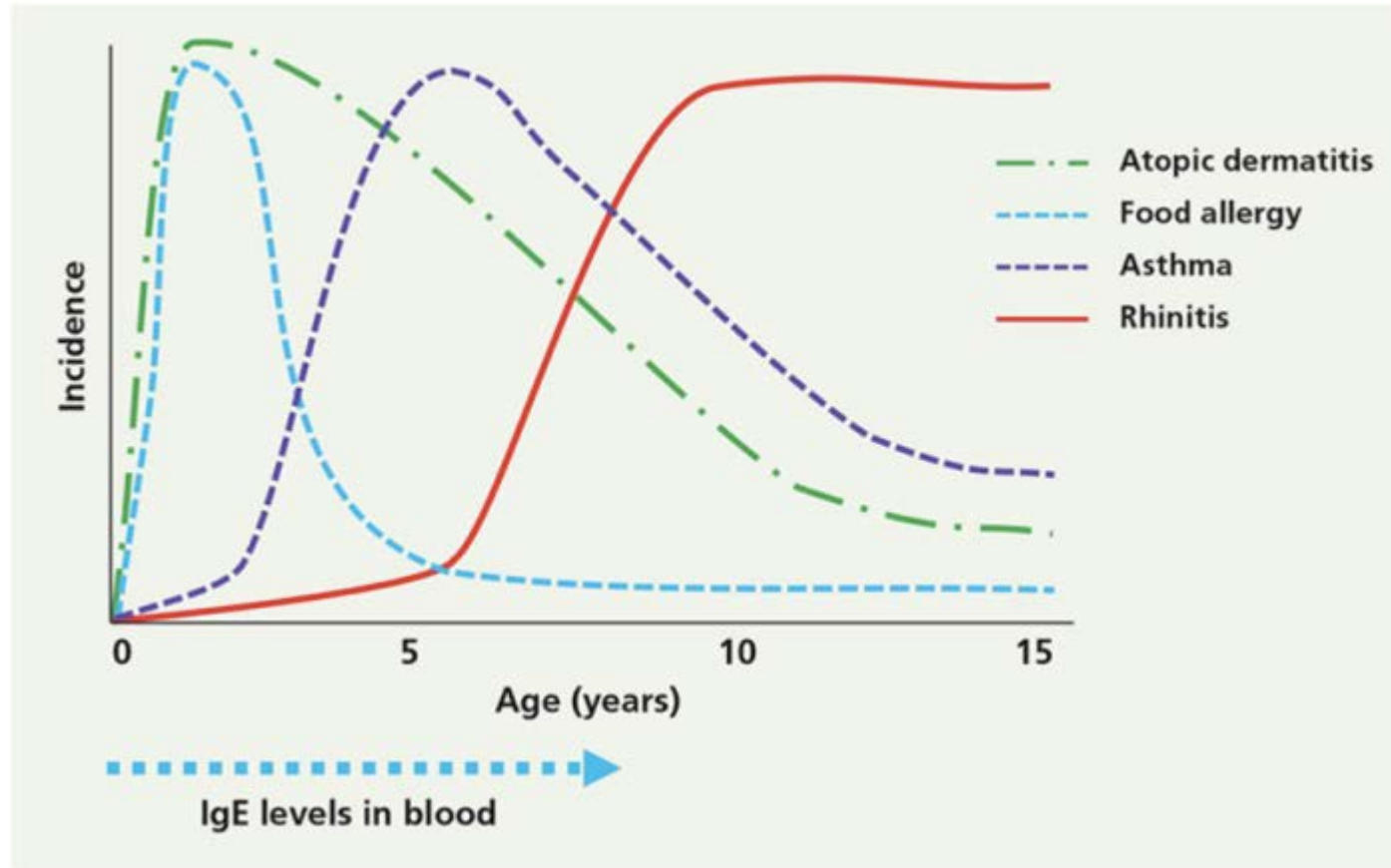




“La Marche atopique” : N'y a-t-il qu'une seule Marche atopique?

Journée Annuelle de l'Abeforcal
Thon Hôtel Brussels
19-3-2016
Dominique Bullens

Description originale



Adapted from Barnetson RS, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ*.2002;324:1376-1379.



L'Allergie alimentaire au cours de la petite enfance



Oeuf
Lait de vache
Blé
Pomme de terre
Banane
Soja



Diagnostic de l'allergie alimentaire IgE médiée

- Prick tests cutanés
- IgE spécifiques
- Tests de provocation: difficiles en bas âge
- Peut-on les éviter ?

Valeurs prédictives des concentrations d'IgE spécifiques alimentaires et risque d'allergie clinique.



Allergène	valeur prédictive à 95% (kU _A /l)	Valeur prédictive positive (%)
Oeuf	7	98
Enfants ≤2 ans	2	95
Lait	15	95
Enfants ≤2 ans	5	95
Arachide	14	95
Poisson	20	100
Noix	15	95
Grains de soja	30	73
Blé	26	74

Allergy 2005
Volume 60, Issue s79,
Pages: 19-24
H. A. Sampson

Allergie aux protéines de lait de vache:

- ▶ N=170 suivis durant 4 ans, 140 infants (82 %) devenus tolérants
- ▶ Détermination des IgE spécifiques pour le lait de vache et la caséine, et TPO lait de vache à 12, 18, 24, 36 et 48 mois
- ▶ Taux des IgE spécifiques: valeurs prédictives d'une **allergie clinique** (valeurs efficaces les plus élevées) aux "follow-up" de 12, 18, 24, 36 et 48 mois:
 - ▶ LV: 2.58, 2.5, 2.7, 2.26, 5 kU(A)/l
 - ▶ **caséine**: 0.97, 1.22, 3, 2.39, 2.73 kU(A)/l

Martorell A *et al* Allergol Immunopathol (Madr). 2008 Nov-Dec;36(6):325-30.

Diagnostic des réactions immédiates : prick positif aliments frais parfois congelés et ré-utilisés

95% VPP prick test positif au LV, oeuf, arachide, blé, et pomme de terre

		Prick-test positif (diamètre moyen de la papule en mm)	
Lait de vache	Extrait		8
	Frais	< 12 mois	9,7
		1-14,5 ans	12,5
Oeuf blanc	Extrait		7
Arachide	Extrait		8
	Frais		16
Blé	≤ 12 mois		2,2 (DMP blé/DMP histamine)
Pommes de terre			6

Mais: influence de différents facteurs d'interférence

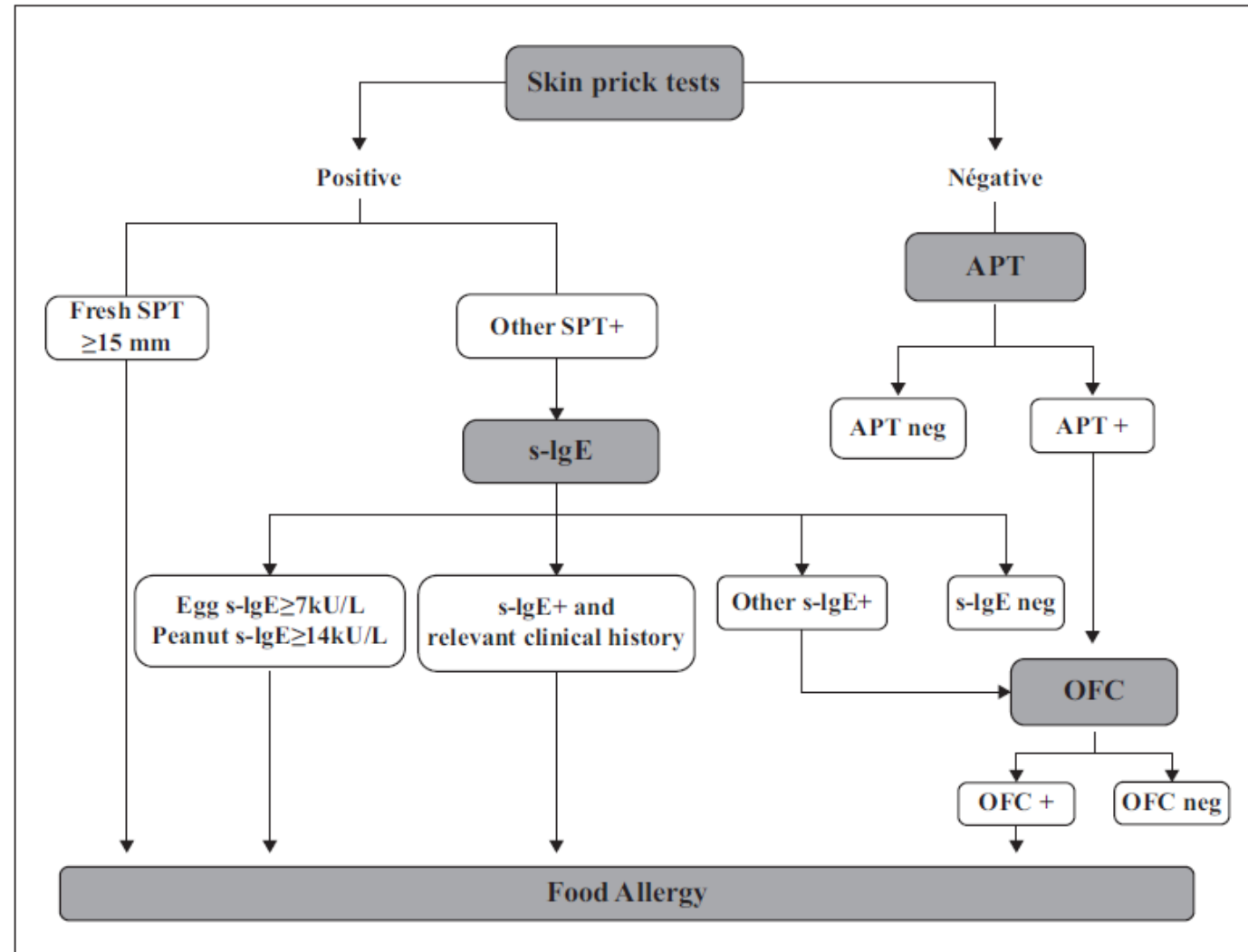
Sporik CEA 2000; Verstege (CEA 2005) Garcia-Ara (CEA 2004);
Ando (JACI 2008); Roberts (JACI 2000); De Swert (Allergy 2007)

Epidémiologie

- Etude française :
Prévalence chez 386 enfants
DA suivis en consultations
multidisciplinaires de
dermatologie/allergo-pédiatrie
clinique

Age moyen : 4 ans

Arbre de décision
diagnostique d'AA
prédéfini



Tests de provocation chez les enfants âgés de moins de 2 ans : indications

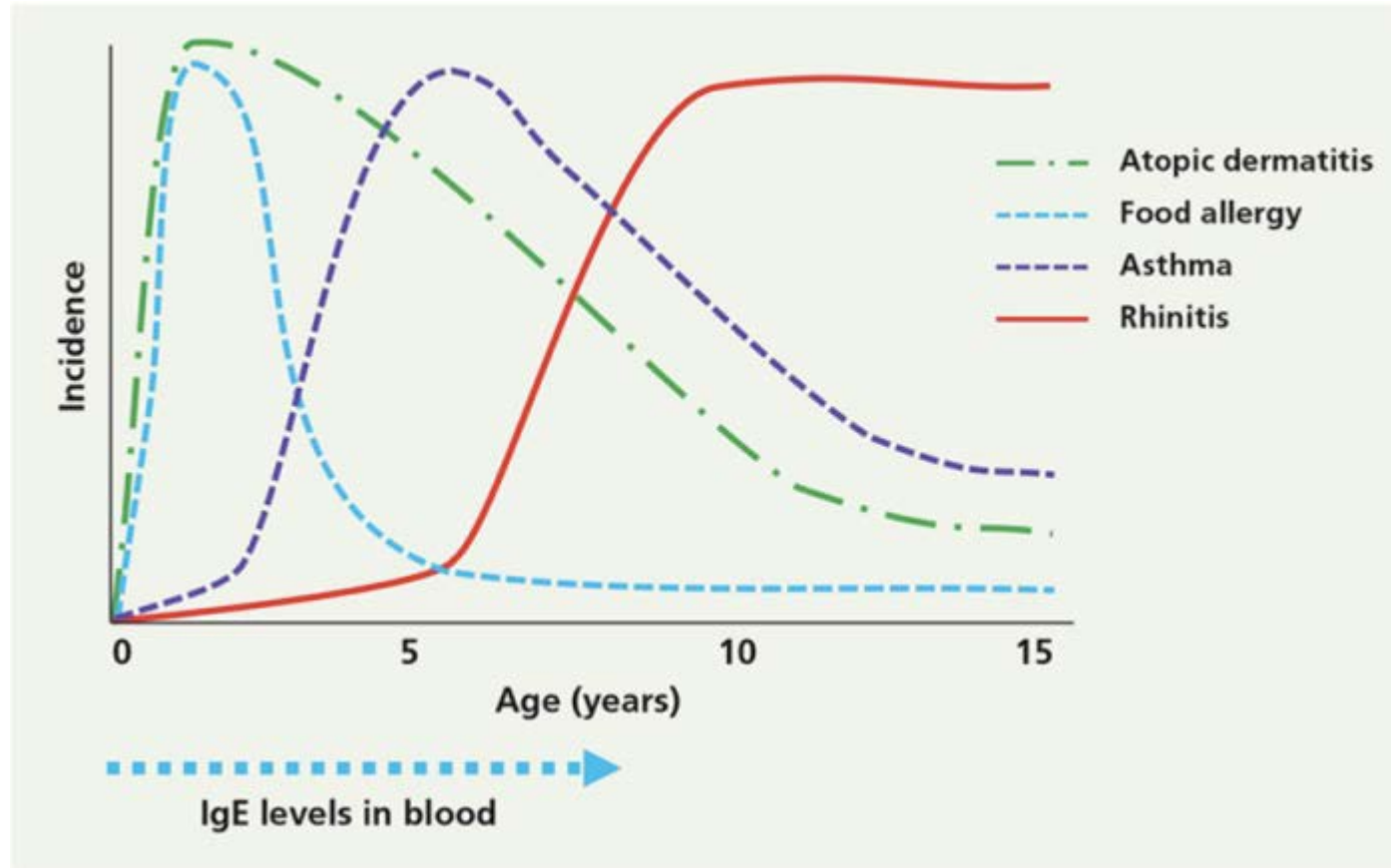
- Test de provocation avec l'hydrolysate en milieu hospitalier nécessaire pour le remboursement des formules à base d'acides aminés
- En cas de dermatite atopique et sensibilisation aux oeufs
 - Prick-test cutané < 4mm et/ou
 - IgE spécifique à l'arachide <1.3 kUa/mL

Provocation avec l'arachide (5 g) pour conseiller l'éviction afin de prévenir une allergie à l'arachide ??

« conséquences de l'étude LEAP »

Du Toit G *et al*, N Engl J Med. 2015 Feb 26;372(9):803-13.

Description originale



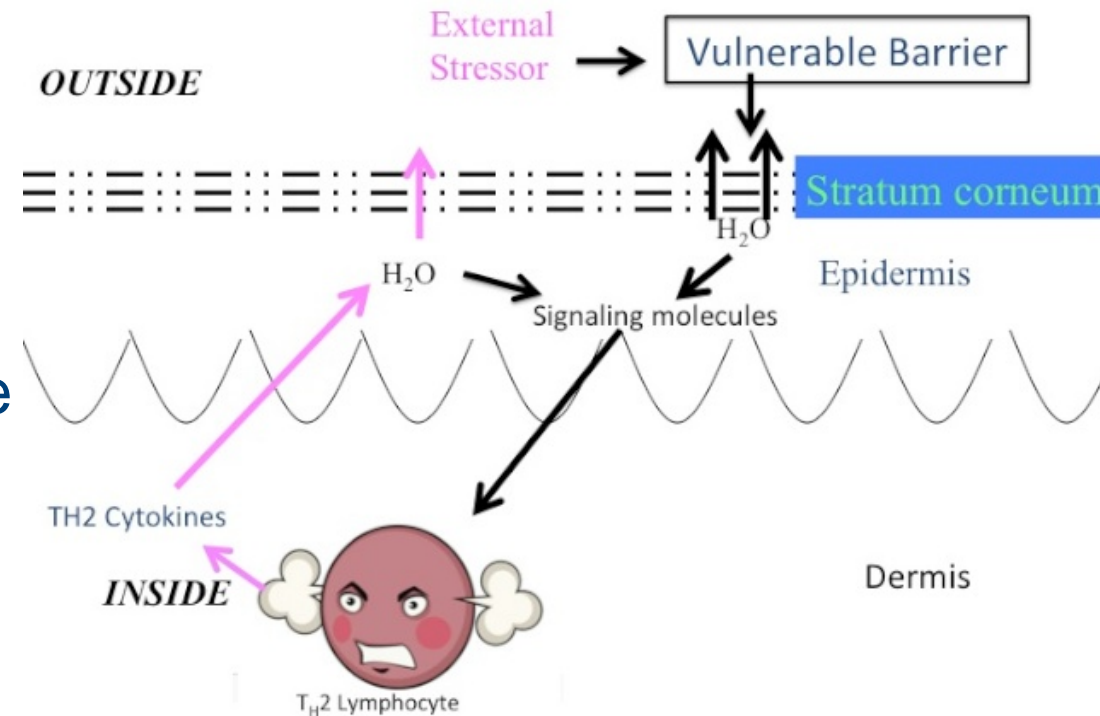
Adapted from Barnetson RS, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ*.2002;324:1376-1379.

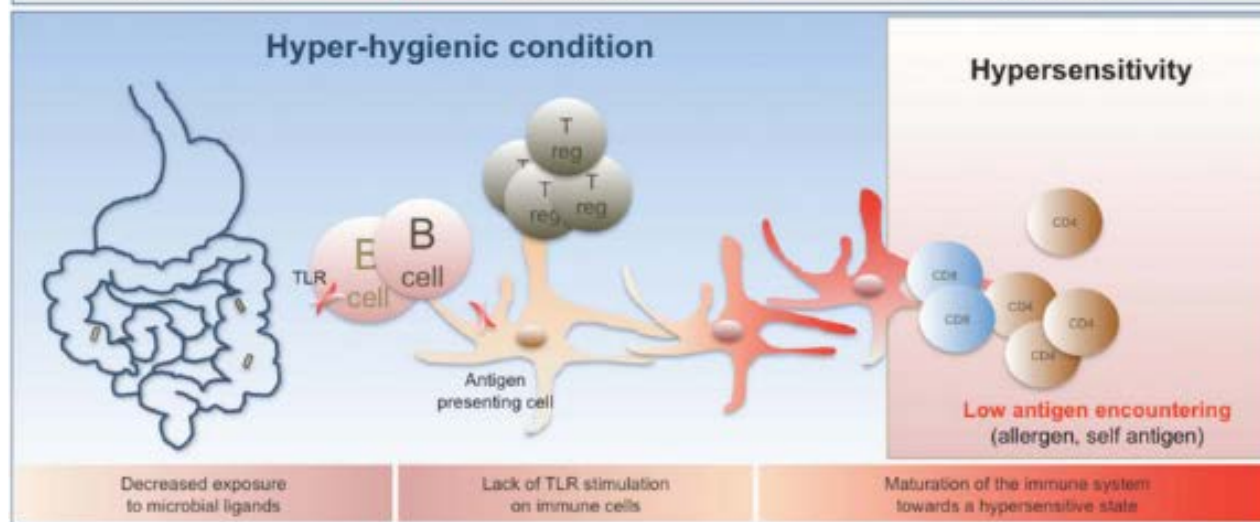
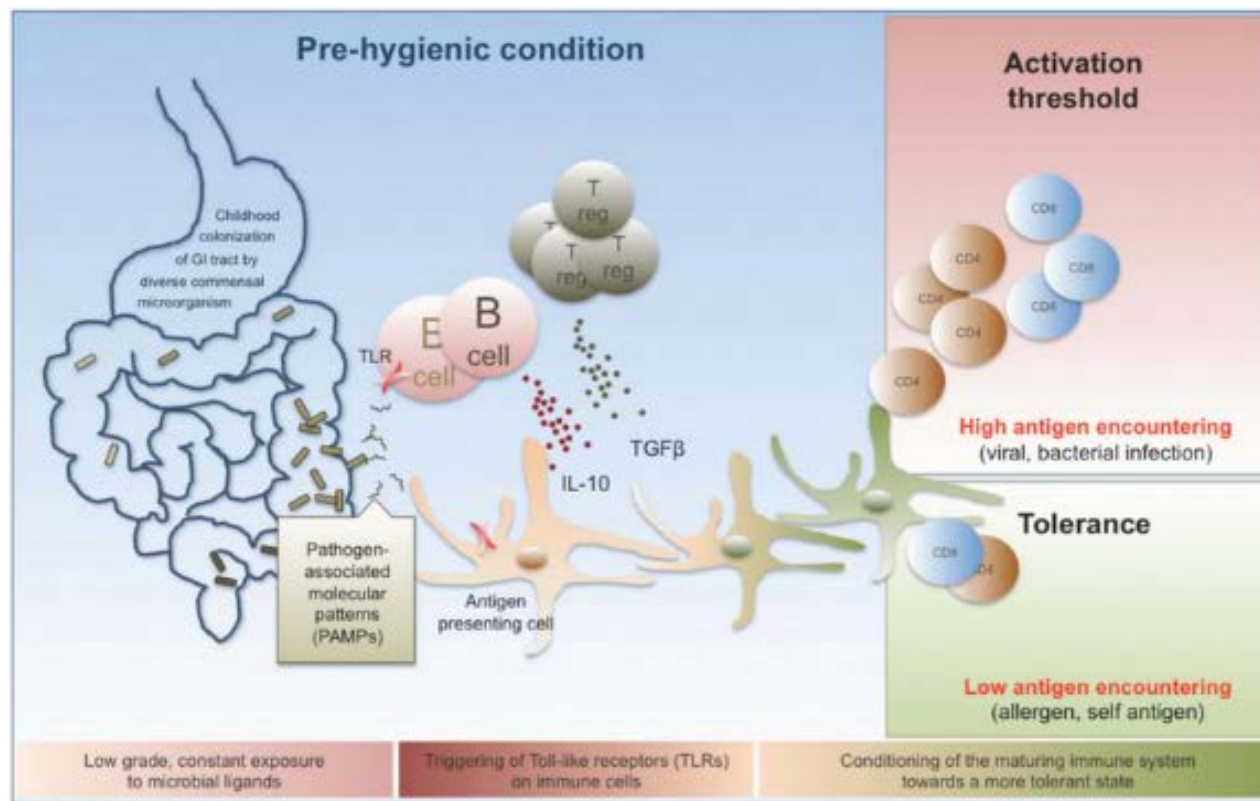
Origine de la sensibilisation alimentaire

- « Inside-out theory »: la sensibilisation altère le système immunitaire et endommage le derme



- « Outside-in theory »: rupture de la barrière cutanée entraîne l'inflammation





“Inside out theory”

Discovery Med 2011

Arguments pour affirmer que le contact avec les allergènes alimentaires soit le “primum movens”

- La sensibilisation aux protéines peut se produire par application locale d’huile d’arachide sur une peau enflammée

- Lack et al Avon study

N Engl J Med 2003

children from 13 971 pregnant women

Table 3. Results of Peanut-Oil-Preparation Usage in a Logistic-Regression Analysis.*

Use of Peanut-Oil Preparations	Peanut Allergy N= 49		Positive Peanut Challenge	
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)†	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)†
Yes	7.49 (1.71–32.8)	6.81 (1.41–32.9)	9.00 (1.15–70.4)	8.34 (1.05–66.1)
No	1.00	1.00	1.00	1.00
P value	0.008	0.02	0.04	0.045

* OR denotes odds ratio, and CI confidence interval. Children who did not use the creams served as the reference group.

† Odds ratios have been adjusted for consumption of soy milk or soy formula; rash over joints and in skin creases; and oozing, crusted rash.

- La teneur de protéines d’arachide dans les poussières domestiques est corrélée à la consommation d’arachides et est biologiquement active Brough HE *Clin Immunol 2013*



Tolérance aux allergènes
alimentaires
Développement de
sensibilisations nouvelles
aux allergènes
environnementaux
Asthme

Induction de tolérance en cas d'allergie alimentaire au cours des premières années

- **Pomme de terre** : disparition dans la plupart des cas avant l'âge de 4 ans
De Swert LF, Cadot P, Ceuppens JL. Allergy 2007; 62:750-7
- **Oeuf** : 60 à 80% des cas d'allergie disparaissent spontanément avant l'âge de 10 ans
Bjorksten B. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9:185-9
- **Lait de vache** : allergie apparaissant légèrement plus tôt et pourcentage légèrement plus élevé
Skripak JM, Wood RA. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9:259-64.
Savilahti EM, Savilahti E. Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24:114-21

Induction de tolérance aux aliments alors que des sensibilisations nouvelles se développent aux allergènes environnementaux (acariens de la poussière de maison, chat)

- Taux moyen d'IgE chez les patients tolérants au lait de vache
- **LV** 7.35 kU/L (95% IC **1.02**–13.68)
- **caséine**- taux d'IgE spécifique était de 5.95 ku/L (95 % IC **2**–9.9).

Alvaro M et al, Eur J Pediatr. 2012 Sep;171(9):1389-95.

- Taux moyen d'IgE chez les patients tolérants aux œufs de poule
- **<1.2 kU/L** à l'ovomucoïde: 95% de probabilité de tolérer **l'œuf réchauffé (>120°-30')**
- **≥ 50 kU/L** à l'ovomucoïde: plus de 90% de risque de réagir à l'œuf cuit (muffin ou gaufre)
- Réduction de l'allergénicité par formation d'aggrégats entre ovomucoïde et protéines de gluten (blé)

Benhamou AH et al, Allergy. 2010 Mar;65(3):283-9.

Lait de vache

- L'induction de tolérance apparaît tôt **par de fréquents contacts** du petit enfant avec des quantités réduites de lait de vache (aussi bien que d'oeufs) cuisinés à des températures élevées

Skripak JM, Wood RA. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:259-64.

- La présence d'un nombre élevé de cellules T circulantes CD4⁺CD25⁺ a été rapportée chez les enfants ayant connu une allergie aux PLV et une réintroduction de LV dans leur régime comparés aux enfants ayant toujours une allergie active au LV

Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. *J Exp Med* 2004; 199: 1679–88.

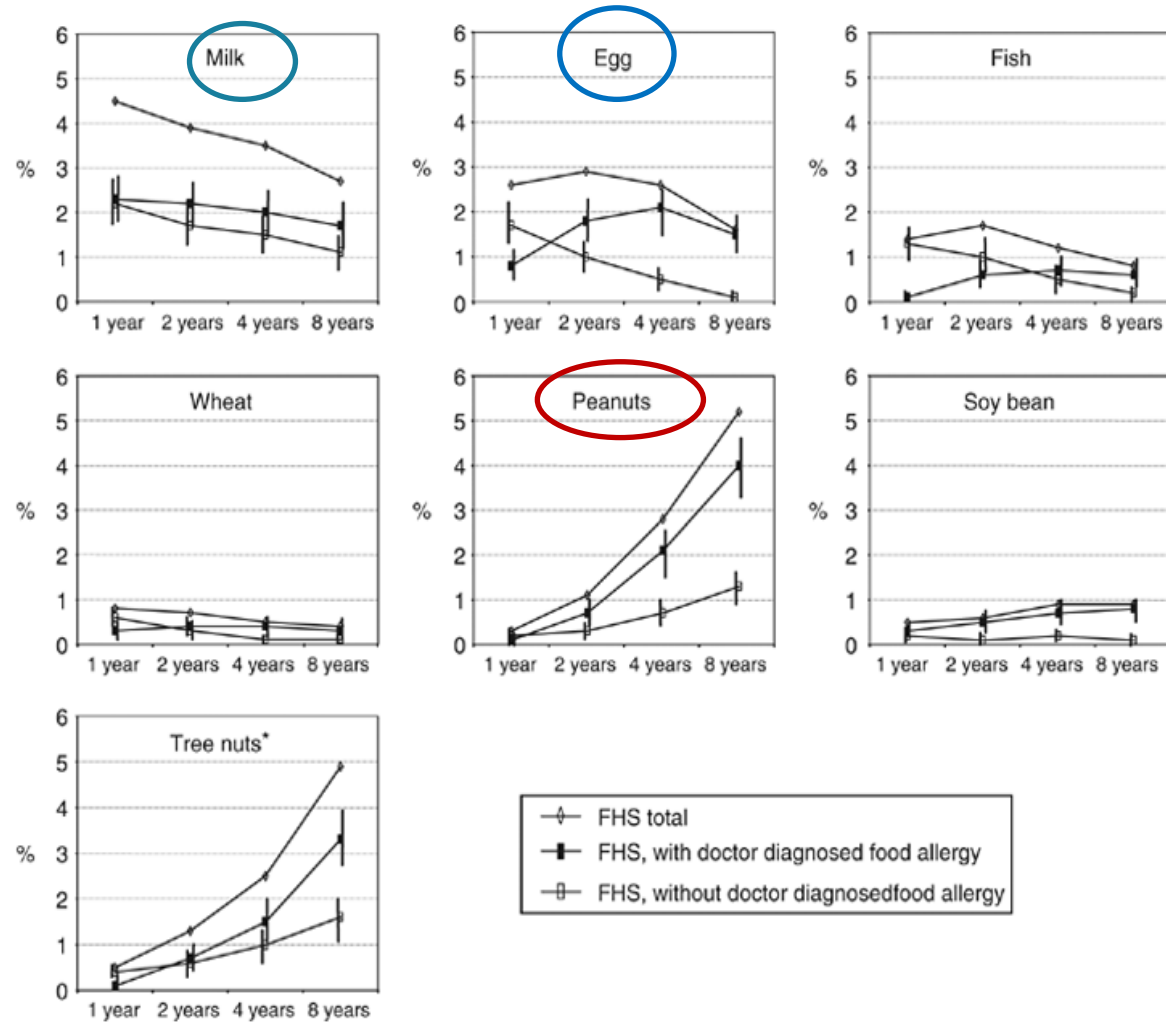
- FoxP3⁺CD25^{hi}CD27⁺, CTLA4⁺, CD45RO⁺CD127⁻
Shreffler WG *et al.* *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 43–52.e7.

Effet de la chaleur sur l'allergénicité des protéines

Food	High temperature and/or matrix effect	Clinical implications
Beef	BSA and γ -globulin were heat labile, whereas six other protein fractions persisted after heating the beef extract for 2 h at 85°C [2]. Industrial homogenization and freeze-drying appear to eliminate allergenicity of beef more effectively than home cooking [6,8].	Reactivity to heat-labile proteins may explain why some patients tolerate well cooked beef but react to not well cooked beef. Patients with IgE antibodies to heat-labile beef proteins may not need to maintain a complete beef elimination diet.
Cow's milk	Casein is more resistant to heating than whey protein fractions. β -lactoglobulin forms disulfide bonds with other proteins in the food matrix resulting in decreased availability and decreased allergenicity.	Up to 70% of milk-allergic children tolerate milk baked with wheat matrix (muffin, waffle). Introduction of baked milk into diet was associated with decreasing milk skin prick test wheal size and increasing serum casein IgG4 antibody levels. Baked milk diet may represent a safer approach to oral tolerance induction.
Egg white	Ovomucoid is heat resistant, whereas ovalbumin is heat labile. Ovomucoid polymerizes and forms high-molecular weight complexes with gluten in baked foods.	Up to 70% of egg-allergic children tolerated egg baked with wheat matrix. Introduction of baked egg into diet was associated with decreasing egg white skin prick test wheal size and increasing serum ovomucoid and ovalbumin IgG4 antibody levels.
Fish	Codfish parvalbumin (Gad c 1) is very heat-stable. Canned tuna and salmon have significantly decreased IgE-binding capacity [3].	Some fish-allergic patients may tolerate industrially processed canned tuna and salmon.
Peanut	Dry roasting results in glycation and formation of Ara h 2 aggregates of increased allergenicity.	Dry roasting augments allergenic potential of peanut in contrast to boiling and frying. Dry-roasted peanut products prevalent in the westernized diet may be in part responsible for a greater rate of peanut allergy in westernized societies compared with Asian societies that have comparable peanut consumption but in the form of boiled, fried peanut, or peanut oil.
Shellfish	Boiling may result in the Maillard reaction (glycation) and formation of the neoepitopes; in some patients, boiled shrimp extract induced larger skin test responses than raw shrimp extract.	Frequently reported reactions following inhalational exposures to boiled/steamed shellfish may be explained by stability of shellfish allergens and by formation of neoantigens.
Soybean	Most soy proteins appear rather resistant to heating (boiling). Gly m 4, a Bet v 1 cross-reactive protein, is heat-stable.	Anecdotal evidence suggests that food matrix may decrease soybean allergenicity.
Wheat	α -amylase/trypsin inhibitors and gliadins are heat-stable.	Most of the allergic reactions are triggered by baked and extensively cooked wheat products. Baking may potentially decrease the exposure to wheat proteins in the carbohydrate matrix and results in resistance to digestion and increased allergenicity.
Apple	Birch Bet v 1 and Bet v 2 cross-reactive proteins, Mal d 1 and Mal d 2 are exquisitely heat sensitive.	Most patients with pollen-food allergy syndrome tolerate cooked apple products (pasteurized juice, apple sauce, and apple pie).

Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A.
 Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009 Jun;9(3):234-7.

L' induction de tolérance en allergie alimentaire dépend de l'allergène



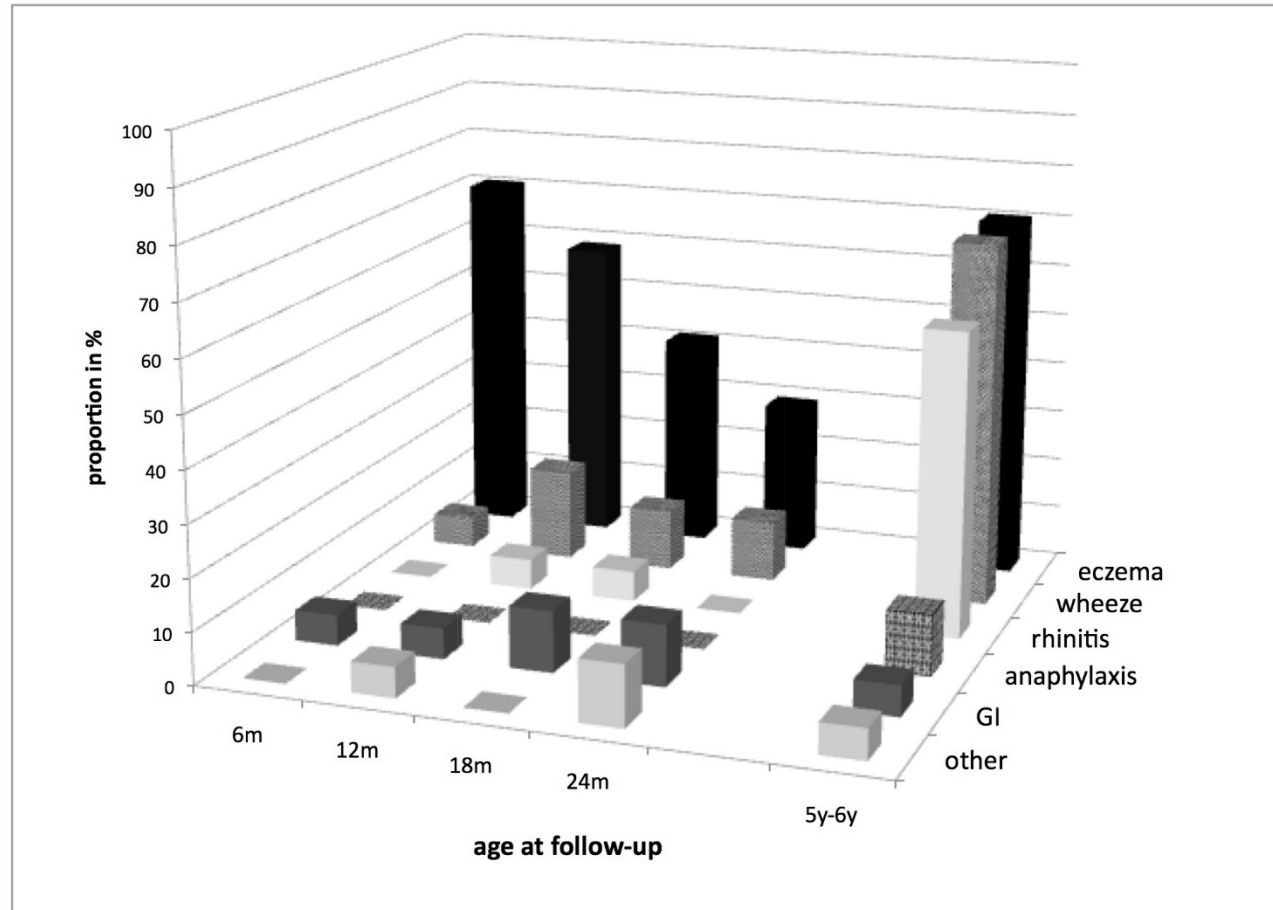
Östblom *et al*, Clin Exp Allergy, 2008, 38:1325-1332

La sensibilisation aux acariens chez les jeunes allergiques est pratiquement universelle

	12 mois	24 mois	6 ans
005	Oeuf, chat	Oeuf, noix, arachide, chat	Noix, acariens, chat, chien, cheval,, pollen de bouleau, <i>Alternaria</i> species
022	oeuf	acariens	acariens, pollen de graminées, lapin, <i>Alternaria</i> species
025	Pomme de terre	Negative	Acariens
040	Pomme de terre	Pomme de terre	acariens, pollen de bouleau
041	Negative	Acariens	Acariens, chat, chien
044	Oeuf, acariens	acariens, chat, pollen de bouleau	Acariens, chat, pollen de bouleau
054	Oeuf	Non investigué	acariens, chat, chien, pollen de graminées
056	Oeuf, LV, acariens	LV	Acariens
065	Negative	Acariens	acariens, chien, pollen de bouleau, pollen de graminées
066	Oeuf, acariens	acariens	Acariens pollen de bouleau
075	Oeuf, LV	Negative	Negative
077	Oeuf, LV, acariens	Oeuf, LV, acariens	oeuf, acariens, chien, pollen de graminées
086	Oeuf, pomme de terre	oeuf	acariens, cheval, lapin, pollen de bouleau, pollen de graminées
088	Negative	arachide	oeuf, acariens, pollen de graminées
089	Pomme de terre, LV	Negative	acariens, chat, chien, pollen de bouleau, pollen de graminées
097	oeuf, LV	LV	LV, acariens, chat, chien, pollen de graminées
104	Negative	HDM	HDM

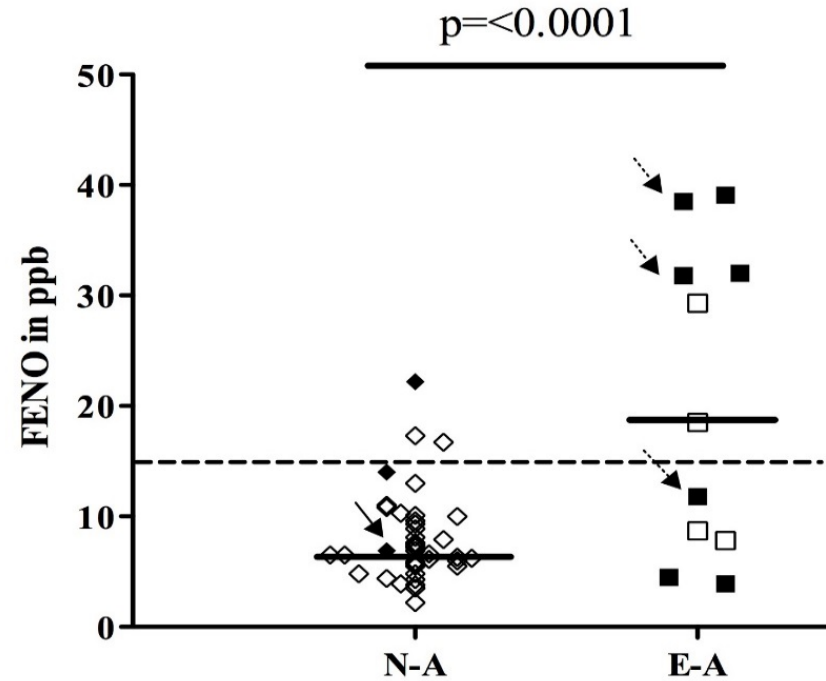
Bullens D et al, J Allergy Clin Immunol, 2011

Symptoms in early allergic children



Bullens D et al, CEA 2015

Sifflements et inflammation des voies aériennes chez l'enfant allergique à l'âge de 6 ans



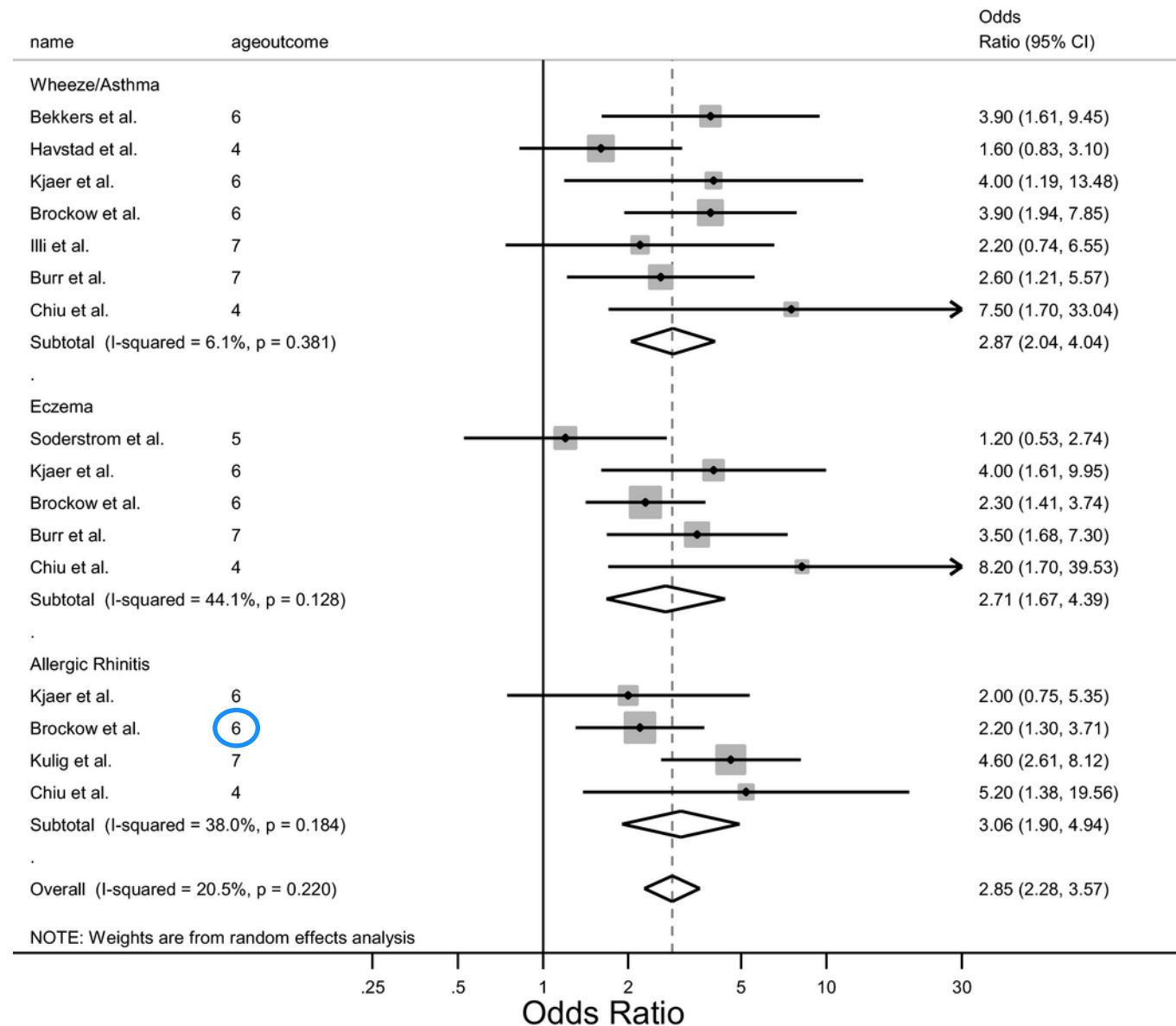
Taux de FENO mesuré à l'âge de 6 ans chez les jeunes enfants allergiques et les enfants sains. N-A= non allergique; E-A= jeune allergique.

Symboles fermés: représentent les enfants siffleurs; symboles ouverts: enfants sans symptômes bronchiques. Les flèches indiquent les enfants traités par Montelukast tous les jours, les flèches pleines indiquent les enfants traités tous les jours par corticostéroïdes inhalés.



Développement de sensibilisations nouvelles aux allergènes environnementaux Rhinite

La marche de la sensibilisation alimentaire dès le plus jeune âge à la maladie allergique: revue systématique et méta-analyses des études de cohortes à la naissance





Les Marches atopiques alternatives??

Allergie « prématurée » (AP) versus allergie tardive (AT)

Risque familial/génétique versus influence environnementale??

AP



- IgE totales élevées au sang du **cordon**
- IL-4 élevée au sang du **cordon**
- Ratio bas au **cordon de** Foxp3/CD3 γ
- IgEs de blanc d'oeuf de poule à 1an
- Production élevée d' IL-9 à 1 an
- Déclin rapide de l' IFN- γ entre 1 an et 2 ans
- > 90% aliments à 12m; >95% acariens +90% multisensibilisés (6ans)
- >80%DA, atteinte des voies aériennes

AT



- IgE totales au cordon normales
- IL-4 normale au sang du cordon
- Ratio normal au sang du cordon de Foxp3/CD3 γ
- IgEs de blanc d'oeuf de poule élevé à **1an**
- Production élevée d'IL 4 à **1an/** et d' IL-9 à **2ans**
- Pas de déclin de l' IFN- γ entre 1 an et 2 ans
50% acariens, certains monosensibilisés
- >>rhinite

Bullens D *et al* ; [J Allergy Clin Immunol](#). 2011 Jul;128(1):234-237.e7.

Bullens D *et al* ; [Clin Exp Allergy](#). 2015 Jan;45(1):232-7.

Mais: développement de nouvelles allergies alimentaires chez les adolescents et les adultes

- Peuvent être dues à une réaction croisée chez des patients sensibilisés aux pollens de graminées ou pollen de bouleau ou acariens
- Cependant, nombre de patients développent de nouvelles allergies primaires plus tard dans la vie:

- Fruits à coque
- Arachide
- Poisson
- Fruits (LTP)
- ...



Il est moins probable qu'il y ait une induction de tolérance pour ces allergies :
10%-20%

Mais: développement d'asthme chez les patients atteints de rhinite allergique (20-44 ans)

La probabilité d'asthme à la fin du "follow-up" (moyenne 8,8 ans) était de 4,0% chez les patients atteints de rhinite allergique, 3,1% chez ceux atteints de rhinite non allergique, 1,9% chez ceux présentant une atopie sans rhinite, et 1,1% chez les contrôles.

	n	Asthme, n (%)	RR*(95% CI)	Ajusté [±] RR (95% IC)
Rhinite allergique imputable au <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	566	26 (4.6)	3.25 (1.91–5.55)	2.79 (1.57–4.96)
Chat	354	17 (4.8)	2.21 (1.19–4.08)	1.39 (0.70–2.77)
Bouleau	359	15 (4.2)	1.98 (1.06–3.70)	1.47 (0.73–2.99)
Phléole des prés	692	25 (3.6)	1.85 (1.07–3.19)	1.16 (0.61–2.21)
Autres allergènes	140	13 (3.6)	1.87 (1.07–3.55)	1.15 (0.58–2.30)

Conclusion

- La **Marche atopique** classique implique une allergie dans la petite enfance avec des facteurs de risques familiaux et pré-nataux
- Les enfants développant une allergie tardive (et les adultes allergiques tardifs) suivent probablement un « pattern » allergique différent, sans passer nécessairement par tous les stades ou même sans emprunter une autre voie...
- Des stratégies différentes de prévention doivent-elles être envisagées??

Remerciements à

- Laboratoire d' Immunologie clinique
 - Sven Seys
 - Ellen Dilissen
 - Lieve Coorevits
 - Ahmad Kasran
 - Jan Ceuppens
- Laboratoire de Pneumologie
 - Lieven Dupont



KU LEUVEN