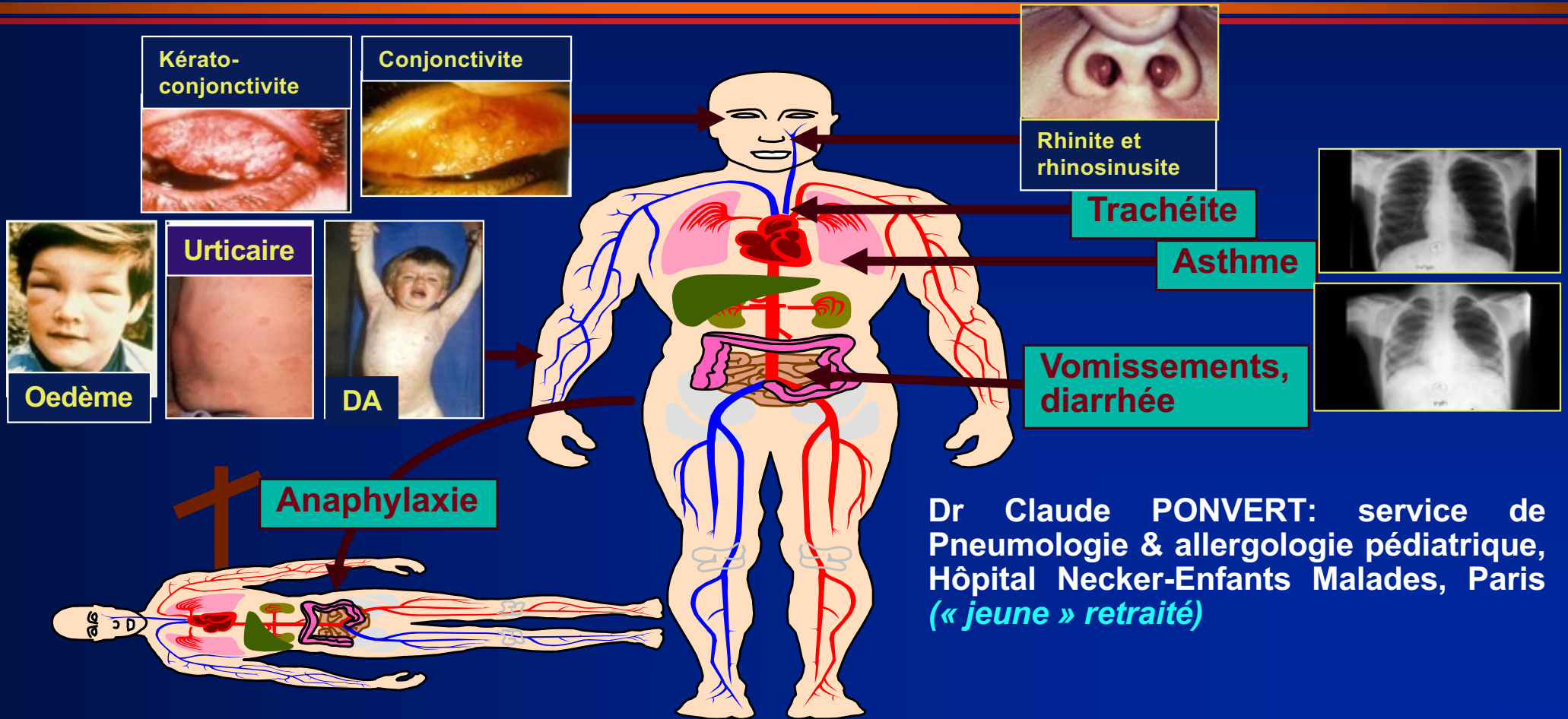


Allergie immédiate : épidémiologie, physiopathologie et grands principes diagnostiques & thérapeutiques

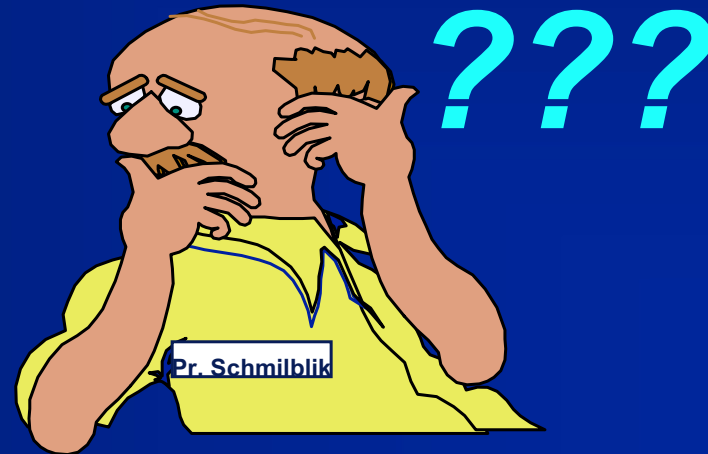


Dr Claude PONVERT: service de Pneumologie & allergologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris (« jeune » retraité)

Introduction à l'allergie

Allergie immédiate & atopie

- **Allergie immédiate (HSI)** : ensemble de manifestations immuno-allergiques survenant chez des individus génétiquement prédisposés (atopie)
- **Atopie** : terrain génétique prédisposant à la survenue de manifestations allergiques du type immédiat



Introduction à l'allergie

Allergie immédiate & atopie

- **Allergie immédiate (HSI)** : ensemble de manifestations immuno-allergiques survenant chez des individus génétiquement prédisposés (atopie)
- **Atopie** : terrain génétique prédisposant à la survenue de manifestations allergiques du type immédiat, **et caractérisé par** :
 - une production exagérée d'IgE (totales et spécifiques)
 - une inflammation subaiguë/chronique des organes/tissus cibles
 - *induites/entretenues/majorées par les stimulations exercées par les antigènes (... « allergènes ») et les cofacteurs irritants/adjuvants non spécifiques environnementaux.*

Allergie immédiate : épidémiologie

❖ Allergie immédiate

- **Prévalence = 15 à 30 %** (dans les pays développés)
- **4^e rang des maladies chroniques (classification OMS)**
 - après les cancers, les maladies cardio-vasculaires et le SIDA
 - bien avant toutes les autres maladies immunologiques (maladies AI, déficits immunitaires primitifs ou acquis, greffes et transplantations)
- **Prévalence x 2 à 3 en 30 ans**

Ascher IM et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006;368;733-43.

	Years between Phases	Phase Three		Asthma symptoms				Allergic rhinoconjunctivitis symptoms				Eczema symptoms			
		Number of children	Response rate (%)	Phase One	Phase Three	Change per year	SE	Phase One	Phase Three	Change per year	SE	Phase One	Phase Three	Change per year	SE
6-7 year age-group															
Africa (English-speaking)															
Nigeria	7.0	2396	86.2	4.8	5.6	0.10	0.19	3.7	3.6	-0.01	0.17	4.5	5.0	0.07	0.13
Asia-Pacific															
Hong Kong	6.0	4448	96.0	9.1	9.4	0.03	0.16	13.7	17.7	0.67	0.23	3.9	4.6	0.12	0.09
Indonesia	6.0	2503	88.1	4.1	2.8	-0.21	0.11	3.8	3.6	-0.03	0.12
Japan	8.0	2958	90.7	17.4	18.2	0.10	0.13	7.8	10.6	0.35	0.11
Malaysia (3)	6.3	9940	84.1	6.5	5.8	-0.12	0.07	4.1	4.8	0.11	0.06	9.5	12.6	0.49	0.10
Singapore	7.0	5389	92.0	15.7	10.2	-0.80	0.25	8.5	8.7	0.02	0.15	2.8	8.9	0.87	0.18
South Korea (2)	5.0	6018	94.7	13.3	5.8	-1.45	0.28	9.8	8.7	-0.18	0.12	8.8	11.3	0.52	0.13
Taiwan	7.0	4832	96.8	9.6	9.8	0.04	0.13	14.6	24.2	1.37	0.17	3.5	6.7	0.46	0.08
Thailand (2)	6.0	7315	77.2	8.2	11.9	0.47	0.23	7.3	10.4	0.30	0.25	11.9	16.7	0.79	0.13
Western Europe															
Austria (2)	7.0	6876	87.8	7.8	7.4	-0.05	0.07	5.1	6.1	0.15	0.06	5.7	6.1	0.05	0.06
Belgium	7.0	5645	77.8	7.3	7.5	0.02	0.08	4.9	5.8	0.13	0.06	7.7	11.6	0.56	0.09
Germany	5.0	3830	82.4	9.6	12.8	0.65	0.17	5.4	6.9	0.30	0.12	6.7	7.9	0.23	0.12
Italy (6)	8.0	11287	92.5	7.5	7.9	0.07	0.05	5.4	6.5	0.15	0.04	5.8	10.1	0.53	0.04
Portugal (3)	7.0	5365	65.1	13.2	12.9	-0.07	0.10	8.7	9.3	0.16	0.10	9.6	9.7	0.09	0.12
Spain (6)	7.3	18941	77.2	6.2	9.5	0.44	0.05	5.4	7.9	0.33	0.04	3.4	5.9	0.31	0.03
UK	5.0	1843	91.9	18.4	20.9	0.50	0.30	9.8	10.1	0.05	0.24	13.0	16.0	0.60	0.28

Ascher IM et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006;368;733-43.

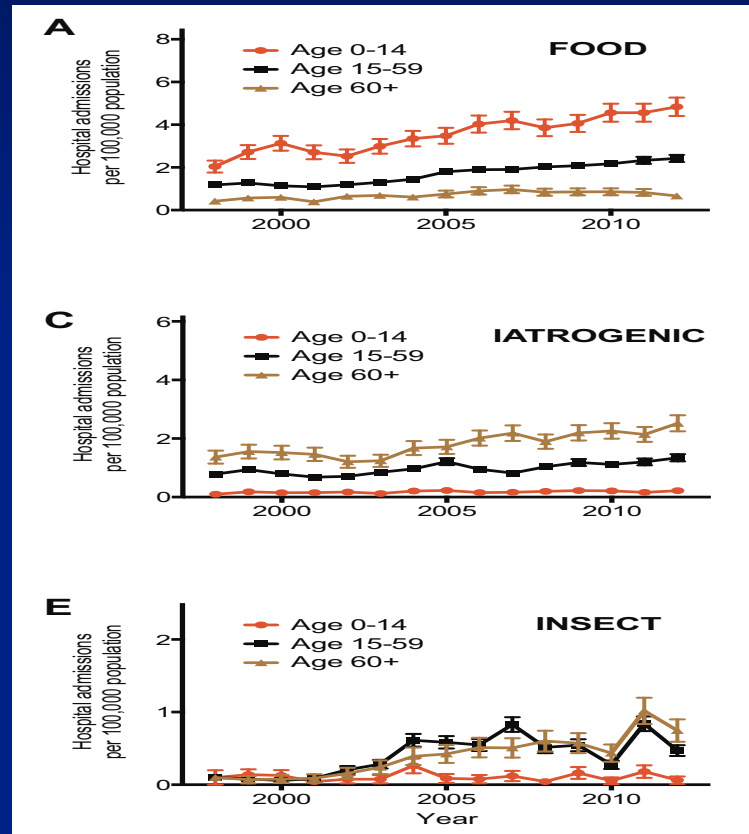
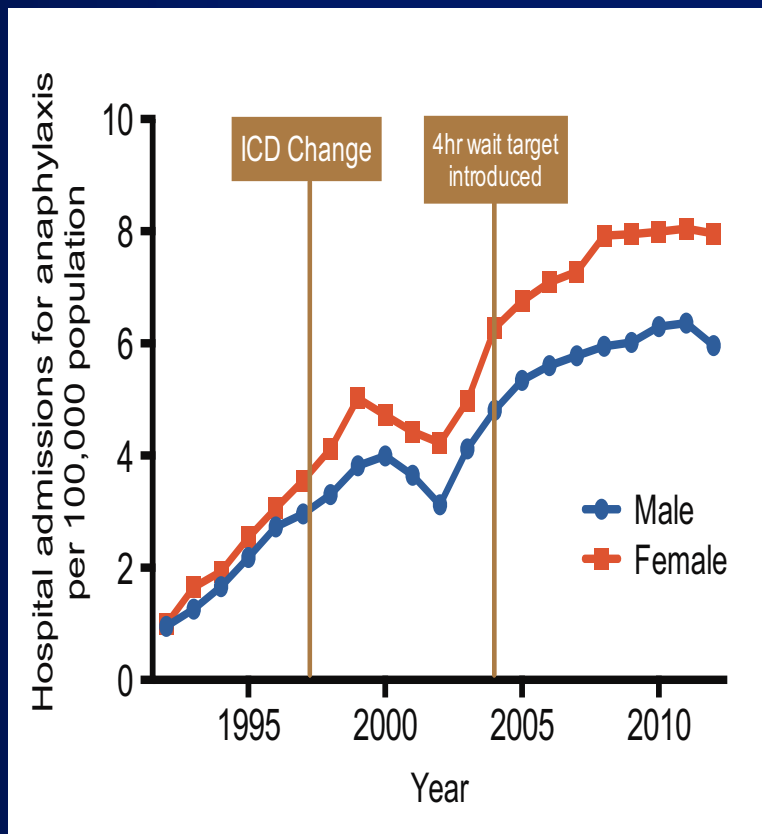
	Years between Phases	Phase Three		Asthma symptoms				Allergic rhinoconjunctivitis symptoms				Eczema symptoms			
		Number of children	Response rate (%)	Phase One	Phase Three	Change per year	SE	Phase One	Phase Three	Change per year	SE	Phase One	Phase Three	Change per year	SE
13-14 year age-group															
Japan	8.0	2520	94.6	13.4	13.0	-0.05	0.21	14.9	17.6	0.34	0.16
Malaysia (3)	6.3	8955	91.5	10.1	8.9	-0.13	0.15	13.9	16.2	0.53	0.20	8.9	9.9	0.19	0.17
Philippines	7.0	3658	77.5	12.3	8.4	-0.55	0.24	15.3	11.0	-0.61	0.33	5.2	7.8	0.37	0.13
Singapore	7.0	4217	93.9	9.8	11.4	0.24	0.21	15.1	16.5	0.20	0.22	7.4	9.2	0.25	0.09
South Korea (2)	5.0	10263	96.4	7.7	8.7	0.20	0.11	10.2	11.6	0.28	0.12	3.8	5.7	0.39	0.08
Taiwan	6.0	6378	95.9	5.4	7.0	0.26	0.07	11.7	17.8	1.02	0.19	1.4	4.1	0.45	0.05
Thailand (2)	6.0	8207	94.6	13.1	11.6	-0.21	0.22	15.5	21.0	0.84	0.37	8.2	9.6	0.39	0.17
Western Europe															
Austria	8.0	1439	86.0	11.8	15.1	0.41	0.20	9.2	9.7	0.06	0.17	5.3	7.5	0.28	0.13
Belgium	7.0	3250	96.6	12.0	8.3	-0.52	0.17	14.5	16.9	0.34	0.18	6.7	7.2	0.07	0.11
Channel Islands (2)	5.5	2021	85.1	35.1	26.5	-1.62	0.44	17.3	15.0	-0.45	0.21	17.0	11.0	-1.04	0.23
Germany	5.0	4132	93.9	14.2	17.5	0.68	0.21	14.4	15.0	0.12	0.17	7.1	7.7	0.12	0.12
Isle of Man	6.0	1716	88.7	33.4	31.2	-0.36	0.30	20.1	20.2	0.02	0.28	15.6	11.1	-0.76	0.23
Italy (9)	7.9	11192	92.3	9.4	8.4	-0.22	0.07	14.3	15.5	0.07	0.10	6.2	7.7	0.16	0.05
Portugal (4)	7.8	10630	80.3	9.5	12.0	0.32	0.09	7.0	9.5	0.40	0.08	4.4	5.1	0.16	0.05
Republic of Ireland	8.0	3089	90.9	29.1	26.7	-0.30	0.19	19.3	15.5	-0.48	0.19	13.6	8.6	-0.62	0.11
Spain (8)	7.6	26149	86.1	9.3	9.6	0.04	0.05	13.9	15.0	0.10	0.07	4.1	4.0	-0.01	0.03
UK (6)	7.3	19226	88.4	31.0	24.7	-0.71	0.14	18.9	15.3	-0.57	0.09	14.7	10.6	-0.39	0.08

Allergie immédiate : épidémiologie

❖ Allergie immédiate

- **Prévalence = 15 à 30 %** dans les pays développés
- **4^e rang des maladies chroniques (classification OMS)**
 - après les cancers, les maladies cardio-vasculaires et le SIDA
 - bien avant toutes les autres maladies immunologiques (maladies AI, déficits immunitaires primitifs ou acquis, greffes et transplantations)
- **Prévalence x 2 à 3 en 30 ans**
- **Fréquence des formes graves et (potentiellement) fatales x 4 à 5 en 30 ans (asthme, allergie alimentaire)**

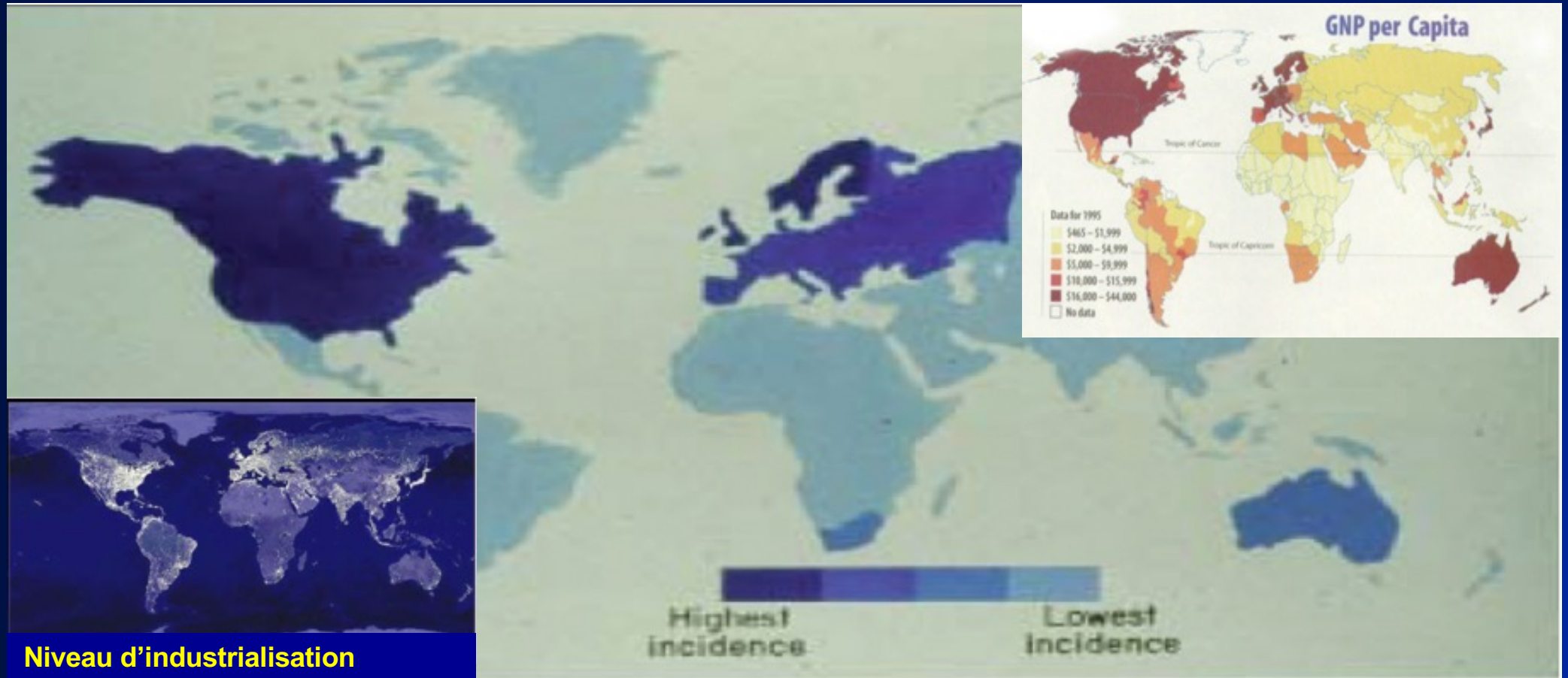
Time trends in hospital admissions/100 000 individuals in the UK national anaphylaxis registry (Turner PJ et al. JACI 2015;135:956-63).



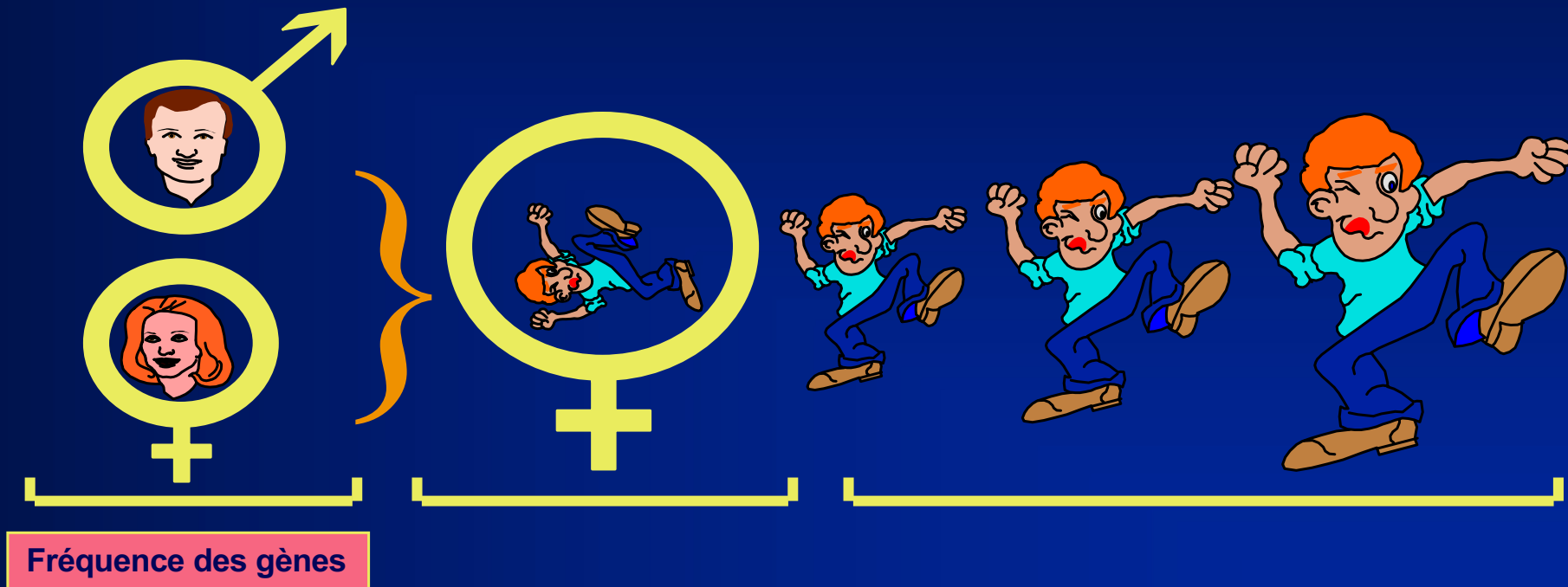
Epidémiologie de l'allergie

- 1) Facteurs susceptibles d'expliquer l'augmentation de prévalence des maladies allergiques, depuis une trentaine d'années, dans les pays à mode de vie occidental ou en voie d'occidentalisation**

Influence (des modifications) du mode de vie et de l'environnement sur l'augmentation de prévalence des maladies allergiques (= *maladies de « civilisation »*)

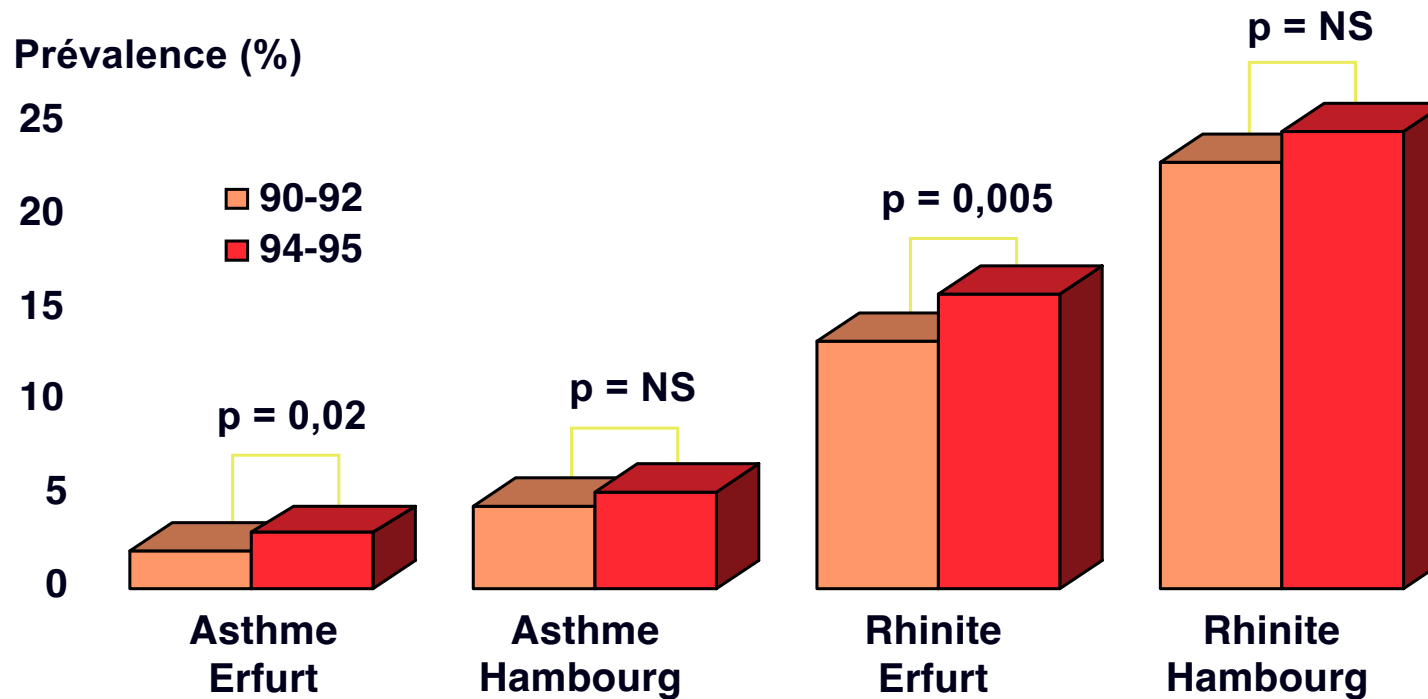


Epidémiologie (1): principaux facteurs responsables de l'augmentation de l'allergie

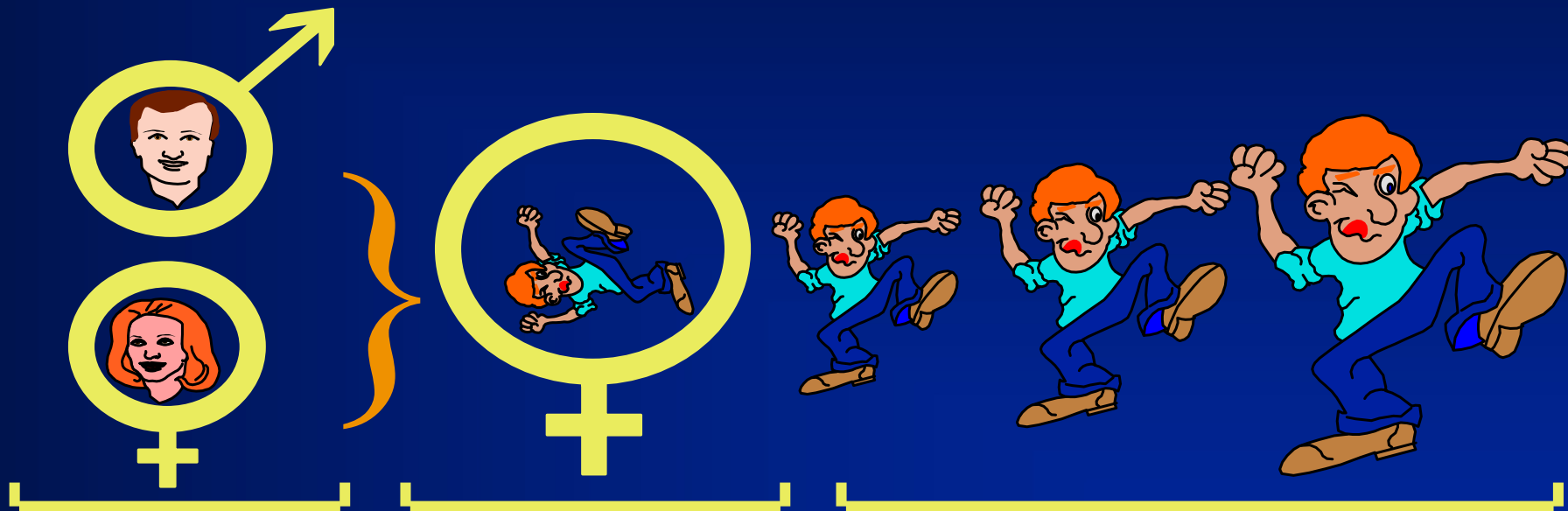


Influence des modifications du mode de vie et de l'environnement sur l'augmentation de prévalence des maladies allergiques

- Modifications de la prévalence des maladies allergiques chez les écoliers d'Allemagne de l'Est (Erfurt) et d'Allemagne de l'Ouest (Hambourg)



Epidémiologie (1): principaux facteurs responsables de l'augmentation de l'allergie



Fréquence des gènes

Prise de conscience et diagnostic augmentés

Modifications liées au mode de vie et de l'environnement (western life style, american way of life) :

- exposition aux allergènes (quantitative et qualitative)
- exposition aux polluants/irritants/adjuvants non spécifiques —» modification des allergènes, perméabilité des revêtements, inflammation non spécifique, modifications épigénétiques, etc.

Alm et al. Atopy in children of families with anthroposophic lifestyle. Lancet 1999; 353: 1485-1488.

- **Matériel & méthodes** : comparaison de la prévalence de l'atopie, estimée par les prick-tests et les RAST aux aéro-allergènes courants, chez :
 - les enfants vivant dans des familles anthroposophiques (n = 295)
 - les enfants vivant dans des familles classiques (n = 380)
- **Résultats** : prévalence de l'atopie significativement diminuée chez les enfants vivant dans des familles anthroposophiques (RR = 0,62)
- **Facteurs liés à un mode de vie « à l'ancienne »**
 - allaitement maternel généralement prolongé
 - mode de nutrition (aliments frais et fermentés)
 - taille de la fratrie souvent importante
 - tabagisme limité
 - habitat rural/semi-rural fréquent
 - accouchement à domicile fréquent
 - recours limité à l'antibiothérapie
 - vaccinations limitées à un strict minimum
 - etc.



Stein MM et al. Innate immunity and atopy & asthma risk in Amish and Hutterite farm children. N Engl J Med 2016; 375: 411-21.



Amish: mode de vie « ancien/traditionnel »

Hutterites: mode de vie plus « moderne »



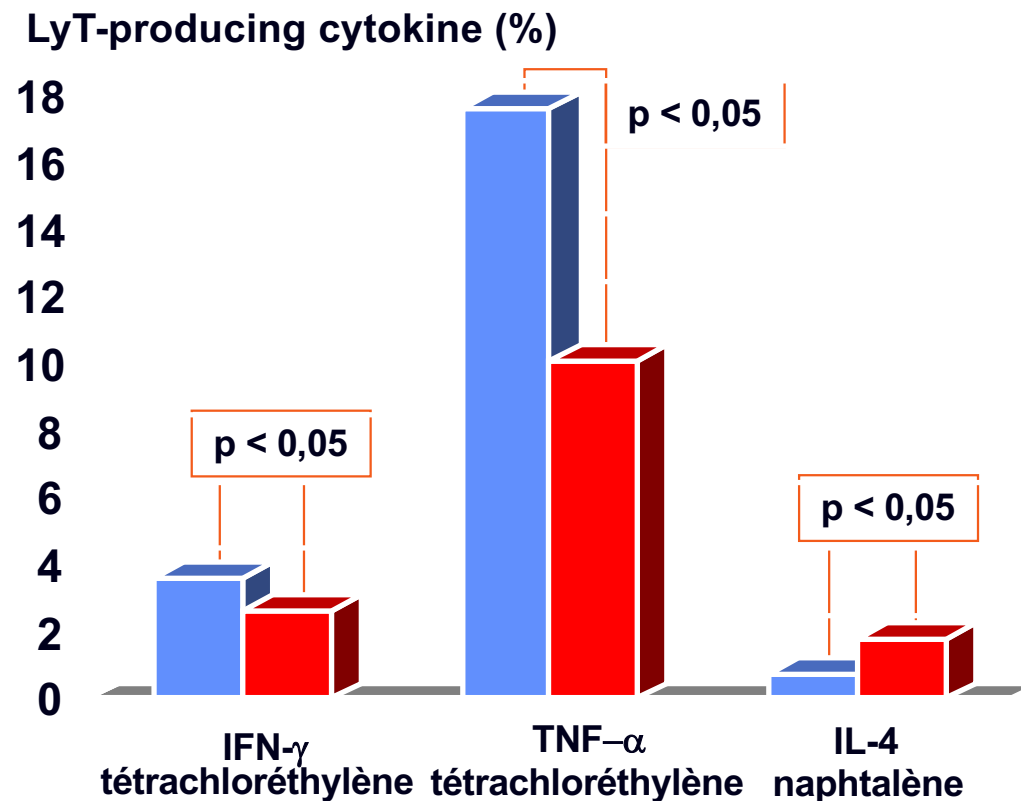
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Study Populations.*

Characteristic	Amish (N=30)	Hutterite (N=30)
Age (yr)		
Median	11	12
Range	8–14	7–14
Girls (no.)	10	10
Sibships (no.)	15	14
Children with asthma (no.)	0	6
Positivity for allergen-specific IgE (no.)		
>0.7 kUA/liter	5	9
>3.5 kUA/liter	2	9
Serum IgE (kU/liter)		
Median	21	64
Interquartile range	10–57	15–288

Lehmann I. et al. The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on the cytokine production profile of neonatal T cells. Environ Toxicol 2002; 17: 203-210.

- **expression des cytokines Th1 et Th2 (IFN- γ , TNF- α , IL-4) par les LyT du sang de cordon, après activation par le PMA**
- **corrélations avec les taux de polluants domestiques dans l'habitat pendant la période périnatale**

Pollution domestique
■ ≤ 75 percentile
■ > 75 percentile

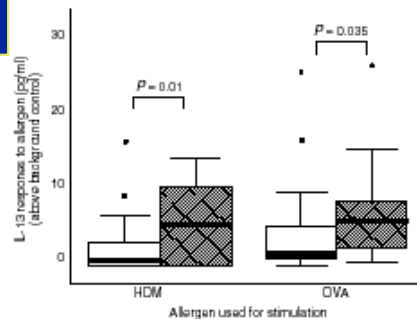


Influence du tabagisme passif pré-natal sur le risque atopique chez l'enfant

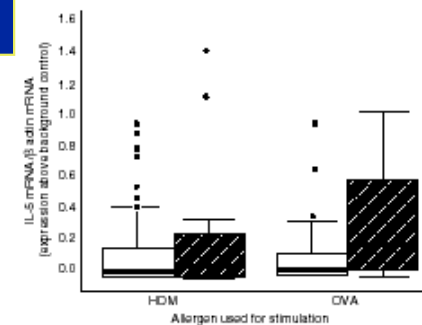
- Noakes et al. Maternal smoking during pregnancy alters neonatal cytokine responses. *Allergy* 2003 ; 58 : 1053-58.
 - Dosage des cytokines produites, après activation par les allergènes, par les cellules mononucléées du sang de cordon de nouveau-nés de femmes tabagiques (barres grises) et non tabagiques (barres claires) pendant la grossesse.



IL-13



IL-5



—» Le tabagisme passif in utero oriente les réponses immunitaires fœtales aux allergènes vers des réponses du type Th2, susceptibles de favoriser le développement de l'atopie

Epidémiologie de l'atopie : influence de l'allaitement maternel prolongé (Chandra et al, 1997)

● Matériel et méthodes

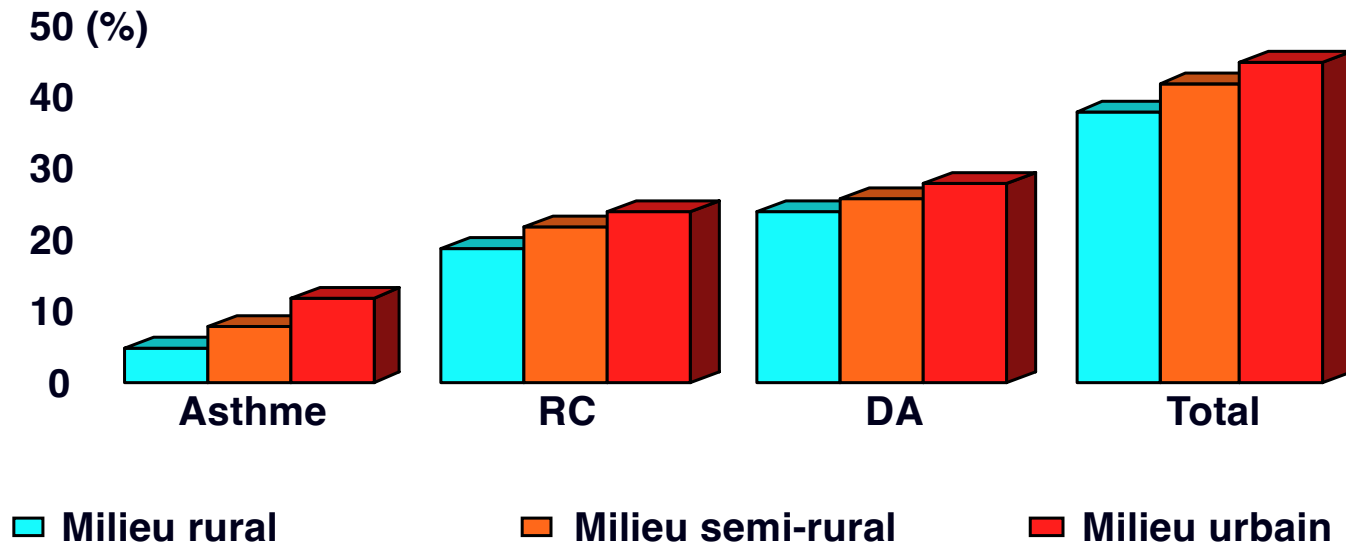
- » 288 nourrissons à risque élevé d'atopies suivis jusqu'à l'âge de 5 ans
- » bilan (histoire clinique, TC, RAST, TP) effectué à l'âge de 5 ans

● Résultats (%) : prévalence des maladies atopiques, à l'âge de 5 ans, selon le type d'allaitement pendant les 6 premiers mois de la vie

allaitement	all. aliment.	DA	asthme
maternel exclusif	13,3	20	6
hydrolysat de PLV	13,2	25	12
lait de vache	36	43	28
lait de soja	28	39	26

Allergic disease in teenagers in relation to urban or rural residence at various stages of childhood (Nilsson, L et al, 1999)

- Fréquence des maladies allergiques à 13-14 ans selon le milieu de vie pendant les 2 premières années



Relations entre exposition et sensibilisations aux acariens domestiques chez les enfants atteints de DA (Ricci et al, 1999)

- **Matériel & méthodes** :41 enfants (2-10 ans) atteints de DA ± sévère
 - » tests d'allergie aux acariens : CAP-RAST, prick-tests et patch-tests
 - » ELISA : dosage de Der p 1 dans la literie ($\mu\text{g/g}$ de poussière)
- **Résultats des tests (%) selon les concentrations de Der p 1**

Tests/Der p 1	< 0,1 $\mu\text{g/g}$	0,1-2 $\mu\text{g/g}$	> 2 $\mu\text{g/g}$	Total
RAST	9 %	15 %	70 %	27 %
prick-tests	18 %	20 %	50 %	27 %
patch-tests	44 %	40 %	78 %	52 %
total	36 %	40 %	90 %	51 %

Influence du tabagisme passif post-natal sur le risque atopique chez l'enfant (Yao et al. Allergy 2016)

- Relations entre tabagisme parental post-natal, concentrations de cotinine sérique et risque de sensibilisation allergénique (1315 enfants taiwanais tout-venants suivis depuis la naissance jusqu'à 7 ans: dosages de cotinine et IgE spécifiques)

Table 2 Association between serum cotinine levels and IgE sensitization against categories of allergens*

Category of allergens [†]	No. (%)	Crude OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI) [‡]	P [‡]
Mites	938 (71.3)	1.22 (0.47–3.12)	0.69	0.89 (0.35–2.26)	0.81
Animals	184 (14.0)	2.90 (1.12–7.50)	0.03	2.53 (0.92–6.93)	0.07
Cockroaches	210 (16.0)	4.11 (1.61–10.46)	0.003	3.77 (1.49–9.51)	0.005
Mold	307 (23.3)	0.91 (0.34–2.45)	0.85	0.82 (0.29–2.33)	0.71
Pollen	403 (30.6)	3.27 (1.35–7.93)	0.009	2.84 (1.20–6.73)	0.02
Foods	834 (63.4)	7.57 (2.25–25.45)	0.001	4.95 (1.59–15.34)	0.006
Latex	10 (0.8)	2.47 (0.11–53.54)	0.56	2.23 (0.13–37.13)	0.58

Table 4 Association between serum cotinine levels and the number of IgE sensitization or the sum of specific IgE concentrations against categories of allergens*

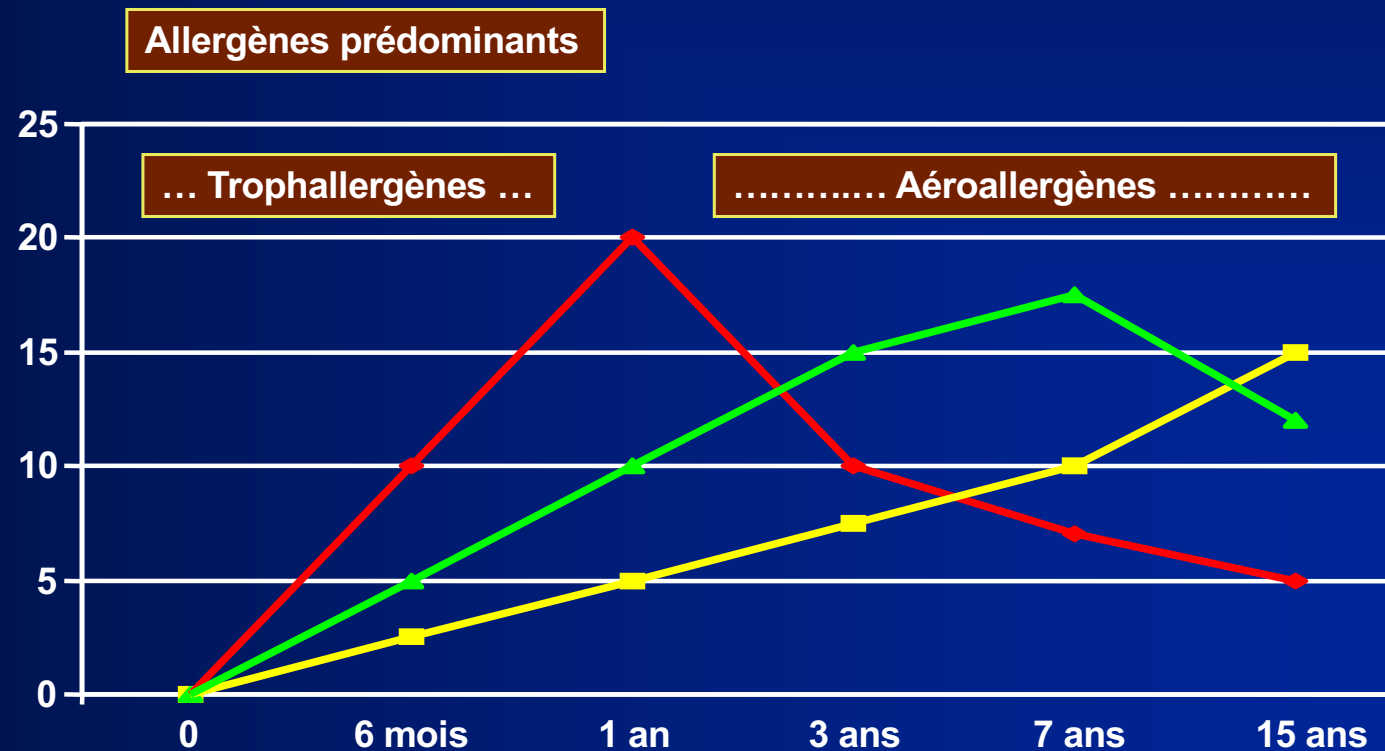
Category of allergen [†]	Number of IgE sensitization		Sum of specific IgE concentration	
	Adjusted OR (95% CI) [‡]	P [‡]	Adjusted β (SE) [‡]	P [‡]
All allergens combined	3.31 (0.51–7.24)	0.003	0.24 (0.09)	0.008
Mites	0.92 (0.43–1.98)	0.82	0.09 (0.08)	0.28
Animals	2.38 (0.87–6.48)	0.09	-0.003 (0.005)	0.57
Cockroaches	3.79 (0.51–9.51)	0.004	0.02 (0.003)	0.04
Mold	0.75 (0.26–2.17)	0.60	-0.006 (0.006)	0.32
Pollen	3.09 (1.39–6.90)	0.006	0.04 (0.02)	0.09
Foods	4.98 (2.29–10.82)	<0.001	0.07 (0.01)	<0.001
Latex	2.23 (0.13–37.13)	0.58	0.007 (0.006)	0.27

Epidémiologie de l'allergie

- 1) Facteurs susceptibles d'expliquer l'augmentation de prévalence des maladies allergiques, depuis une trentaine d'années, dans les pays à mode de vie occidental ou en voie d'occidentalisation**
- 2) Histoire naturelle de l'allergie**

Histoire naturelle de l'allergie

- 1.1. Principales manifestations cliniques et principaux allergènes de l'allergie en fonction de l'âge (%tage de patients/population générale)

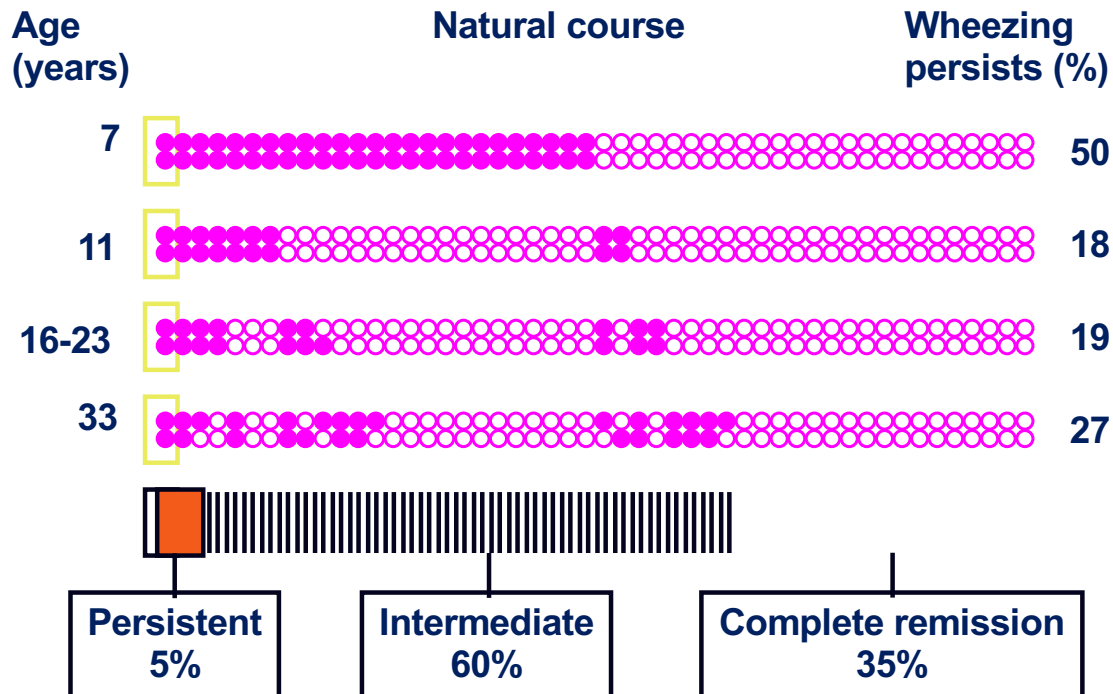


De nombreux patients présentent simultanément ou en alternance plusieurs types de symptômes et de sensibilisation

1) Histoire naturelle de l'allergie

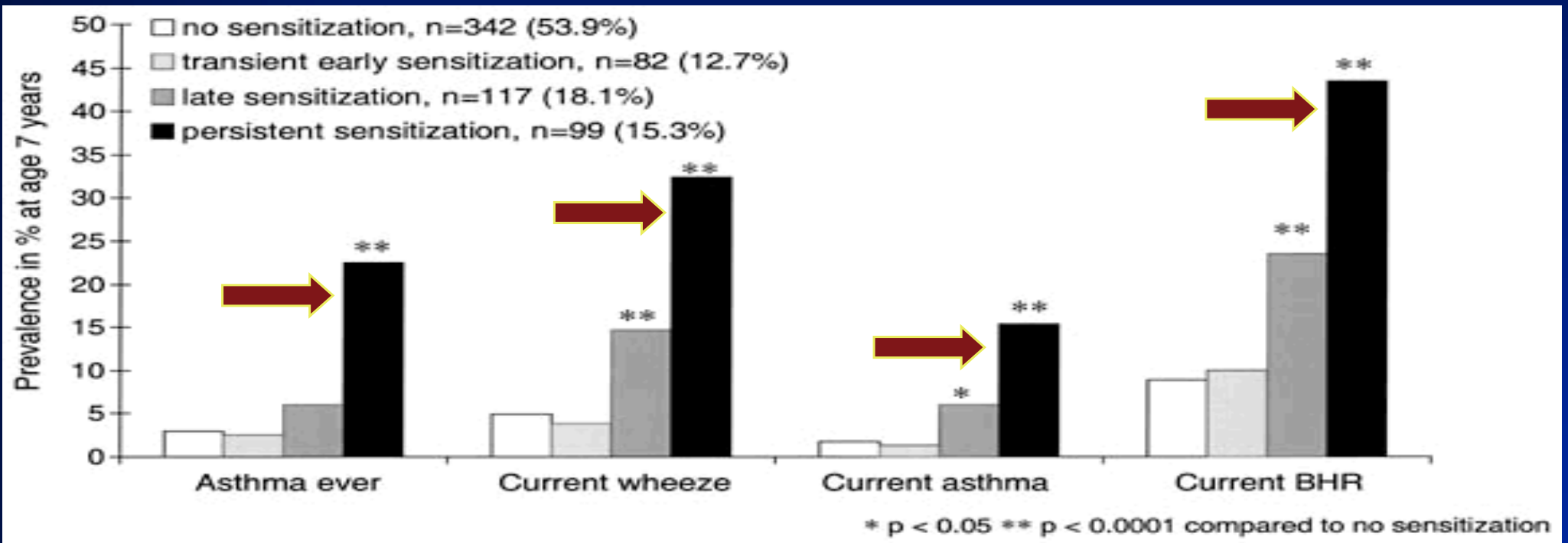
● 1.2. Que deviennent les allergiques ?

- Exemple-type de l'asthme ... "Asthma can be a lifelong disease..." (Strachan et al. BMJ 1996)



Histoire naturelle de l'allergie

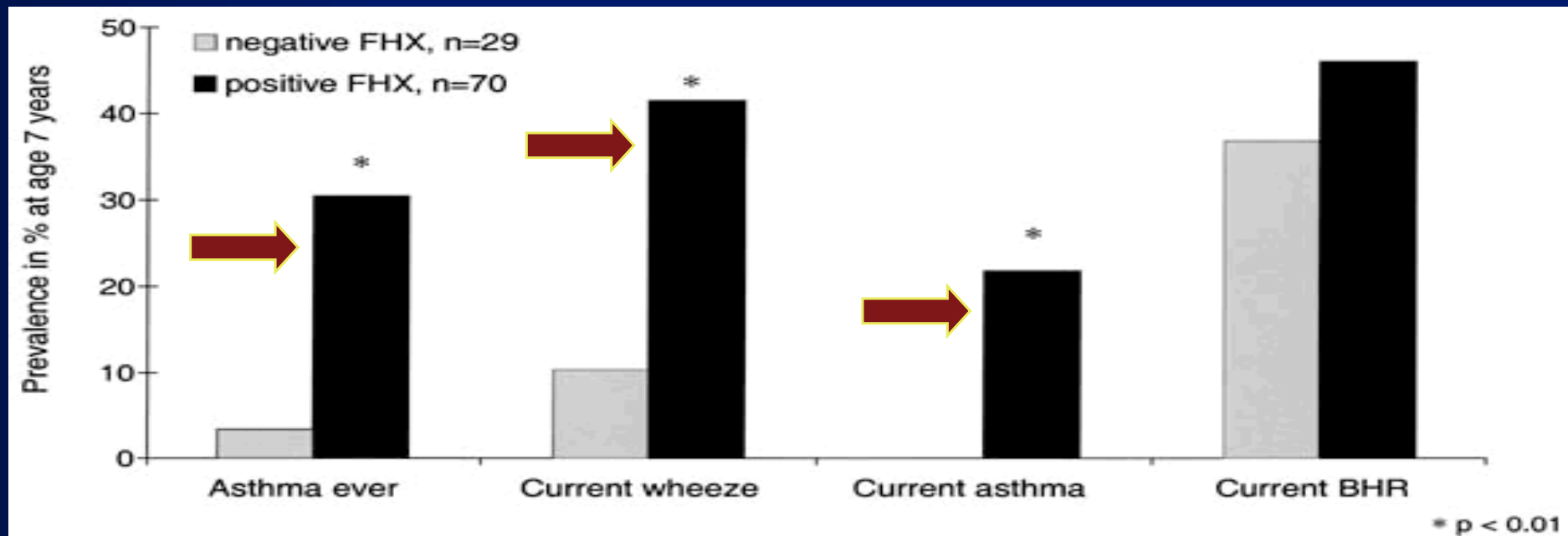
1. Facteurs de risque de persistance/récidive de l'asthme allergique ?



Existence d'une **atopie personnelle**, avec sensibilisations précoces (aux aliments) et persistantes (aux aéro-allergènes) = risque accru (++) d'asthme à 7 ans

1) Histoire naturelle de l'allergie

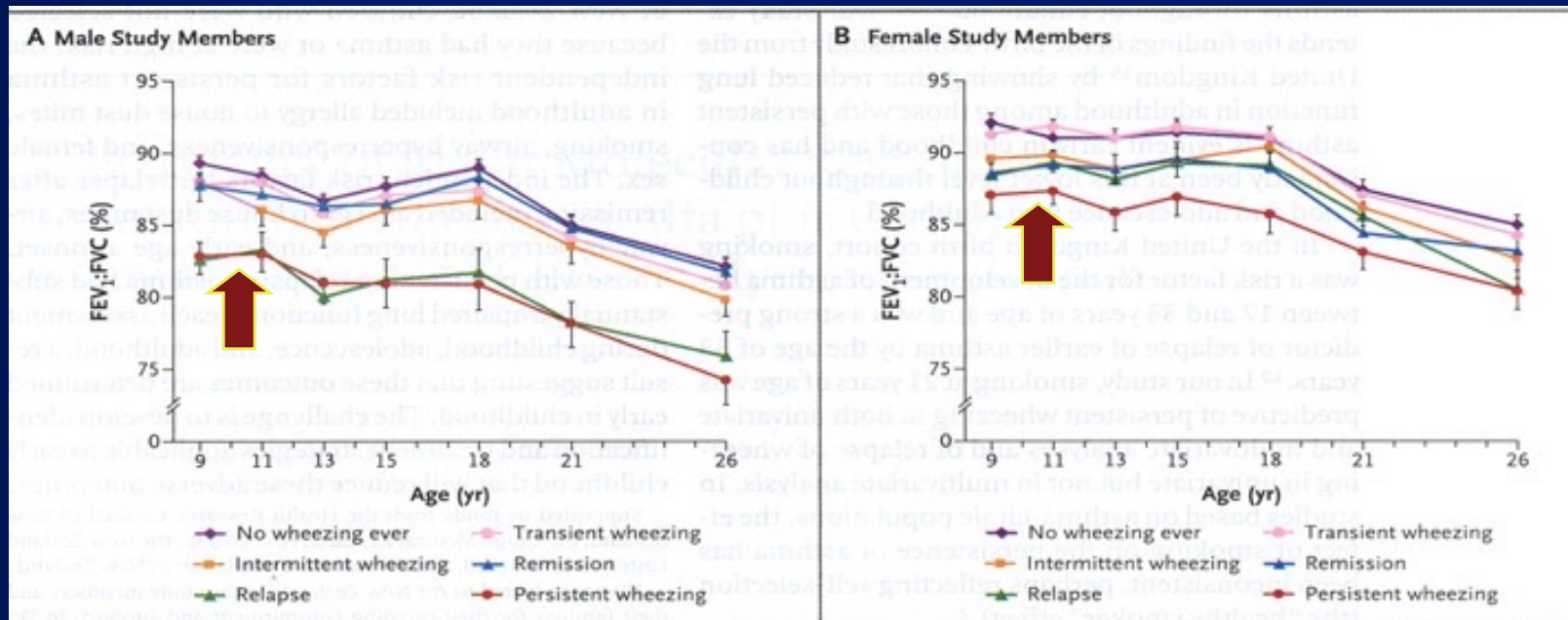
2. Facteurs de risque de persistance/récidive de l'asthme allergique ?



Atopie personnelle (sensibilisation persistante) + **terrain familial** (asthme maternel) = risque accru (+++) d'asthme à 7 ans

1) Histoire naturelle de l'allergie

3. Facteurs de risque de persistance/récidive de l'asthme allergique ?



Gravité initiale de la maladie allergique : Mean (\pm SE) FEV₁/FVC Ratios Measured at 9, 11, 13, 15, 18, 21 and 26 years in male (Panel A) and female (Panel B) study members, according to the pattern of wheezing (Sears MR et al. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22)

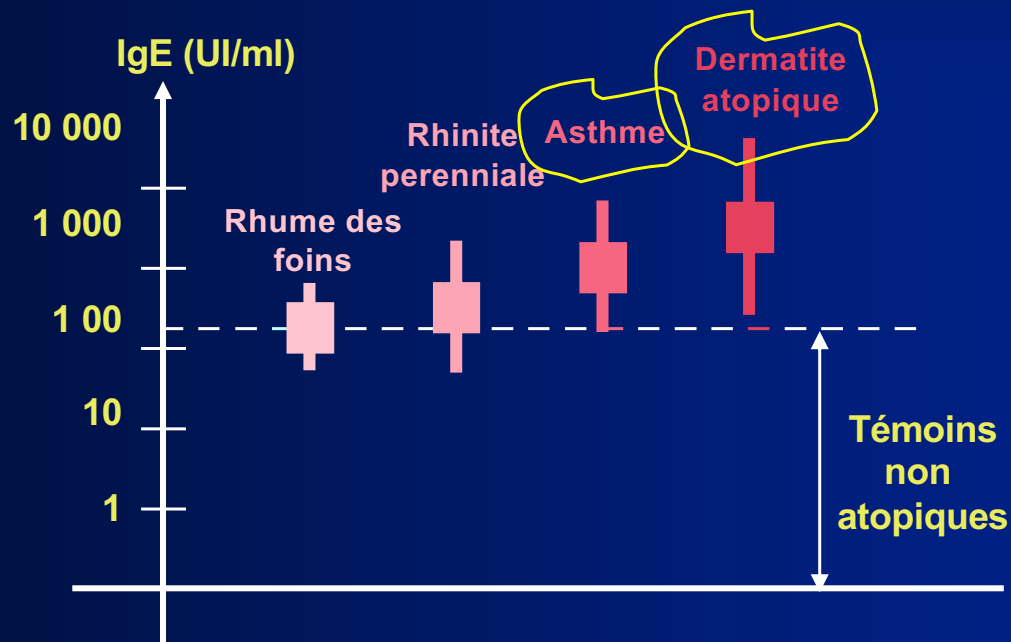
Introduction à l'allergie

Allergie immédiate & atopie

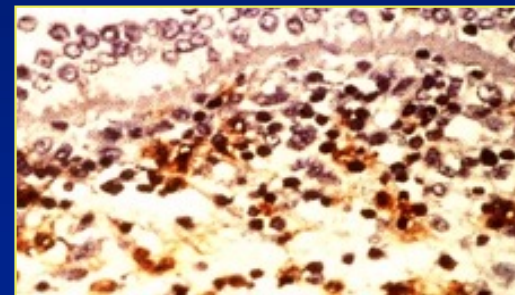
- **Allergie immédiate (HSI)** : ensemble de manifestations immuno-allergiques survenant chez des individus génétiquement prédisposés (atopie)
- **Atopie** : terrain génétique prédisposant à la survenue de manifestations allergiques du type immédiat, et caractérisé par :
 - une production exagérée d'IgE
 - une inflammation subaiguë/chronique des organes/tissus cibles

Concentrations des IgE sériques totales et inflammation subaiguë-chronique dans les maladies liées à une allergie immédiate

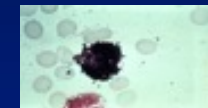
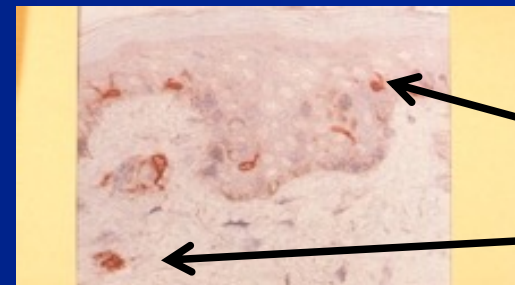
Concentrations des IgE sériques totales dans les diverses manifestations cliniques liées à une allergie immédiate



Inflammation éosinophilique bronchique (coupe de bronche de patient atteint d'asthme allergique)



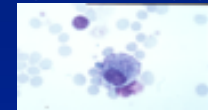
Cellules IgE⁺ dans la peau des patients atteints de DA



Mastocyte



Lymphocytes (Th2 et B à IgE)



Macrophage



Basophile

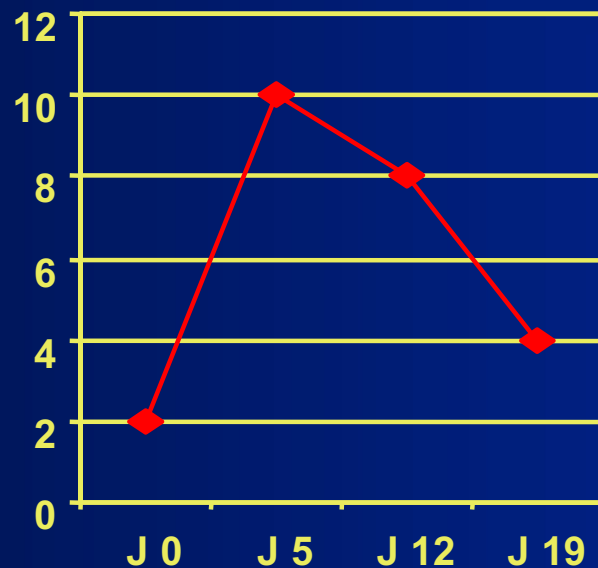
Cellules de Langerhans

Mastocytes, éosinophiles

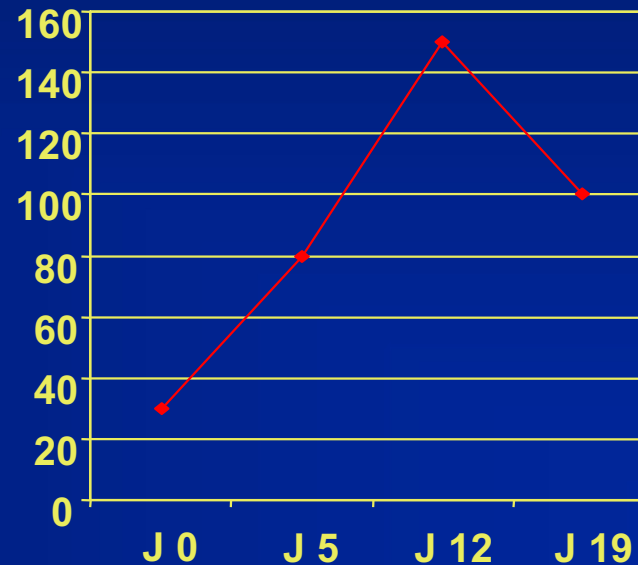
Physiopathologie de la réaction allergique du type immédiat (inflammation subaiguë/chronique des organes et tissus-cibles)

De Kluijver et al. Asymptomatic worsening of airway inflammation during low dose allergen exposure in asthma: protection by inhaled steroids. AJRCCM 2002; 166: 294-300

PNE in sputum (%)



ECP (ng/ml) in sputum

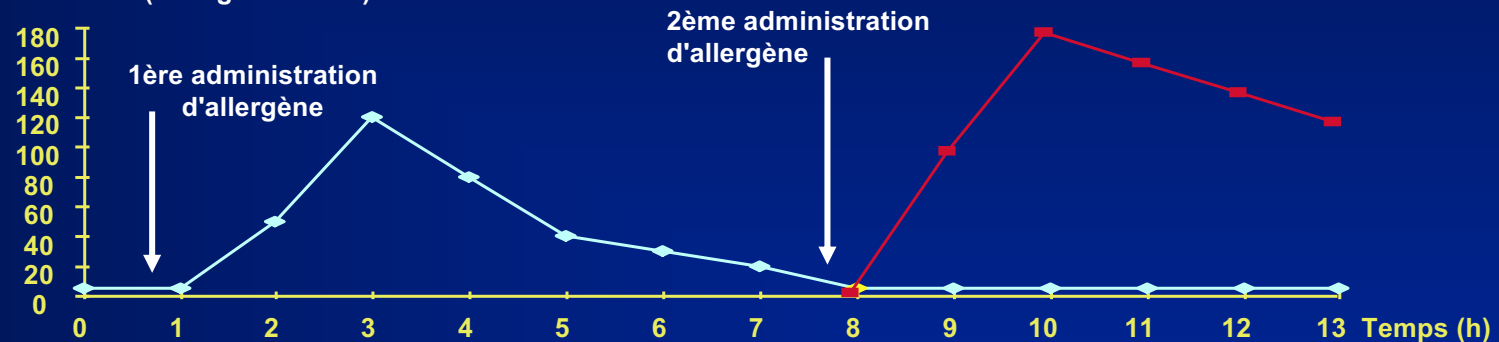


PNE and ECP levels in sputum during and after a 10-days course of VLDA inhalation

Hyperréactivité des organes et tissus cibles dans l'allergie immédiate

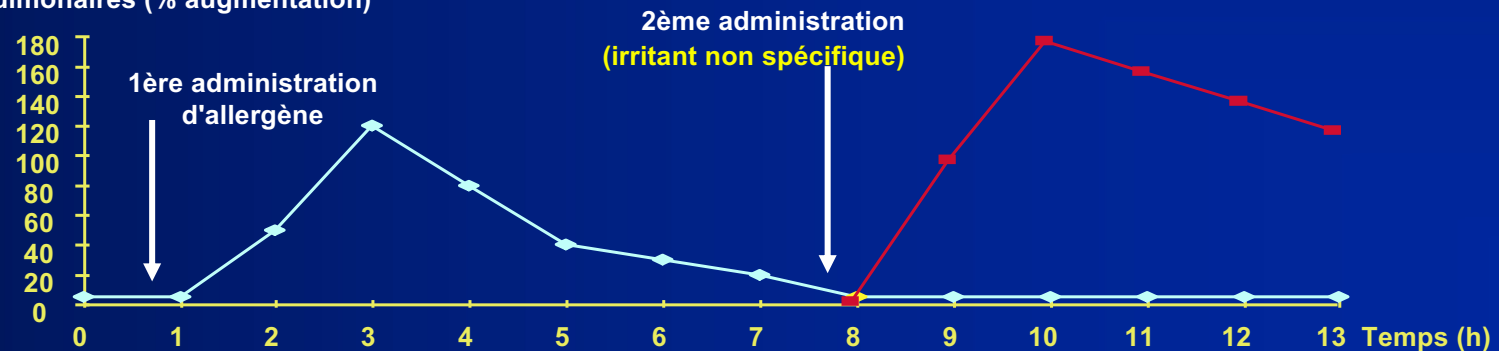
Etude de l'HRB induite par des inhalations d'allergène chez des souris préalablement rendues allergiques

Résistances pulmonaires (% augmentation)



Etude de l'HRB non spécifique induite par des inhalations d'irritants chez des souris allergiques

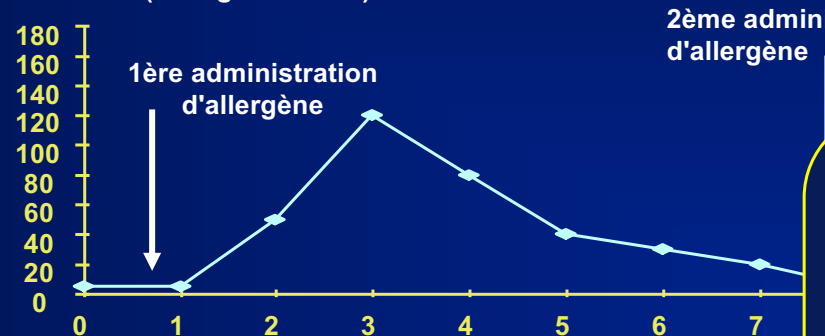
Résistances pulmonaires (% augmentation)



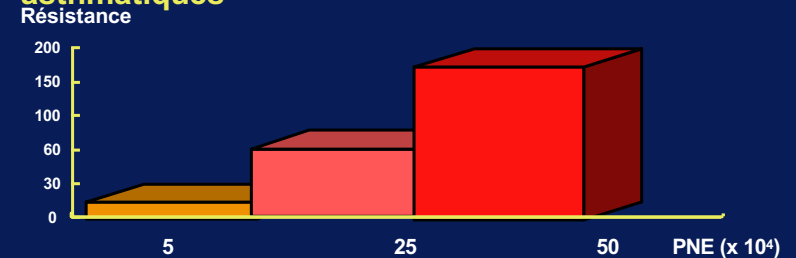
Hyperréactivité des organes et tissus cibles dans l'allergie immédiate

Etude de l'HRB induite par des inhalations d'allergène chez des souris préalablement rendues allergiques

Résistances pulmonaires (% augmentation)

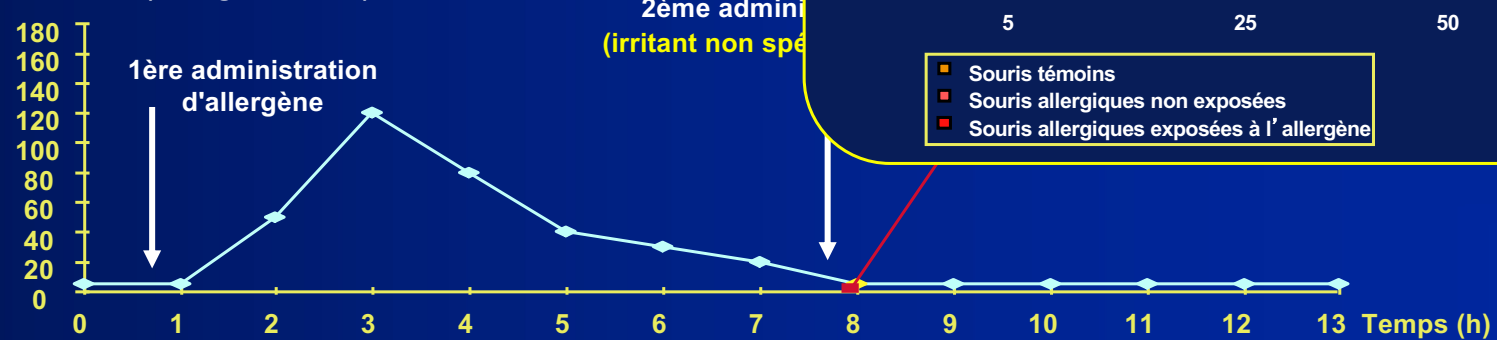


Relation entre HRB et nombre des éosinophiles dans le liquide de LBA des souris allergiques asthmatiques



Etude de l'HRB non spécifique induite par des inhalations d'irritant

Résistances pulmonaires (% augmentation)



- Souris témoins
- Souris allergiques non exposées
- Souris allergiques exposées à l'allergène

Génétique de l'atopie

Méthodes d'étude

- **Etudes de familles :**

- études de la transmission de parents à enfants
- études de concordance dans les fratries
- » mise en évidence d'une transmission génétique

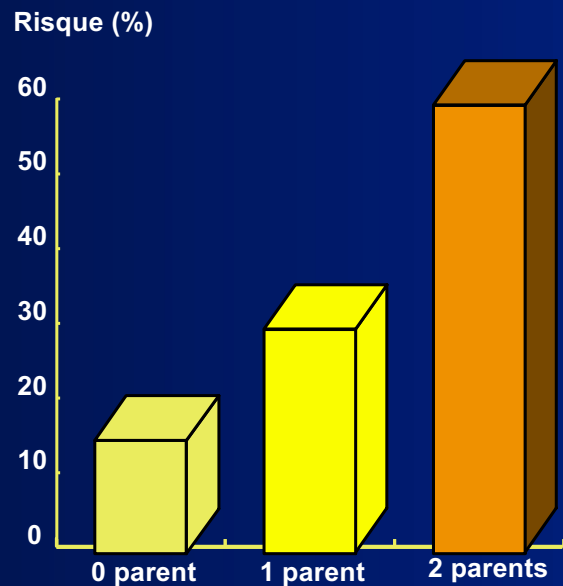
- **Etudes chromosomiques & génomiques de populations sélectionnées ou non :**

- » mise en évidence d'associations avec :
 - des marqueurs chromosomiques particuliers (gènes candidats)
 - des gènes particuliers (gènes de classe II)

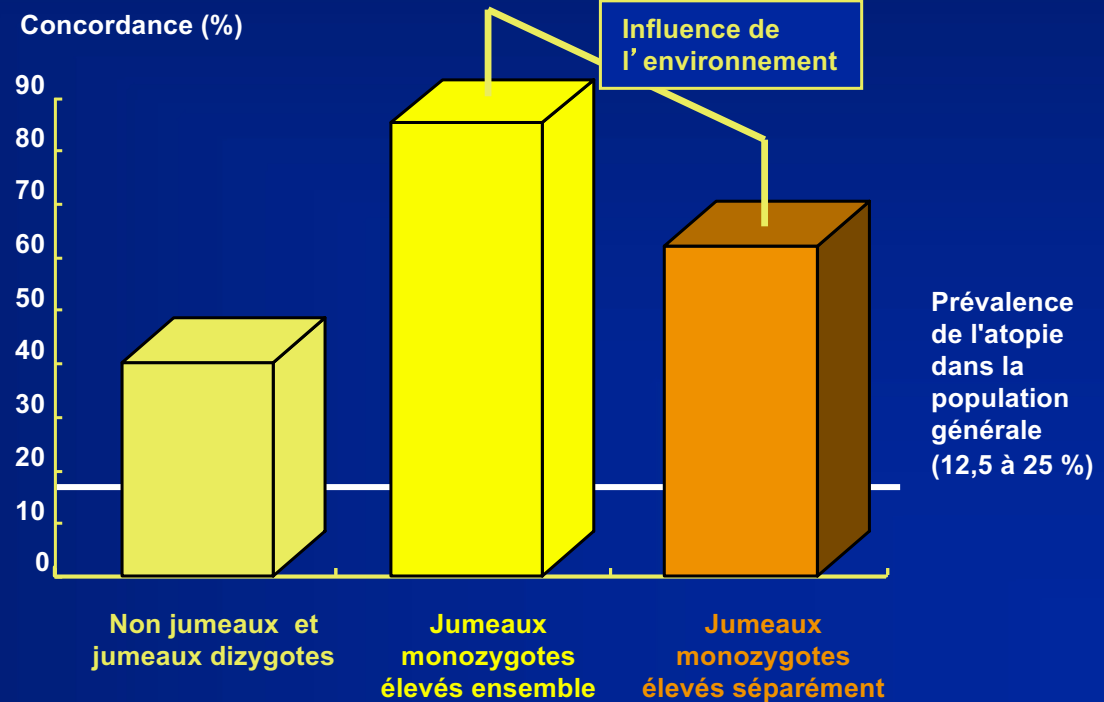
Génétique de l'atopie

Etudes de familles

- Etudes de la transmission des parents aux enfants (risque pour un enfant d'être allergique en fonction des antécédents parentaux)



- Etudes de concordance entre enfants de mêmes parents



Génétique de l'atopie

Gènes incriminés

Principaux gènes de "classe II" —» capacité de réponse immunitaire spécifique :

- **Gènes HLA de classe II (chromosome 6) :**
 - HLA-DR1 (Fel d I) - HLA-DR2 (Amb a V) - HLA-DR3 (Bet v I, Lol p I)
 - HLA-DR4 (Alt a I) - HLA-DR5 (Amb a VI) - HLA-DR7 / DQ2 (olivier)
- **Gènes $V_{\alpha/\beta}$ (8.1) du TCR (chromosome 14) :** Der p I, Der p II, Fel d I
- **Gènes $V_H(5)$ des chaînes lourdes des immunoglobulines ?**

Principaux gènes des "classes I, III & IV" —» production des IgE et inflammation-hyper-réactivité des organes cibles

Chr. 5(q)	- gènes du locus IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF et IL-4R - gènes de l'IL-9 et de l'IL-13
Chr. 16(p12)	- gène de l' IL-4R
Chr. 6	- gènes du $TNF_{\alpha/\beta}$
Chr. 12	- gènes de l' IFN_{γ}
Chr. 1	- gènes du locus promoteurs de l'IL-10 et du TGF- β

Gènes de susceptibilité/diverses maladies allergiques (intégrité des revêtements, fonctions physiologiques, inflammation, etc.)

Specific genes implicated in asthma :

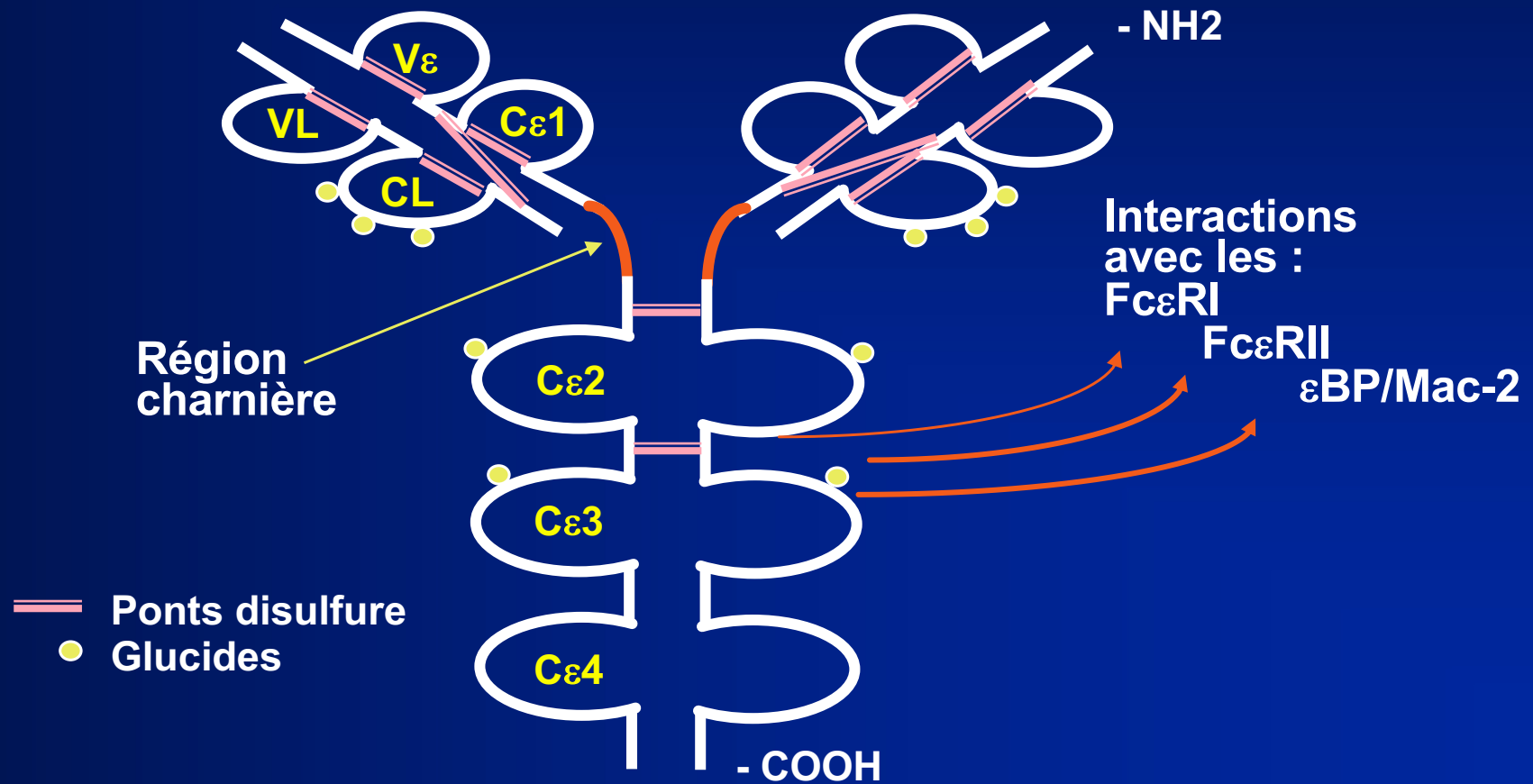
- **ORMDL3** (ORMDL Sphingolipid Biosynthesis Regulator 3) is a gene that is strongly associated with early-onset asthma – leading to high levels of IgE.
- **HLA-DQ(A1/B1)** is the $\alpha\beta$ heterodimer of type MHC class II found on antigen-presenting cells, involved in autoimmune conditions including coeliac disease and diabetes mellitus type 1. Mutations within this gene are involved in late-onset asthma.
- **ADAM33** (A Disintegrin and Metalloproteinase 33) is expressed strongly in bronchial smooth muscle cells and lung fibroblasts and is involved in airway hyperresponsiveness and decreased lung function.
- **Filaggrin** is a gene involved in the maintenance of skin barriers and mutations are typically involved in atopic dermatitis & ichthyosis Vulgaris. Having mutations in this gene usually increases the risk of skin conditions, but also increases the risk of asthma and hay fever on top of those.
- **Other commonly implicated genes include (non-exhaustive list):**
 - **IL1RL1** – Interleukin 1 Receptor Like 1 (receptor)
 - **IL33** – Interleukin-33 (cytokine)
 - **SMAD3** – SMAD Family Member 3 (intracellular signal transducer protein)
 - **IL2RB** – Interleukin 2 Receptor Subunit B (receptor subunit)
 - **SPINK5** – Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 5 (multidomain serine protease inhibitor)
 - **VDR** – Vitamin D Receptor (receptor)
 - **DPP10** – Dipeptidyl Peptidase Like 10 (membrane protein)
 - **PHF11** – Ph.D. Finger Protein 11 (Ph.D. type zinc finger)
 - **HLA-G** – Human Leukocyte Antigen G (MHC)
 - **IL13** – Interleukin-13 (cytokine)
 - **GPR15** – G Protein-Coupled Receptor 15 (receptor)
 - **TLR2/4/6/9/10** – Toll-Like Receptors 2, 4, 6, 9 & 10 (receptors)

TABLE II. Candidate gene studies of AD

Study	Gene symbol	Gene name
Palmer et al., ⁴⁶ 2006	FLG	Filaggrin
Jones et al., ⁴⁸ 2006	CTLA4	Cytotoxic T lymphocyte-associated 4
Moffatt et al., ⁴⁹ 2005	TLR9	Toll-like receptor 9
Ahmad-Nejad et al., ⁵⁰ 2004	TLR2	Toll-like receptor 2
Nishio et al., ⁵¹ 2001	IRF2	Interferon regulatory factor 2
Lange et al., ⁵² 2005	CD14	Monocyte differentiation antigen CD14
Rafatpanah et al., ⁵³ 2003	GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
Tsunemi et al., ⁴⁵ 2002	IL13	IL-13
Liu et al., ⁴¹ 2000	IL13	IL-13
Kawashima et al., ⁴⁰ 1998	IL4	IL-4
Walley et al., ²⁴ 2001	SPINK5	Serine protease inhibitor, Kazal type 5
Nishio et al., ⁴⁵ 2003	SPINK5	Serine protease inhibitor, Kazal type 5
Kato et al., ⁴⁴ 2003	SPINK5	Serine protease inhibitor, Kazal type 5
Weidinger et al., ³⁶ 2005	CARD4	Caspase recruitment domain-containing protein 4
Cox H et al., ⁶ 1998	FcεRIβ	β Chain of the high-affinity receptor for IgE
Moffatt et al., ⁵⁴ 1992	FcεRIβ	β Chain of the high-affinity receptor for IgE
Novak et al., ⁵⁵ 2005	IL18	IL-18
Chae et al., ⁴³ 2003	TIM1	T-cell immunoglobulin- and mucin domain-containing molecule 1
Jang et al., ³⁹ 2005	PHF11	PHD finger protein 11
Mao et al., ³⁴ 1996	MCC	Mast cell chymase
Mao et al., ³⁵ 1998	MCC	Mast cell chymase
Tanaka et al., ⁵⁶ 1999	MCC	Mast cell chymase
Iwanaga et al., ⁵⁷ 2004	MCC	Mast cell chymase
Weidinger et al., ³⁶ 2005	MCC	Mast cell chymase
Oiso et al., ⁵⁸ 2000	IL4R	IL-4 receptor α chain
Hosomi et al., ⁵⁹ 2004	IL4R	IL-4 receptor α chain
Kabesch et al., ⁴⁷ 2003	CARD15	Caspase recruitment domain-containing protein 15
Nickel et al., ³⁷ 2000	RANTES	Regulated on activation, normally T cell expressed and secreted
Tsunemi et al., ³⁸ 2002	EOTAXIN	Eotaxin
Arkwright et al., ⁶⁰ 2001	TGFβ1	TGF-β1
Vasilopoulos et al., ⁶¹ 2004	SCCE	Stratum corneum chymotryptic enzyme
Vavilin et al., ⁶² 2003	GSTT1	Glutathione S-transferase, Theta-1

Les anticorps de l'allergie immédiate





Les IgE : structure



Les anticorps de l'allergie immédiate

Les IgE : propriétés & fonctions

● Propriétés générales :

- » PM = 190 000
- » CS = 8S
- » Teneur en glucides = 12 %
- » Traversée du placenta = 0 ←   
- » Activation du complément par la voie directe = 0
- » Taux sérique normal ≤ 200 à 250 UI / ml (après 10 à 12 ans)
- » Demi-vie :
 - IgE sériques = 2,5 jours
 - IgE fixées sur les cellules ≥ 3 à 4 semaines ← 

● Fonctions physiologiques :

- » Défense antiparasitaire (helminthes)
- » Epuration des complexes immuns circulants (?)
- » Défense antitumorale (?)

Récepteurs des IgE

Récepteurs	Structure	Cellules porteuses	Propriétés
FcεRI	4 chaînes 3 chaînes	Mastocytes & basophiles Eosinophiles, neutrophiles, monocytes et macrophages, cellules dendritiques et de Langerhans, cellules NK	Affinité forte Expression variable , modulée par les (CI à) IgE et les cytokines
Fcε-RII (CD23)	3 chaînes identiques entrelacées	LyBε et LyTε Eosinophiles, neutrophiles, monocytes et macrophages, cellules de Langerhans, plaquettes	Affinité faible Expression variable , modulée par les (CI à) IgE et les cytokines Forme soluble (sCD23)
εBP / Mac-2 (galectine)	≥ 2 chaînes identiques entrelacées	Mastocytes & basophiles, éosinophiles, neutrophiles, macrophages, etc.	Affinité faible Forme soluble (sεBP)

Physiopathologie de l'allergie immédiate

- **Dysrégulation de la synthèse des IgE**
- **Physiopathologie de la réaction allergique et de l'hyperréactivité des organes et tissus cibles**

Dysrégulation de la synthèse des IgE chez les atopiques (notion de dysrégulation immunitaire)

- Effets des surnageants de culture des LyT provenant de malades atopiques et de sujets témoins sur la production in vitro des IgE par les LyB humains

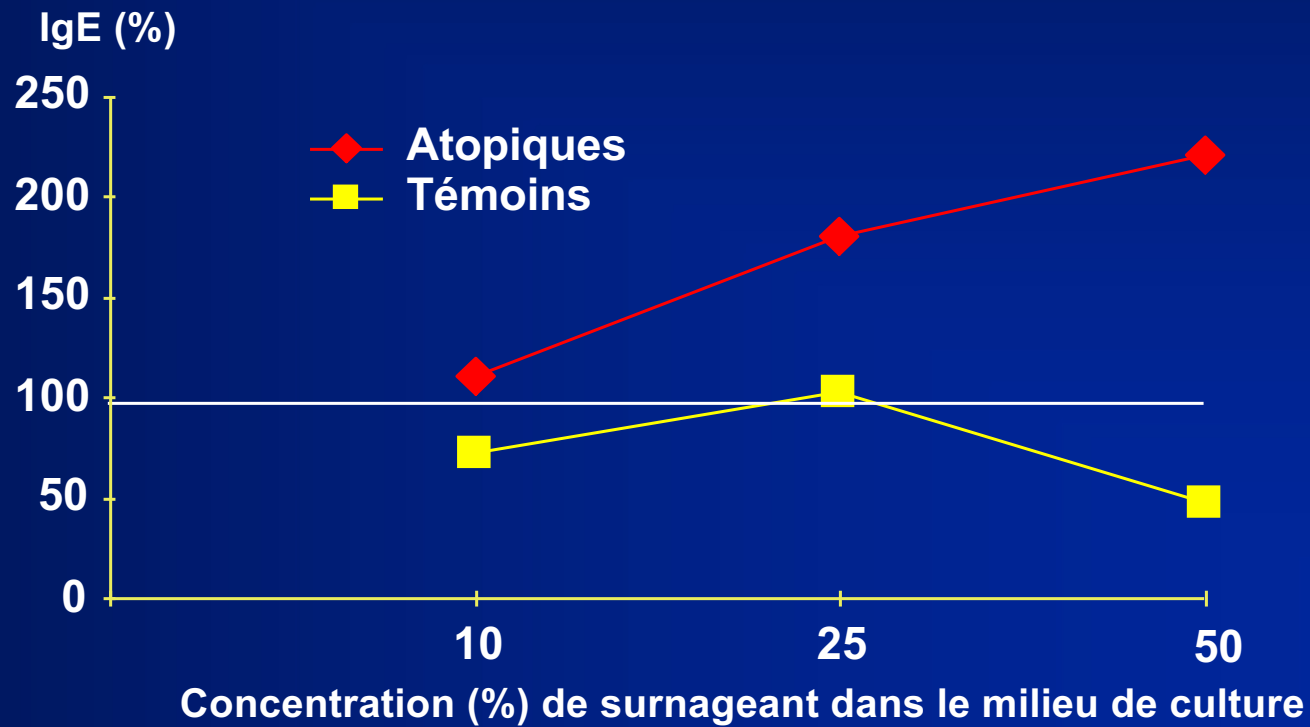
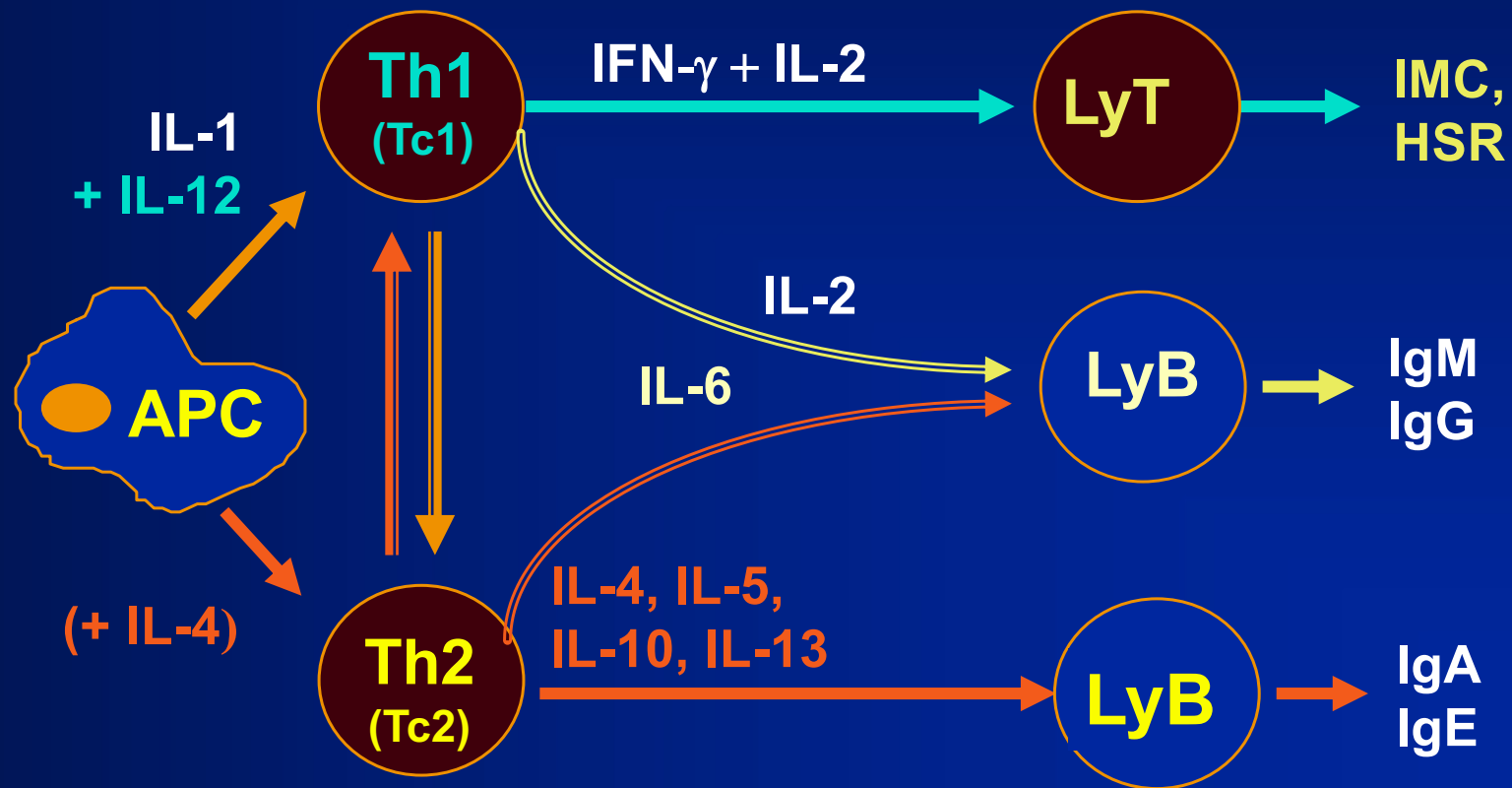


Schéma général des réponses immunitaires



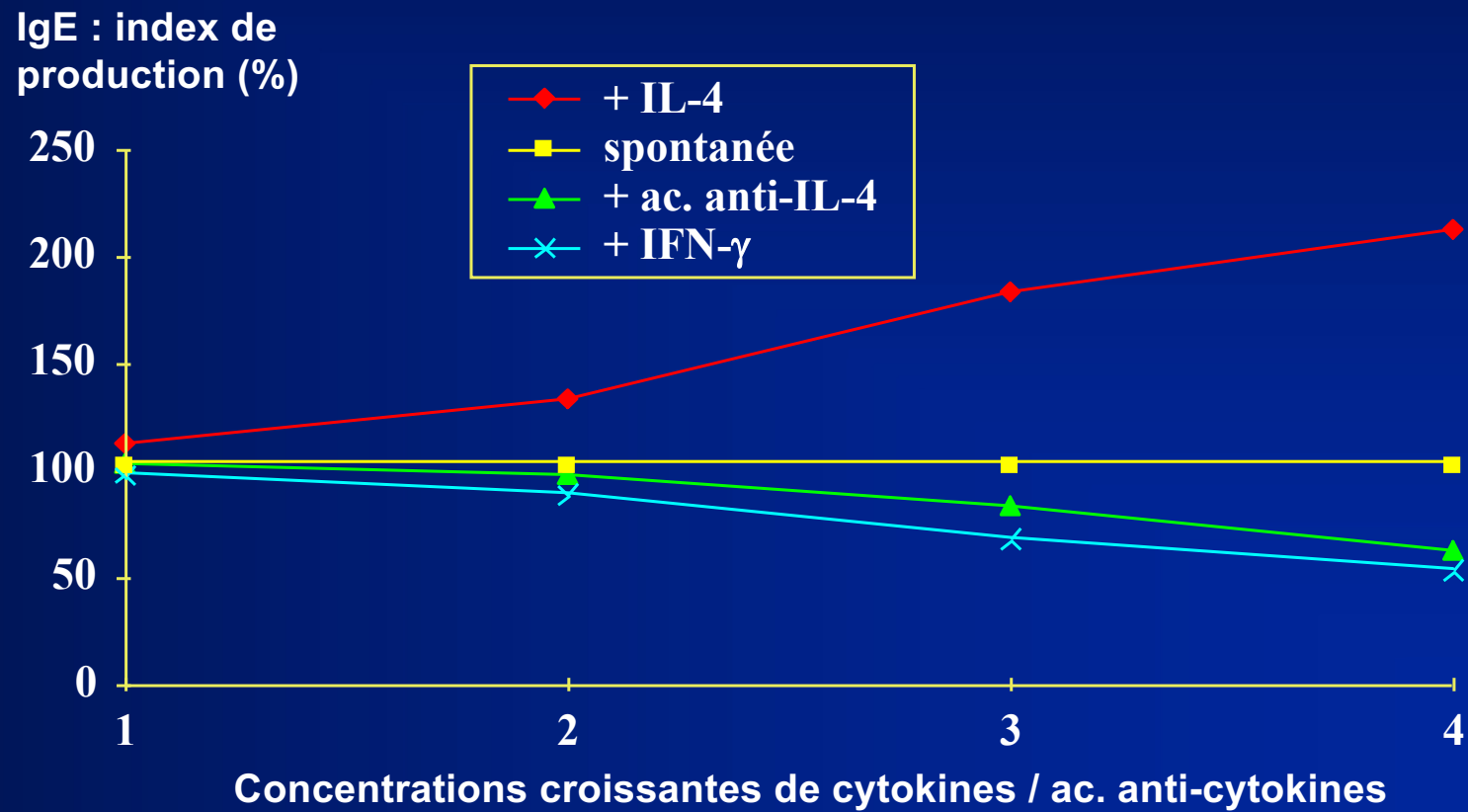
Observations démontrant le rôle des cytokines dans la régulation de la synthèse des IgE

- **Corrélations entre les capacités de production des cytokines par les cellules mononucléées sanguines, la concentration des IgE sériques, et la sévérité de la maladie allergique**
- **Effets in vitro des cytokines, anticorps anti-cytokines et antagonistes des cytokines sur la production des IgE**
- **Corrélations entre l'efficacité de la DS et les modifications de l'expression / la production des cytokines régulant la production des IgE**

**Observations démontrant le rôle des cytokines dans la régulation de la synthèse des IgE :
corrélations entre la production des cytokines et la concentration des IgE (totales)**

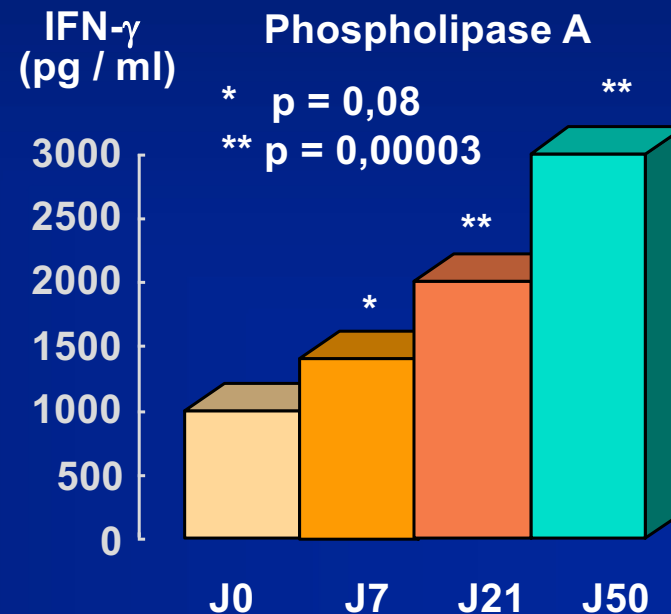
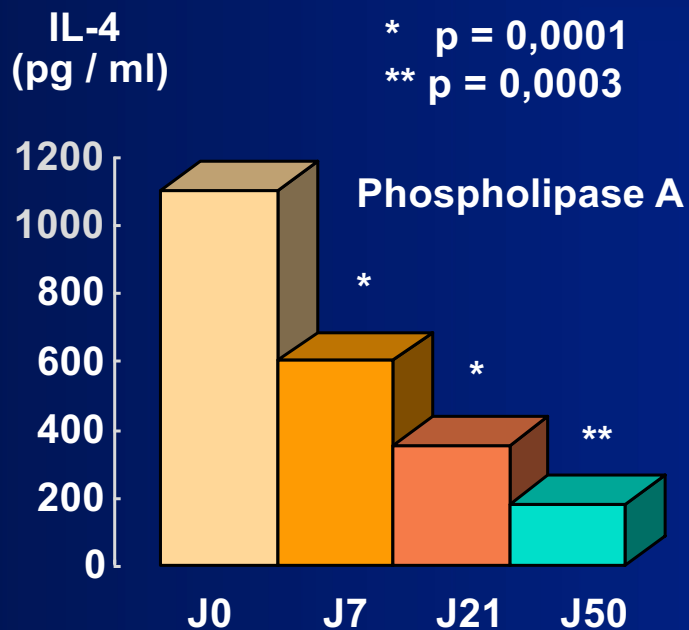
Concentration sérique	Asthme allergique	Témoins	p <
IL-4 (pg/ml)	2,35 ± 0,26	1,08 ± 0,15	0,01
sCD23 (ng/ml)	35 ± 15	2 ± 0,5	0,001
IgE (UI/ml)	830 ± 312	47 ± 17	0,001

Observations démontrant le rôle des cytokines dans la régulation de la synthèse des IgE : effets in vitro des cytokines sur la production des IgE par les lymphocytes B humains atopiques activés par l'allergène

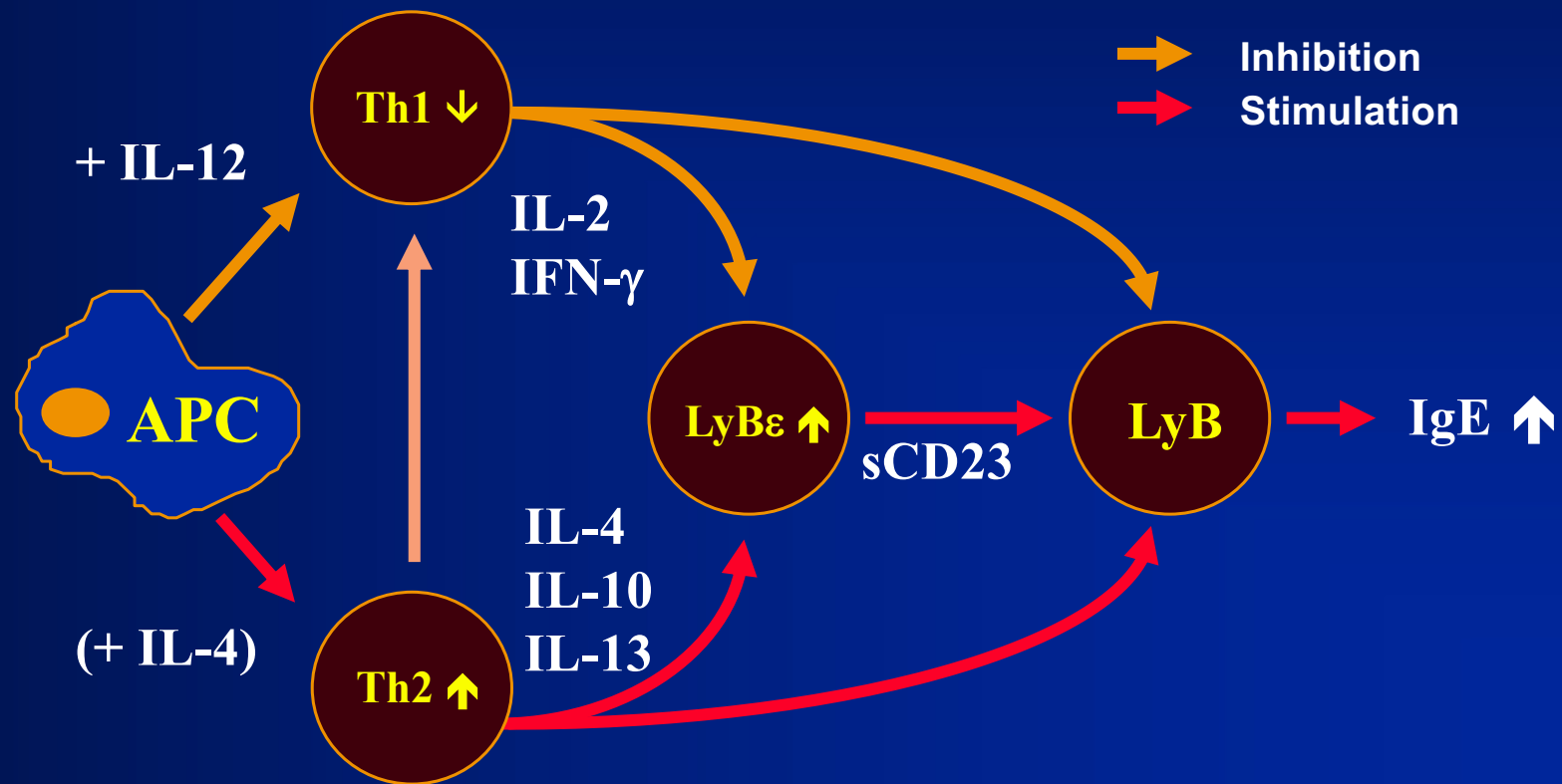


Observations démontrant le rôle des cytokines dans la régulation de la synthèse des IgE : la DS induit une normalisation de la production des cytokines impliquées dans la régulation de la production des IgE

In : Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN- γ secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures (Jutel et al, 1995 : J. Immunol, 154 , 4187 - 4194)



Anomalies de la régulation de la production des IgE dans l'atopie

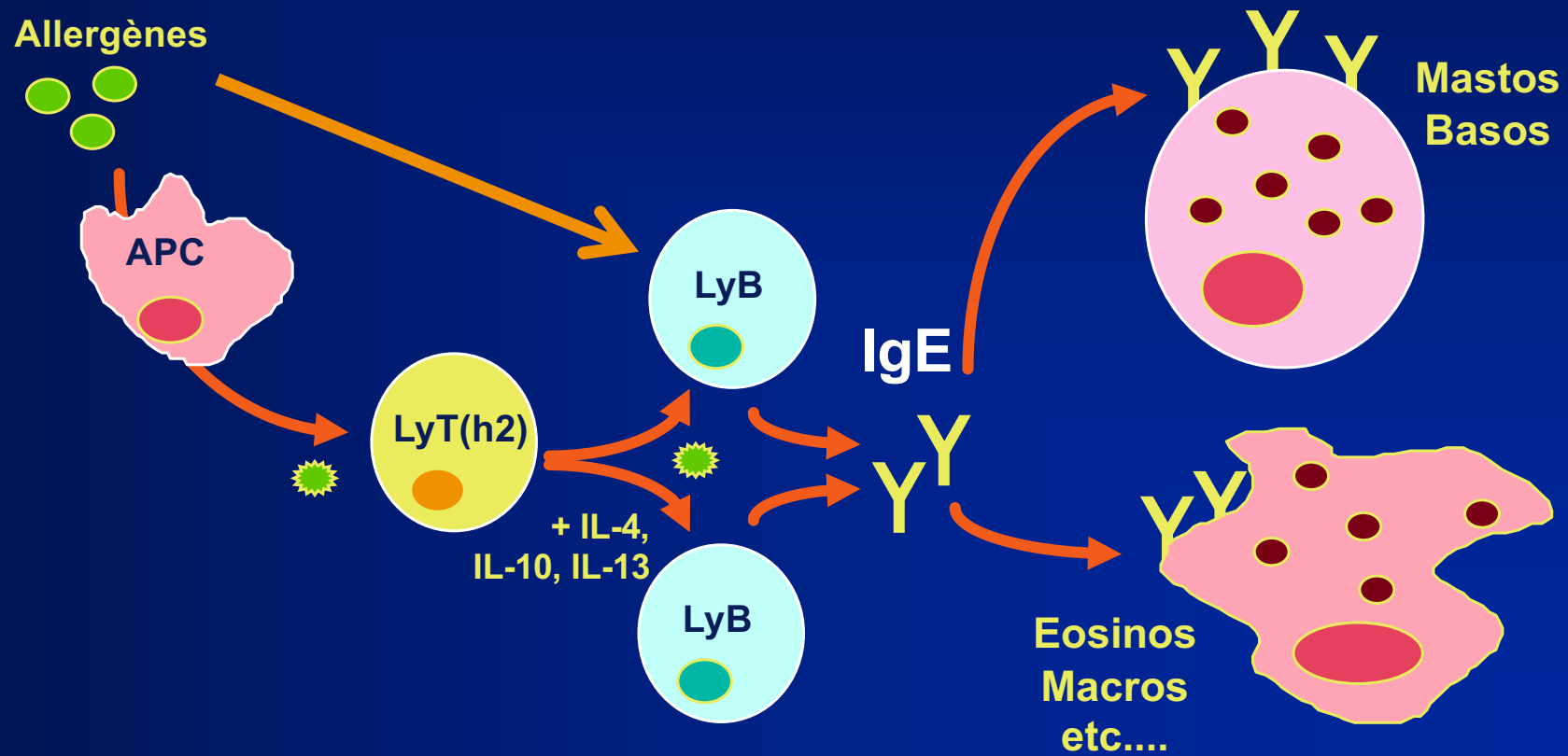


Physiopathologie de l'allergie immédiate

- Dysrégulation de la synthèse des IgE
- **Physiopathologie de la réaction allergique et de l'hyperréactivité des organes et tissus cibles**

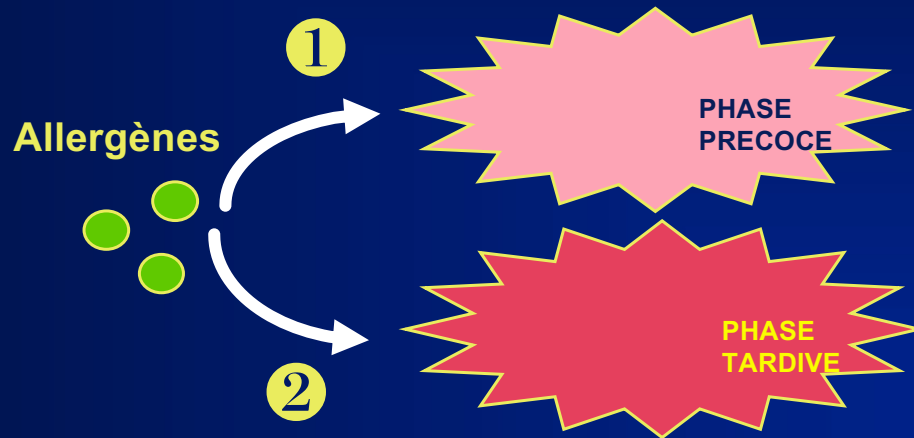
Immunopathogénie de l'allergie immédiate

1) Phase de sensibilisation



Immunopathogénie de l'allergie immédiate

2) Déclenchement



❖ TPN spécifique chez un patient atteint de rhinite allergique

Réaction	précoce			tardive			
	avant	10 ⁻⁴ µg	10 ⁻³ µg	2h	12h	24h	36h
Score clinique							
- éternuements	0	1	10	5	2	0	0
- rhinorrhée	0	0	++	++	+	+	0
- obstruction	±	+	+	++	++	++	+
Résistances (cm H₂O//sec)							
	2,1	3,7	9,3	15	ND	ND	ND

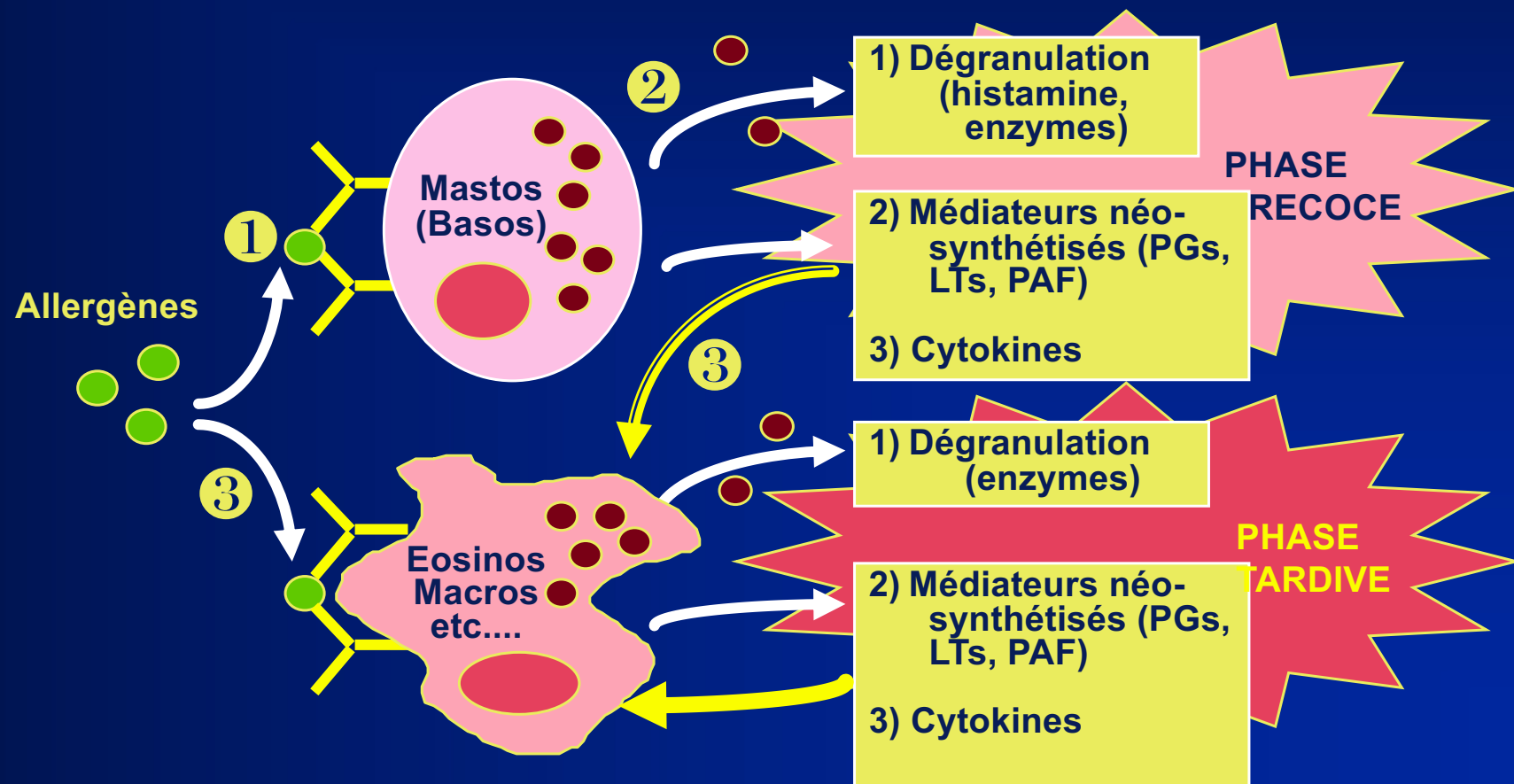
Vikram S. : garçon cingalais de 11 ans, consultant pour rhinite et asthme allergique à la blatte

❖ TPN à la blatte

Réaction	précoce			tardive			
	avant	10 ⁻⁴ µg	10 ⁻³ µg	2h	12h	24h	36h
Résistances (cm H2O//sec)	2,1	3,7	9,3	15	ND	ND	ND
Score clinique							
- éternuements	0	1	10	5	2	0	0
- rhinorrhée	0	0	++	++	+	+	0
- obstruction	±	+	+	++	++	++	+
Cytologie							
- cellularité	faible	faible	modérée	forte	forte	forte	forte
- neutrophiles	99 %	90 %	65 %	63 %	50 %	40 %	70 %
- éosinophiles	1 %	8 %	30 %	35 %	40 %	50 %	20 %
- autres cellules	0 %	2 %	5 %	2 %	10 %	10 %	10 %

Immunopathogénie de l'allergie immédiate

2) Déclenchement

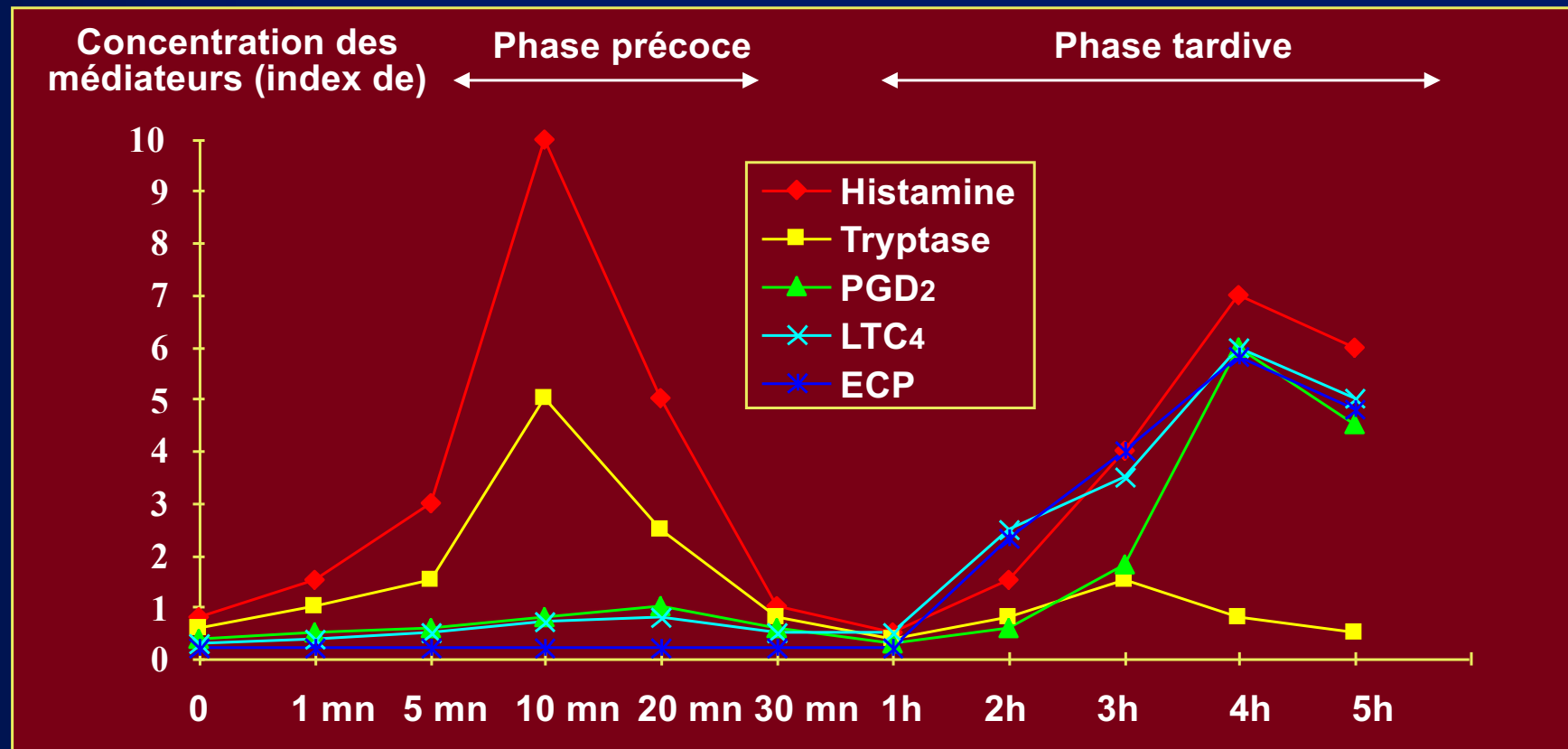


Physiopathologie de l'allergie immédiate

Principaux médiateurs et enzymes (classification)

Médiateurs & enzymes Cellules	Intragranulaires (préformés)	Néoformés (synthétisés)
Mastocytes	histamine tryptase chymase	PGD2, PGF2 α , TXs LTB4, LTC4, LTD4, LTE4 PAF
Basophiles	histamine	PGD2, PGF2 α , TXs
Eosinophiles et autres cellules	MBP, ECP, EDN	PGD2, PGF2 α , TXs LTB4, LTC4, LTD4, LTE4 PAF

Cinétique de libération des médiateurs et enzymes lors des TPN spécifiques dans la rhinite allergique



Physiopathologie de l'allergie immédiate

Principaux médiateurs et enzymes (activités biologiques)

Médiateurs	Effets sur				
	Vaisseaux	Muscle lisse	Epithelium	Leucocytes	Coeur
Histamine	VD et PC ↑	Contraction	Mucus ↑	Chimiotactisme et activation	Cond. AV ↓ Rythme ↑
PAF	VD et PC ↑	Contraction		Chimiotactisme et activation	Arythmie
PGF2 α PGD2 TXA2	VD et PC ↑	Contraction Contraction Contraction		Chimiotactisme et activation	
LTB4				Chimiotactisme et activation	
LTC4, D4, E4	VD et PC ↑	Contraction	Mucus ↑	Activation (\pm)	Contraction ↓

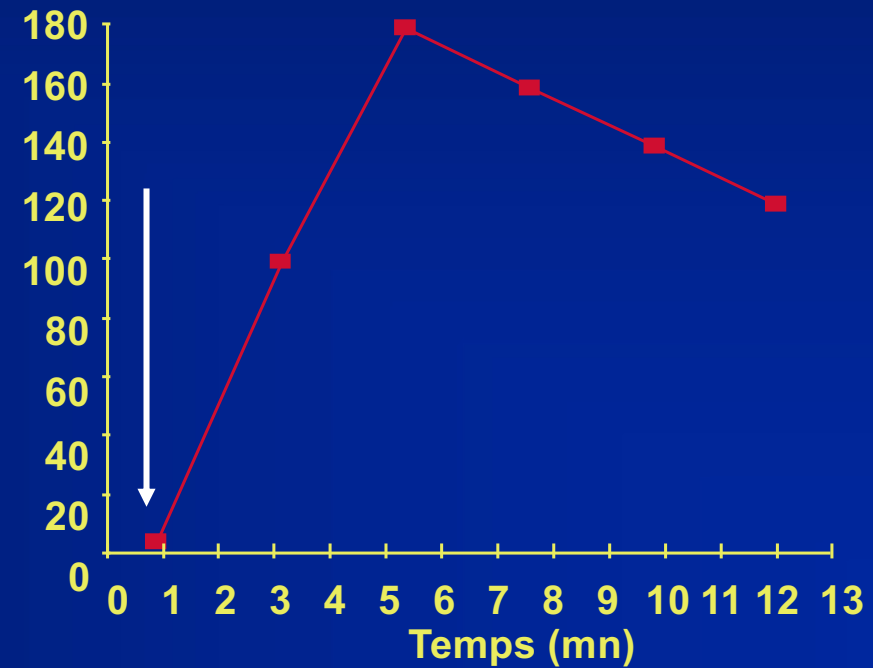
Activités biologiques de l'histamine

Effets vaso-actifs

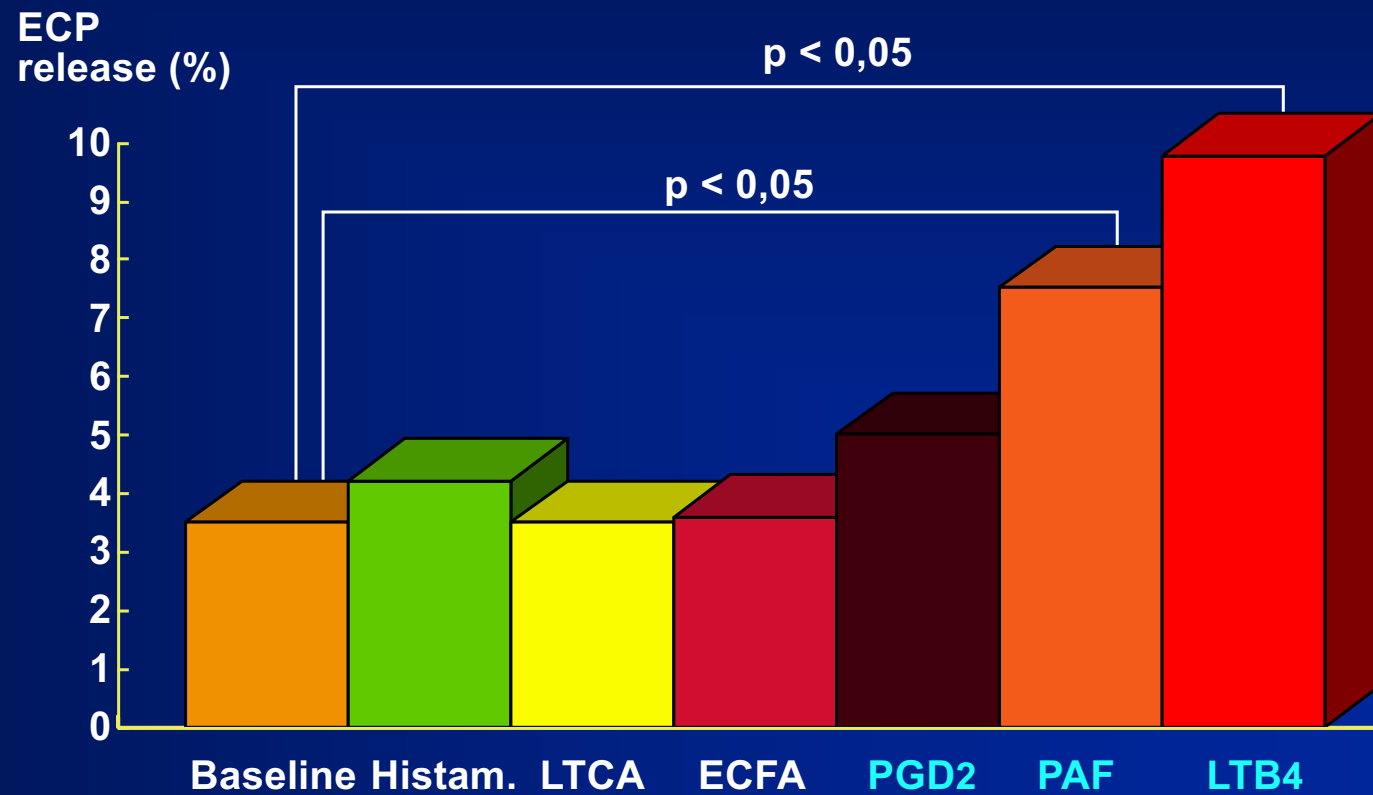


Etude du bronchospasme induit par l'inhalation d'histamine chez la souris

Résistances
(% augmentation)



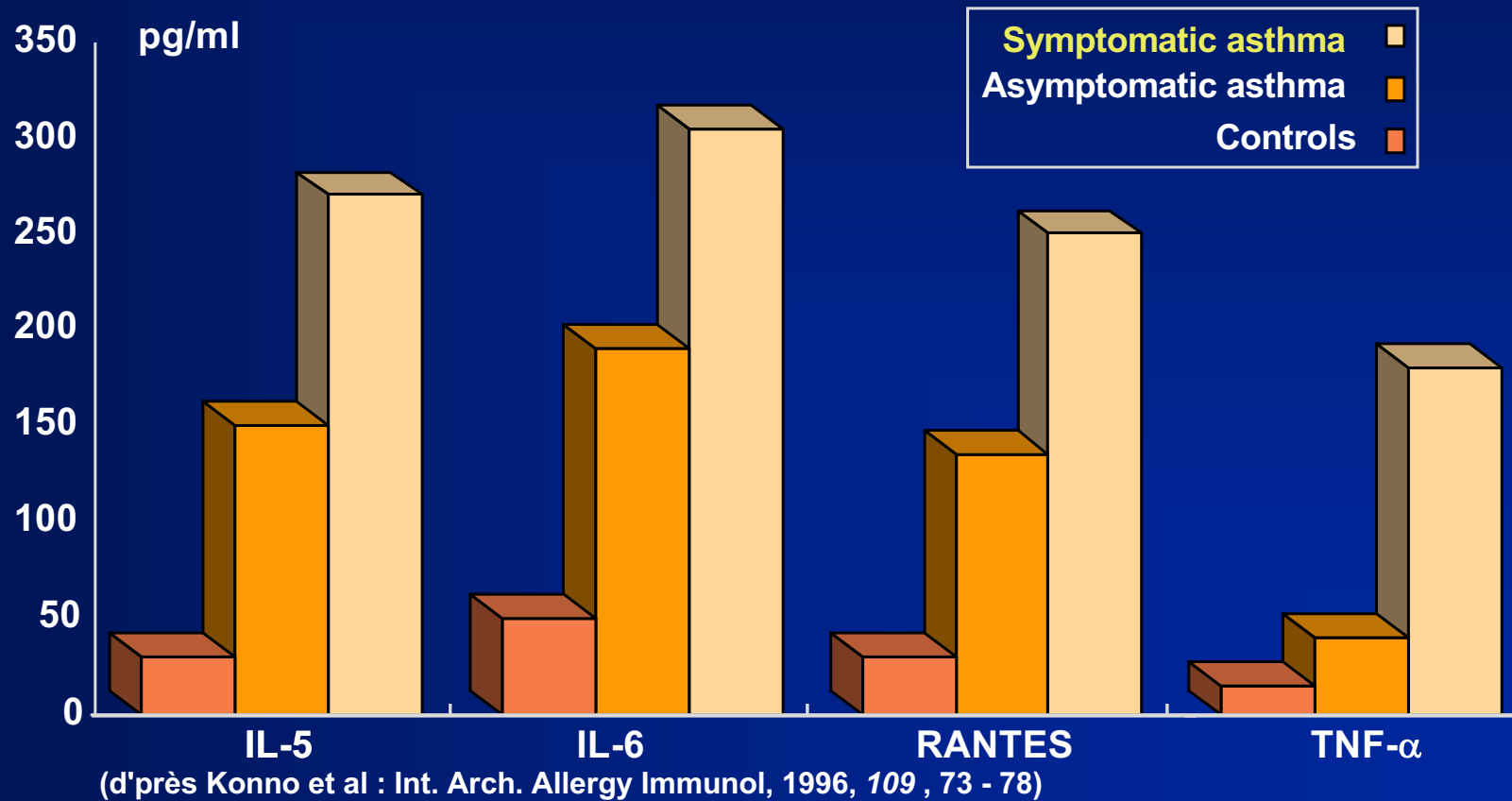
Physiopathologie de la réaction allergique du type immédiat (Effets des médiateurs mastocytaires sur l'activation des éosinophiles)



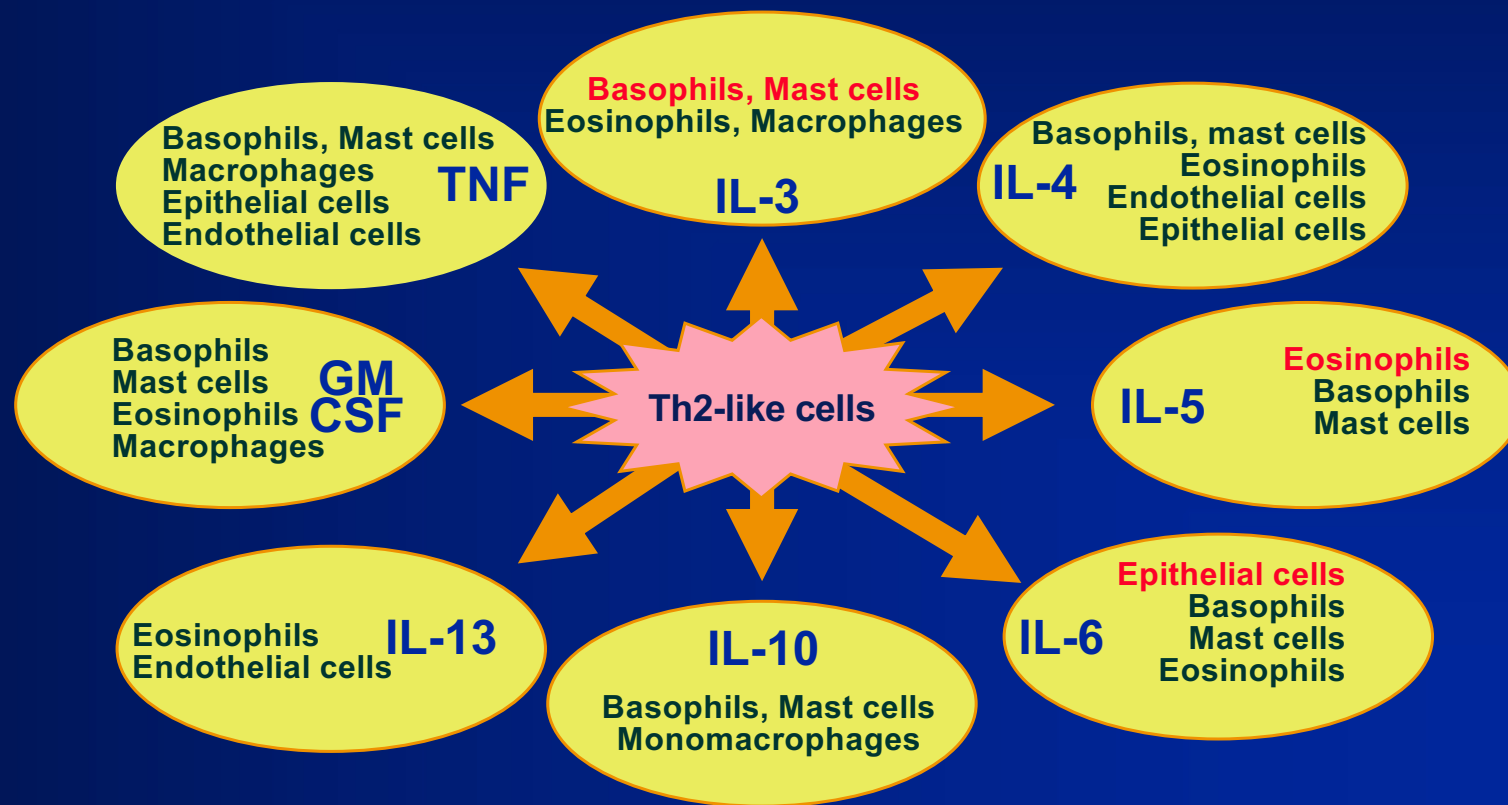
Rôle des médiateurs dans les réactions allergiques du type immédiat
(Etudes critiques de l'efficacité clinique)

Antagonistes & inhibiteurs	Dermatite atopique	Urticaire, angioedème	Rhinite et conjonctivite	Asthme
Histamine	Oui (\pm/++)	Oui (+++)	Oui (++)	Non
LTs	Non	Non	Oui (\pm)	Oui (\pm)
PGs et TXs	Non	Non	Non	Non
PAF	Non	Non	Non	Non

Observations étayant le rôle des cytokines dans l'expression des réactions allergiques du type immédiat : la production/concentration des cytokines dans les liquides biologiques est corrélée avec la sévérité de la maladie allergique



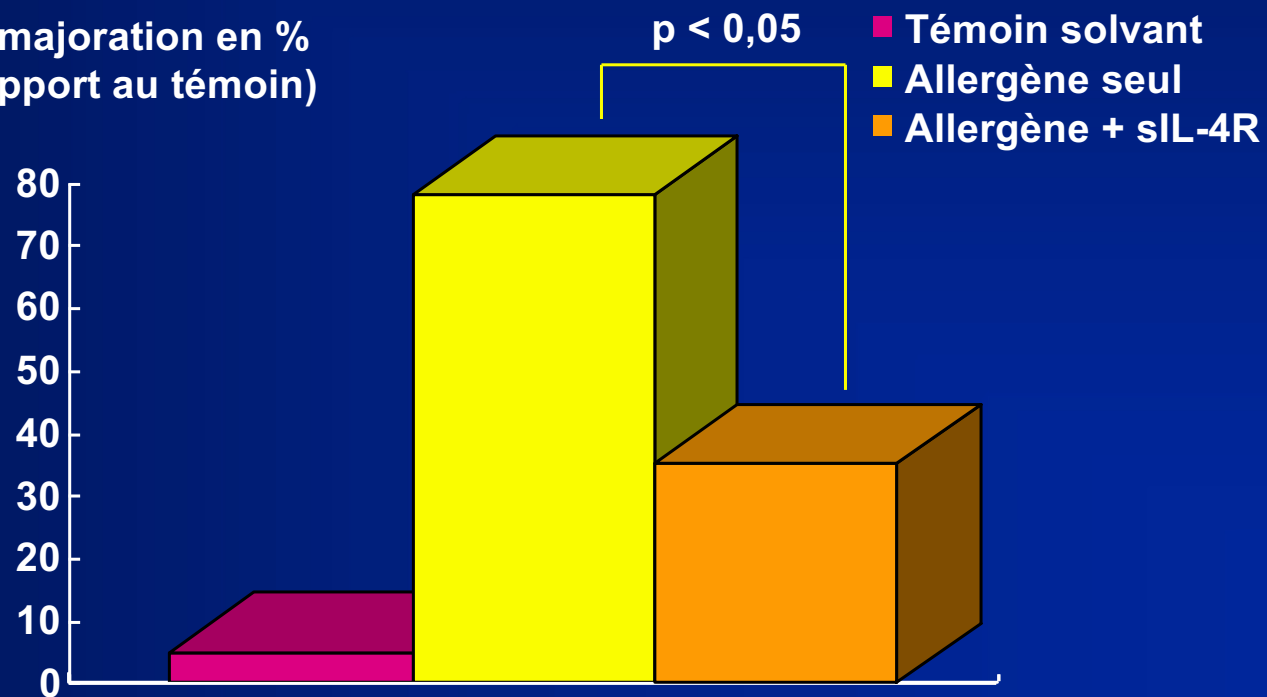
Observations étayant le rôle des cytokines dans l'expression des réactions allergiques du type immédiat : (Th2-type) cytokines are differentiation, growth, chemotactic and (pre)activating factors of effector cells in allergy



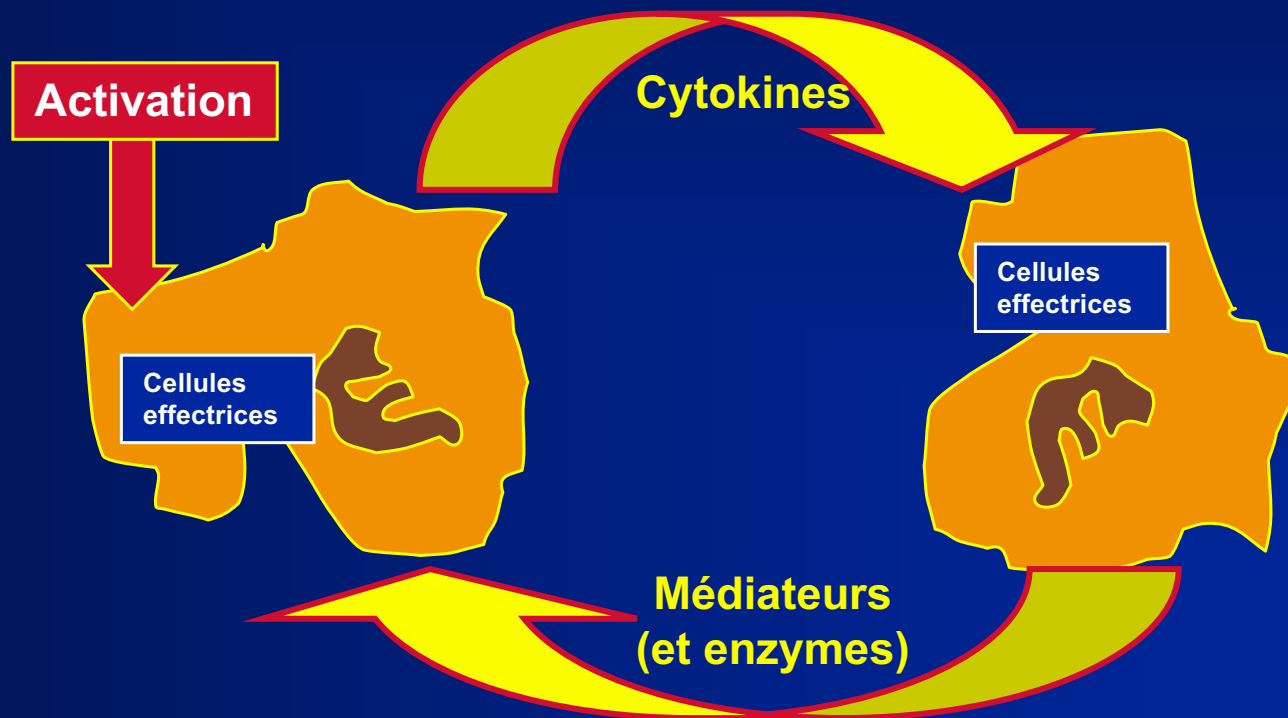
Les antagonistes/anticorps anti-cytokines n' inhibent que **partiellement** l'expression des réactions d' HSI

Exemple : les injections IP ou les aérosols du récepteur soluble pour l'IL-4 inhibent l'HRB induite par l'inhalation d'allergène chez la souris allergique (Renz et al, 1996)

HRB (majoration en %
par rapport au témoin)



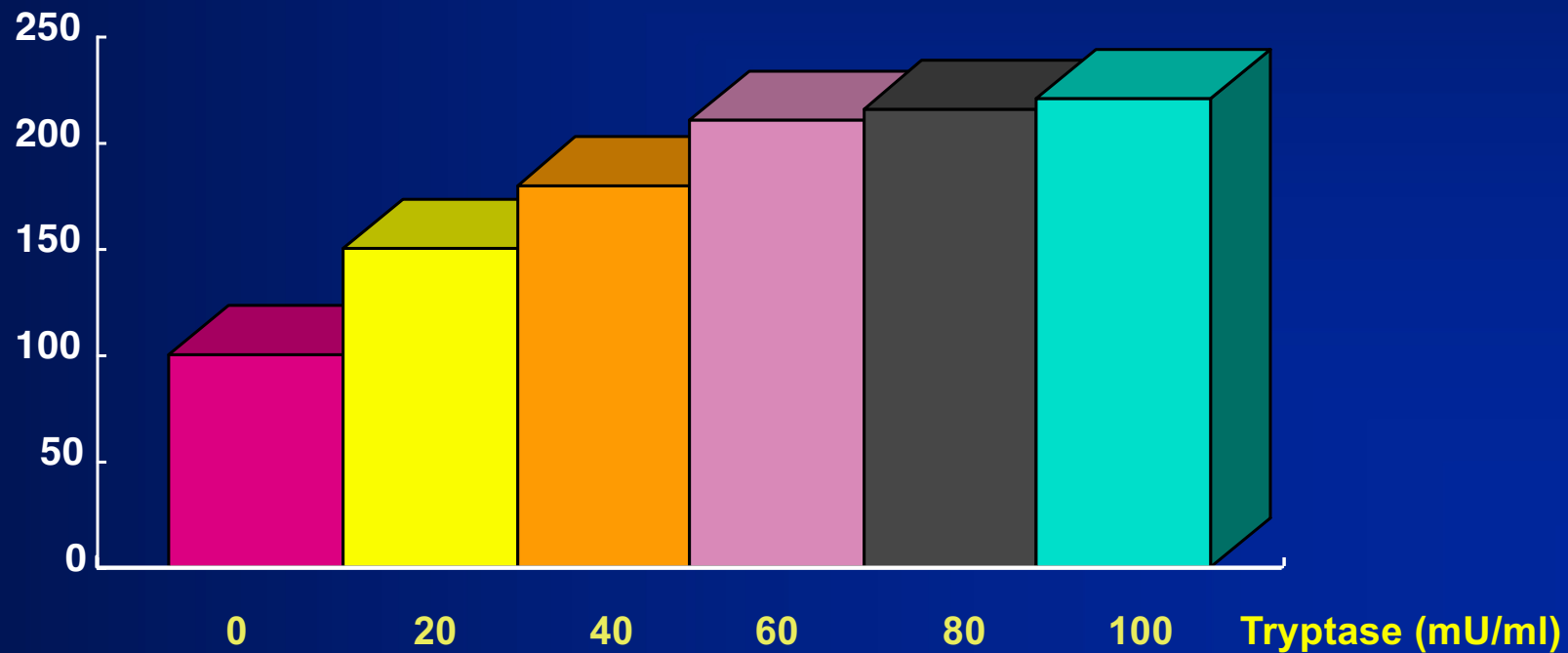
Physiopathologie de la réaction d' HSI: interactions entre cytokines et médiateurs



Les médiateurs de l'allergie induisent et/ou potentialisent la production des cytokines

La tryptase mastocytaire stimule la production d'IL-8 chimiotactique par les cellules endothéliales (Compton et al, 1998)

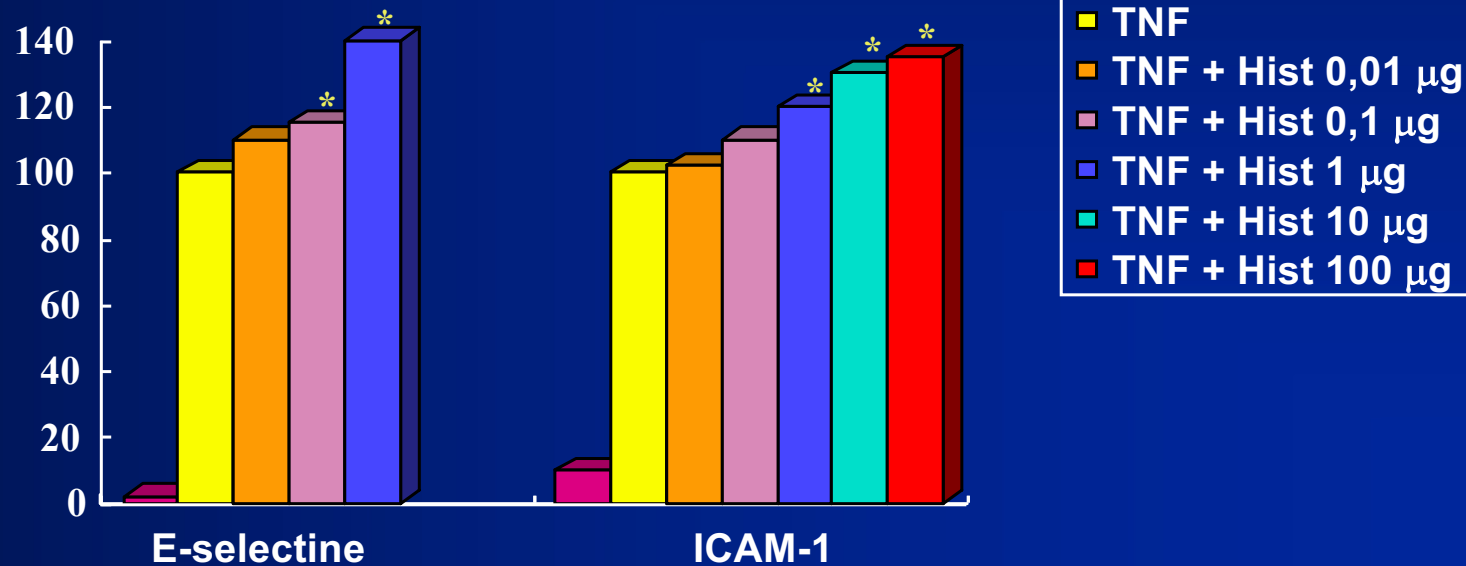
IL-8 release
(% of control)



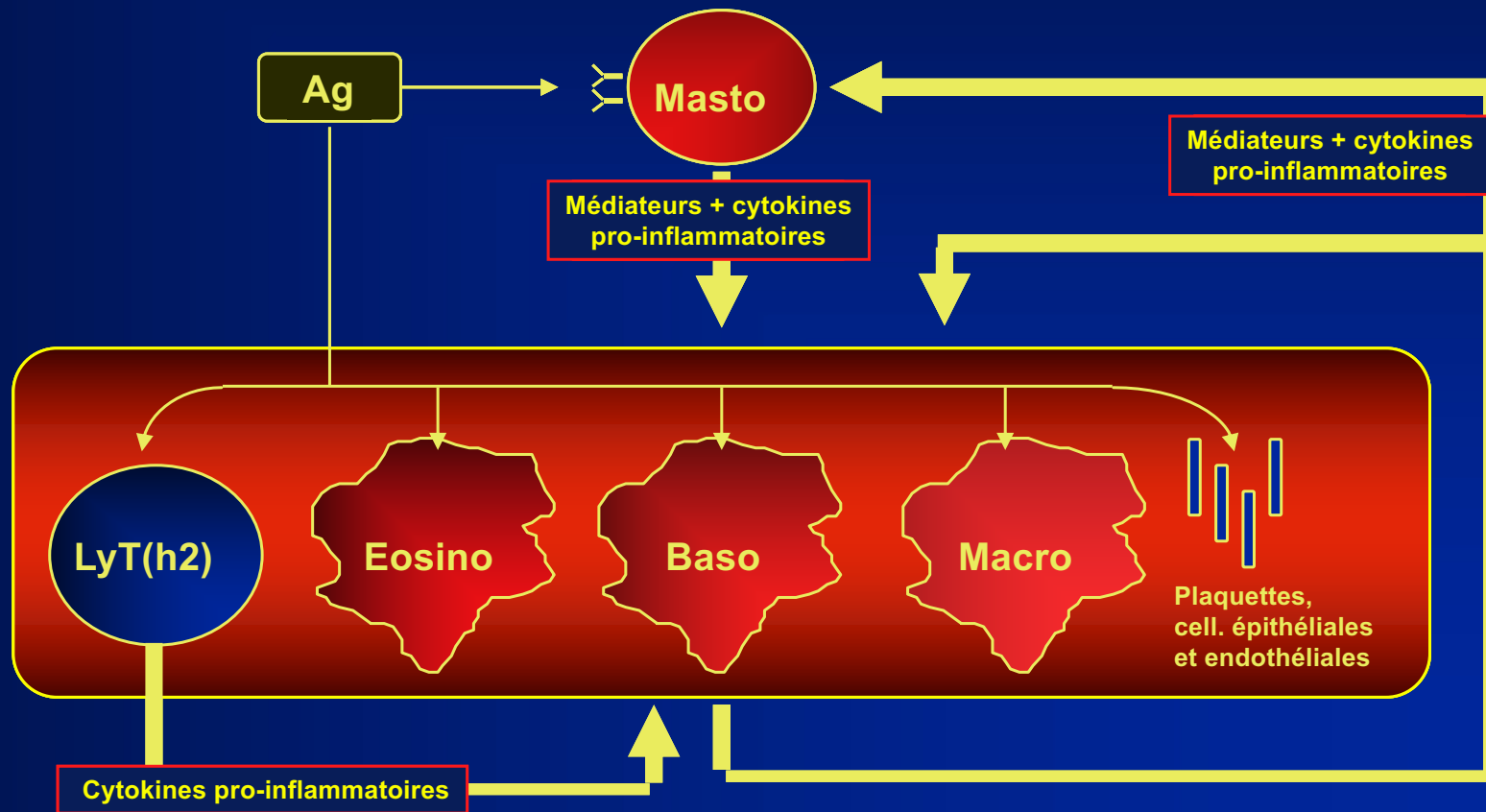
Les médiateurs de l'allergie renforcent les effets pro-allergiques/pro-inflammatoires des cytokines

Par ses effets H₁, l'histamine potentialise l'expression des molécules d'adhésion intercellulaire, induite par le TNF- α , sur les cellules endothéliales (Miki et al, 1996)

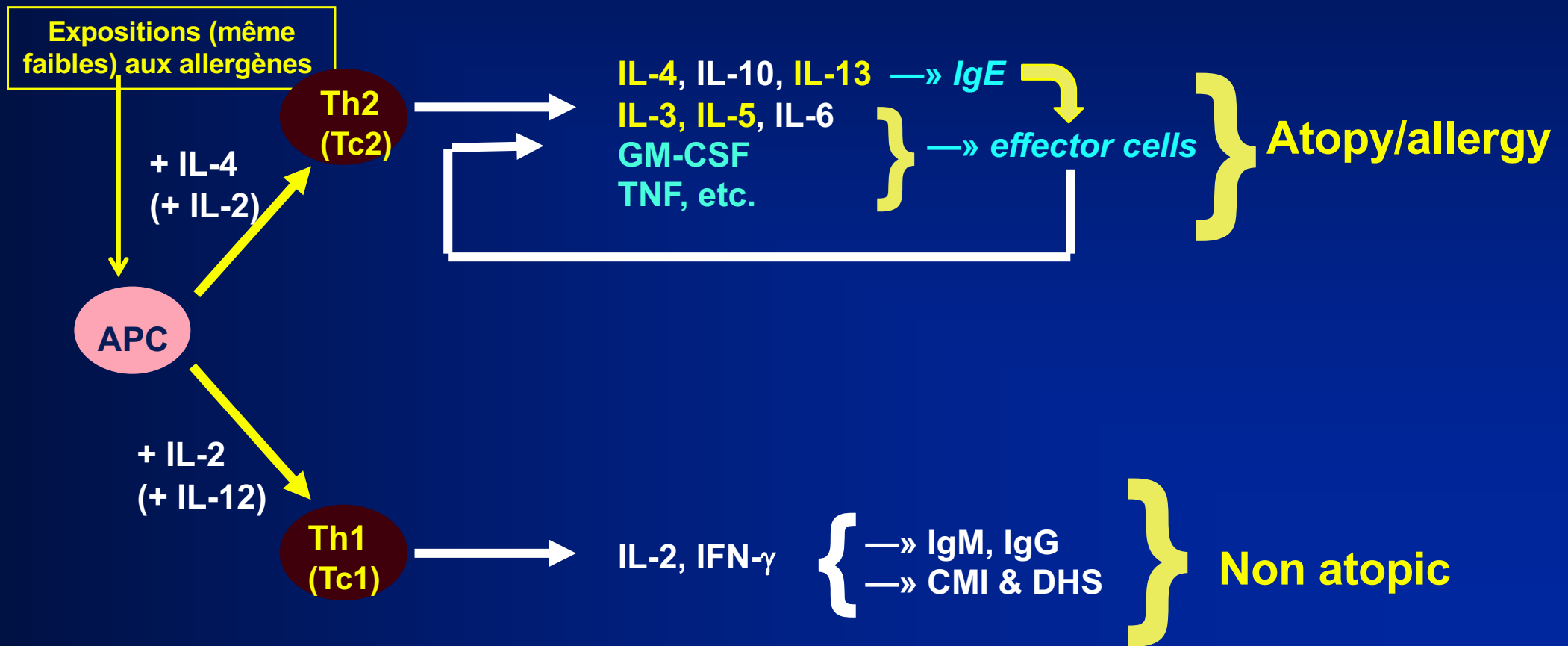
Expression of adhesion molecules (% of control)



Conception actuelle de la phase tardive des réactions allergiques du type immédiat



Immune dysregulation in atopy, leading to increased IgE production and increased numbers and activability of effector cells

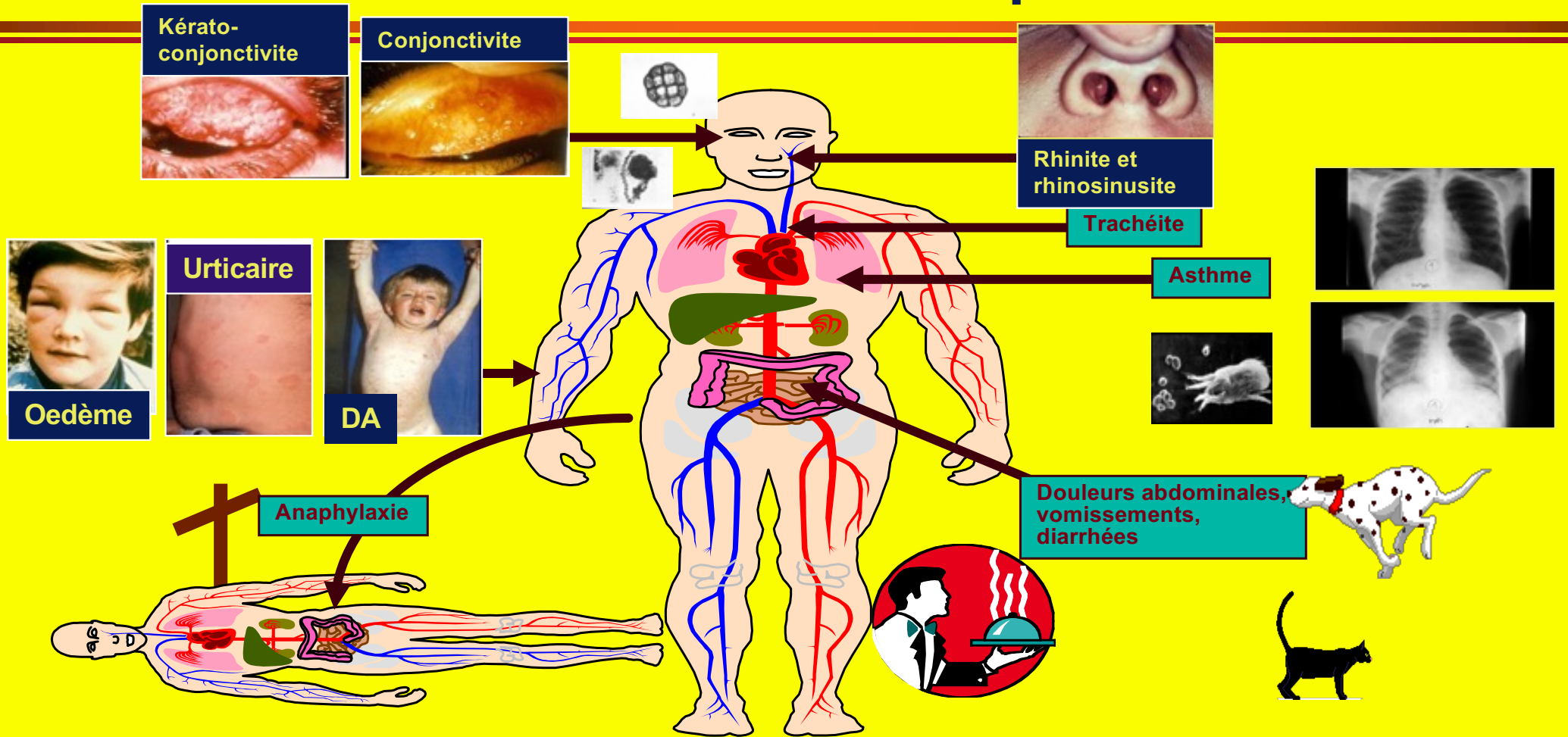


Introduction à l'allergie

Allergie immédiate & atopie

- **Allergie immédiate (HSI)** : ensemble de manifestations immuno-allergiques survenant chez des individus génétiquement prédisposés (atopie)
- **Atopie** : terrain génétique prédisposant à la survenue de manifestations allergiques du type immédiat, et caractérisé par :
 - une production exagérée d'IgE
 - une inflammation subaiguë/chronique des organes/tissus cibles
 - *induites/entretenues/majorées par les stimulations exercées par les antigènes (... « allergènes ») et les cofacteurs irritants/adjuvants non spécifiques environnementaux*

Allergie immédiate : allergènes et manifestations cliniques

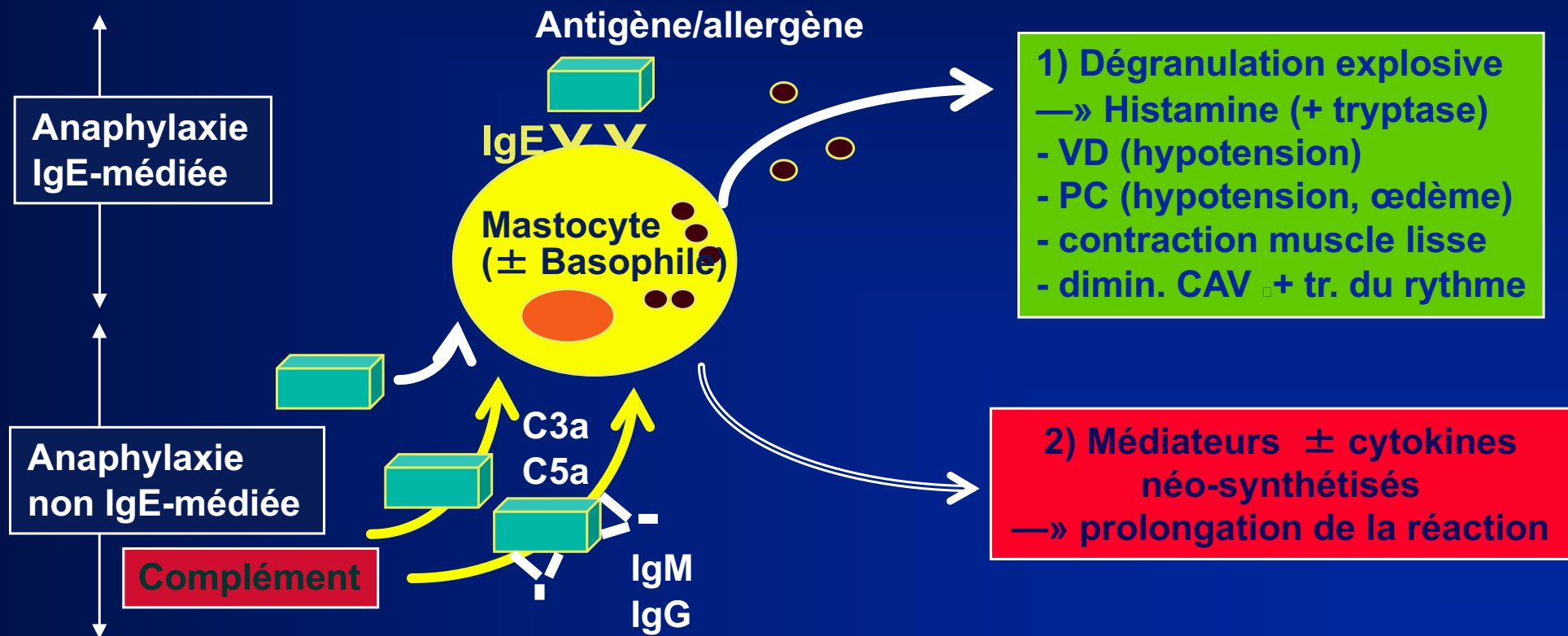


Allergie immédiate et anaphylaxie

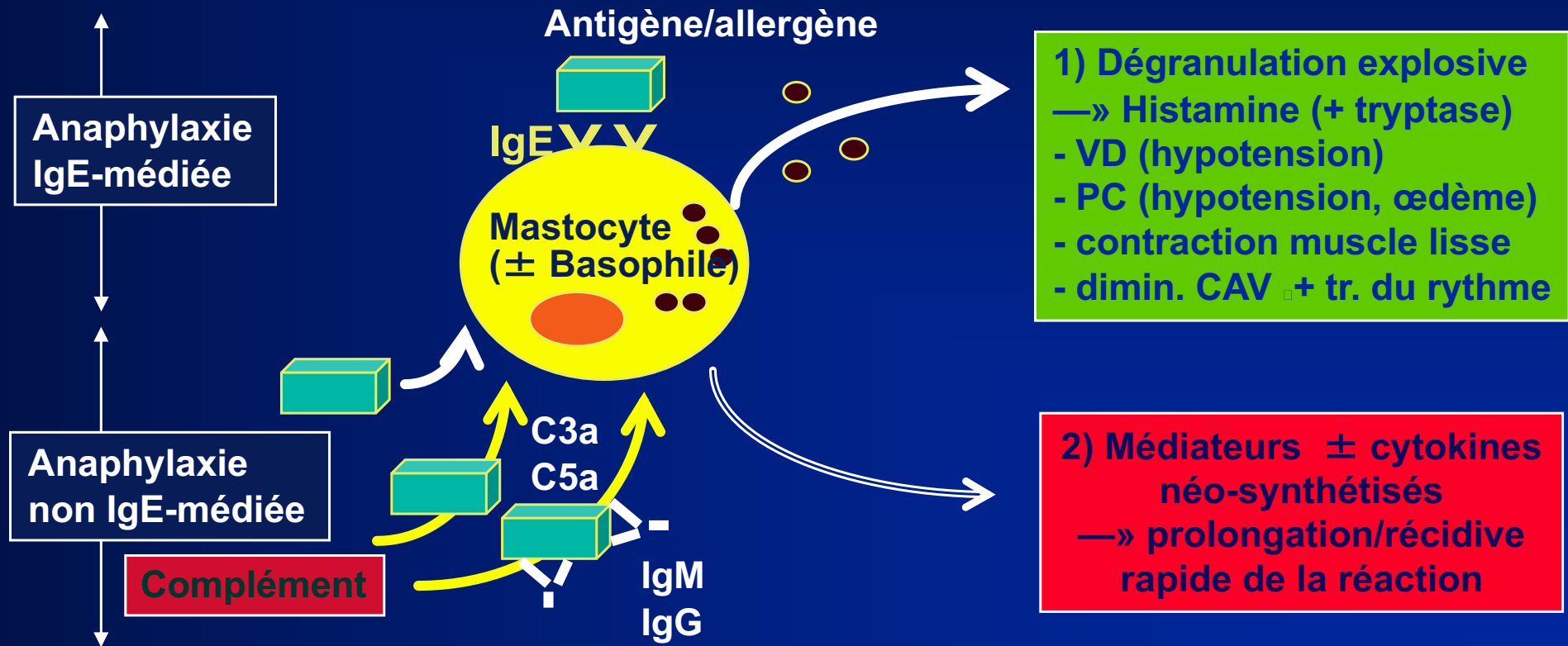
Caractéristiques immunologiques

Réaction	Terrain immunologique prédisposant	Sensibilisation antérieure (parfois occulte)	Mécanisme : dégranulation des mastocytes et basophiles	Manifestations cliniques
Allergique	Terrain atopique	Nécessaire	IgE-médiée	DA, urticaire, œdème Rhinite, conjonctivite Asthme Troubles digestifs
Anaphylactique - allergique/IgE - allergique/IgG	Non/oui Non	Nécessaire Nécessaire	IgE-médiée IgM/IgG-mésiée	Urticaire ± œdème ± rhinite/conjonctivite ± asthme ± troubles digestifs
Anaphylactique non allergique	Non	Non	Directe (indépendante des Ig)	± hypotension ± collapsus

Physiopathologie des réactions anaphylactiques: Schéma général



Physiopathologie des réactions anaphylactiques: Schéma général



Physiopathologie des réactions anaphylactiques

Activité biologique des médiateurs

Médiateurs	Effets sur				
	Vaisseaux	Muscle lisse	Epithelium	Leucocytes	Coeur
Histamine	VD et PC ↑	Contraction	Mucus ↑	Chimiotactisme et activation	Cond. AV ↓ Rythme ↑
PAF	VD et PC ↑	Contraction		Chimiotactisme et activation	Arythmie
PGF2 α PGD2 TXA2	VD et PC ↑	Contraction Contraction Contraction		Chimiotactisme et activation	
LTB4				Chimiotactisme et activation	
LTC4, D4, E4	VD et PC ↑	Contraction	Mucus ↑	Activation (\pm)	Contraction ↓

Physiopathologie des réactions anaphylactiques

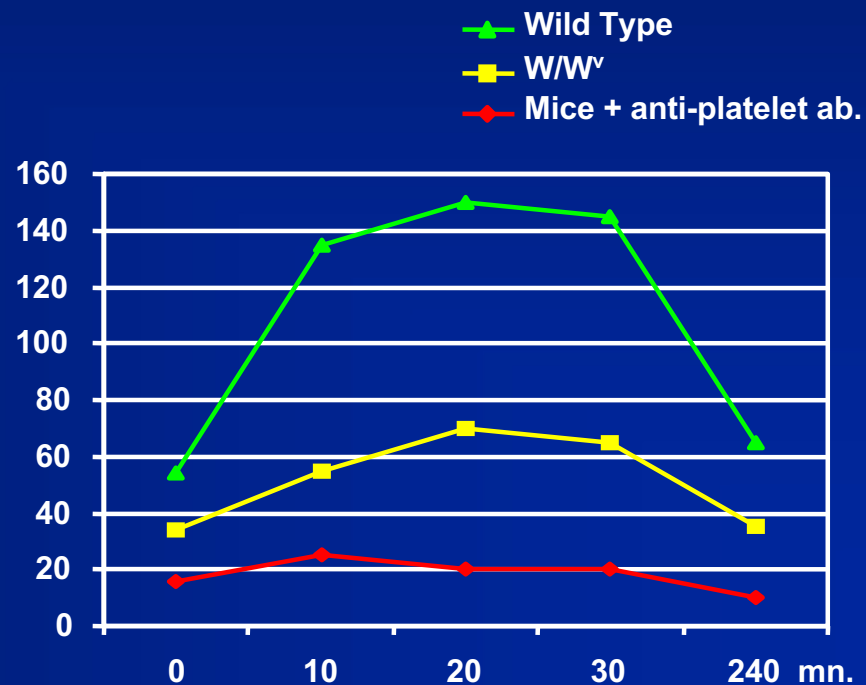
Notions nouvelles : rôle des médiateurs non mastocytaires

PAF antagonist (BN 50739) prevents penicillin-induced Ig-dependent fatal anaphylaxis in +/+ and W/W^v mice (Choi et al, 1998)

Mice	Treatment with BN 50 739	Mortality (%)
+/+	no	6/6 (100 %)
	yes	0/6 (0 %)
W/W ^v	no	6/6 (100 %)
	yes	0/6 (0 %)

- Jönsson F et al. Mouse and human neutrophils, and PAF, induce anaphylaxis. J Clin Invest 2011 ; 121 : 1484-1496.
- Wang M et al. Mouse anaphylactic shock is caused by PAF and histamine. Life Sci 2014; 116: 98-105.

Cara DC et al. Mast cell-independent mechanisms of immediate-type hypersensitivity : a role for platelets (Choi et al, 2004) - Vascular permeability changes in skeletal muscle of allergic mice after challenge (FITC albumin leakage : % ratio Ext/Int)



Physiopathologie des réactions anaphylactiques

Notions nouvelles : rôle des cytokines ?

Stone et al, 2009. Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: identification of potential mediators of acute allergic reactions (dosage des cytokines, à l'arrivée aux urgences, chez les patients présentant des réactions anaphylactiques).

Cytokine (pg/ml)	Témoins	Réaction grave	p
IL-1	0	0	NS
IL-2	0	6.1	< 0.01
IL-3	7.0	7.9	NS
IL-4	0	6.6	< 0.01
IL-5	0	4.3	< 0.01
IL-6	0	49.3	< 0.01
IL-8	48	24.4	NS
IL-9	6.0	9.1	NS
IL-10	0	29.5	< 0.01
IL-13	0	6.0	< 0.01
IFN- γ	0	0	NS
TNF-α	0	4.8	< 0.01
GM-CSF	0	0	NS
Eotaxine	110	57.6	NS

Cytokine (pg/ml)	Réaction modérée	Réaction grave	p
IL-2	4	6.1	NS
IL-4	5.6	6.6	NS
IL-5	5	4.3	NS
IL-6	0	49.3	< 0.01
IL-10	10.6	29.5	< 0.01
IL-13	6.4	6.0	NS
IFN- γ	5.3	0	NS
TNF- α	6.5	4.8	NS

Wait and see !!!

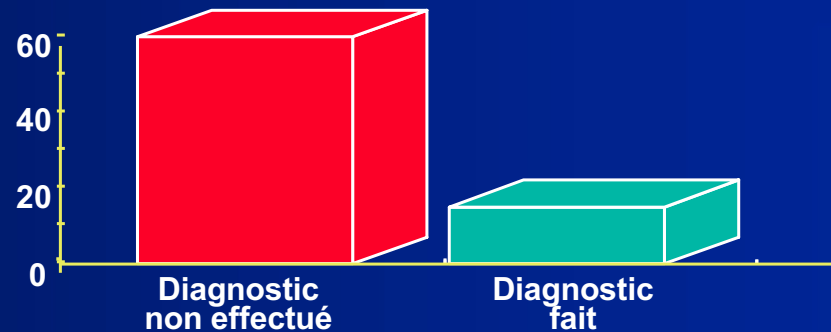
Anaphylaxie : conclusions

(Influence de la rapidité du traitement et du diagnostic étiologique sur le pronostic des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes)

Rapidité du traitement : Sampson et al, 1992 (13 enfants ayant une allergie alimentaire connue, mais ayant présenté une réaction anaphylactique suite à la consommation accidentelle des aliments responsables

Evolution	%tage	Lieu de survenue			Inj. d'adrénaline (mn après ingestion)
		Ecole	Domicile	Autre	
Fatale	46 %	66 %	16,5 %	16,5 %	95 (extr = 25-180)
Non fatale	54 %		100 %		37 (extr = 10-130)

Incidence du diagnostic étiologique sur la fréquence des récives (%)



Une petite pause !!!





Démarche diagnostique in vivo et in vitro de l'allergie immédiate (1)

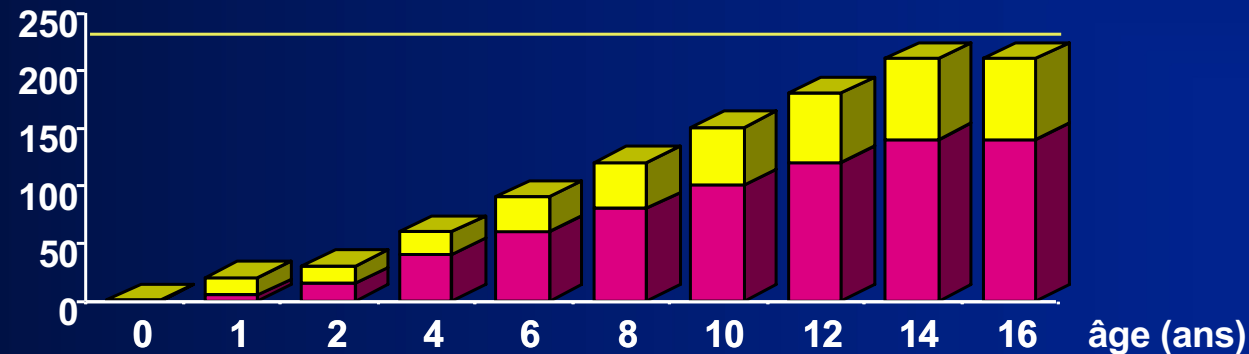
<i>In vivo</i>		<i>In vitro</i>	<i>Objectifs</i>
Ex clin + atcdts personnels (DA, rhinite, conjonctivite, asthme, etc.)	IgE (totales) ↓ IgE spécifiques	Desage des IgE sériques totales (?) Tests multi-allergéniques dépistage	Caractérisation du terrain atopique (tous médecins)
	↓ Cellules ↓ Médiateurs ↓ Réaction		

Diagnostic du terrain atopique (enfant, adolescent et adulte)

Dosage des IgE sériques totales (méthode sandwich)

- ❖ expression des résultats: UI/ml ou KUI/l
- ❖ interprétation des résultats
 - » augmentation physiologique ≤ 10 à 20 UI/ml par année (enfant)
 - » concentration normale de l'adolescent et l'adulte classiquement ≤ 200 à 250 UI/ml *OUI, mais —»*

Concentration des IgE (UI/ml)



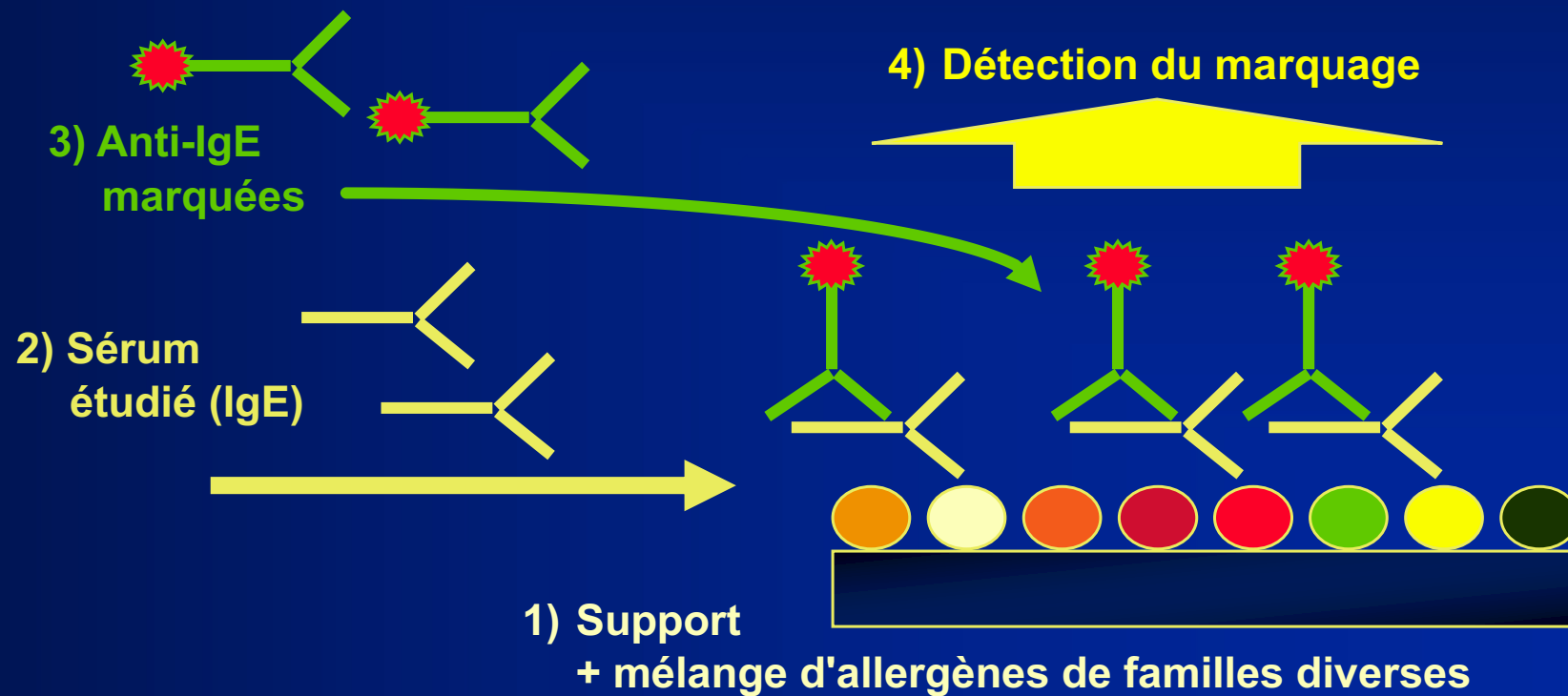
- ❖ valeur diagnostique relative : hyper-IgE-globulinémie
 - » inconstante (mais fréquente dans DA et asthme)
 - » non pathognomonique (parasitoses, viroses, SIDA, etc...)

Martins et al. New childhood and adult reference intervals for total IgE in 1504 healthy subjects. JACI 2014; 133: 589-591

Age	Reference interval (IU/ml)
6-12 Mo	2-34
1-2 yr	2-97
3 yr	2-199
4-6 yr	2-307
7-8 yr	2-403
9-12 yr	2-696
13-15 yr	2-629
16-17 yr	2-537
≥ 18 yr	2-214

Tests in vitro : tests multi-allergéniques de dépistage (type Phadiatop)

Principes



Diagnostic du terrain atopique

Tests multiallergéniques non quantitatifs : corrélations entre Phadiatop, IgE sériques totales et sIgE aéro-allergènes chez l'enfant, selon l'âge (Sigurs et al, 1990)

Enfants	RAST âge	négatifs		positifs	
		< 4 ans	> 4 ans	< 4 ans	> 4 ans
Phadiatop + (%)		0	0	58	91
IgE totales ↗ (%)		34	30	89	88

Dépistage des sensibilisations alimentaires prédominantes chez le jeune enfant (ie: RAST Fx5)

Diagnostic du terrain atopique

Tests in vitro : tests multi-allergéniques de dépistage

1) Méfiance: tous les tests ne sont pas identiques selon les laboratoires

Tests et laboratoires	Composition
Phadiatop (Phadia)	Mélange (théoriquement inconnu) d'aéroallergènes
Vidas-Stallertest (Biomérieux)	D.Pter, blatte, chat, chien, dactyle, bouleau, olivier, armoise, pariétaire, alternaria (n = 10)
Alatop (Siemens)	D.Pter, chat, chien, chiendent, phléole, bouleau, cèdre, ambroisie, plantain, pariétaire, penicillium, alternaria (n = 12)

2) Interprétation

- » réponse (en principe) purement qualitative ($\geq 0,35$ KU/L)
- » valeur prédictive variable selon les tests et l'âge
- » faux-négatifs :
 - mono-sensibilisation/allergène absent du mélange
 - concentration et/ou affinité faible des IgE spécifiques (« mauvais producteurs »)
- » faux-positifs
 - concentration élevée d'IgE totales

Démarche diagnostique in vivo et in vitro de l'allergie immédiate

<i>In vivo</i>		<i>In vitro</i>	<i>Objectifs</i>
<p>Ex clin + atcdts personnels (DA, rhinite, conjonctivite, asthme, etc.)</p>	<p>IgE (totales) ↓ IgE spécifiques</p>	<p>Dosage des IgE sériques totales (?) Tests multi-allergéniques dépistage</p>	<p>Caractérisation du terrain atopique (tous médecins)</p>
<p>Tests cutanés Tests de provocation</p>	<p>↓ Cellules ↓ Médiateurs ↓ Réaction</p>	<p>Tests par famille d'allergènes Tests monospécifiques Tests multiallergéniques/allergène Test d'activation des basophiles (CD63/CD203c) Tests de libération d'histamine/LTC4 Dosages dans liquides biologiques (histamine, tryptase, LTs, ECP)</p>	<p>Identification des allergènes (allergologue)</p>

Identification des allergènes : interrogatoire

Interrogatoire

- circonstances et mode de début des symptômes
- caractère perennial ou saisonnier
- circonstances déclenchement/majoration
- etc....



éléments d'orientation souvent déterminants

Identification des allergènes

- interrogatoire (orientation +++)
 - ↳ TC à lecture immédiate (++++)
- autres tests (éventuellement)
 - tests in vitro (IgE sp, activation cellulaire)
 - tests in vivo (exclusion-réintroduction, provocation)
- allergologue seul

Principe des TC à lecture immédiate: pricks et IDR



Lecture à 15-20 mn : à interpréter en fonction des résultats des témoins négatif (dermographisme ?) et positif (hypo-réactivité cutanée ?), et de l'HC.

Principe des TC à lecture immédiate: pricks et IDR



Dermographisme



Valeur diagnostique des prick-tests aux aéro-allergènes courants

Facteurs de variabilité :

- méthodologie des pricks
- allergènes testés (y compris, pour un même extrait, d'un laboratoire ou d'un lot à un autre)
- critères de positivité retenus (influençant la spécificité, la sensibilité, la VPP et la VPN)
- site de réalisation des TC (cuir chevelu > dos > avant-bras)

Valeur diagnostique des prick-tests aux aéro-allergènes courants

Facteurs de variabilité :

- méthodologie des pricks
- allergènes testés (y compris, pour un même extrait, d' un laboratoire ou d' un lot à un autre)
- critères de positivité retenus (influençant la spécificité, la VPP et la VPN)
- site de réalisation des TC (cuir chevelu > dos > avant-bras)

Prick-tests au phosphate de codéine effectués avec divers dispositifs et à plusieurs reprises chez 20 sujets témoins (Masse MS et al. Allergy 2011; 66: 1415-1419)

Méthode	Papule (mm) m (extrêmes)	Variation (%) intra-patient	Variation (%) inter-patients	Sensibilité (%)	Douleur (score)
Aiguille IV	5,4 (4,3-6,3)	16,2	21,3	100	1 (0-2)
Lancette ALK	4,3 (4-4,7)	14,6	13	96	1 (0,8-2,3)
Lancette Stallergènes	4,9 (4,2-5,7)	15	16,4	98	1 (1-3)
Stallerpointe (sans rot.)	1,4 (0,7-2,2)	97,1	79,9	20	2 (1-3)
Stallerpointe (avec rot.)	2,8 (2,6-3,5)	18,1	24,7	57	2,5

Valeur diagnostique des prick-tests aux aéro-allergènes courants

Facteurs de variabilité :

- méthodologie des pricks
- allergènes testés (y compris, pour un même extrait, d'un laboratoire ou d'un lot à un autre)
- critères de positivité retenus (influençant la spécificité, la VPP et la VPN)
- site de réalisation des TC (cuir chevelu > dos > avant-bras)

Allergène	Papule	Sensibil.	Spécific.	VPP	VPN	Références
D Pter	≥ 3 mm	90,4 %	95,5 %	98 %	81 %	Pumrihun, As Pac J All Imm 2000
D Far	≥ 3 mm	80 %	82 %			Kanceljak-Macan, Allergy 2002
Chat	≥ 3 mm	69 %	100 %	74 %	95 %	Wood, JACI 1999

Valeur diagnostique des prick-tests aux aéro-allergènes courants

Facteurs de variabilité :

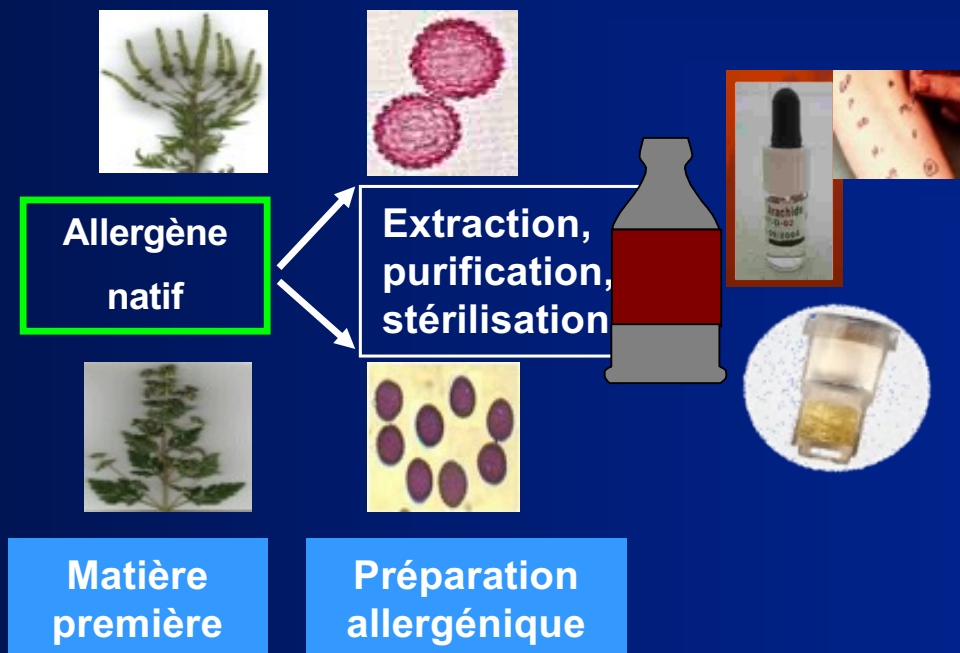
- méthodologie des pricks
- allergènes testés (y compris, pour un même extrait, d' un laboratoire ou d' un lot à un autre)
- critères de positivité retenus (influençant la spécificité, la sensibilité, la VPP et la VPN)
- site de réalisation des TC (cuir chevelu > dos > avant-bras)

Allergène	Papule	Sensibil.	Spécific.	VPP	VPN	Références
D Pter	≥ 3 mm	90,4 %	95,5 %	98 %	81 %	Pumrihun, As Pac J All Imm 2000
D Pter	≥ 3 mm	95,2 %	51,7 %	59 %	94 %	Santoso, As Pac J All Imm 2000
Chat	≥ 3 mm	69 %	100 %	74 %	95 %	Wood, JACI 1999
Chat	≥ 3 mm	86 %	90 %	51 %	98 %	Adinoff, JACI 1990

Allergènes et tests diagnostiques de l'allergie immédiate

1) Facteurs de variabilité de la valeur diagnostique des tests d'HSI :

- **composition quantitative et qualitative de l'extrait allergénique** : origine du produit et mode de préparation de l'extrait allergénique



Compositions respectives d'extraits de pollen de bouleau provenant de divers laboratoires

Labo n°	Protéines (µg/ml)	Bet v 1 (µg/ml)	Bet v 4 (µg/ml)
1	192	20	10
2	314	12	4
3	69	7.5	11
4	23	1.6	7
5	298	19	6

Allergènes et tests diagnostiques de l'allergie immédiate

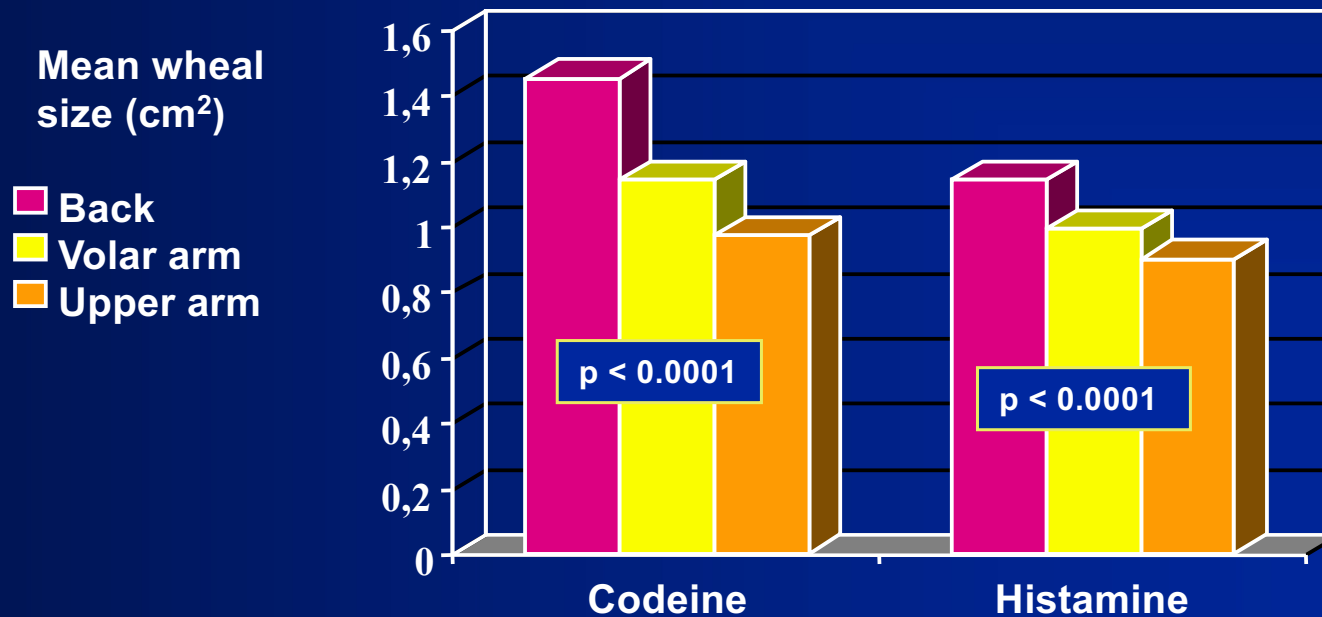
1) Facteurs de variabilité de la valeur diagnostique des tests d'HSI : composition quantitative et qualitative de l'extrait allergénique (Brunetto et al, Allergy 2010; 65: 184-190)

Analysis of D.pter extract composition				Pricks : mean wheal area (mm ²)/histamine				
Manufacturer	Protein (µg/ml)	Derp 1 (µg/ml)	Group 2 (µg/ml)	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
1	259 ± 4	36 ± 6	32 ± 8	x 2	x 4	x 3	x 1	x 2,2
2	253 ± 3,4	9,6 ± 2	8,5 ± 1	x 1	x 5	x 4,5	x 0,1	x 2,1
3	64 ± 4	n.a	6 ± 0,01	x 1,2	x 5,2	x 2,5	x 0,5	x 1
4	180 ± 0,5	11 ± 1,5	1,3 ± 0,1	x 0,5	x 2	x 1,5	x 0,05	x 0,25
5	361 ± 6,4	22 ± 1,6	23,4 ± 1	x 0,65	x 3	x 1,8	x 2,1	x 1,8
6	100 ± 9	20 ± 3	0,7 ± 1	x 0,4	x 2	x 0,5	x 1	x 0,8
7	28 ± 6	13 ± 2	2,4 ± 0,7	x 0,7	x 0,7	x 0,0	x 0,7	x 0,45
8	155 ± 6	16 ± 2	2,6 ± 0,3	x 0,8	x 4,8	x 1,2	x 1,4	x 1,5

Valeur diagnostique des prick-tests aux aéro-allergènes courants

Facteurs de variabilité :

- méthodologie des pricks
- allergènes testés (y compris, pour un même extrait, d'un laboratoire ou d'un lot à un autre)
- critères de positivité retenus (influençant la spécificité, la VPP et la VPN)
- site de réalisation des TC : dos > avant-bras > bras (Scherer et al. Clin Exp Allergy 2007)



Valeur prédictive des TC à lecture immédiate (aliments)

Variabilité selon les allergènes

Nationalité	Age (ans)	Allergène	Cut-off (mm)	VPP (%)	Références
Australienne	≤ 2	lait	6	100	Hill et al, 2004
		oeuf	5	100	Sporik et al, 2000
		arachide	4	100	

Variabilité selon l'âge

Nationalité	Age (ans)	Allergène	Cut-off (mm)	VPP (%)	Références
Australienne	≤ 16	lait	8	100	Hill et al, 2004
		oeuf	7	100	Sporik et al, 2000
		arachide	8	100	
Australienne	≤ 2	lait	6	100	Hill et al, 2004
		oeuf	5	100	Sporik et al, 2000
		arachide	4	100	

Valeur prédictive des TC à lecture immédiate (aliments)

Variabilité selon l'origine ethnique

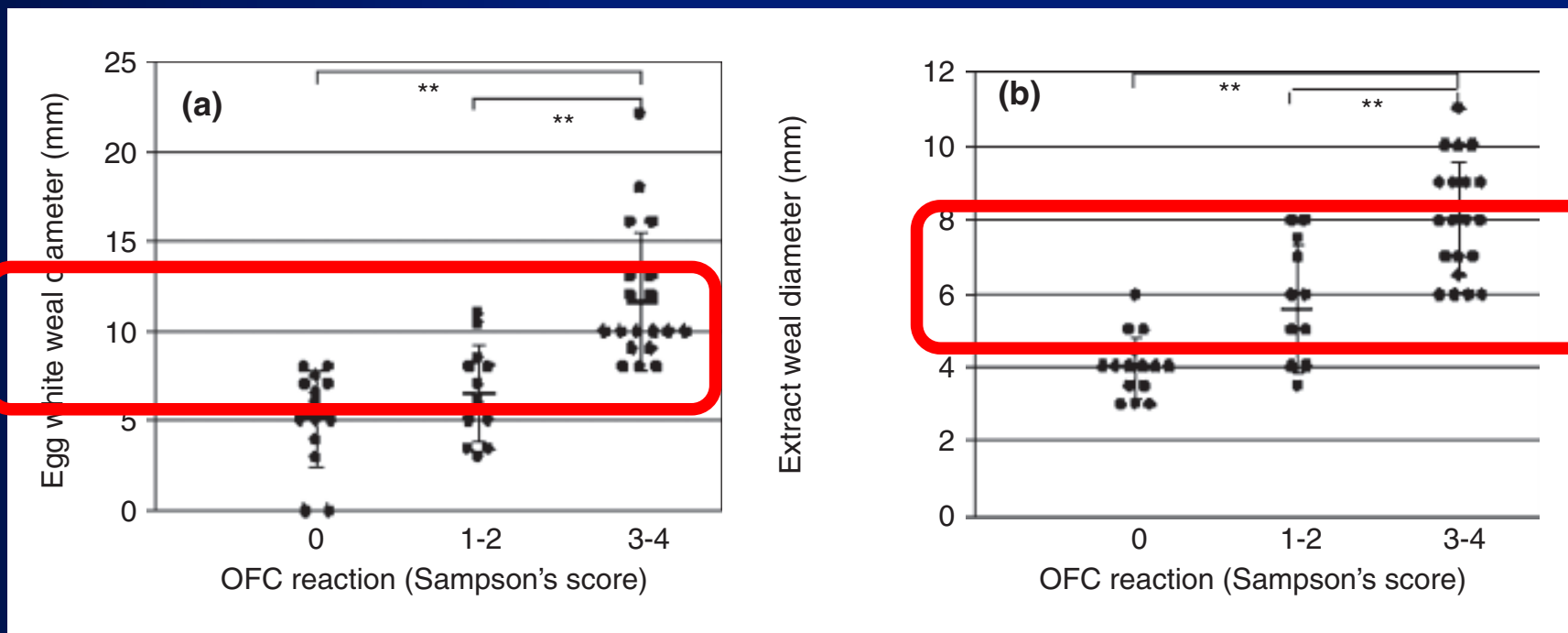
Nationalité	Age (ans)	Allergène	Cut-off (mm)	VPP (%)	Références
Australienne	≤ 16	oeuf	7	100	Hill et al, 2004
		arachide	8	100	Sporik et al, 2000
Française	≤ 16	arachide	16	100	Rancé et al, 2002

Variabilité selon les pathologies

Nationalité	Age (ans)	Allergène	Cut-off (mm)	VPP (%)	Références
Australienne (urticaires et anaphylaxies)	≤ 16	lait	8	100	Hill et al, 2004
		oeuf	7	100	Sporik et al, 2000
		arachide	8	100	
Française (DA +++)	≤ 16	arachide	16	100	Rancé et al, 2002
Allemande (DA +++)	≤ 16	lait	17,3	99	Verstege et al, 2006
		oeuf	17,8	99	

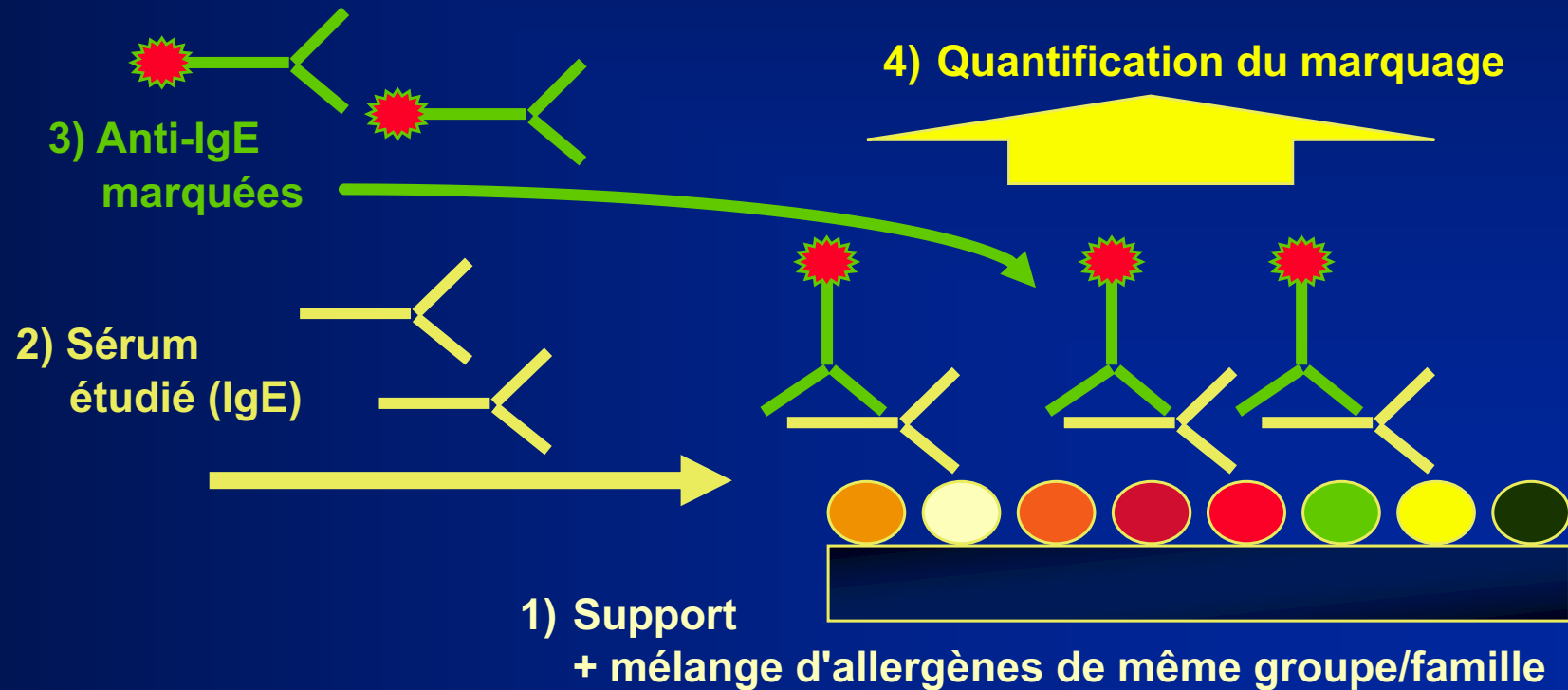
Valeur prédictive des TC à lecture immédiate (gravité des réactions/aliments)

Tripodi S et al. Predicting the outcome of oral food challenge with hen's egg through skin tests and end-point titration. Clin Exp Allergy 2009; 39: 1225-1233.



Tests in vitro : tests d'orientation par groupes d'allergènes

Principes



Diagnostic étiologique

Dosage des IgE sériques : tests d'orientation par groupes d'allergènes

1) Méfiance: les « mêmes » mélanges ne sont pas identiques selon les laboratoires

Quelques principaux mélanges de trophallergènes	
Fruits coque (fx1 Phadia, fp1 Siemens)	amande, arachide, noisette, noix Brésil, noix coco
Aliments mer (fx2 Phadia, fp2 Semens)	crevette, morue, moule, thon, saumon
Graines (fx3 Phadia, fp3 Siemens)	avoine, blé, maïs, sarrazin, sésame
Viandes (fx73 Phadia)	bœuf, porc, poulet
Viandes (fp73 Siemens)	bœuf, mouton, porc, poulet

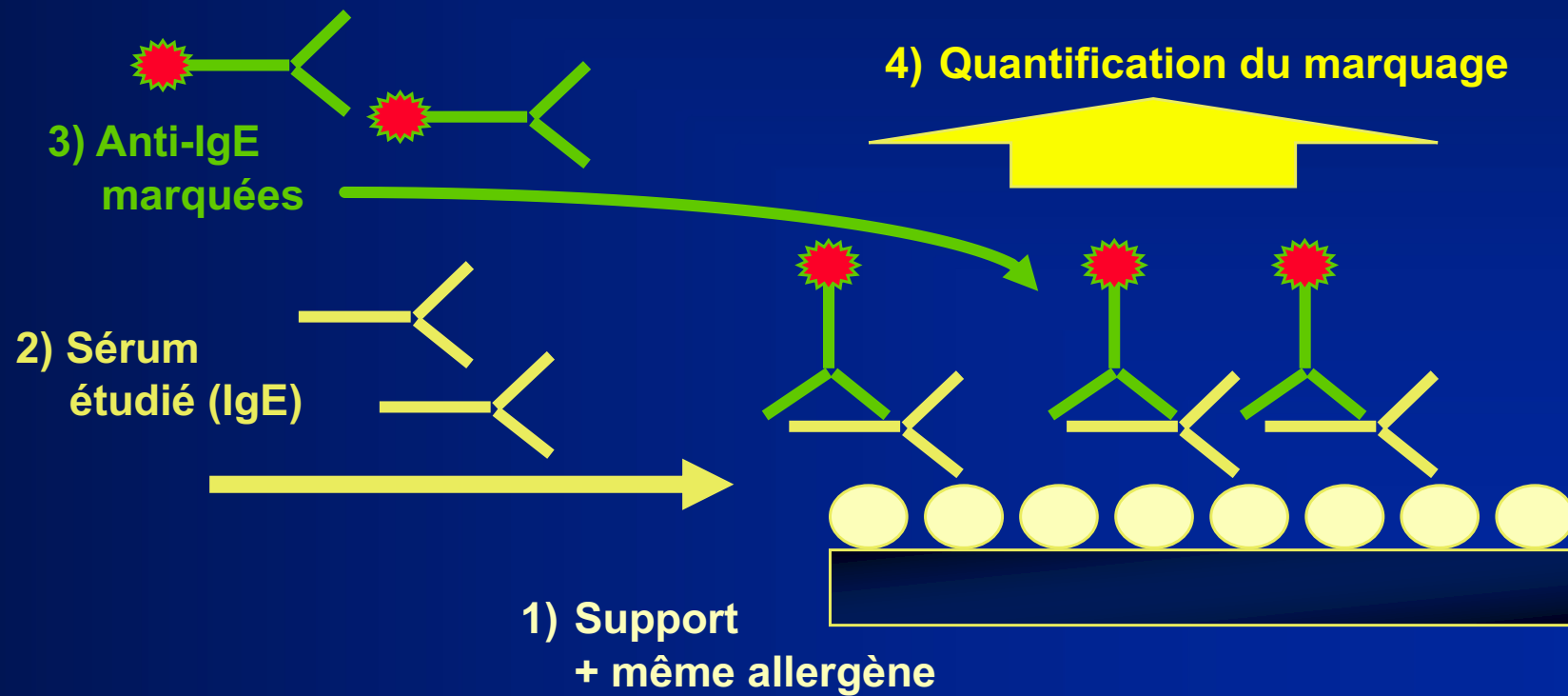
2) Méfiance: la sensibilité des tests varie suivant les familles/groupes d'allergènes

Tests d'orientation par groupe d'allergènes : sensibilité des tests par groupes d'allergènes/TC concordants avec l'histoire clinique \pm RAST \pm TPO chez les enfants atteints d'allergie alimentaire (auteurs divers)

Tests par groupes d'allergènes	Sensibilité (%)
Fx5 (aliments de l'enfant)	80 - 90
Fx10 (viandes)	80 - 90
Fx9 (fruits exotiques)	50 - 60
Fx7 (légumes)	40 - 50

Tests in vitro : tests unitaires

1) Principes



Identification des allergènes : tests unitaires (Valeur diagnostique des CAP-RAST aux aliments)

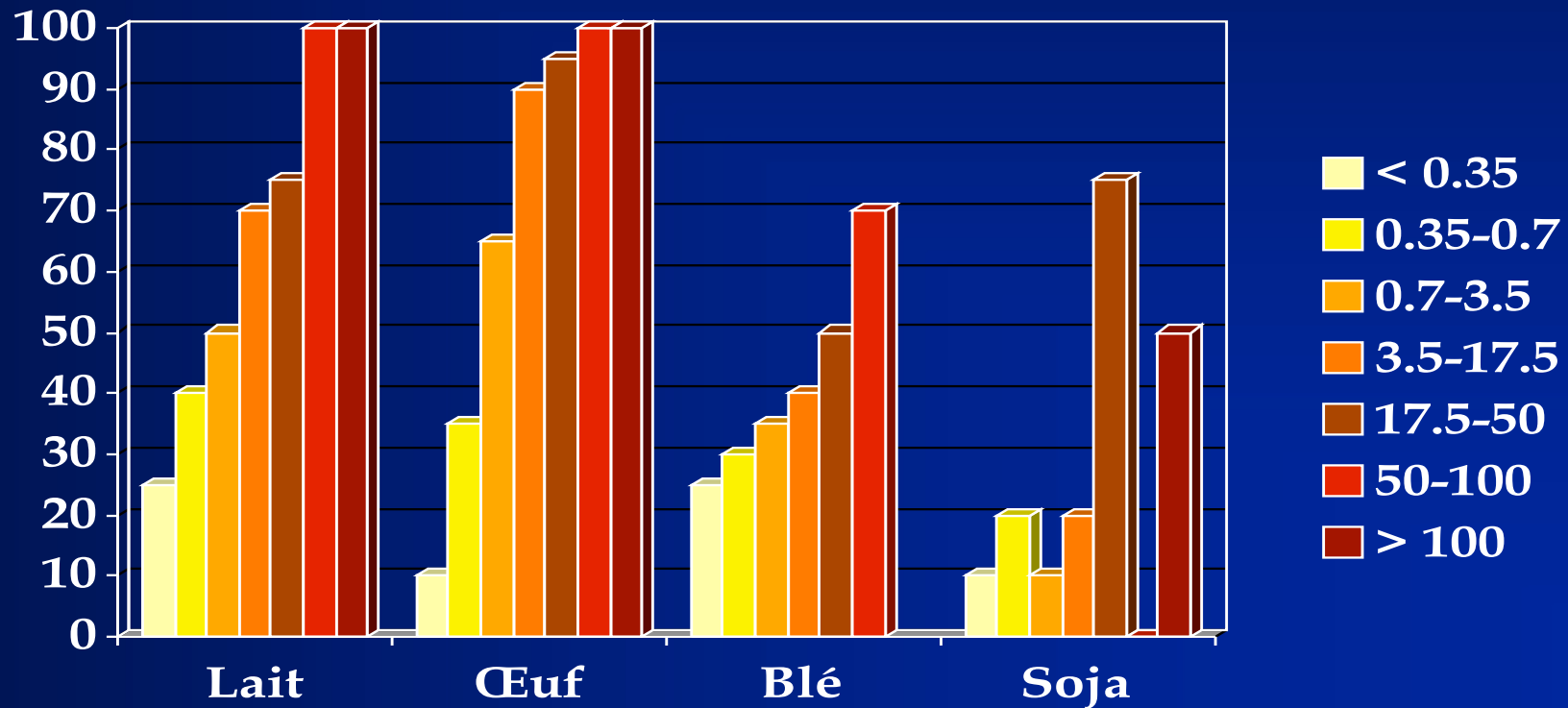
Nationalité	Age (ans)	Allergène	Cut-off (KU/l)	VPP (%)	Références
US	≤ 14	lait	32	95	Sampson et al, 1998
		oeuf	6	95	
		arachide	15	95	
US	≤ 14	lait	15	100	Sampson et al, 2001
		oeuf	7	100	
		arachide	14	100	
Allemande	< 16	oeuf	13—59	95—99	Celik-Bilgili et al, 2005
Allemande	≤ 1	oeuf	11—89	95—99	Celik-Bilgili et al, 2005
Espagnole	≤ 1	lait	5	95	Garcia-Ara et al, 2001
Espagnole	≤ 2	oeuf	0,35	88	Boyano-Martinez et al, 2001
Française	≤ 16	arachide	57	100	Rancé et al, 2002
Coréenne	4—14	sarrasin	0,35	100	Sohn et al, 2003

Variations selon :

- allergènes
- âges
- origines ethniques
- pathologies
- études (Sampson et al, 1998/2001)

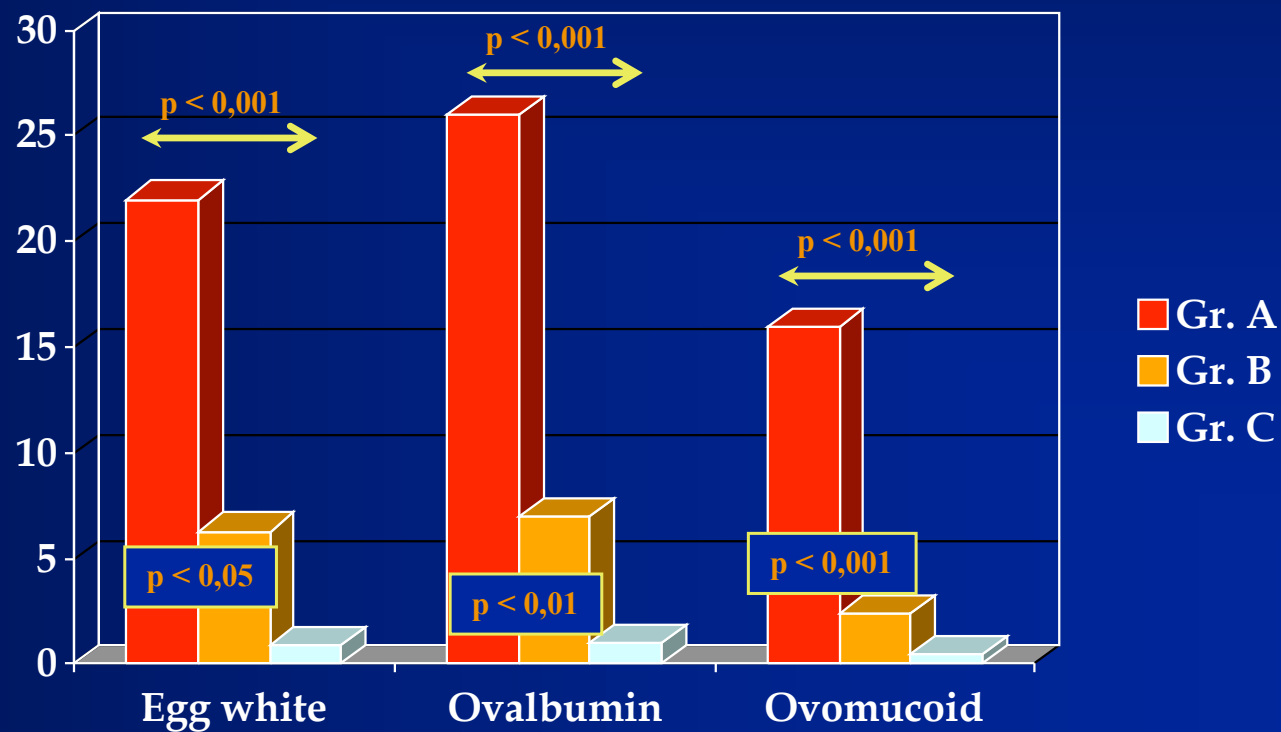
Celik-Bilgili et al. The predicitive value of specific immunoglobulin IgE levels in serum for the outcome of oral food challenges. Clin Exp Allergy 2005 ; 35 : 268-273.

Taux de réaction (%) aux TPO alimentaires en fonction des concentrations des IgE sériques spécifiques (KU/l) chez 501 enfants.

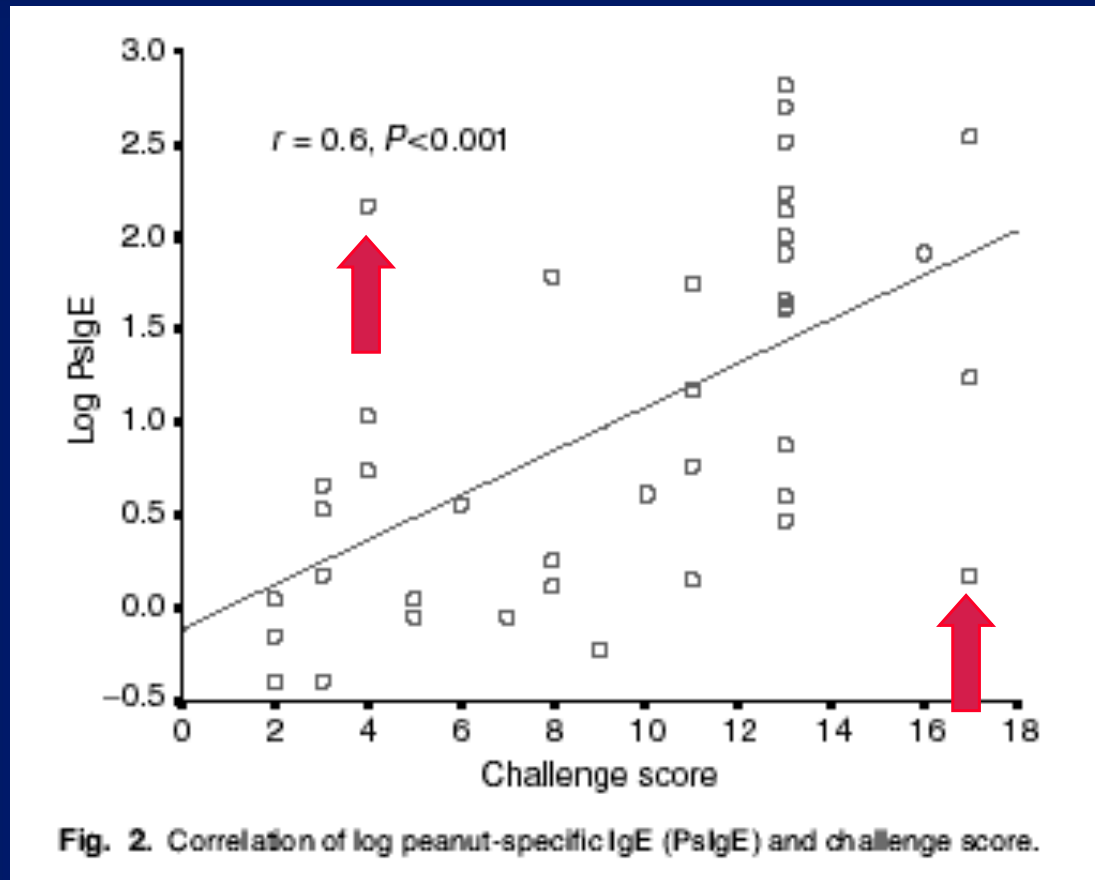


Ando H et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2008 ; 122 : 583-588)

Results of egg-specific IgE determinations (KUA/I) in children allergic to heated and raw egg (gr. A), raw egg only (Gr. B), and in egg-tolerant children (Gr. C).

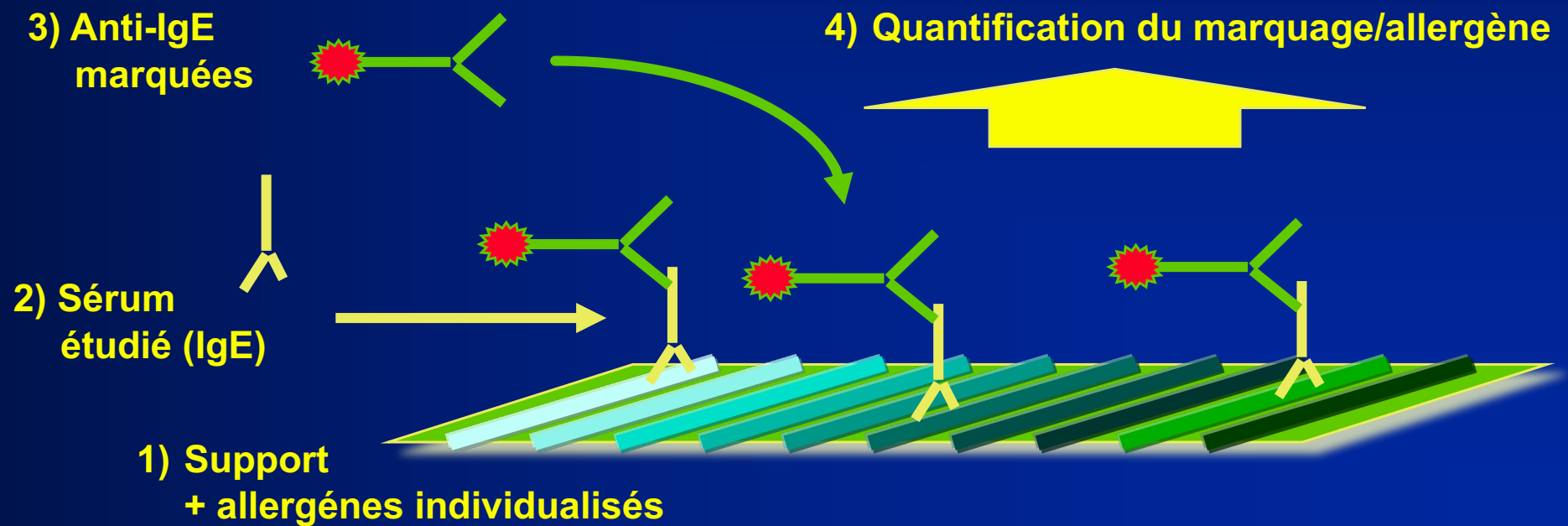


Hourihane JOB et al. Does severity of low-dose, double-blind, placebo-controlled food challenges reflect severity of allergic reactions to peanut in the community ? Clin Exp Allergy 2005; 35: 1227-1233.



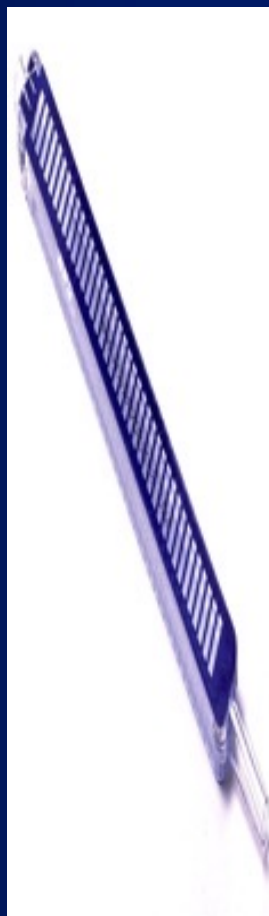
Tests in vitro : tests multiallergéniques à réponse quantitative par allergène

Principe



Diagnostic étiologique

Dosage des IgE sériques : tests multi-allergéniques à réponse quantitative par allergène (type CLA)



CLA-30 Pneumallergènes	CLA-30 Mixtes	CLA-30 Trophallergènes
POLLENS D'ARBRES	ALIMENTS	NOIX - FRUITS EXOTIQUES - SOLANACÉES LÉGUMINEUSES - OMBELLIFÈRES
1 Aulne t2	1 Céleri f85	1 Amande f20
2 Hêtre t5	2 Soja f14	2 Noix de coco f17
3 Bouleau t3	3 Arachide f13	3 Avocat f06
4 Olivier t9	4 Pois f12	4 Banane f02
5 Chêne t7	5 Avocat f06	5 Agrumes f06, f33, f208
6 Platane t11	6 Porc f26	6 Tomate f25
7 Frêne t15	7 Blé f8	7 Pomme de terre f35
	8 Crevette f24	8 Pois f12
POLLENS DE GRAMINÉES	9 Morue f3	9 Arachide f13
8 Phléole g6	10 Lait f2	10 Soja f14
9 Pâturin g5	11 Blanc d'oeuf f1	11 Céleri f85
10 Dactyle g3	POLLENS D'ARBRES	VIANDES
11 Chiendent g2	12 Bouleau t3	12 Bœuf f27
12 Blé g15	13 Olivier t9	13 Poulet f83
13 Avoine g14	14 Chêne t7	14 Porc f26
14 Seigle g12	15 Platane t11	PRODUITS DE LA MER
POLLENS D'HERBACÉES	POLLENS DE GRAMINÉES	15 Palourde f207
15 Plantain w9	16 Dactyle g3	16 Crevette f24
16 Chenopode w10	17 Blé g15	17 Crabe f23
17 Pariétaire w21	18 Phléole g6	18 Morue f3
18 Ambrosie w1	POLLENS D'HERBACÉES	19 Thon f40
19 Fausse Ambrosie w4	19 Plantain w9	CONDIMENTS
20 Arnica w6	20 Ambrosie w1	20 Ail f47
PHANÈRES D'ANIMAUX	21 Pariétaire w21	21 Oignon f48
21 Chat e1	22 Arnica w6	FERMENT
22 Chien e5	PHANÈRES D'ANIMAUX	22 Levure f45
23 Cheval e3	23 Chat e1	FARINES
MOISSISSURES	24 Chien e5	23 Sésame f10
24 Aspergillus m3	MOISSISSURES	24 Riz f9
25 Alternaria m6	25 Aspergillus m3	25 Maïs f8
26 Candida m6	26 Alternaria m6	26 Blé f4
LATEX	LATEX	PRODUITS LAITIERS - ŒUFS
27 Latex POUR m82	27 Latex POUR m82	27 Lait f2
INSECTES	INSECTES	28 Caséine f78
28 Blattes f6	28 Blattes f6	29 Jaune d'oeuf f75
ACARIENS	ACARIENS	30 Blanc d'oeuf f1
29 D. pteronyssinus d1	29 D. pteronyssinus d1	
30 D. farinae d2	30 D. farinae d2	

Diagnostic étiologique

Dosage des IgE sériques : tests multi-allergéniques à réponse quantitative par allergène (type CLA)

Méfiance (1): sensibilité et spécificité variables selon les allergènes

Tests multiallergéniques à réponse quantitative par allergène : corrélations entre MAST-CLA et TC \pm RAST dans les allergies de l'enfant (Warner et al, 1990)

Allergènes (TC \pm RAST positifs)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Dermatophagoides pteronyssinus	86	88
Chat	76	76
Pollens d'arbres	64	91
Pollens de graminées	56	95
Moisissures	20-40	86-96
Lait de vache	55	82
Œuf de poule	53	93

Limites des tests multi-allergéniques à réponse quantitative par allergène (type CLA)

Méfiance (2) : mauvaise reproductibilité

Nom Patient : DE FOU

25/04 gic / xc - 4/05/07

Liste des allergènes	Enregistrement Luminescentique	Unités	Classe
Contrôle positif	300		4
Contrôle négatif	9		0
1 Pollens d'arbres			
Aulne (t2)	23		0
Hêtre (t5)	18		0
Bouleau (t3)	13		0
Olivier (t9)	17		0
Chêne (t7)	25		=
Platane (t11)	26		=
Frêne (t15)	47		1
8 Pollens de graminées			
Phléole (g6)	34		1
Paturin (g8)	23		0
Dactyle (g3)	38		1
Chiendent (g2)	35		1
Blé (g15)	34		1
Poll. Avoine (g14)	20		0
Seigle (g12)	23		0
15 Pollens d'herbacées			
Plantain (w9)	23		0
Chénopode (w10)	24		0
Pariétaire (w21)	22		0
Ambrosia (w1)	31		1
Fausse ambrosia (w4)	33		1
Armoise (w6)	26		=
21 Phanères d'animaux			
Chat (e1)	24		0
Chien (e5)	42		1
Cheval (e3)	36		1
24 Moisissures			
Aspergillus (m3)	33		1
Alternaria (m6)	35		1
Candida (m5)	25		=
27 Latex			
Latex (k82)	19		0
28 Insectes			
Blattes (i6)	42		1
29 Acariens			
Pteronyssinus (d1)	19		0
Farinae (d2)	69		2

Concentration IgE spécifiques
 Classe 4 Très forte > 242
 Classe 3 Forte 143 à 242
 Classe 2 Moyenne 46 à 142

Signature :



(3) : faux-positifs/hyper-IgE-globulinémie

Mt2	1,00
Mt5	2,00
Mt3	2,00
Mt9	4,00
Mt7	4,00
Mt11	3,00
Mt15	4,00
Mg8	4,00
Mg3	4,00
Mg6	4,00
Mg2	4,00
Mw6	2,00
Me5	2,00
Me3	1,00
Md1	2,00
Md2	4,00
Mm6	1,00
Mm3	1,00
Mm5	1,00
Mi6	1,00
Mk82	2,00

IgE totales : 725 KU/L

Palais grande
 → initial ++
 I & E Malade 7, 32 77
 ???

Recherche d'IgE spécifiques vis-à-vis de pneumoallergènes (CLA 30)
 Les résultats sont exprimés en classe

Pneumoallergènes	Classe	Unités
Pneumoallergènes		
Aspergillus (m3)	3	3
Alternaria (m6)	3	3
Candida (m5)	3	3
Cladosporium (m7)	3	3
Penicillium (m8)	3	3
Trichosporium (m9)	3	3
Aspergillus fumigatus (m10)	3	3
Aspergillus niger (m11)	3	3
Aspergillus terreus (m12)	3	3
Cladosporium cladosporioides (m13)	3	3
Cladosporium dactylosporum (m14)	3	3
Cladosporium sphaerosporum (m15)	3	3
Cladosporium trichosporium (m16)	3	3
Cladosporium wrightii (m17)	3	3
Cladosporium yarrowii (m18)	3	3
Cladosporium sp. (m19)	3	3
Cladosporium sp. (m20)	3	3
Cladosporium sp. (m21)	3	3
Cladosporium sp. (m22)	3	3
Cladosporium sp. (m23)	3	3
Cladosporium sp. (m24)	3	3
Cladosporium sp. (m25)	3	3
Cladosporium sp. (m26)	3	3
Cladosporium sp. (m27)	3	3
Cladosporium sp. (m28)	3	3
Cladosporium sp. (m29)	3	3
Cladosporium sp. (m30)	3	3

J'ai reçu le CLA 30 de [redacted] et on m'a dit que c'était très étonnant. En effet, cet enfant 12 ans est en contact avec un chat, chien, acariens et ne présente aucune réaction. La pathologie allergique ne se manifeste pas en fait. Hors ses résultats sont impressionnants. Merci de me confirmer ces derniers.

Cabinet d'oto-rhino-laryngologie et Otorhinolaryngologie

D'après C. Hamberger (Biomnis Lab, France)

Diagnostic étiologique

Dosage des IgE sériques : tests multi-allergéniques à réponse quantitative par allergène (type CLA)

Tests multiallergéniques à réponse quantitative par allergène : conclusions

- valeur diagnostique
 - assez bonne pour la plupart des aéroallergènes
 - très contestable pour les trophallergènes
- problèmes d'interprétation liés à :
 - une concentration élevée d'IgE
 - sériques totales
 - spécifiques d'un allergène
 - une allergénicité croisée entre pollens et aliments
 - une faible reproductibilité

Facteurs de variabilité de la valeur diagnostique selon les tests (in vitro)

Résultats attendus des dosages d'IgE sériques spécifiques

Compte-rendu d'analyse BMD CLA 30

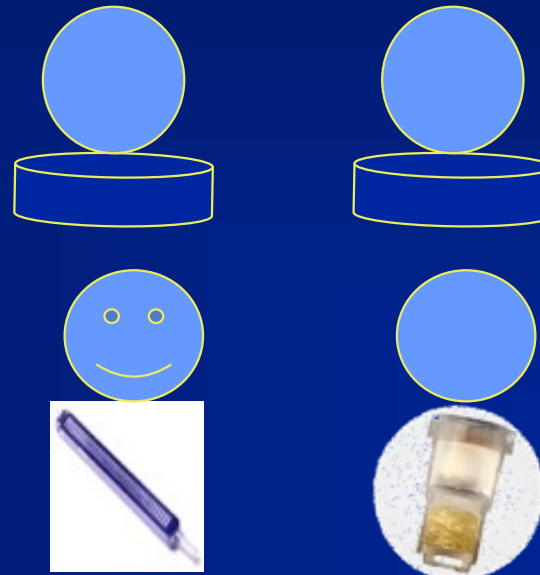
LCL
RIA - PC CLA1

Pipette MixteLa

N° Dossier : 826360705
Nom Patient : BLADT CATHERINE
Service :
Mesuré le : 14/03/2007 à 14:45

Liste des allergènes		Concentration	Unités	Classe
Contrôle positif		360		4
Contrôle négatif		0		0
1. Aliments				
1.1 Céréales	Céleri (250)	0	0	0
1.2 Céréales	Soja (214)	0	0	0
1.3 Céréales	Arachide (113)	0	0	0
1.4 Céréales	Pois (112)	0	0	0
1.5 Céréales	Arroz (260)	0	0	0
1.6 Céréales	Pois (226)	0	0	0
1.7 Céréales	Blé (24)	0	0	0
1.8 Céréales	Croûtes (254)	0	0	0
1.9 Céréales	Blé (22)	0	0	0
1.10 Céréales	Lait (22)	0	0	0
1.11 Céréales	Blanc d'oeuf (21)	0	0	0
2. Pollens d'arbres				
2.1 Pollens d'arbres	Bouleau (32)	0	0	0
2.2 Pollens d'arbres	Chêne (25)	0	0	0
2.3 Pollens d'arbres	Chêne (27)	0	0	0
2.4 Pollens d'arbres	Platanus (211)	0	0	0
3. Pollens de graminées				
3.1 Pollens de graminées	Decidue (23)	0	0	0
3.2 Pollens de graminées	Blé (15)	0	0	0
4. Pollens d'herbacées				
4.1 Pollens d'herbacées	Passiflore (20)	0	0	0
4.2 Pollens d'herbacées	Panicum (165)	0	0	0
4.3 Pollens d'herbacées	Amброisie (11)	0	0	0
4.4 Pollens d'herbacées	Facilière (221)	0	0	0
4.5 Pollens d'herbacées	Artemisia (16)	0	0	0
5. Phénoles d'animaux				
5.1 Phénoles d'animaux	Chat (11)	0	0	0
5.2 Phénoles d'animaux	Chien (16)	0	0	0
6. Médicaments				
6.1 Médicaments	Aspiracelle (10)	0	0	0
6.2 Médicaments	Albimaria (16)	0	0	0
7. Lait				
7.1 Lait	Lait (162)	0	0	0
8. Insectes				
8.1 Insectes	Blattes (16)	0	0	0
9. Acariens				
9.1 Acariens	D. pteronyssinus (21)	0	0	0
9.2 Acariens	D. farinae (22)	0	0	0

Signature :
Concentration :
Unités :
Classe :
Lectures :
Classe 0 : 0 à 0,10
Classe 1 : 0,11 à 0,20
Classe 2 : 0,21 à 0,30
Classe 3 : 0,31 à 0,40
Classe 4 : 0,41 à 0,50
Classe 5 : Non interprétable
Classe 6 : 0,51 à 0,60



Avec la même technique :
résultats identiques

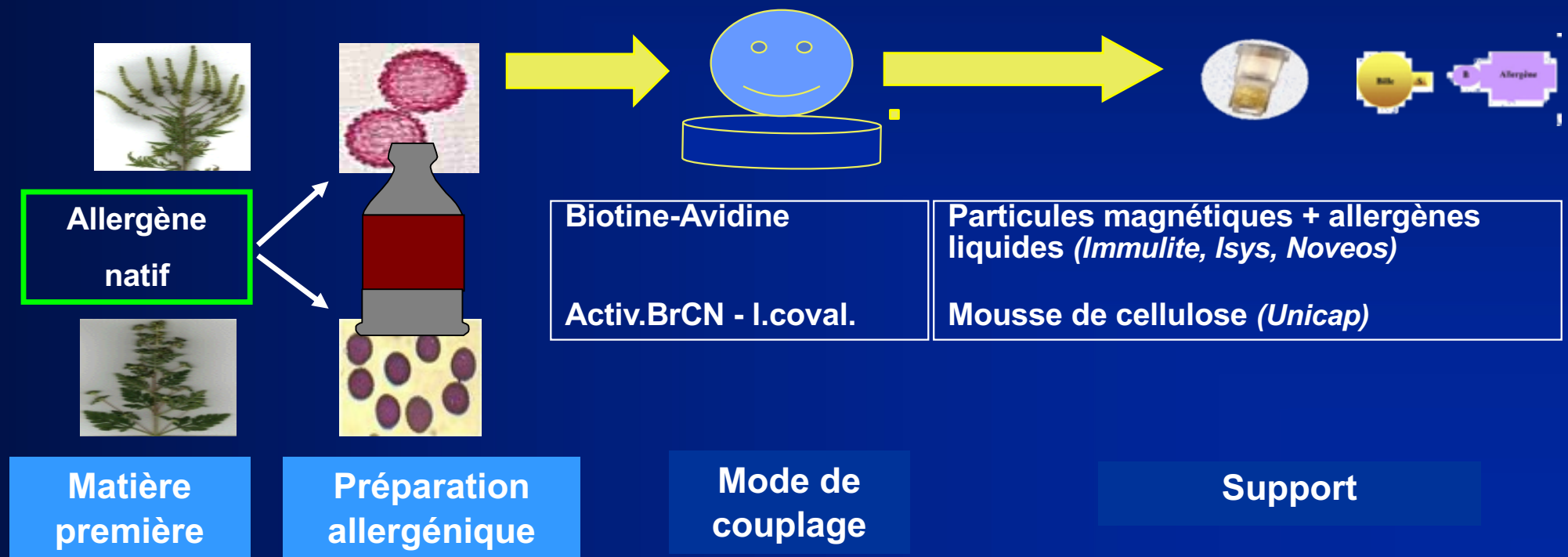
Avec des techniques
différentes : résultats
(probablement) différents

Technique CAP Phadia
- D1 < 0.10 KU/L (classe 0)
- D2 < 0,10 KU/L (classe 0)

D'après C. Hamberger (Biomnis Lab, France)

Facteurs de variabilité de la valeur diagnostique selon les tests (in vitro)

- origine de la source allergénique
- méthode de préparation de l'extrait allergénique
- technique de couplage de l'extrait allergénique et nature du support



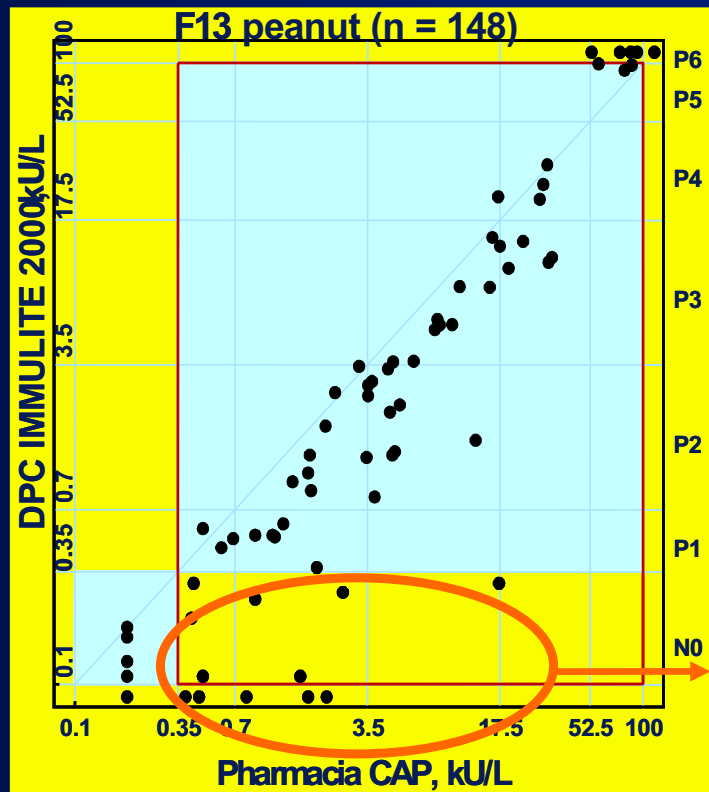
Allergènes et tests diagnostiques de l'allergie immédiate

Problèmes liés aux IgE anti-CCD (cross-reactive carbohydrate determinants) :

- CCDs = sucres couplés aux protéines (glycoprotéines) et/ou libres abondants dans
 - » la majorité des substances d'origine végétale (pollens, aliments, latex)
 - » les venins d'hyménoptères
- IgE anti-CCDs détectées in vitro (RAST-Con.A ou broméline) chez
 - » 50-70 % des sujets sensibilisés aux pollens et 20-30 % des allergiques aux pollens
 - » 16-50 % des patients allergiques aux fruits et légumes
 - » 56-79 % des patients allergiques aux venins d'hyménoptères
- IgE anti-CCDs
 - » rarement détectées in vivo (TC) car non/peu activatrices in vitro des basophiles/mastocytes
 - » sans pertinence clinique dans la majorité des cas
- **IgE anti-CCDs responsables de nombreux résultats faussement positifs in vitro**

Allergènes et tests diagnostiques de l'allergie immédiate

3) Problèmes liés aux CCDs (cross-reactive carbohydrates determinants) : variabilité selon la méthode de dosage des IgE (exemple : CAP/DPC-Immunitite arachide)



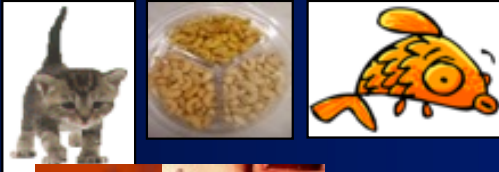
ID nb	CAP F13	DPC F13	CAP bromelain	Inhibition of F13 by bromelain	Conclusion CAP F13	ST peanut	Clinical history
1	17,3	0,31	6,9	yes	false +	neg	pollinosis
2	2,58	0,29	< 0,35	no	true + ??	ND	AD
3	2,12	< 0,1	< 0,35	yes	false +	neg	FA to pea, OC peanut negative
4	1,69	< 0,1	< 0,35	yes	false +	±	FA to egg & fish, peanut unknown
5	1,54	0,11	0,82	yes	false +	ND	unknown
6	0,89	0,26	< 0,35	no	true +	ND	severe AD, peanut unknown
7	0,8	< 0,1	< 0,35	no	true + ?	?	pollinosis

Conclusion : most CAP +/DPC - discrepancies result from reactions with CCD in the CAP system leading to false positive results

From : C. Hamberger (Biomnis Lab, France)

Allergènes moléculaires (Immunogénétique des allergènes)

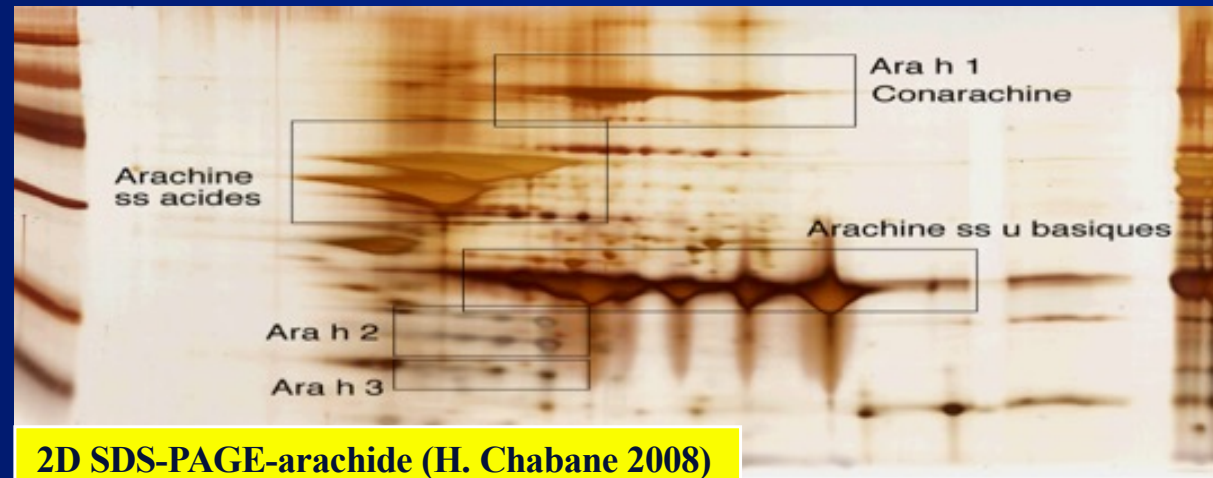
« Allergène »
classique de
l'allergologue



Gènes



« Soupe » de très nombreuses (glyco) protéines



2D SDS-PAGE-arachide (H. Chabane 2008)

Immunogénétique des allergènes

« Allergène »
classique de
l'allergologue



(Glyco) protéines
non allergéniques

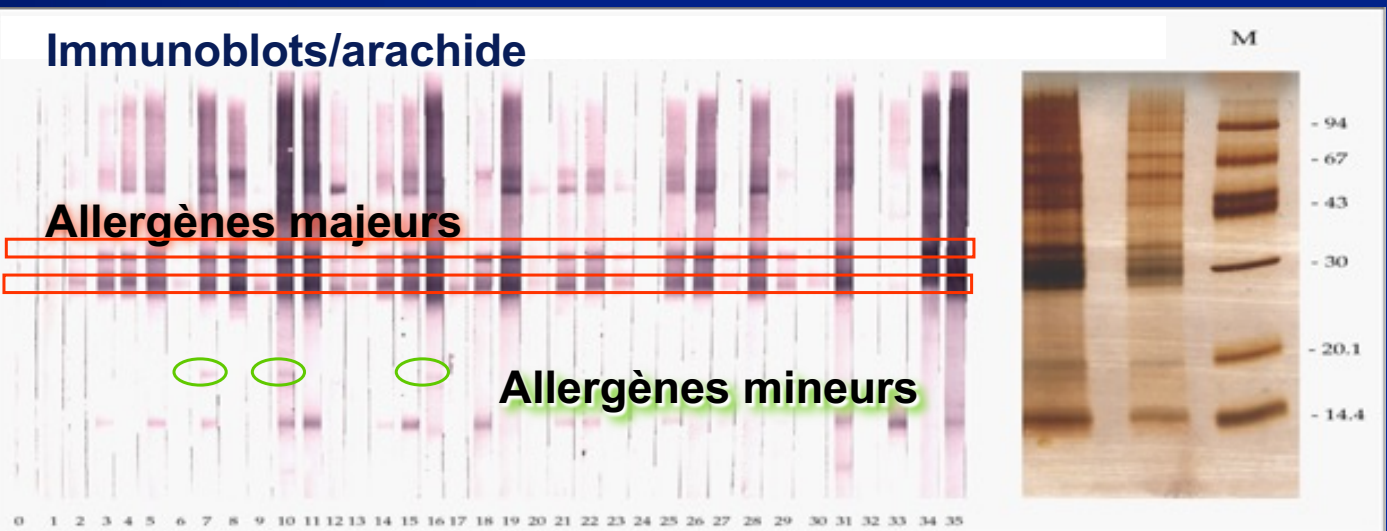
Allergènes
mineurs majeurs



Immunoblots/arachide

Allergènes majeurs

Allergènes mineurs



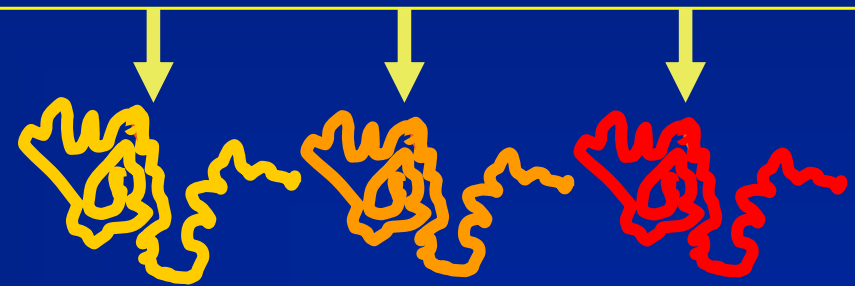
Immunogénétique des allergènes

« Allergène »
classique de
l'allergologue

(Glyco) protéines
non allergéniques

Allergènes
mineurs

majeurs



Allergènes (majeurs) purifiés
ou recombinants

❖ Avantages :

- » degré de purification et de standardisation très élevé
- » fabrication relativement aisée en grande quantité par génie génétique
- » dépourvus de glucides (problèmes des CCD/sensibilisations aux aéro-allergènes et trophallergènes végétaux)

❖ Limites :

- » méthodologiques : préparation, support et fixation sur support, etc.
- » une seule isoforme/un seul variant

Classification des principaux allergènes moléculaires végétaux par familles biochimiques

Familles	Arbres	Autres pollens	Aliments	Symptômes dominants
PR10 (thermosensibles)	Bet v 1, Cor a 1		Pru p 1, Mal d 1, Cor a 1, Ara h 8, Gly m 4, Api g 1	Généralement locaux et/ou peu graves
Profilines	Bet v 2, Cor a 2 Ole e 2	Amb a 8, Gpe 12,	Pru p 4, Mal d 4, Cor a 2, Ara h 5, Api g 4	Généralement peu graves
Polcalcines	Bet v 4, Ole e 3	Amb a 9, Gpe 7		Généralement peu graves
Albumines			Cor a 14, Ara h 2	Généralement graves
Globulines			Ara h1, Ara h 3	Généralement graves
LTP (thermo-résistantes)		Amb a 6, Ole e 7, etc.	Pru p 3, Mal d 3, Ara h 9, Api g 2	Réactions systémiques graves

Homologies (plus ou moins) importantes entre molécules de même famille

—» **sensibilisations croisées non pathogènes**

—» **sensibilisations croisées pathogènes (allergies croisées)**

Classification des principaux allergènes moléculaires animaux par familles biochimiques

Familles	Phanères	Acariens	Insectes	Aliments	Symptômes dominants
Tropomyosine		Der p et f 10	Bla g 7	Met a 1, Pen a 1, Hel as 1	Variables
Profilines		Der p et f 18			Variables
Cystine-protéases		Der p et f 1			Variables
Groupe 2		Der p et f 2			Variables
Albumines	Fel d 2, Can f 3			Bos d 6 (BSA)	Variables
Lipocalines	Can f 1 et 2				Variables

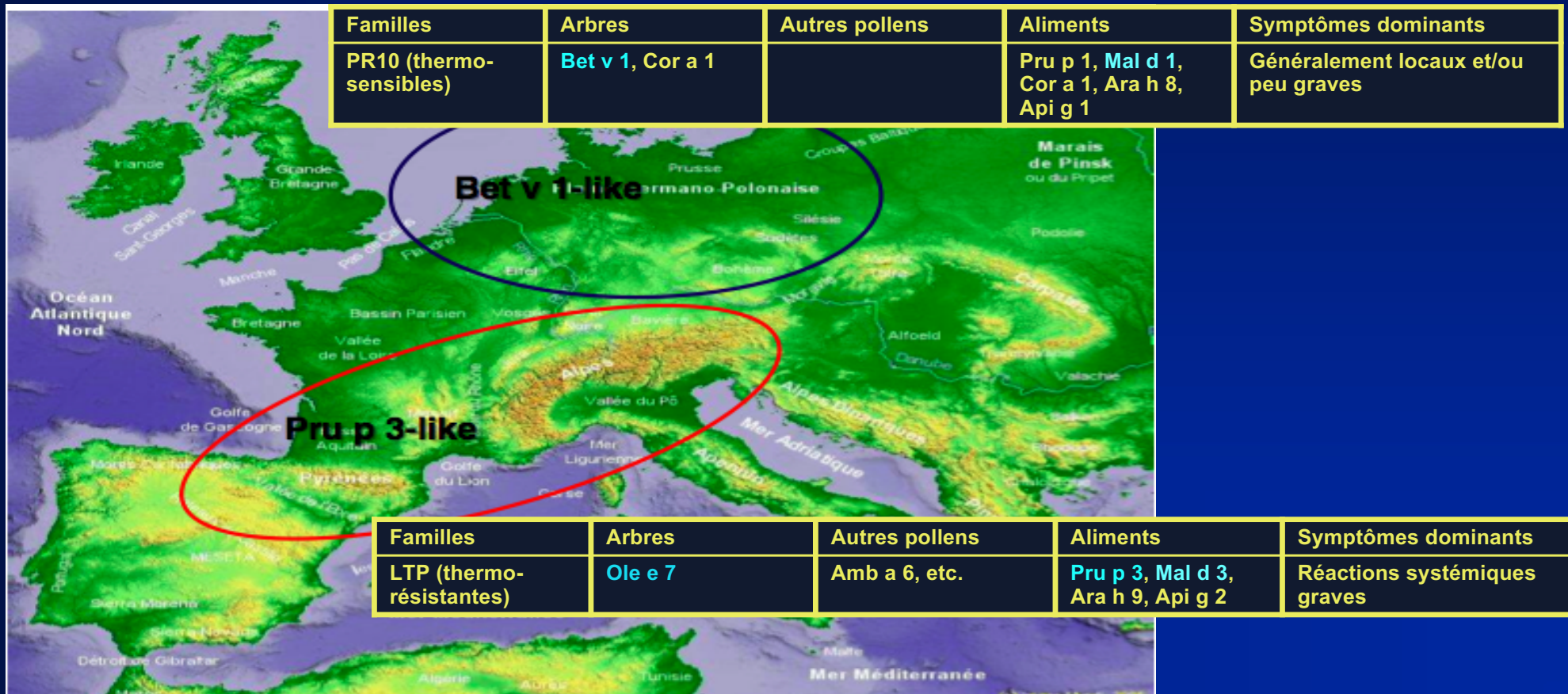
Met a 1 et Pen a 1 = crevette
Hel as 1 = escargot

Homologies (plus ou moins) importantes entre molécules de même famille

—> **sensibilisations croisées non pathogènes**

—> **sensibilisations croisées pathogènes (allergies croisées)**

Allergie à la pomme selon l'origine géographique



Intérêt des allergènes (majeurs) moléculaires

1) Amélioration des extraits utilisés pour le diagnostic

Sicherer SH et al. The Phadia hazelnut ImmunoCAP (f17) supplemented with rCor a 1 : increased sensitivity in hazelnut-allergic patients, JACI 2008 ; 122 : 413-4.

➤ **Patients** : 55 enfants allergiques à la noisette (HC évocatrice ou TP positif)

➤ **Méthodes** : ImmunoCAP noisette / noisette + rCor a 1

➤ **Résultats** : 

ImmunoCAP	Taux moyen IgE sp.	Sensibilité
Noisette	8,6 KU/l	85 %
Noisette + rCor a 1	22,2 KU/l	100 %

➤ **Observations (inconvénients)** : The Phadia hazelnut ImmunoCAP (f17) supplemented with rCor a 1 : increased sensitivity in hazelnut-allergic patients, ... but decreased specificity in birch-allergic patients without clinical evidence of hazelnut allergy, due to cross-reactivity between Cor a 1 and Bet v 1.

Intérêt des allergènes (majeurs) recombinants

2) Diagnostic des sensibilisations pathogènes vs non pathogènes

❖ Kanny G et al, JACI 2008 (abst).

➤ Sujets :

- 94 patients allergiques à l'arachide (TPO positif)
- 40 atopiques allergiques aux pollens de graminées et de bouleau, mais tolérant l'arachide
- 50 témoins non atopiques

➤ Dosages des IgE sériques spécifiques (CAP Phadia): arachide (F13), rAra h 1, r Ara h 2, r Ara h 3, r Ara h 8

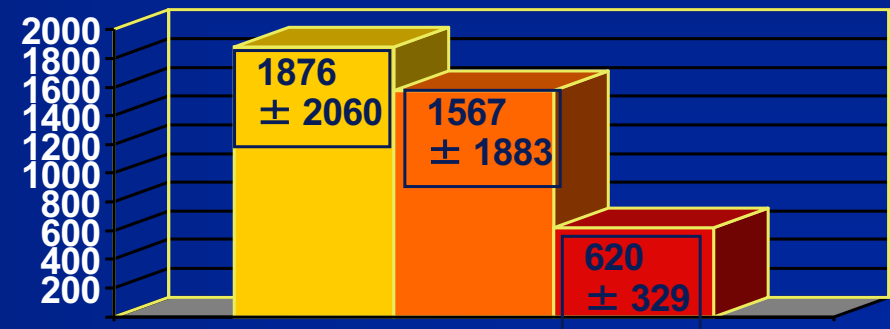
➤ Results 1 : diagnostic value of RASTs (% positive in peanut-allergic patients, pollen-allergic patients, and non atopic control subjects)

IgE > 0,10 KU/l	Controls	Pollen-allergic	Peanut allergic
Peanut (F13)	2 %	57 %	100 %
Ara h 1	0 %	5 %	79 %
Ara h 2	0 %	2.5 %	99 %
Ara h 3	0 %	7.5 %	66 %
Ara h 8	0 %	80 %	47 %

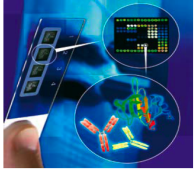
—» high sensitivity and specificity of Ara h 2 > Ara h 1 >> Ara h 3

Results 2 : reactogenic dose in oral challenge (mg)

- Monosensitized to Ara h 2
- Cosensitized to Ara h 2 + Ara h 1
- Cosensitized to Ara h 2 + Ara h 1 + Ara h 3



—» high predictive value of lower severity of peanut allergy in patients monosensitized to Ara h 2



Caractéristiques générales des tests ISAC et ALEX

- tests fondés sur le principe du diagnostic résolu par analyse des composants (molécules) allergéniques d'une source naturelle (component resolved diagnosis)
- microplaques de multiples aéroallergènes et trophal-
lergènes moléculaires purifiés ou recombinants
- choisis en tant qu'allergènes majeurs ou panallergènes dont l'intérêt par leurs corrélations cliniques a fait l'objet de travaux antérieurs.

Tests multiplex de dosage des sIgE: limites et indications

1) Limites

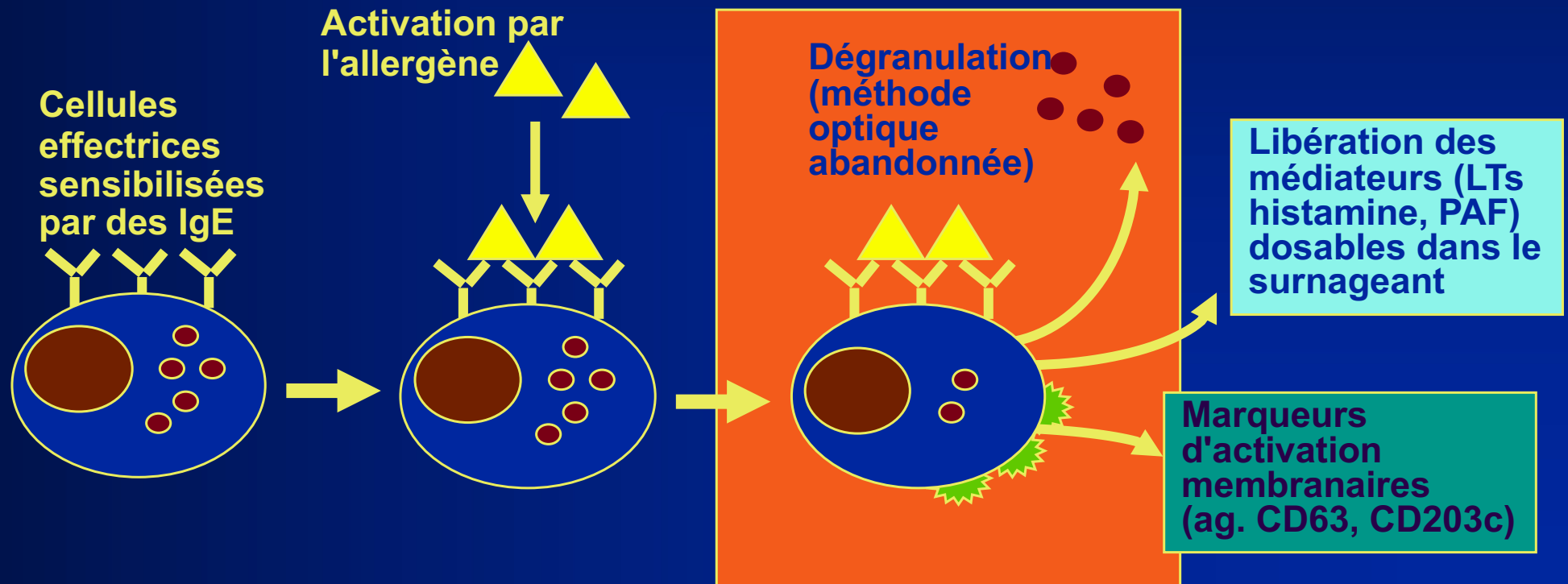
- Détection impossible des quantités faibles de sIgE (< 1 kU/L)
- Quantité faible d'allergène/puits (quelques picogrammes)
 - » détection impossible des concentrations élevées de sIgE (effet plateau)
 - » suivi impossible de l'évolution des sIgE dans le temps (spontanée, après éviction allergénique ou ITA)
- Compétition avec les sIgG
- Reproductibilité modérée
- Certains allergènes probablement inutiles (ie: Jug r 2/vicilline de la noix)
- Certains allergènes manquants (ie: poissons eau de mer/eau douce; thon, espadon et maquereau/caillaud, saumon et autres poissons; poissons plats/autres poissons, etc...)
- Absence de corrélation entre concentrations ISU (ISAC) et kU/L (Immucap)
- Difficultés d'interprétation pour les non spécialistes
- Coût élevé et non remboursement

2) Principales indications

- Etude des profils de sensibilisation (études épidémiologiques notamment)
- Exploration des patients présentant des sensibilisations/allergies multiples/complexes
- Exploration des anaphylaxies idiopathiques

Tests in vitro : tests d'activation cellulaire

Principes



Diagnostic étiologique

Tests d'activation cellulaire

» Cellular activation tests (HRT, CAST and BAT)

- available (theoretically) for all (soluble) allergens but
- methodological problems (trained and equipped laboratories)
- blood consuming (several ml/allergen)
- need to be performed extemporaneously
- expensive and not refunded by medical insurances
- highly variable diagnostic value/substances, tests and laboratories
- Negativation rate > negativation of dkin tests

Tests d'activation cellulaire : corrélations entre test de la libération d'histamine et RAST dans l'allergie respiratoire (Nolte et al, 1990)

Allergènes (concordance HC + TC)	RAST		THR	
	Sensibl (%)	Spécif (%)	Sensibl (%)	Spécif (%)
Acarlens	66	73	100	91
Pollens	100	78	100	78
Moisissures	67	60	67	80
Phanères animales	55	100	91	64

Conclusions : concordance (presque) parfaite entre test de l'HR et RAST

—>> limited indications

Diagnosis of IHS to drugs and biological substances (2c) In vitro tests

- » Serum-specific IgE determination (RASTs)
- Cellular activation tests (HRT, CAST and BAT)
- » Comments : limited indications
 - skin tests not feasible/uninterpretable/not validated
 - patients with convincing clinical history and negative responses in ST

Gamboa PM et al. Basophil activation and sulfidoleukotriene production in patients with immediate allergy to betalactam antibiotics and negative skin tests. J Invest Allergol Clin Immunol 2004; 14: 278-83.

❖ Subjects :

- Patients : 23 penicillin-allergic patients with *negative ST* and *positive OC*.
- Controls : 30 subjects with *negative ST* and *OC*.

❖ Methods : specific IgE determination, CAST and flowcytometry BAT.

❖ Results :

Tests	IgE	CAST	BAT	IgE + CAST + BAT
Sensitivity	21,7 %	22,7 %	39,1 %	60,9 %
Specificity	86,7 %	83,3 %	93,3 %	88 %

❖ Comments :


- good specificity (88 %)
- good sensitivity —» sparing 2/3 of potentially harmful OC

Valeur diagnostique des tests in vitro d' HSI

Type de tests	Sensibilité (vrais positifs)	Spécificité (vrais négatifs)
Tests par familles d' allergènes	30-90 %	≥ 90 %
Tests unitaires	≥ 90 %	≥ 90 %
Tests multiallergéniques à réponse quantitative par allergène	30-90 %	50-90 %
Tests d' activation cellulaire	≤ 60 %	50-90 %

(**) JO du 28/11/03: « les tests multiallergéniques à réponse quantitative par allergène permettent d' identifier les IgE spécifiques et ne doivent en aucun cas être utilisés comme tests de dépistage ».

Tests in vivo : tests de provocation

- **Principe** : introduction de l'allergène suspect dans l'organisme (éventuellement après éviction)
- **Voies d'introduction & applications principales**
 - » per os (aliments, médicaments, additifs)
 - » oculaire (conjonctivites) 
 - » nasale (rhinites, asthmes sévères)
 - » bronchique (asthmes modérés)
 - » épicutanée (dermites de contact)
- **Limites**
 - » sévérité de la maladie allergique
 - » caractère anaphylactogène de certains allergènes



Traitement de l'allergie immédiate

● Mesures non spécifiques

- » mesures d'hygiène (tabagisme/asthme, antiseptie et émoullients de la peau/DA, etc.)
- » médicaments anti-allergiques (antihistaminiques, cromoglycate), anti-inflammatoires (antileucotriènes, corticoïdes), immunomodulateurs (ac. anticytokines et anti-récepteurs des cytokines) et immunosuppresseurs (ciclosporine, méthotrexate, inhibiteurs de la calcineurine, etc.)

● Mesures spécifiques

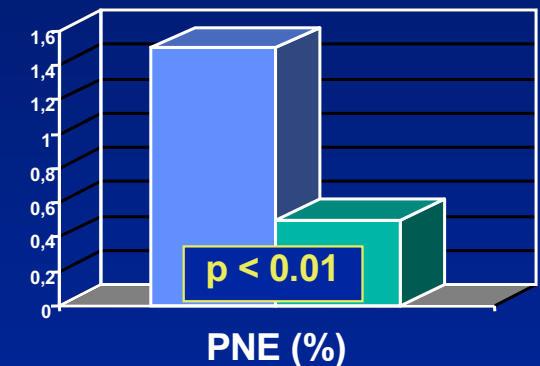
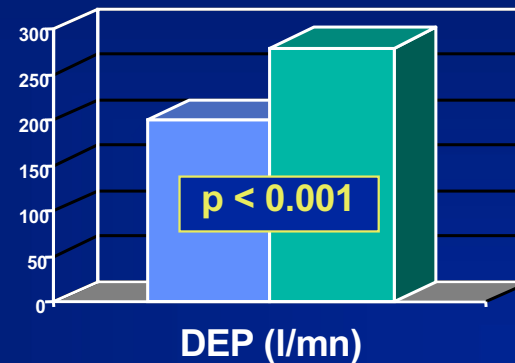
- » éviction des allergènes (si possible)
- » Immunothérapie allergénique (DS)

Maladies allergiques: influence des mesures thérapeutiques non spécifiques

1) Renzetti G et al. Less air pollution leads to rapid reduction of airway inflammation and improved airway function in asthmatic children. *Pediatrics* 2009; 123: 1051-1058

➤ **Patients:** 37 enfants atteints d'asthme allergique persistant vivant en région fortement polluée et emmenés pendant 7 jours dans une région non polluée

➤ **Résultats:** ■ J0 ■ J7



2) de Oliveira Costa Jordao et al. ERICA: smoking is associated with more severe asthma in Brazilian children. *J Pediatr* 2019: in press.

Table 2 Crude and adjusted analysis between current asthma/severe asthma and smoking variables. ERICA, Brazil, 2013–2014.

Variables	Current asthma		Severe asthma	
	Crude PR 95% CI	Adjusted PR 95% CI	Crude PR 95% CI	Adjusted PR 95% CI
Not exposed	1.00	1.00	1.00	1.00
Experimentation	1.78 (1.51–2.09) ^a	1.81 (1.57–2.08) ^a	2.01 (1.35–2.98) ^b	2.12 (1.49–300) ^a
Current smoking	2.08 (1.65–2.64) ^a	2.14 (1.66–2.75) ^a	2.29 (1.38–3.82) ^b	2.45 (1.38–3.82) ^a
Regular smoking	2.25 (1.64–3.07) ^a	2.33 (1.69–3.20) ^a	2.41 (1.23–4.73) ^c	2.49 (1.29–4.80) ^b
Passive smoking	1.47 (1.27–1.67) ^a	1.50 (1.29–1.76) ^a	1.66 (1.19–2.32) ^b	1.73 (1.24–2.41) ^b

Maladies allergiques: influence des mesures thérapeutiques non spécifiques

3) Pauwels RA et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma : a randomized, double-blind trial. Lancet 2003; 361: 1071-1076.

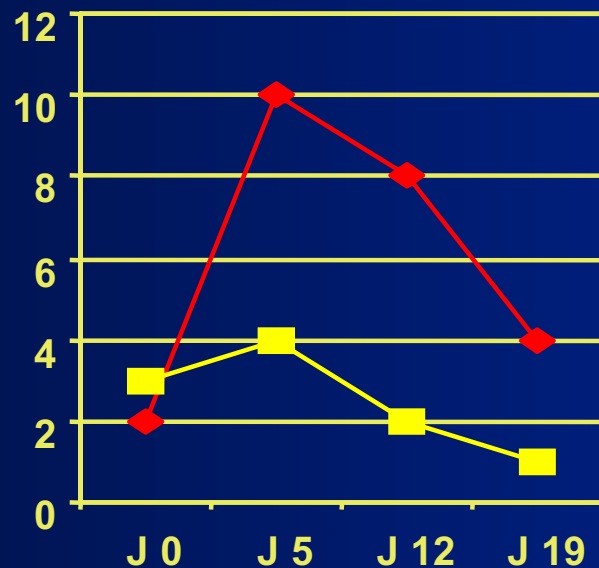
Groupe et conséquences	Placebo	Budésonide	p ≤
Traitements d'appoint	45 %	31 %	0,0001
Asthme aigu sévère	5,58 %	3,25 %	0,0001

Etude randomisée en DACP sur 7241 patients suivis pendant 3 ans

Physiopathologie de la réaction allergique du type immédiat (inflammation subaiguë/chronique des organes et tissus-cibles)

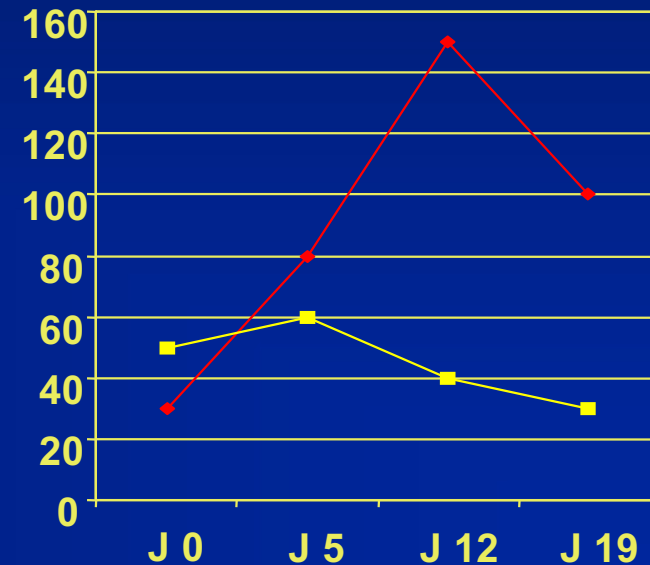
De Kluijver et al. Asymptomatic worsening of airway inflammation during low dose allergen exposure in asthma: protection by inhaled steroids. AJRCCM 2002; 166: 294-300

PNE in sputum (%)



—◆— Gr. Non traité
—■— Gr. Traité

ECP (ng/ml) in sputum



PNE and ECP levels in sputum during and after a 10-days course of VLDA inhalation

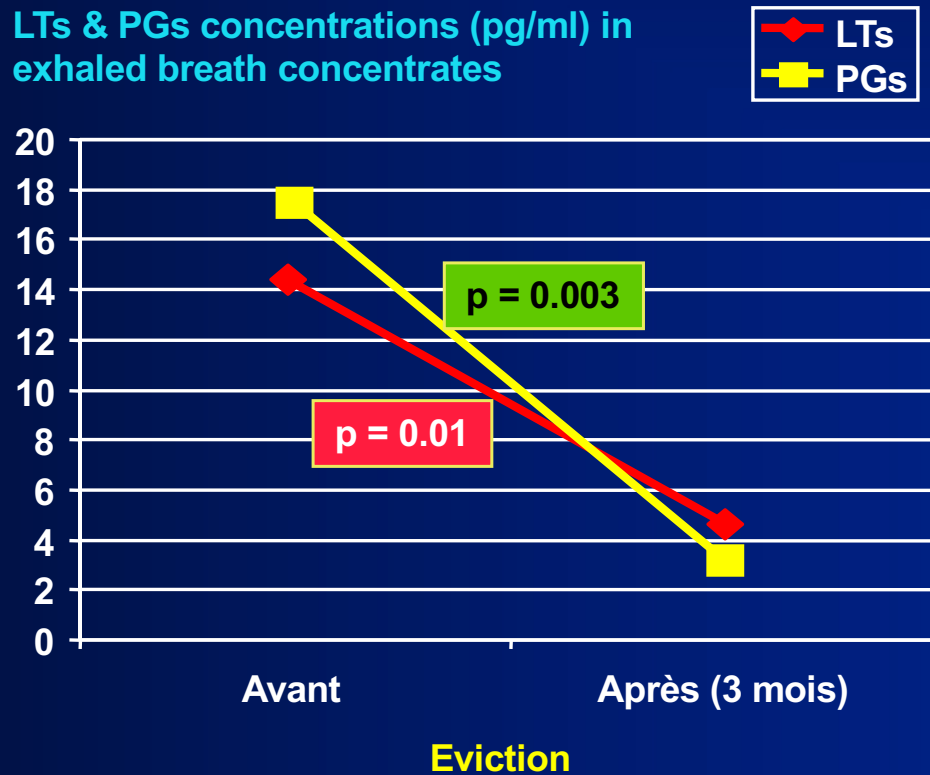
Contrôle des maladies allergiques (Mesures d'éviction des allergènes)

Effets de l'éviction drastique des allergènes (acariens) dans la DA et l'asthme

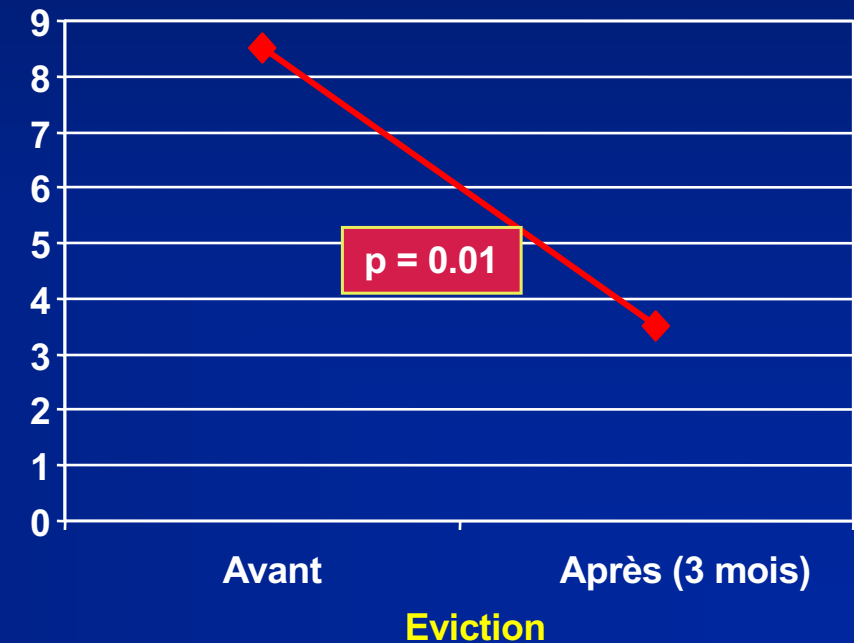
Pathologie	Paramètres	Eviction allergénique		Références
		avant/sans	après/avec	
DA	Score clinique	29,2 ± 6,0	6,6 ± 4,6	Denmann (1990)
DA	Score médicament.	28 ± 15,6	9,5 ± 10,8	Denmann (1990)
DA	PNE sg/mm ³	525 ± 450	276 ± 250	Sanda (1992)
Asthme	PD20 métacholine	300 mcg	500 mcg	Shapiro (1999)

Maladies allergiques: influence des mesures d'éviction spécifiques (Bodini A et al. Exhaled breath condensate eicosanoids and sputum eosinophils in asthmatic allergic children: influence of natural avoidance of HDM. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 26-41.)

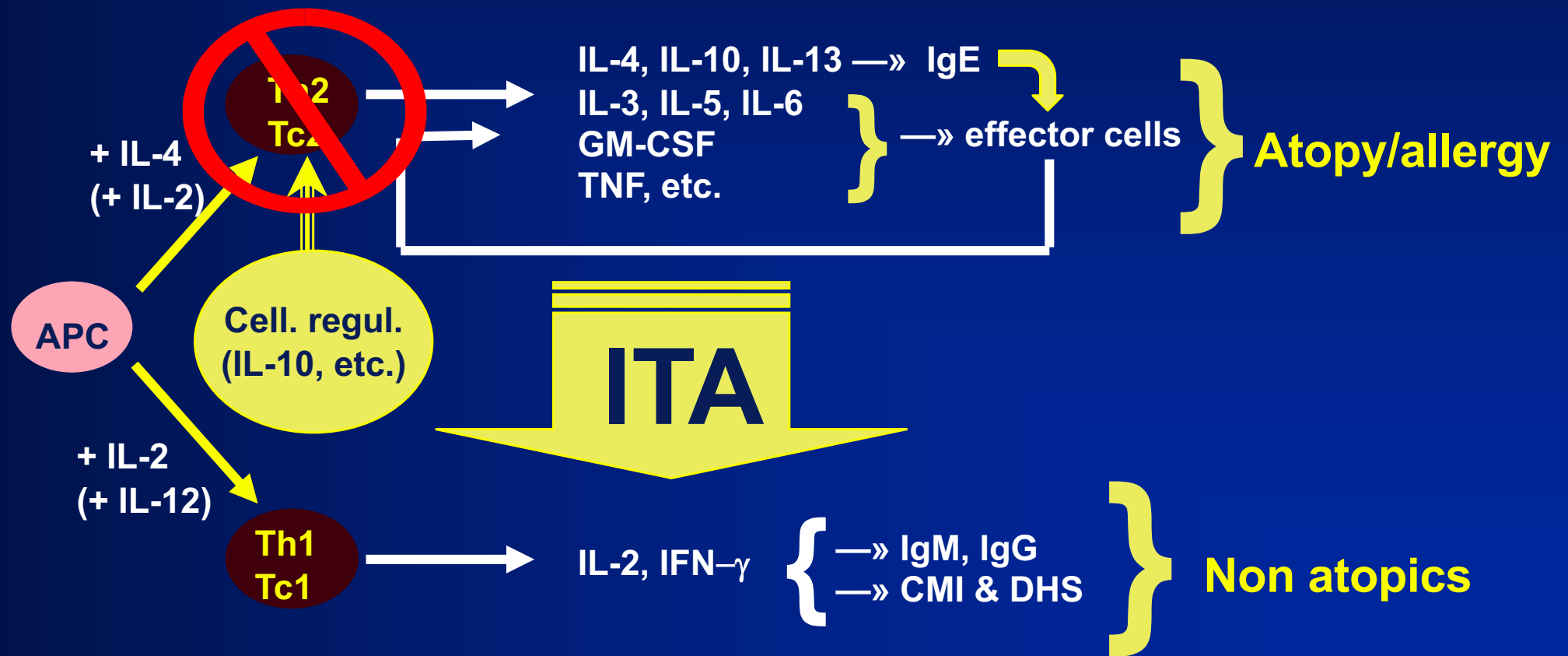
LTs & PGs concentrations (pg/ml) in exhaled breath concentrates



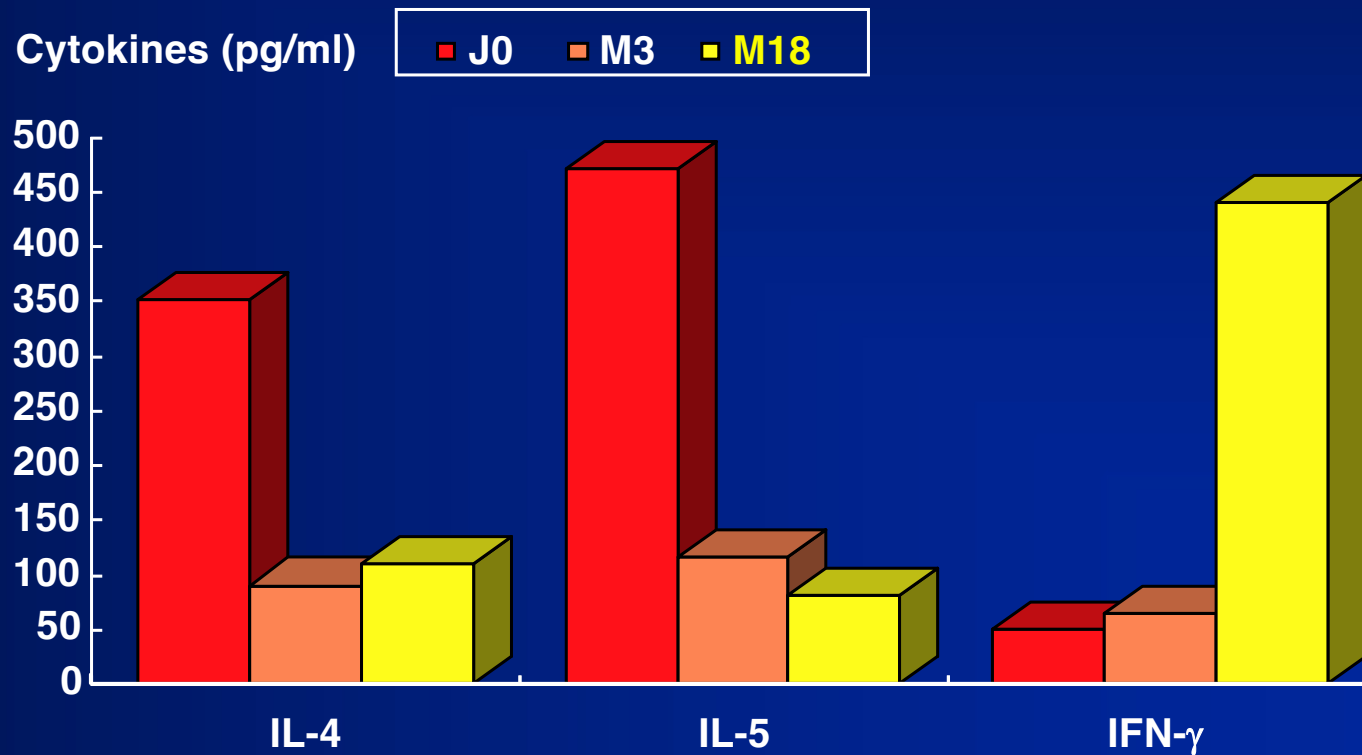
Eosinophil levels (%) in sputum



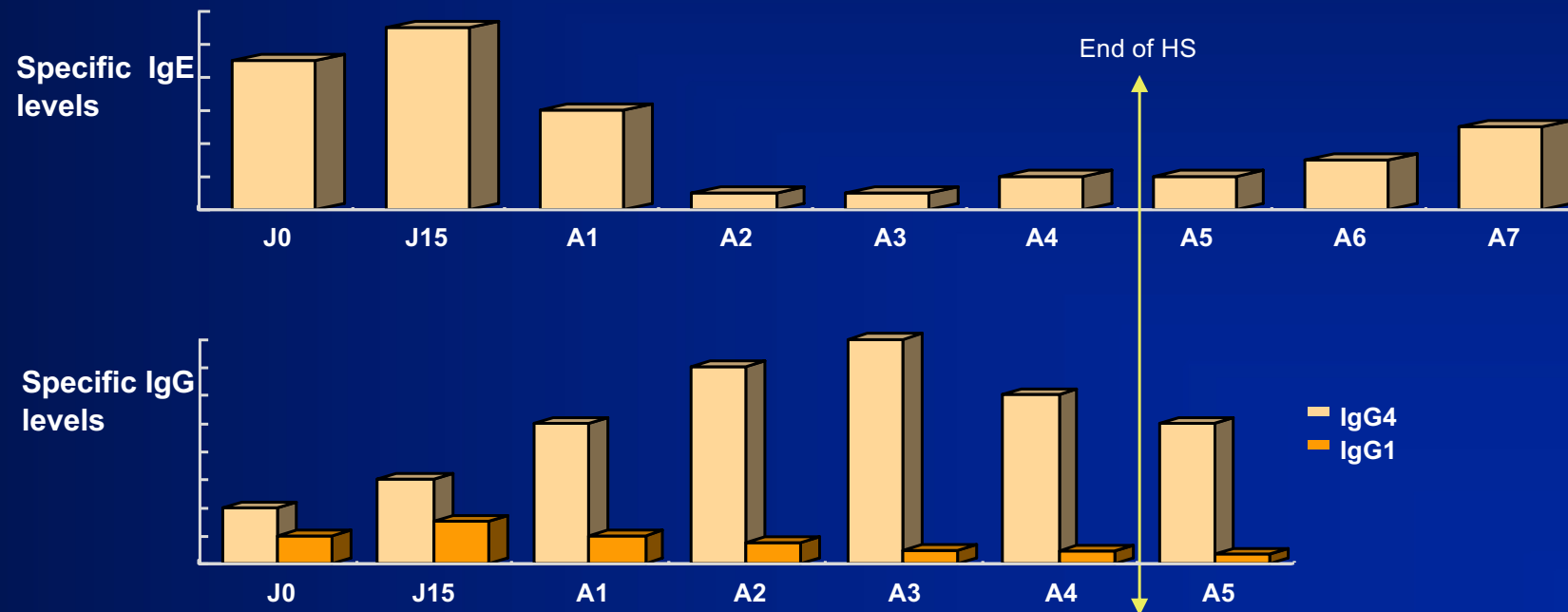
Immunothérapie allergénique (1) : mécanismes



House dust mite SC immunotherapy results in decrease of Th2 cytokine and in increase of Th1 cytokine secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures from allergic asthmatic patients (ODA et al, 1998 : Cell. Immunol, 190, 43-50)

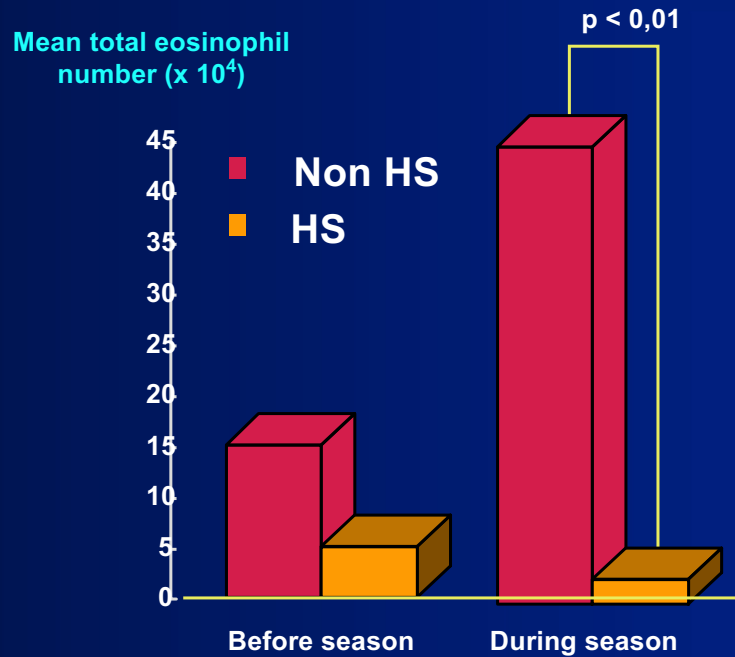


Mechanisms of hyposensitization : alterations of specific IgE and IgG production



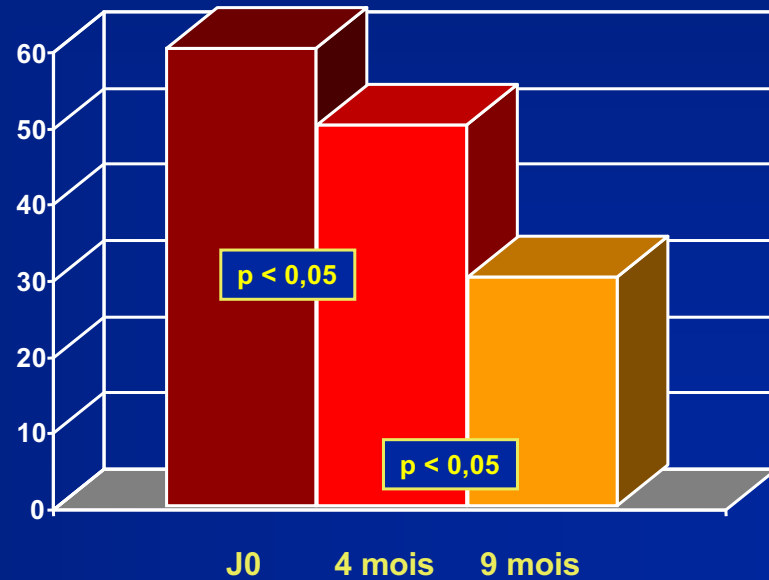
Reduction in numbers and activability of inflammatory cells

The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation in BALF of subjects with asthma during natural pollen exposure (Rak et al : JACI 1991; 88: 878 - 888)



Shim J.Y. et al. Allergen-specific SC conventional immunotherapy decreases IgE-mediated basophil histamine releasability. Clin Exp Allergy 2003; 33: 52-57.

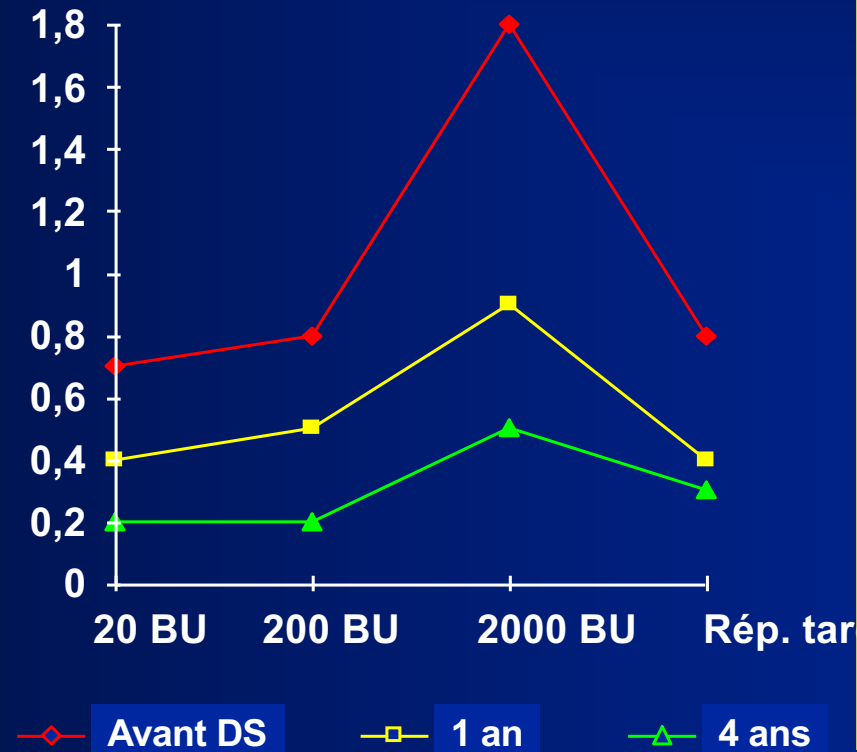
● Basophil histamine release (%) induced by D. Far.



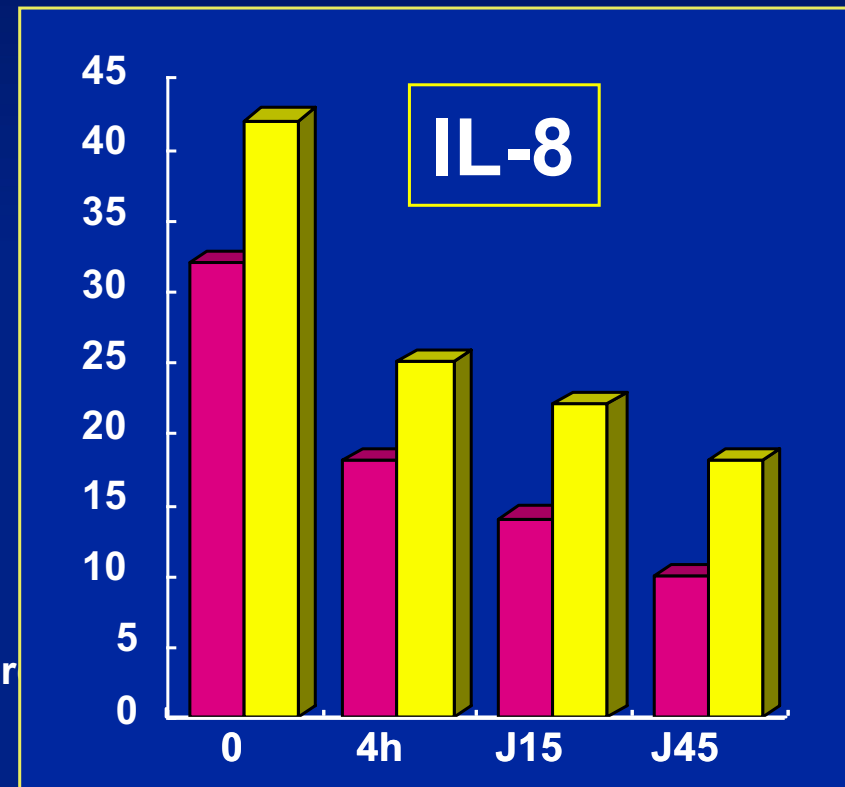
Courbes dose-réponse des médiateurs dans le LLN des malades désensibilisés pour rhinite pollinique, après TPN spécifique (Dokic et al, 1996 : Allergy, 51 , 796 - 803)

Modifications of chemokine production by blood mononuclear cells during ultrashort venom immunotherapy (Akoum et al, 1998)

Histamine
(ng/ml)



Spontanée ; +Venin



Immunothérapie allergénique (2) : conséquences

1) Effets curatifs

- » réduction (durable) de la réactivité aux allergènes (TP) et de l'hyperréactivité non spécifique aux irritants
- » diminution (durable) du score symptomatique et de la consommation médicamenteuse

2) Effets préventifs

- » réduction du risque d'aggravation (évolution des rhinites et rhino-conjonctivites vers un asthme)
- » réduction du risque de développement de néo-sensibilisation chez les patients mono/pauci-sensibilisés

Efficacité curative et préventive à long terme de l'ITA (injectable)

- ❖ Eng PA et al. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006 ; 61: 198-201.
 - Etude prospective en ouvert
 - Patients: 23 enfants (rhinite ± conjonctivite/monosensibilisation aux pollens de graminées)
 - Randomisation en 2 groupes
 - » Gr. 1 (n = 13): DS pré-saisonnière SC x 3 ans
 - » Gr. 2 (n = 10): traitement symptomatique seul
 - Suivi à la **12^e année suivant la fin de la DS**
 - » Scores cliniques et médicamenteux
 - » Prick-tests aux aéro-allergènes courants
 - » Prévalence de l'asthme saisonnier

Patients	Score symptomatique	Score médicamenteux	Asthme saisonnier	Néo-sensibilisations
Gr. 1 (DS)	15	36.5	32 %	60 %
Gr. 2 (non DS)	62	73	70 %	100 %
p	< 0.05	< 0.03	≈ 0.05	< 0.05

Effacité curative et préventive à long terme de l'ITA injectable (Jacobsen .J et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect on seasonal and perennial asthma: 10 years follow-up on the PAT study. Allergy 2007; 62: 943-8.

- Etude prospective multicentrique en ouvert
- Patients: 205 enfants (rhinite ± conjonctivite/monosensibilisation aux pollens de graminées ou de bouleau)
- Randomisation en 2 groupes
 - > Gr. 1 (n = 103): DS injectable x 3 ans
 - > Gr. 2 (n = 102): traitement symptomatique seul
- Suivis à la 2^e (n = 95 vs 88) et 7^e années (n = 79 vs 68) suivant la fin de la DS

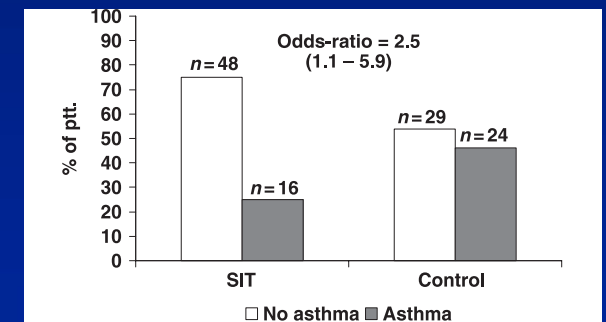
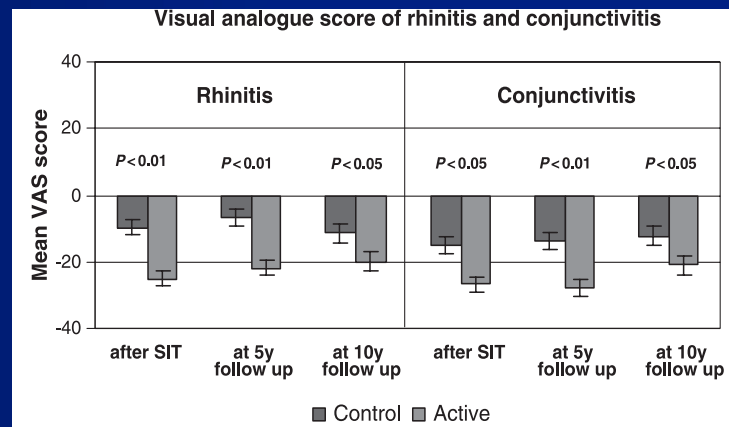
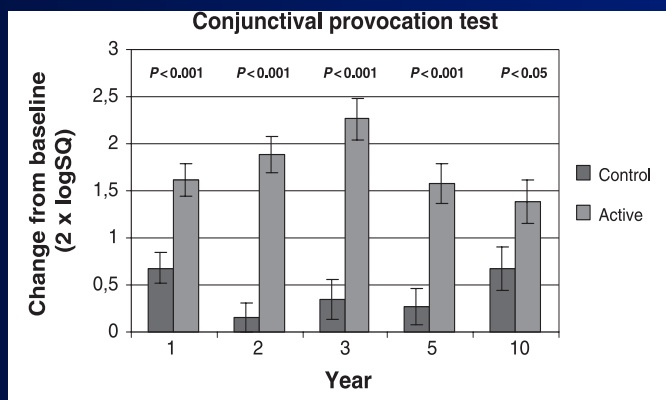


Figure 3. The percentage of children with and without asthma 7 years after termination (10-year follow-up) of specific immunotherapy. Based on the patients without asthma before treatment (n = 117). The absolute number of children is shown above the bars.

Néosensibilisations à la 10^e année de l'étude:

- DS = 17%
- Témoins non DS = 30%

Désensibilisation : conséquences

Effets curatifs → nuls/négligeables lorsque la DS est effectuée avec des mélanges complexes d'allergènes

Adkinson et al. A controlled trial of SC immunotherapy for asthma in allergic children. N Engl J Med 1997; 336: 324-331.

- étude en DACP de 121 enfants atteints d'asthme allergique lié à des polysensibilisations
- traitement pendant 18 mois par
 - placebo (n = 60)
 - mélange de 2 à 7 allergènes (acariens ± moisissures ± pollens) (n = 61)
- suivi régulier (scores symptomatique et médicamenteux, HRB/métacholine, TC, ac. spécifiques)

Changes in outcome measures from baseline to the last follow-up visit

Outcome measures	SIT group	Placebo group	p (placebo/SIT)
Medication score	- 1.4 ± 1.9 (p < 0.001)	- 1.2 ± 2.0 (p < 0.001)	0.37 (NS)
Symptom score	- 0.08 ± 0.34 (p = 0.02)	- 0.16 ± 0.39 (p = 0.003)	0.50 (NS)
Remission of asthma (complete or partial)	31 %	28 %	0.51 (NS)
Metacholine sensitivity	0.41 ± 1.87 (p = 0.008)	0.39 ± 1,51 (p = 0.003)	> 0.99 (NS)
Emergency visit	- 0.05 ± 0.38 (p > 0.53 : NS)	- 0.02 ± 0.37 (p > 0.99 : NS)	0.73 (NS)
Hospitalization	- 0.11 ± 0.64 (p = 0.50 : NS)	- 0.10 ± 0.77 (p = 0.63 : NS)	0.43 (NS)
DEP	+ 2.5 ± 11.1 (p = 0.24 : NS)	- 1.4 ± 11.1 (p = 0.11 : NS)	0.05

DS par voie sublinguale: mécanismes (1)



1) Captation rapide (\leq 10-20 minutes) de 75-85 % de l'allergène par les cellules dendritiques de la muqueuse buccale

2) Migration des cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques loco-régionaux

3) Persistance dans les ganglions pendant environ 48 heures, et présentation de l'allergène aux lymphocytes T

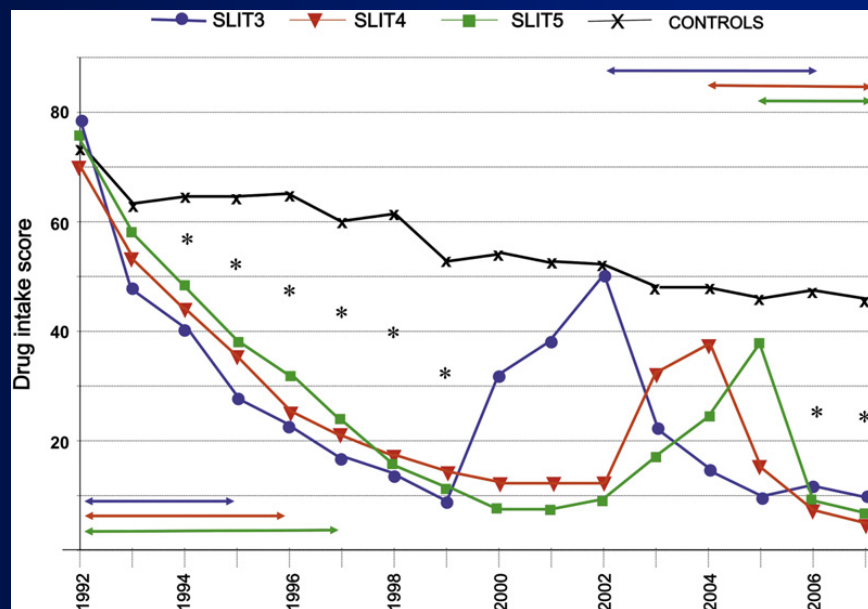
4) Génération de lymphocytes Treg. (producteurs d'IL-10 et de TGF- β) diffusant dans l'organisme par voie sanguine

Marogna M et. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. J Allergy Clin Immunol 2010;126:969-75.

➤ Etude prospective chez 78 patients monosensibilisés aux acariens

—» Gr. 1: 57 patients désensibilisés par voie sublinguale durant 3, 4 ou 5 ans —» 12 à 15^e année

—» Gr. 2: 21 patients témoins sous traitement médicamenteux seul —» 12 à la 15^e année



Scores symptômes-médicaments/année
(+ besoins de reprise de la SLIT)

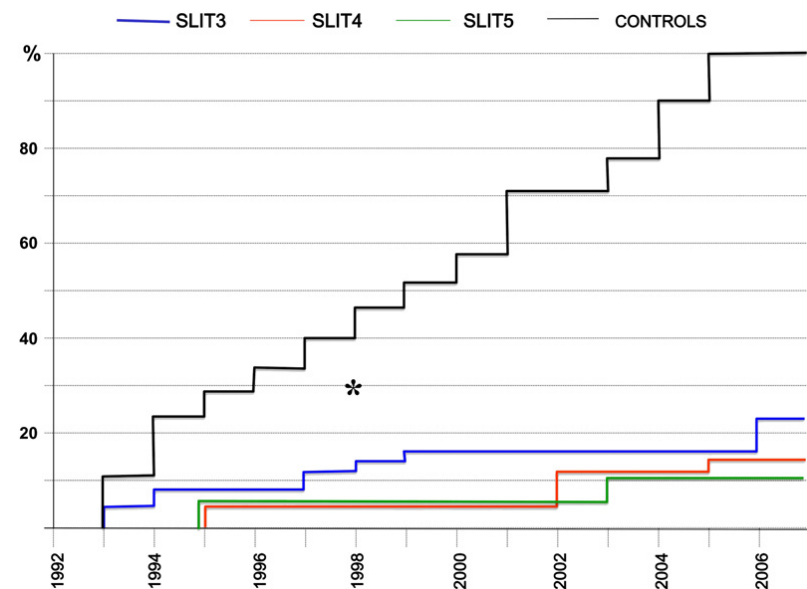


FIG 4. Percentage of patients with at least 1 new skin sensitization in the SLIT3 (blue line), SLIT4 (red line), SLIT5 (green line), and control (black line) groups. The asterisk indicates the significant difference versus the control group.

Allergie immédiate : conclusions (1)

- **Allergie immédiate** = affection associant de façon plus ou moins complète des manifestations cutanées (DA, urticaires et angio-œdèmes), oculaires (conjonctivites), respiratoires (rhinites, trachéites, asthme), digestives (diarrhée, vomissements), et parfois cardio-vasculaires (anaphylaxie), survenant chez des individus génétiquement prédisposés (atopie), et liée à :
 - une production exagérée d'IgE (totales et spécifiques) en réponse aux stimulations exercées par les allergènes
 - une inflammation subaiguë/chronique des organes et des tissus-cibles, entretenue/exacerbée par les expositions aux allergènes et aux irritants non spécifiques

Allergie immédiate : conclusions (2)

● Diagnostic du terrain atopique (tous médecins)

- Anamnèse (antécédents évocateurs) et examen clinique (signes cliniques évocateurs)
- Examens biologiques (tests multi-allergéniques de dépistage) si anamnèse et examen clinique non concluants

● Diagnostic étiologique (allergologue seul en principe)

- Concordance entre données de l'anamnèse et résultats des TC à lecture immédiate
- Examens biologiques (dosages des IgE sériques spécifiques) ± tests de provocation si TC non praticables ou non concluants

Allergie immédiate : conclusions (3)

- ❖ **Traitement** : association \pm complète de
 - éviction des allergènes et des facteurs favorisants et déclenchants non allergéniques (lorsque possible)
 - lutte contre l'inflammation allergique (anti-H₁, anti-LTs, corticoïdes, anticorps anti-IgE et anti-cytokines, immunosuppresseurs)
 - désensibilisation

Merci pour votre attention

***DA ? urticaire ?? rhinoconjonctivite ??? toux
spasmodique ????? asthme ?????***

***Acariens ou blatte ? pollens??
phanères animales ??? moisissures ???
arachide ????? lait ?????? œuf ????????***

***..... et quelques cas
cliniques interactifs
s'il nous reste un peu
de temps !!!***



Jules P. : garçon de 7 ans, consultant en Octobre pour rhino-conjonctivite et asthme saisonniers

❖ Interrogatoire

➤ HDM : épisodes de rhino-conjonctivite + asthme, depuis l'âge de 5 ans

- périodicité = 3 par mois
- caractère saisonnier = Mai à mi-Août ; RAS le reste de l'année
- antihistaminiques et bronchodilatateurs = efficacité modérée

➤ antécédents personnels :

- IgE du sang de cordon = 2,5 UI/ml
- DA du nourrisson, malgré allaitement au sein prolongé et diversification alimentaire retardée et progressive
- quelques poussées intermittentes persistantes de DA depuis

➤ antécédents familiaux :

- mère : DA + asthme pendant l'enfance
- père : rhino-conjonctivite pollinique sévère
- 1 frère de 12 ans : RAS
- 1 soeur de 17 ans : DA persistante, depuis l'âge de 4 mois

❖ Examen clinique : RAS, à l'exception d'une discrète lichénification des plis

Jules P. : garçon de 7 ans, consultant en Octobre pour rhinoconjonctivite et asthme saisonnier

❖ Interrogatoire: antécédents personnels :

- IgE du sang de cordon = 2,5 UI/ml
- DA du nourrisson, malgré allaitement au sein prolongé et diversification alimentaire retardée et progressive + quelques poussées intermittentes de DA depuis



❖ Examen clinique : RAS, à l'exception d'une lichénification des plis

Jules P. : garçon de 7 ans, consultant en Octobre pour rhinoconjonctivite et asthme saisonnier

❖ Bilan (1 : recherche d'un terrain atopique ?)

➤ NFS = ND

➤ IgE sériques totales = ND

➤ Phadiatop = ND

NON: atopie évidente

❖ Bilan (2 : bilan respiratoire) **OUI: car asthme**

➤ RX des sinus maxillaires = normale

➤ RX de thorax face (insp. + exp.) = normales

➤ EFR :

– fonctions normales à l'état basal

– TPB n.sp. à la métacholine : seuil de réactivité = 550 mg

Jules P. : garçon de 7 ans, consultant en Octobre pour rhinoconjonctivite et asthme saisonnier

❖ Bilan (3 : bilan allergologique ?) —» TC à lecture immédiate (pricks) ± sIgE

Réactifs	Prick-tests	sIgE (PRU/ml)
Témoin positif	5/15	
Témoin négatif	0	
D Pter + D Far	0	
Blatte	0	
Chat et chien	0	
Arbres de parc	0	
12 graminées	8/25	
Dactyle	6/20	12 (classe 3)
Moisissures 1	0	
Alternaria	0	< 0,35
Cladosporium	0	< 0,35
Plantain	0	0,45 (classe 1)

Utilité
diagnostique
des sIgE ?

NON: concordance
HC/TC

Jules P. : garçon de 7 ans, consultant en Octobre pour rhinoconjonctivite et asthme saisonnier

- **Diagnostic ? RC + asthme allergiques aux pollens de graminées**
- **Traitement ?**
 - mise en route d'une DS aux pollens de graminées
 - traitement d'appoint par antihistaminiques, corticoïdes locaux et bronchodilatateurs pour la prochaine saison pollinique
- **Suivi et évolution ?**
 - 1 an plus tard : saison pollinique précédente bonne
 - 2,5 ans plus tard :
 - saison pollinique précédente bonne (besoins réduits en médicaments)
 - diminution de la réactivité cutanée et des RAST pollens de graminées
 - 5 ans plus tard :
 - saisons polliniques précédentes bonnes (aucun besoin de médicaments)
 - diminution de la réactivité cutanée aux pollens de graminées
 - négativation des RAST- pollens de graminées
 - EFR de base normale, TPB n.sp. métacholine normal
 - arrêt de la DS

Bernard W. : enfant de 1,5 mois, hospitalisé en urgence pour réaction anaphylactique

❖ Interrogatoire

➤ HDM & antécédents personnels :

- naissance à terme après une grossesse normale
- allaitement maternel exclusif interrompu à 1,5 mois (abcès mammaire), et remplacé par le lait de vache (formule 1^{er} âge) :
 - > 1^{er} biberon : vomissements et pâleur, rapidement réversibles/arrêt
 - > 2^e biberon 1h plus tard: vomissements et pâleur immédiats, urticaire et AO, diarrhée, asthénie, hypotension —» hospitalisation en USI

➤ antécédents familiaux :

- mère : DA depuis l'enfance
- père : rhino-conjonctivite pollinique DS avec succès
- 1 sœur de 3 ans : RAS
- 1 frère de 6 ans : DA et bronchiolites du nourrisson, asthme allergique aux acariens d'apparition récente

Bernard W. : enfant de 1,5 mois, hospitalisé en urgence pour réaction anaphylactique

- Hypothèses étio-pathogéniques ? HSI aux protéines du lait de vache, secondaire à une sensibilisation occulte
 - par passage transplacentaire pendant la grossesse ?
 - par transmission par l'allaitement maternel ?
- Bilan diagnostique (pricks et sIgE) : effectué quelques semaines après la réaction

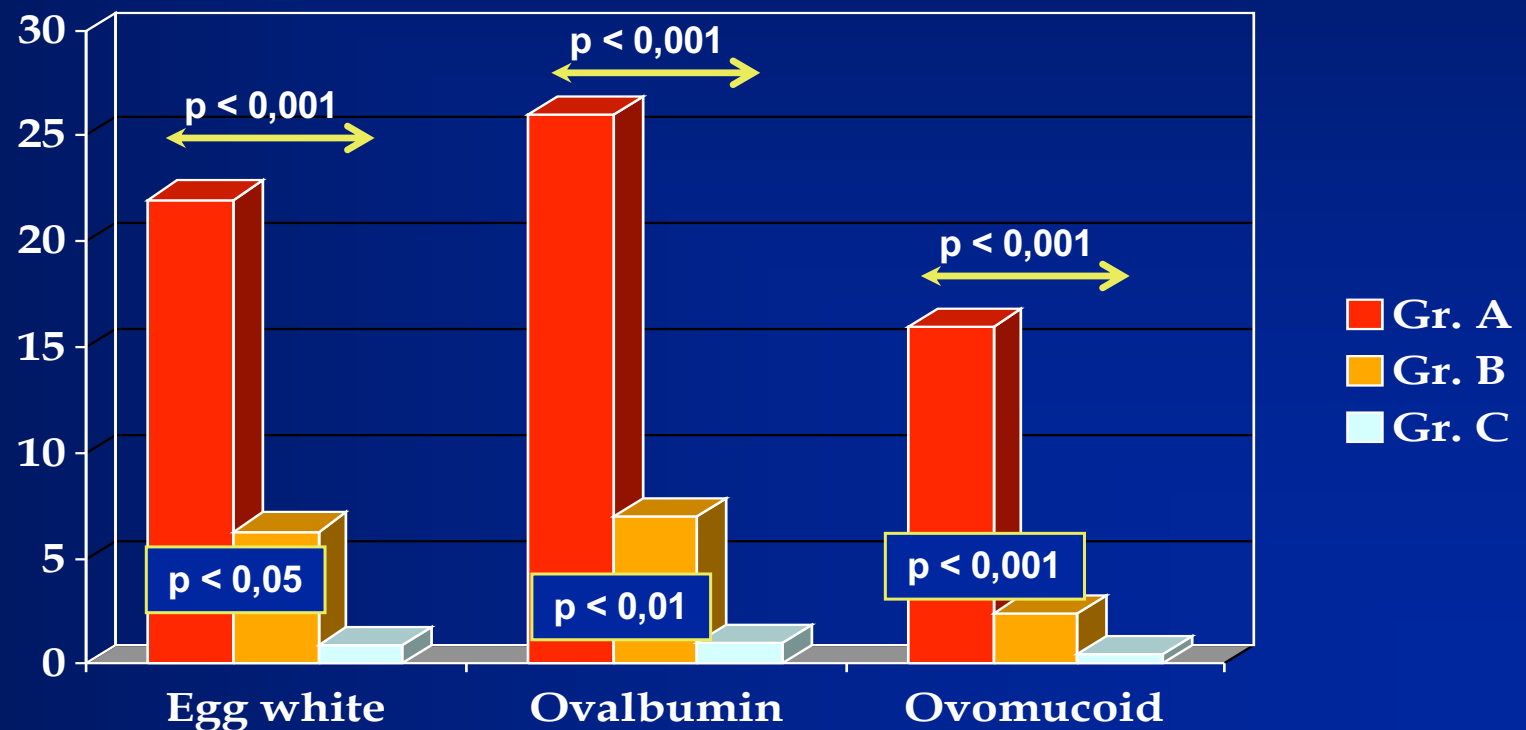
Réactifs	prick-tests	sIgE (PRU/ml)
Témoin positif	5/10	
Témoin négatif	0	
Lait vache entier	5/10	16 (classe 3)
α-lactalbumine	2/4	0,40 (classe 1)
β-lactoglobuline	2/5	0,50 (classe 1)
Caséines	7/15	90 (classe 5)
Lait chèvre	5/8	12 (classe 3)
Lait brebis	4/9	13 (classe 3)
Soja	0	< 0,35
Blé (farine)	0	< 0,35

Utilité des sIgE-
aliments ?

OUI :
- diagnostic et
pronostic
(caséines vs
autres protéines)
- suivi évolutif

Plus les concentrations des sIgE-aliments sont élevées, plus le risque allergique et plus le risque d'allergie grave sont importants

Ando H et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2008 ; 122 : 583-588). Results of egg-specific IgE determinations (KUA/l) in children allergic to heated and raw egg (gr. A), raw egg only (Gr. B), and in egg-tolerant children (Gr. C).



Bernard W. : enfant de 1,5 mois, hospitalisé en urgence pour réaction anaphylactique

❖ Traitement curatif & préventif ?

- éviction des laits et laitages de vache, chèvre et brebis
- remplacement par des hydrolysats poussés de protéines du lait de vache (si échec : recours à des formules à base exclusive d'acides aminés synthétiques)
- ± cromoglycate po au long cours lors de la diversification alimentaire

❖ Suivi & évolution ?

- suivi régulier des TC et sIgE aux allergènes du lait
 - » si diminution significative/négativation : essai de réintroduction prudente en HDJ (75 % de guérisons spontanées, sauf lors d'allergie aux caséines)
 - » si persistance de l'allergie : essai de DS po prudente en milieu hospitalier
- bilans allergologiques réguliers : recherche de sensibilisations naissantes aux aéro-allergènes et/ou à d'autres aliments (risque = 75 %)

Héloïse N, 6 ans : « allergie à l'arachide »

» Histoire clinique

- DA, asthme jusqu'au 4 ans
- 2,6 ans: urticaire du visage après ingestion d'une pâtisserie à la noix du Brésil (depuis, éviction des fruits à coque)

» Bilan à 3 ans (allergologue libéral) :

Allergène	TC (mm)	sIgE (KU/l)
Arachide	6/20	10
Noix cajou	5/16	8,2
Noix Brésil	4/20	3,5

Quels tests manquants ?

- *sIgE allergènes moléculaires (mais inexistants à l'époque)*
- *TPO noix de cajou/arachide*

- ## » Diagnostic et recommandations : allergie à l'arachide et autres fruits à coque
- » éviction stricte, trousse urgence contenant de l'adrénaline, PAI.


Héloïse N, 6 ans : allergie à ???

» Revue à 6 ans :

- absence des réactions d'AA sous éviction des FAC, des huiles et traces d'arachide + panier repas à l'école + trousse de secours contenant de l'adrénaline auto-injectable
- **mais, rhino-conjonctivite saisonnière (fin hiver-début été) depuis l'âge de 3,5 ans**

» Bilan allergologique (hospitalier)

Intérêt des dosages des sIgE-allergènes moléculaires: détection des sensibilisations — pathogènes/non pathogènes — par allergènes propres/croisants



Allergène	TC (mm)	sIgE (KU/l)
Arachide	3/10	Arachide = 2,5 Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 = 0 Ara h 8 = 41,5
Noix cajou	3/10	1,8
Noix Brésil	2/8	1,3
Phléole	6/20	18,5
Bouleau	5/15	Bouleau = 23,2 Bet v 1 = 32,3

» Que faire de plus ??? —————»

TPO arachide, noix de cajou et noix du Brésil en HDJ : bien tolérés

» Diagnostic et CAT ?

- sensibilisation croisée pollens-aliments par l'intermédiaire des PR10 (Ara h 8/Bet v 1)
- arrêt de l'éviction des fruits à coque
- désensibilisation aux pollens de bétulacées (\pm graminées)

D'après E. Bradatan: CHR Namur

Claude P. : homme de 45 ans, consultant pour urticaire généralisée d'origine alimentaire

❖ Interrogatoire

- HDM : urticaire géante suite à un repas tunisien copieux, comportant
 - un whisky accompagné d'un mélange de cacahuètes et autres nuts
 - une salade de tomate et de thon, en entrée
 - une grosse demi-langouste grillée
 - un fromage fermenté de brebis
 - un gâteau au chocolat, puis des fraises, au dessert
 - le tout largement arrosé d'un vin rosé frais du pays
 - un café et un alcool fort, d'origine locale
 - à noter : prise de 2 comprimés de 500 mg d'aspirine, en début de repas
- antécédents personnels :
 - rhinite aux acariens et aux pollens de sévérité modérée
 - pas d'allergie alimentaire connue
 - HSI à la fluorescéine et photo-allergie à l'acide nalidixique
- antécédents familiaux d'atopie = oui

Claude P. : homme de 45 ans, consultant pour urticaire généralisée d'origine alimentaire

❖ Bilan allergologique ?

Réactifs	Pricks (mm)	sIgE (KU/L, classe)
Témoin positif	8/20	
Témoin négatif	0/0	
Arachide	0/0	0,45 (classe 1)
Noisette	0/0	< 0,35
Amande	0/0	< 0,35
Tomate	0/0	< 0,35
Thon	0/0	< 0,35
Langouste	0/0	< 0,35
Crabe	0/0	
Crevette	0/0	
Fraise	0/0	< 0,35
Chocolat	0/0	< 0,35

Justifié ?

P'tet bien qu'oui, p'tet bien qu'non !!!

A quoi penser ??

Claude P. : homme de 45 ans, consultant pour urticaire généralisée d'origine alimentaire

- **Diagnostic ? fausse allergie alimentaire typique, par**
 - consommation exagérée d'aliments histamino-libérateurs et/ou riches en amines vaso-actives
 - perméabilité intestinale accrue (alcool, aspirine)
- **Evolution : depuis, consommation bien tolérée**
 - des aliments incriminés, en plus faibles quantités et de façon dissociée
 - de l'aspirine



Tout ce qui gratte et gonfle n'est pas lié à une allergie alimentaire !!!

Benoît G. : garçon de 9 ans, consultant pour réaction anaphylactique à une piqûre d'hyménoptère

❖ Interrogatoire

- » HDM : piqûre de guêpe au pied (insecte identifié) l'été précédent
 - urticaire généralisée et oedème de Quincke avec gêne laryngée
 - chronologie (quasi) immédiate
 - régression complète en 24 h sous corticoïdes injectables, à l'hôpital
- » antécédents personnels
 - pas de notion de piqûre antérieure
 - DA du nourrisson, asthme depuis l'âge de 6 ans
 - scoutisme (camps d'été)
- » antécédents familiaux d'atopie = oui

❖ Bilan initial concordant avec l'histoire clinique

- » TC au venin de guêpe vespula = 7/30 à 0,001 μ g/ml
- » sIgE-guêpe vespula = 18 KU/l

❖ Traitement préventif = DS, débutée quelques semaines plus tard

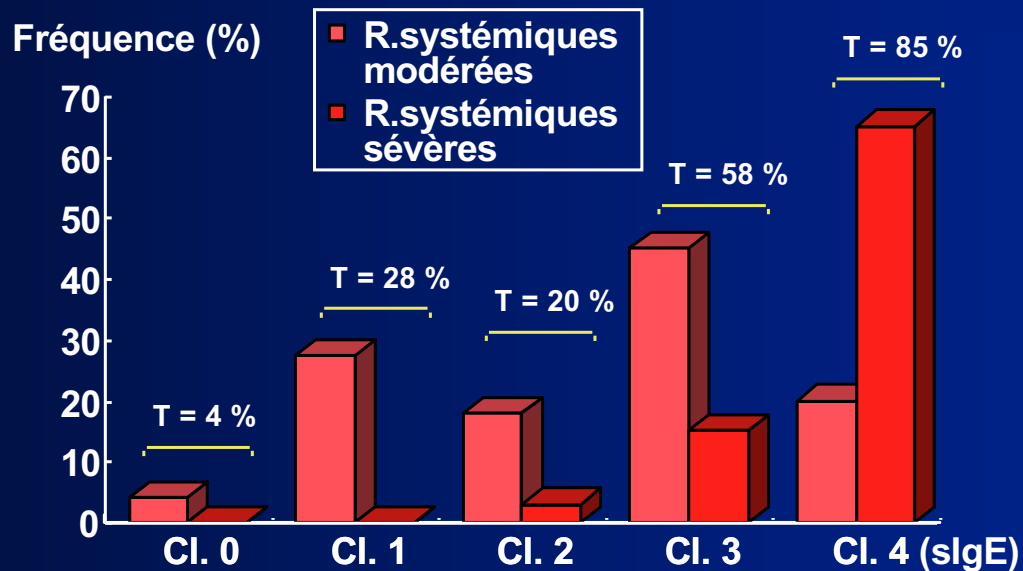
Benoît G. : garçon de 9 ans, consultant pour réaction anaphylactique à une piqûre d'hyménoptère

❖ Suivi & évolution ? HC (injections d'extrait allergénique, repiquères accidentelles), TC, slgE (\pm slgG4)

Dates et tests	Nov. 91	Juin 93	Mars 95	Jan. 97
Repiquères		Non	r. locale \pm	r. locales \pm
T. Positif	4/15	5/20	10/45	7/30
T. Négatif	0	0	0	0
Prick GV 1 μ g/ml	3/15	0	0	0
IDR GV				
- 0,001 μ g/ml	7/30	0	0	0
- 0,01 μ g/ml		9/30	0	0
- 0,1 mcg/ml			5/15	0
- 1 μ g/ml				5/20
slgE-GV (PRU/ml)	18	4	ND	1,5
IgG4-GV	ND	165 %	120 %	72 %
				Arrêt DS

Dosages des sIgE-venins d'hyménoptères: intérêt diagnostique, prédictif et d'efficacité de la DS

Fréquence des réactions systémiques lors des tests de provocation réalistes au venin d'abeille en fonction des résultats des dosages des sIgE (Day et al : JACI, 1994)



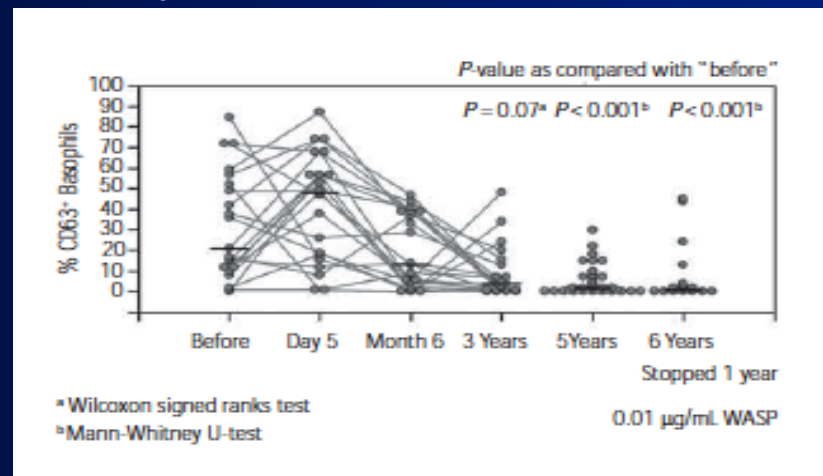
Fréquence des récurrences après l'arrêt de la DS selon les motifs d'arrêt (références diverses)

Motif	Récidives (%)
Décision du patient	≥ 10 %
Négatation des sIgE seules	3 - 14 %
Négatation des TC seuls	≈ 0 %
Négatation des TC + sIgE	≈ 0 %

Autres critères d'efficacité de la DS aux venins d'hyménoptères

Difficilement ou non applicables en pratique courante : diminution ou négativation du TLH/TAB

Effects of venom immunotherapy on the sensitivity of basophils (Ebo et al. J Investig Allergol Clin Immunol 2008; 18: 493-494).



Basophil activation can predict clinical sensitivity in patients after venom immunotherapy. (Kucera P et al. J Investig Allergol Clin Immunol 2010; 20: 110-116.)
 - 21 patients en fin de DS + 5 témoins non allergiques
 - TC, sIgE et TAB/CD63 peu avant un TP réaliste

Sujets	TP	sIgE (m)	TAB positifs (%)	Expression du CD63 (%)
Témoins	toléré	ND	0 %	13 %
<i>p</i>			NS	NS
Patients	toléré	2.9 KU/I	12.5 %	14 %
<i>p</i>		NS	0.01	0.03
Patients	réaction	9.1 KU/I	80 %	56 %

Mr Swan : homme de 67 ans (d'après le Dr. Xavier Van der Brempt, Namur)

Histoire clinique : piqûre d'hyménoptère au coude (insecte non identifié) —» urticaire géante + discrète gêne respiratoire immédiate (quelques minutes), régressant en quelques heures sous corticoïdes injectables.

Bilan allergologique :

- prick-test témoin positif = positif
- prick-test témoin négatif = négatif
- prick-test guêpe vespula (1 mg/ml) = négatif
- IDR guêpe vespula = franchement positives à 0.001 et 0.01 µg/ml
- prick-test abeille (1 mg/ml) = négatif
- IDR abeille = légèrement positive à 0.01 µg/ml
- IgE spécifiques guêpe vespula = 22.8 KU/l
- IgE spécifiques abeille = 5.37 KU/l

Que faire de plus / double sensibilisation guêpe-abeille ?

—» dosages des IgE sériques spécifiques des allergènes moléculaires ± IgE anti-CCDs

Mr Swan : homme de 67 ans (d'après le Dr. Xavier Van der Brempt, Namur)

Histoire clinique : : piquêre d'hyménoptère au coude (insecte non identifié) —» urticaire géante + discrète gêne respiratoire immédiate (quelques minutes), régressant en quelques heures sous corticoïdes injectables.

Bilan allergologique :

- prick-test témoin positif = positif
- prick-test témoin négatif = négatif
- prick-test guêpe vespula (1 mg/ml) = négatif
- IDR guêpe vespula = franchement positives à 0.001 et 0.01 µg/ml
- prick-test abeille (1 mg/ml) = négatif
- IDR abeille = légèrement positive à 0.01 µg/ml
- IgE spécifiques guêpe vespula = 22.8 KU/l
- IgE spécifiques abeille = 5.37 KU/l
- IgE spécifiques rVes v 5 = 13.1 KU/L
- IgE spécifiques rApi m 1 = 0.29 KU/l
- IgE spécifiques broméline = 3.3 KU/l

Diagnostic ? allergie immédiate au venin de guêpe vespula.

Que faire et pour quelles raisons ?

- DS-venin de guêpe vespula
- bilan (TC + IgE sp.) franchement positif / venin de guêpe vespula
- réaction (potentiellement) grave
- facteurs de risque associés (âge, atopie probable, exposition, traitement antihypertenseur)

Réactions IgE-médiées aux bêtalactamines chez l'enfant (cas clinique n° 1)

Celine M. : 11.5 ans, non atopique

Drug history : bêtalactamines diverses bien tolérées jusqu' à l' âge de 9.5 ans

- 9.5 ans : pénicilline G —» urticaire accélérée
- 10.5 ans : Oroken —» urticaire et angio-oedème géants immédiats
- 10.7 ans : Bristopen —» urticaire/angio-œdème + œdème laryngé immédiats
- depuis: pas de traitement par des bêtalactamines

TC (pricks & ID) : lecture à	20 mn
- PPL	positif
- MDM	ND
- Pénicilline G	positif
- Bristopen	positif
- Amoxicilline	positif
- Céfazoline	positif
- Claforan	positif

Diagnostic value of betalactam-specific IgE (penicillins G & V, ampicillin, amoxicillin, cephaclor)	
Specific IgE determination	Positive
Patients with positive work-up	≤ 75 %
Control subjects tolerant to the drugs	8 - 10 %
Patients with negative ST and ch	16 %

slgE pénicillines G and V, ampicilline, amoxicilline : négatifs

Diagnostic : HSI à toutes les classes de bêtalactamines

Bonne valeur diagnostique des TC à lecture immédiate aux bêta-lactamines et mauvaise valeur diagnostique des tests in vitro.

Exploration des réactions immédiates aux vaccins courants





Réactions anaphylactiques sévères (cas n° 2)

- ❖ **Alain V. : enfant non atopique**
 - » 1986 (1^{ère} année) et 1987 (2^{ème} année) —» vaccinations D.T.C.Pol.HiB bien tolérées
 - » 1993 (7 ans) : 5^{ème} injection de D.T.Pol —» urticaire et œdème généralisés avec gêne laryngée, de chronologie immédiate
 - » 1995 (9 ans) : 1^{er} bilan immuno-allergologique
 - » 1999 (13 ans) : 2^{ème} bilan immuno-allergologique
- ❖ **Quel bilan immuno-allergologique ?**
 - » TC à lecture immédiate : vaccins D.T.Pol, D.T, T et Pol
 - » Dosages des sIgE
 - anatoxines diphtérique et tétanique
 - formaldéhyde
 - » Anticorps sériques : anti-diphtériques, tétaniques et poliomyélitiques
 - » **POURQUOI ???**
 - diagnostic différentiel possible / anaphylaxie allergique IgG-médiée
 - suivi de la couverture vaccinale et de l'indication des injections de rappel

Exploration des réactions immédiates aux vaccins courants

Réactions anaphylactiques sévères (cas n° 2)

❖ Résultats des bilans immuno-allergologiques

Tests/bilan	1995 (9 ans)	1999 (13 ans)
TC lect. Immédiate		
- DTCP	ND	ND
- DTP	+++ 	++
- DT	+++ 	++
- T	+++ 	++
- Polio	0	ND
slgE		
- D	0	0
- T	cl. 2 	0
- formol	0	0
Ac sériques		
- D	+ ≥ 5 ans	0
- T	+ ≥ 5 ans	0
- Polio	+ ≥ 5 ans	0

*Réactions vaccinales
(présumées) allergiques :*
 —» tests cutanés
 + dosages des sIgE (si existants)
 + dosages des anticorps protecteurs

—» rappels de vaccination:
 » D.T (accoutumance) : bien tolérée
 » Polio (per os) : bien tolérée

Allergie immédiate : épidémiologie, physiopathologie, grands principes diagnostiques & thérapeutiques

DA ? urticaire ?? Rhinoconjonctivite ??? Toux spasmodique ???? Asthme ?????

*Acariens ou blatte ? pollens??
phanères animales ??? moisissures ????
arachide ?????? lait ??????? œuf ????????*



Merci de votre attention !!!