

# ALLERGIES et INTOLERANCES ALIMENTAIRES

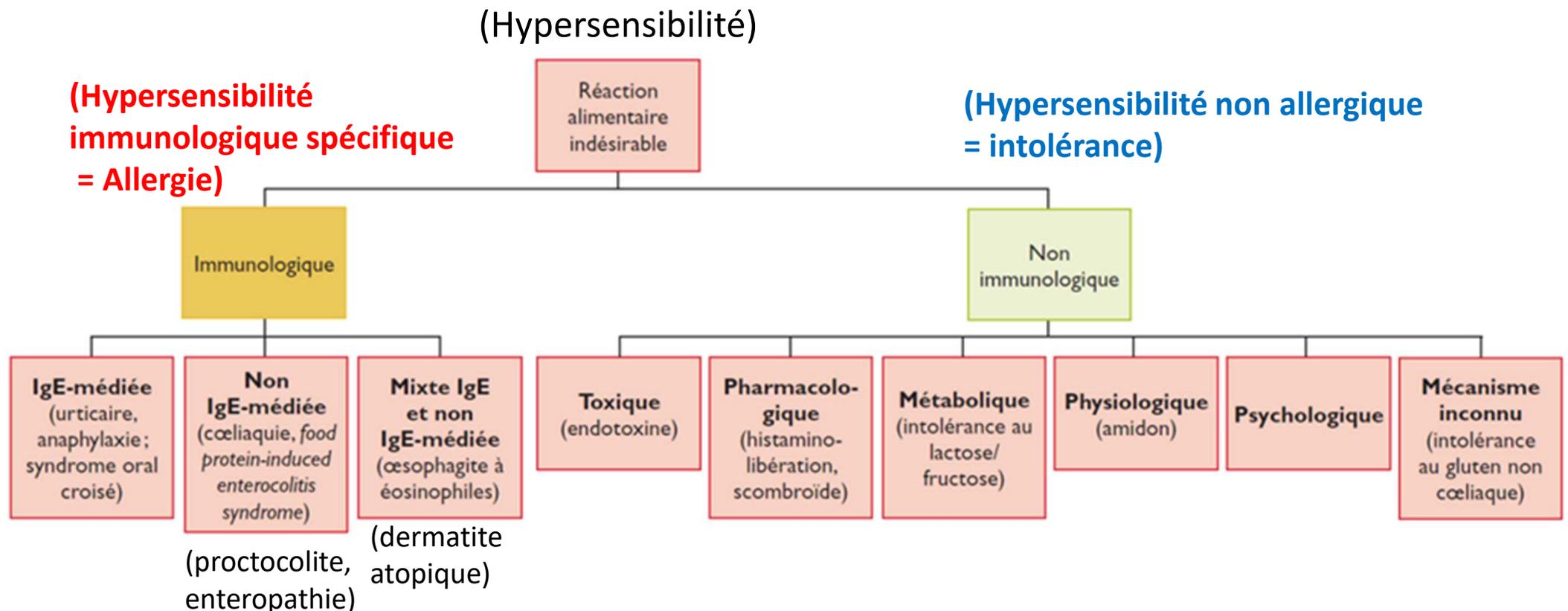
Master 1- Nantes-Angers 2022-23



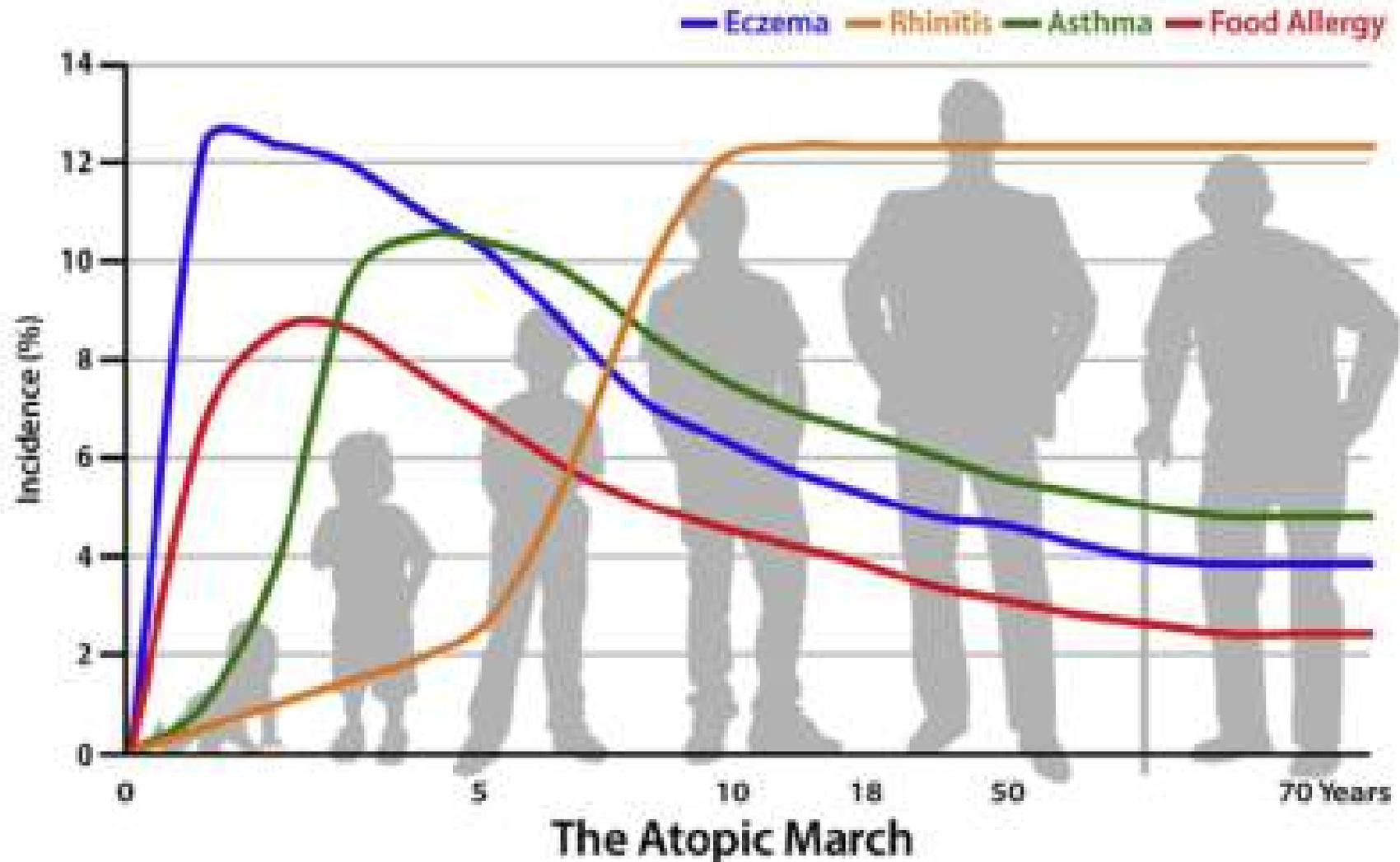
Martine MORISSET  
MD, PhD  
Unité Allergologie

# Allergie alimentaire

- Effet secondaire résultant d'une **réponse immunitaire anormale spécifique** et reproductible après exposition à un aliment donné

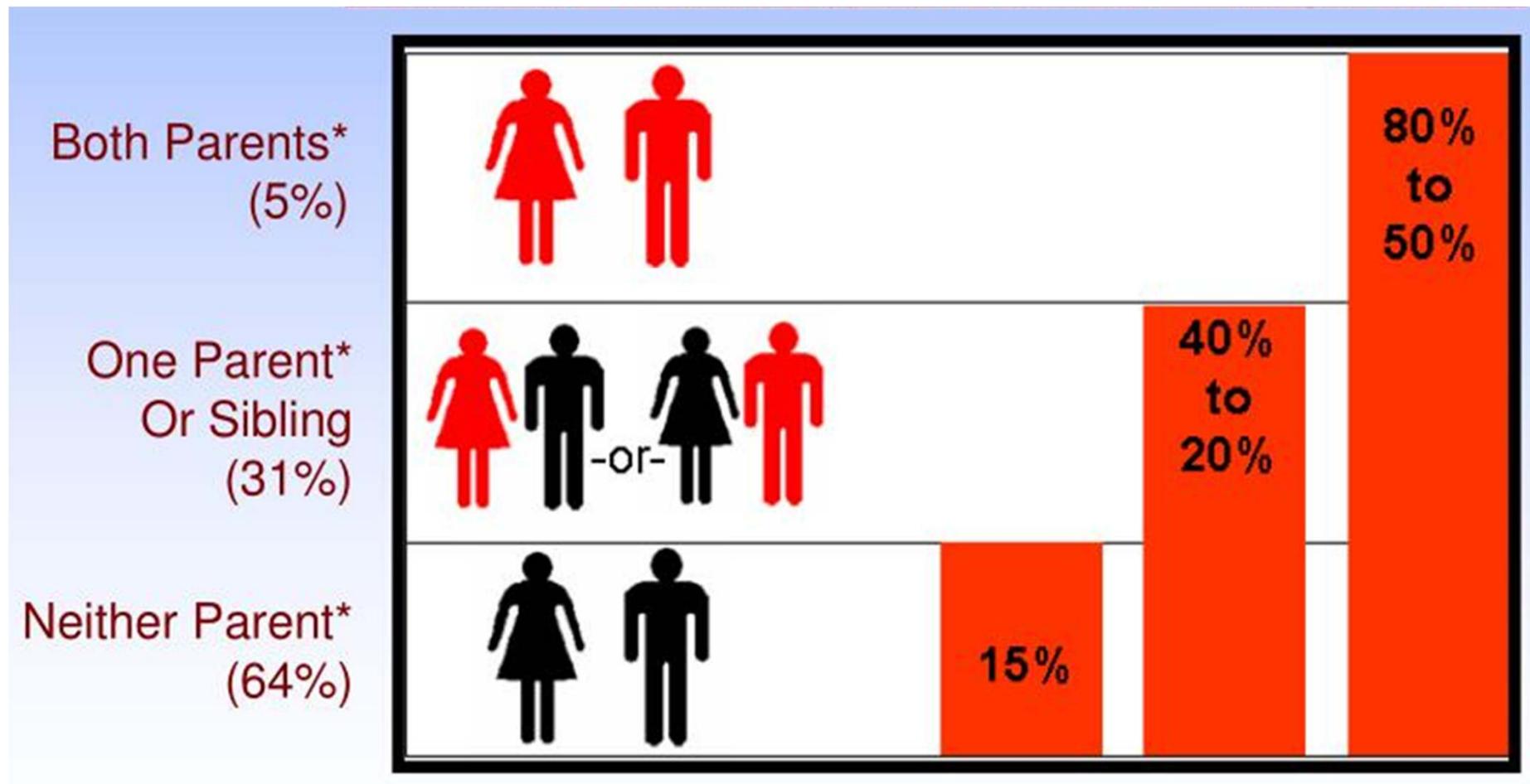


# La marche atopique

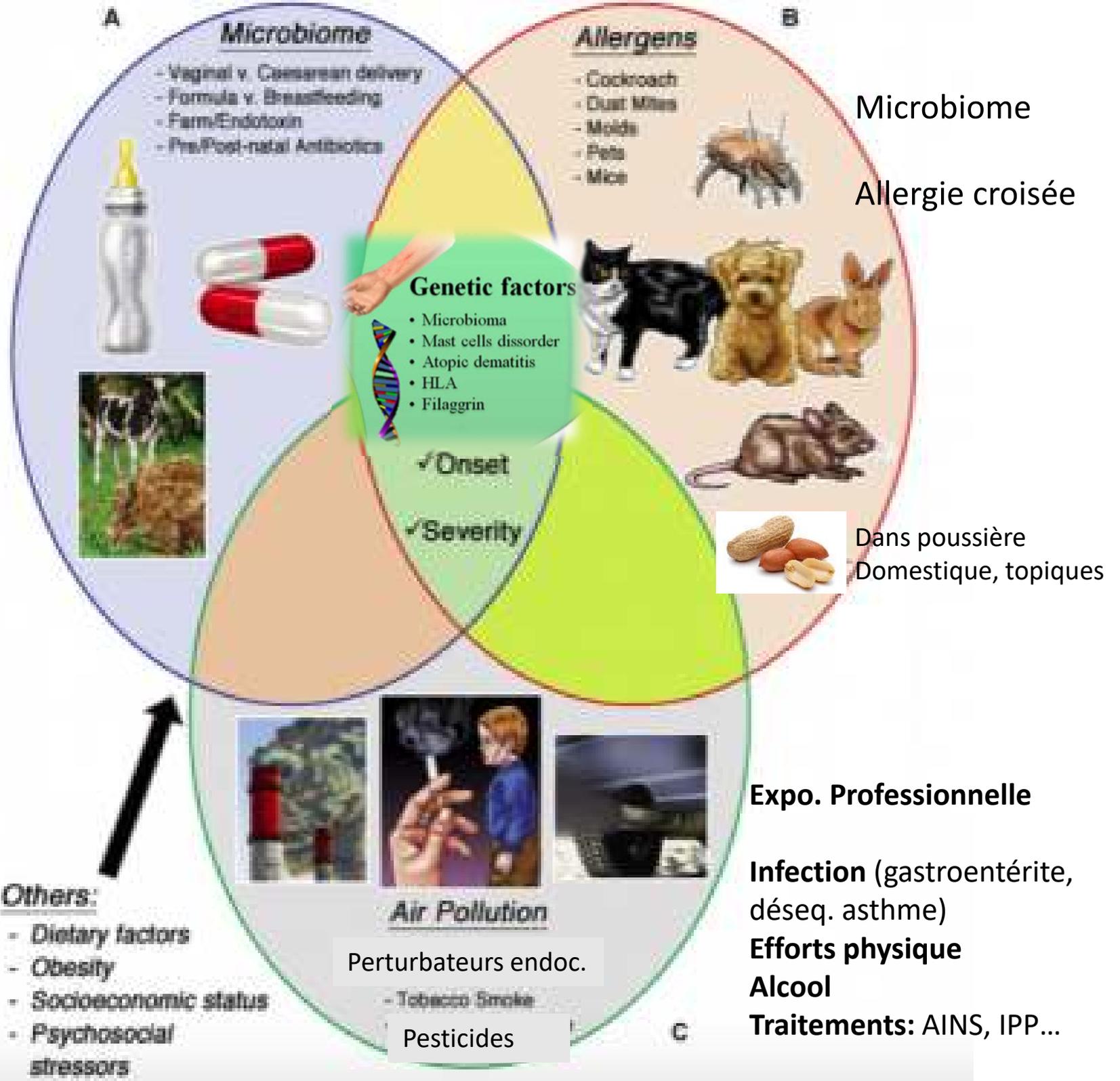


- Risque manifestation atopique chez un enfant: 50-80% si atopie bi parentale

## Risque d'allergie alimentaire



# Atopie

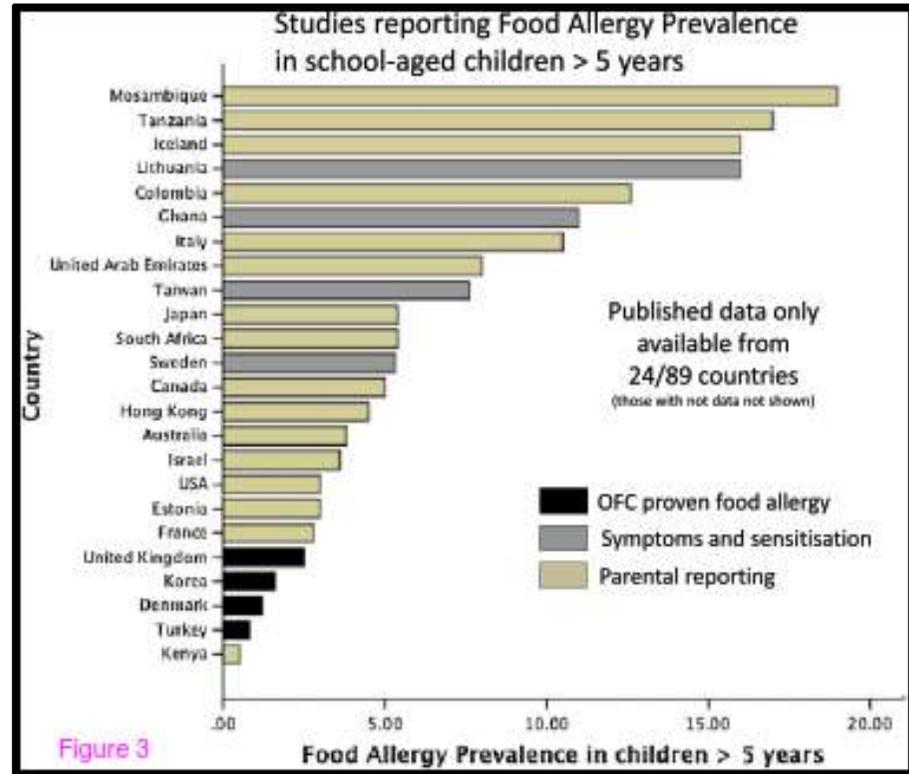
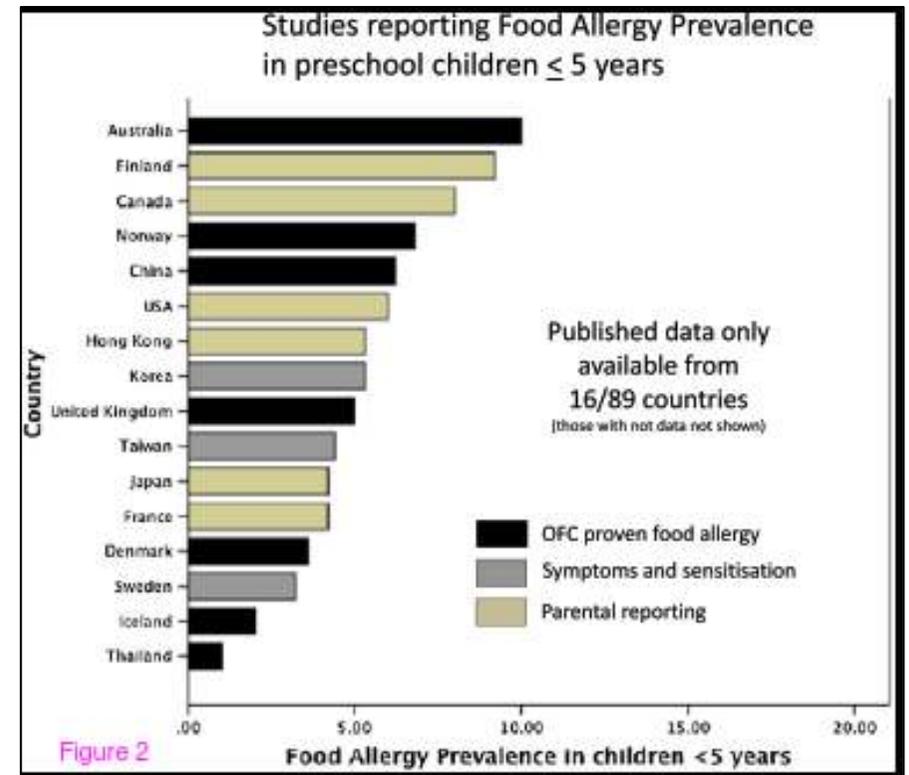
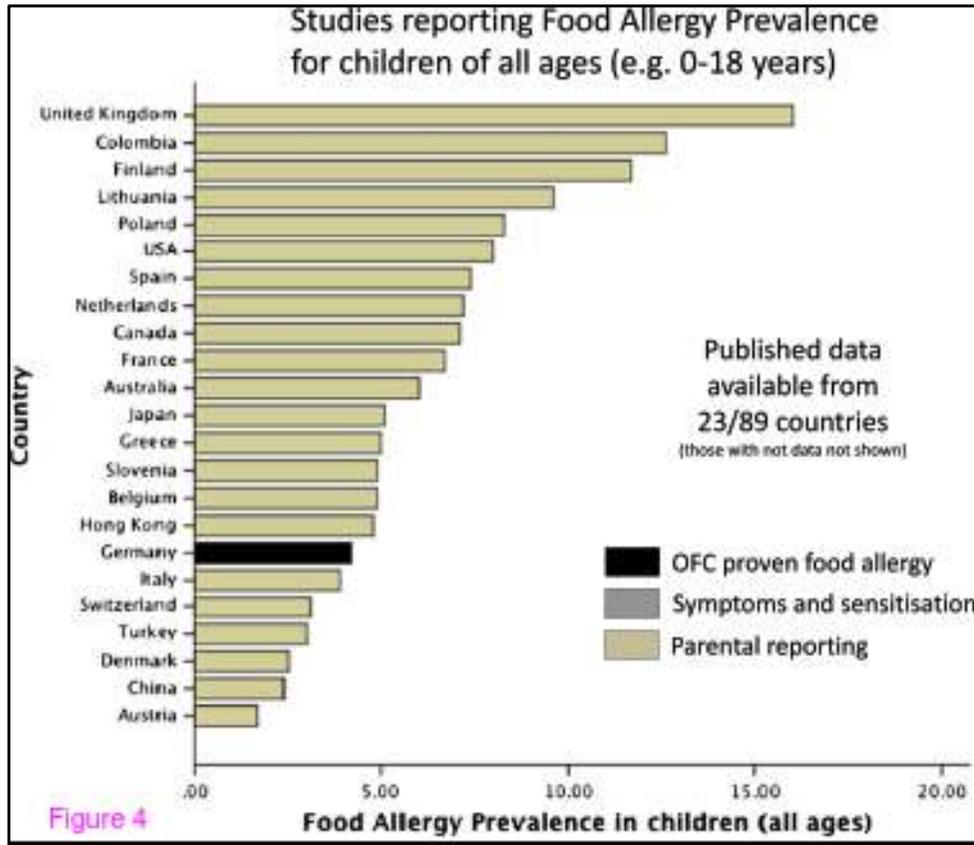




# Epidémiologie AA



Prévalence plus faible quand l'Allergie est prouvée par test de provocation orale (OFC)



A global survey of changing patterns of food allergy burden in children

Epidémiologie AA	Enfant	Adulte (TPODA*)
<p style="text-align: center;"><b>France</b></p> <p>Rancé, <i>Clin Exp</i> 2005 Kanny, <i>JACI</i> 2001</p>	<p style="text-align: center;"><b>4,2%</b> (1-3 ans) <b>4,7%</b> (2-10 ans, Toulouse)</p>	<p style="text-align: center;"><b>3,2%</b> (1°/°° France)</p>
<p style="text-align: center;"><b>USA</b></p> <p>Bock, <i>Pediatrics</i> 1987 Gupta <i>Pediatrics</i> 2009 (n= 5 38.480)</p>	<p style="text-align: center;">6 % (E&lt; 3ans) <b>8 %</b> (2.4% AA multiple, 3% sévère)</p>	<p style="text-align: center;"><b>3,7%</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Danemark</b></p> <p>Osterballe, <i>PAI</i> 2005 et 2009</p>	<p style="text-align: center;"><b>2,3%*</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>1,7%*</b> (A. jeunes)</p>
<p style="text-align: center;"><b>Allemagne</b></p> <p>Zuberbier, <i>Allergy</i> 2004 Schäffer, <i>Allergy</i> 2001</p>	<p style="text-align: center;"><b>4,2%*</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>3,7%*</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>UK</b></p> <p>Venter, <i>Allergy</i> 2007 Pierera, <i>JACI</i> 2005 Young, <i>Lancet</i> 1994</p>	<p style="text-align: center;"><b>6%</b> (E≤3 ans)*</p>	<p style="text-align: center;"><b>1 %*</b> (15 ans) <b>1,4% à 1,8%*</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>Iceland</b></p> <p>Clausen, <i>Allergy</i> 2018</p>	<p style="text-align: center;">2-7% (E 2,5 ans)*</p>	
<p style="text-align: center;"><b>Australie</b></p> <p>Osborne et al. <i>JACI</i> 2011</p>	<p style="text-align: center;"><b>10%</b> (1 an)*</p>	

# Aliments incriminés O. animale



Aliments	Enfant	Adulte	
<b>Lait de vache</b>	<b>2,3 %</b> (petit E)*	0,09** - 0,3%*	<b>USA</b> *Sicherer, <i>JACI</i> 2006, 2010 <b>Australie</b> ** (20-44 ans): Woods, <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2002
<b>Œuf</b>	<b>2.3% *</b>	0,09** - 0,2%* <b>Sd œuf-oiseau</b> (Gal d 5)	
<b>Viandes</b>	3 -15% des AA  SAB++	Rare: 3% des AA  <b>IgE alpha-Gal ++</b>	<b>Espagne</b> Crespo JF, <i>PAI</i> 1995 <b>Europe</b> Steinke, <i>Int Arch Allergy Immunol</i> 2007 Etesamifar, <i>Allergologie</i> 1998
<b>Poissons</b>	0♦ - 0,1%*	0,12♦ - 0,4%*	<b>Canada: (TPO+)</b> Ben-Shoshan, <i>JACI</i> 2012♦
<b>Fruits de mer</b> (crustacés > mollusques)	0,06% ♦ - 0,1%*	0,53** - 2%* 0,71%♦	

# Aliments d'O. Végétale



Aliment (O. végétale)	Enfant	Adulte	
<b>Arachide</b>	1,03 <sup>♦</sup> - 1,8%**	0,26 <sup>♦</sup> -1,3%**	<b>USA:</b> **Sicherer, <i>JACI</i> 2010 <b>Canada:</b> Ben-Shoshan, <i>JACI</i> 2012 (TPO+) <sup>♦</sup>
<b>Fruit à coque</b>	0,69 <sup>♦</sup> -1,3% **	0,35 <sup>♦</sup> -1,1%**	<b>Adulte: effet pollinose++</b>
<b>Soja</b>	0,4%	? <b>Polliniques ++</b> Gly m 4	
<b>Blé</b>	0,4%** 1% °	0,27**-0,3 % (65% guérisons spontanées)	<b>Anaphylaxie effort adulte ++</b>  (°Poole Pediatrics 2006)
<b>Sésame</b>	0,03% <sup>♦</sup> 0,1**-0,79% <sup>♦</sup>	0,01% <sup>♦</sup> 0,1%**	<b>UK, Israel:</b> Du Toit, <i>JACI</i> 2008 <sup>♦</sup>

# Guérison naturelle de l'allergie alimentaire

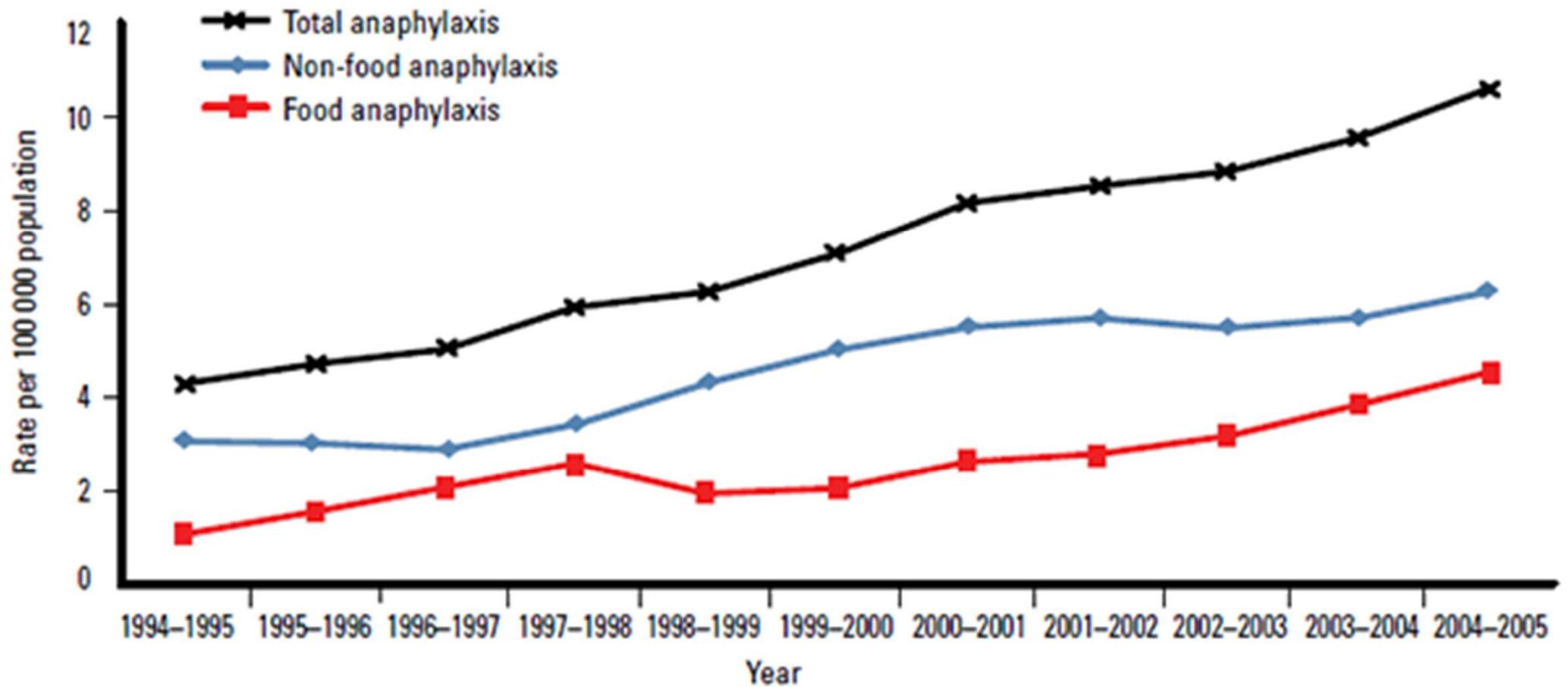
Food	Usual Age at Onset	Cross-Reactivity	Usual Age at Resolution
Hen's egg white	6–24 mo	Other avian eggs	7 yr (75% of cases resolve)*
Cow's milk	6–12 mo	Goat's milk, sheep's milk, buffalo milk	5 yr (76% of cases resolve)*
Peanuts	6–24 mo	Other legumes, peas, lentils; coreactivity with tree nuts	Persistent (20% of cases resolve by 5 yr)
Tree nuts	7 yr; in adults, onset occurs after cross-reactivity to birch pollen	Other tree nuts; coreactivity with peanuts	Persistent (9% of cases resolve after 5 yr)
Sesame seeds	6–36 mo	None known; coreactivity with peanuts and tree nuts	Persistent (20% of cases resolve by 7 yr)
Fish	Late childhood and adulthood	Other fish (low cross-reactivity with tuna and swordfish)	Persistent†
Shellfish	Adulthood (in 60% of patients with this allergy)	Other shellfish	Persistent
Wheat‡	6–24 mo	Other grains containing gluten	50% 5 yr (80% of cases resolve)
Soybeans‡	6–24 mo	Other legumes	2 yr (67% of cases resolve) 45% by age 6 years
Kiwi	Any age	Banana, avocado, latex	Unknown
Apples, carrots, and peaches§	Late childhood and adulthood	Birch pollen, other fruits, nuts	Unknown



# Tableaux Cliniques de l'AA

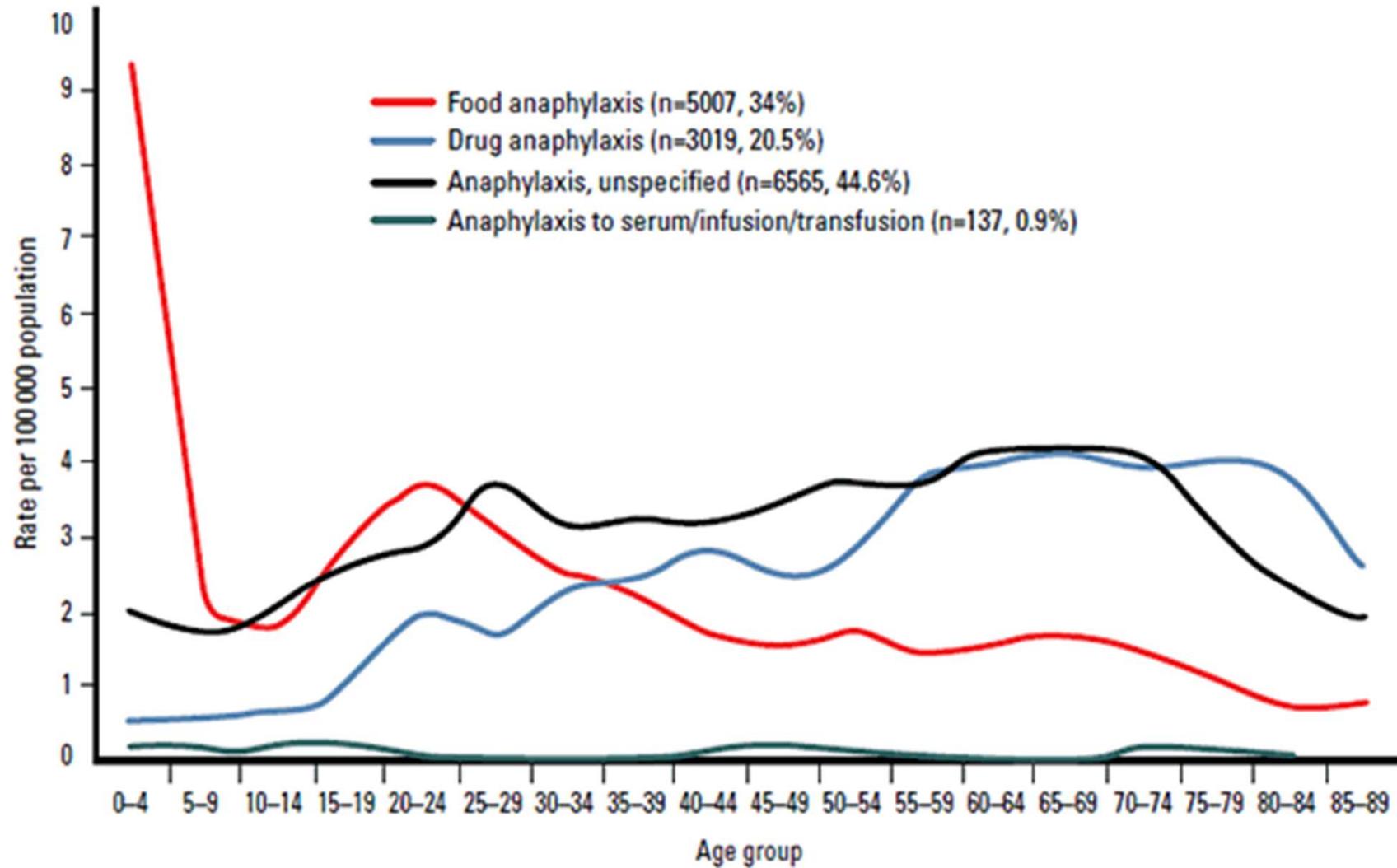
# Tableaux cliniques de l'AA

	IgE-mediated	Mixed IgE and cell mediated	Cell mediated
Gastrointestinal	Oral allergy syndrome	Eosinophilic oesophagitis	Food protein-induced enterocolitis
	Gastrointestinal anaphylaxis	Eosinophilic gastroenteritis	Food protein-induced proctocolitis Food protein-induced enteropathy
Cutaneous	Angio-oedema, urticaria	Atopic dermatitis	Contact dermatitis
	Morbiliform rashes		Dermatitis herpetiformis
	Flushing		
Respiratory	Acute rhinoconjunctivitis		Food induced pulmonary haemosiderosis (Heiner syndrome)
	Acute bronchospasm		
Generalized	Anaphylaxis		



Time trends in anaphylaxis admissions in Australia, 1994-2005

Adapted from Liew WK, et al. J Allergy Clin Immunol 2009;123:434-42



Causes of anaphylaxis admissions by age group, Australia 1994–2005  
 Adapted from Liew et al. J Allergy Clin Immunol 2009;123:434–42

# Anaphylaxie mortelle

- Bock *JACI* 2001: **32 cas**
- 90% arachide ou fruits secs à coque
- Adolescents ou jeunes adultes
- 31 cas AA déjà connue
- **31 asthme**
- La majorité n'avait pas d'adrénaline à leur disposition

USA: **Garçons afro-américains** plus à risque  
↑ 0,06 (1999–2001) à 0,21 décès/million (2008–10)

stable chez les filles , les sujets O. européenne et latino

Jerschow, *JACI* 2014





Manifestations Digestives

# Tableaux cliniques de l'AA

	IgE-mediated	Mixed IgE and cell mediated	Cell mediated
Gastrointestinal	Oral allergy syndrome	Eosinophilic oesophagitis	Food protein-induced enterocolitis
	Gastrointestinal anaphylaxis	Eosinophilic gastroenteritis	Food protein-induced proctocolitis Food protein-induced enteropathy
Cutaneous	Angio-oedema, urticaria	Atopic dermatitis	Contact dermatitis
	Morbiliform rashes		Dermatitis herpetiformis
	Flushing		
Respiratory	Acute rhinoconjunctivitis		Food induced pulmonary haemosiderosis (Heiner syndrome)
	Acute bronchospasm		
Generalized	Anaphylaxis		

## Signes digestifs variés

- Dégouts, nausées, vomissements, régurgitations, dysphagies, douleurs abdominales, diarrhée, malabsorption, constipation ...
- Symptômes isolés ou associés (DA, asthme, urticaire...)
- Symptômes aigus ou chroniques
  - < 2h après ingestion (allergie IgE médiée)
  - Vomissements répétés 1-4h après ingestion non IgE médiés (30 mn-6h) +/- diarrhées pouvant entraîner un collapsus:  
**SEIPA ou Syndrome Entérocolite induite par des protéines alimentaires**
    - Enfant surtout
    - Diagnostic difficile car tests cutanés et IgE spécifiques négatifs. Aliments déclenchants isolés ou multiples et parfois très inattendus (riz, pomme terre, poisson...)...  
Errance diagnostique +++

**1** Major criterion



**>3** Minor criteria

Vomiting in 1-4 hrs  
& absence of skin  
and respiratory sxs

>1 episode to the same food

Repetitive emesis to another food

Lethargy

Pallor

Emergency room visit

Need for intravenous fluids

Diarrhea in 24 hours (5-10 hours)

Hypotension

Hypothermia

# Manifestations digestives chroniques

- **Œsophagite à éosinophiles**

- mixte: IgE et non IgE médiée
- Pleurs, refus alimentaires chez NRS
- Dysphagie, blocages alimentaires, pyrosis chez adulte
- Terrain atopique fréquent (dermatite atopique, all. Resp.)
- Diagnostic posé par endoscopie digestive et biopsie œsophage (infiltration à éosinophiles)
- Dc causal difficile
  - Un ou plusieurs aliments en cause
  - Tests cutanés et IgE spécifiques pas toujours contributifs

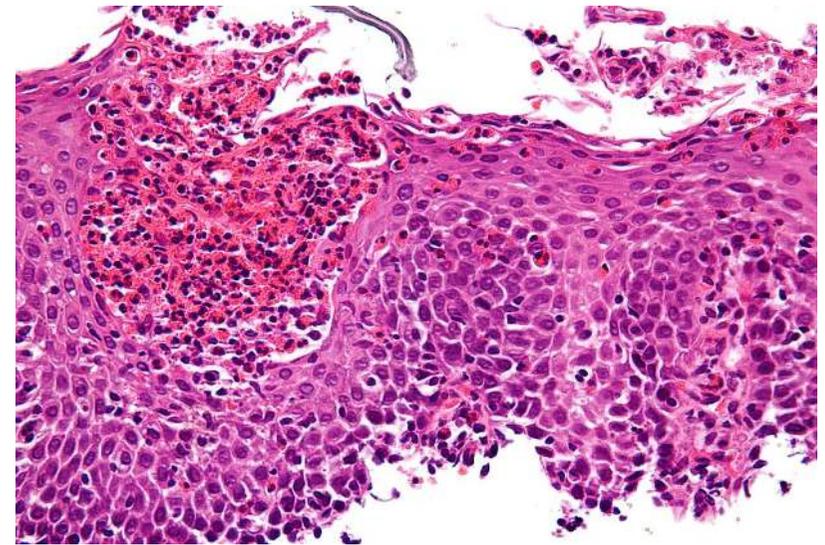
- **Constipation chronique liée à une Proctite**

- Pathologie du NRS
- Selles striées de sang, constipation
- Allergie au lait ++

# Oesophagite à éosinophiles : aspect pseudo-mycotique



Histologie biopsie œsophage  
Coloration hematoxyline-eosine.  
Microabcès à éosinophiles



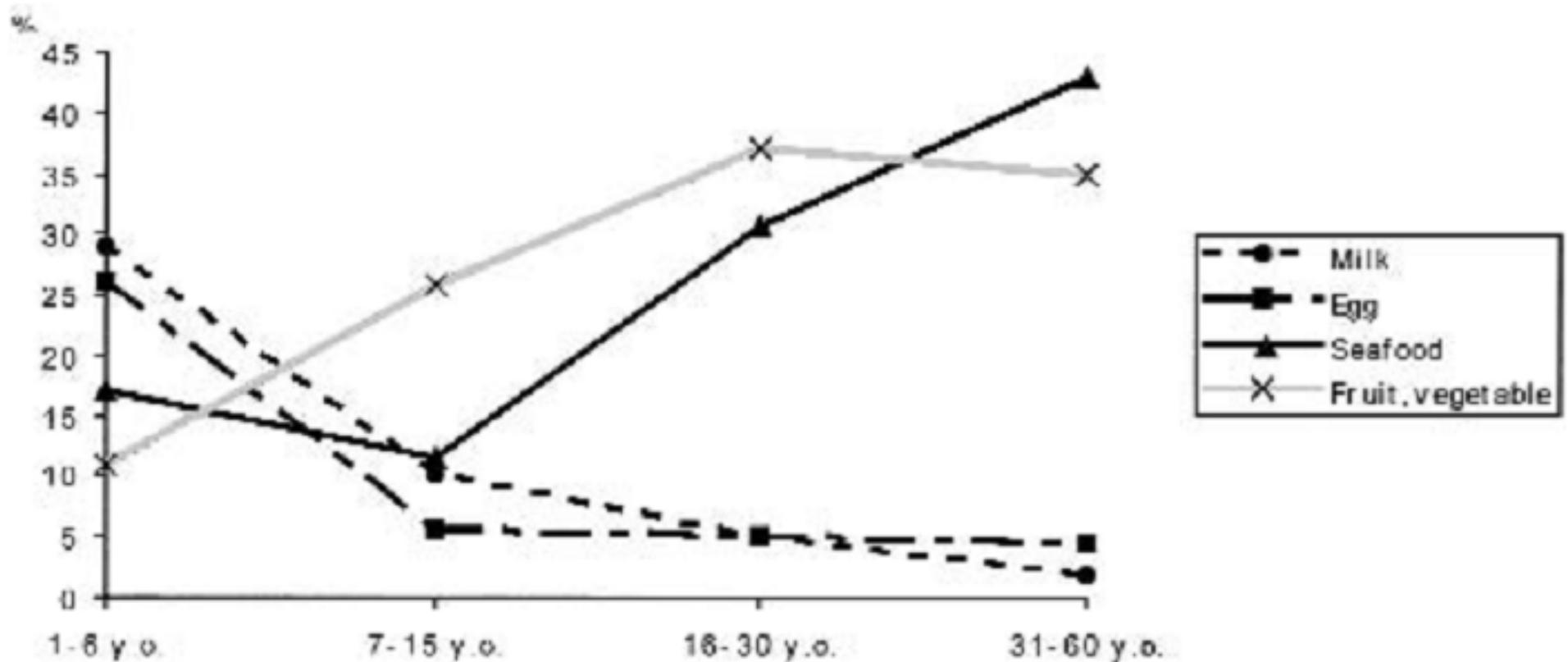
## Aspect pseudotracheal

(anneaux circulaires,  
évolution possible vers une sténose)



“Qu’est-ce qui différencie  
l’allergie alimentaire  
de l’enfant  
de celle de l’adulte ?”





1268 hypersensibilité aux aliments/31110 individus

Kanny et al. JACI 2001

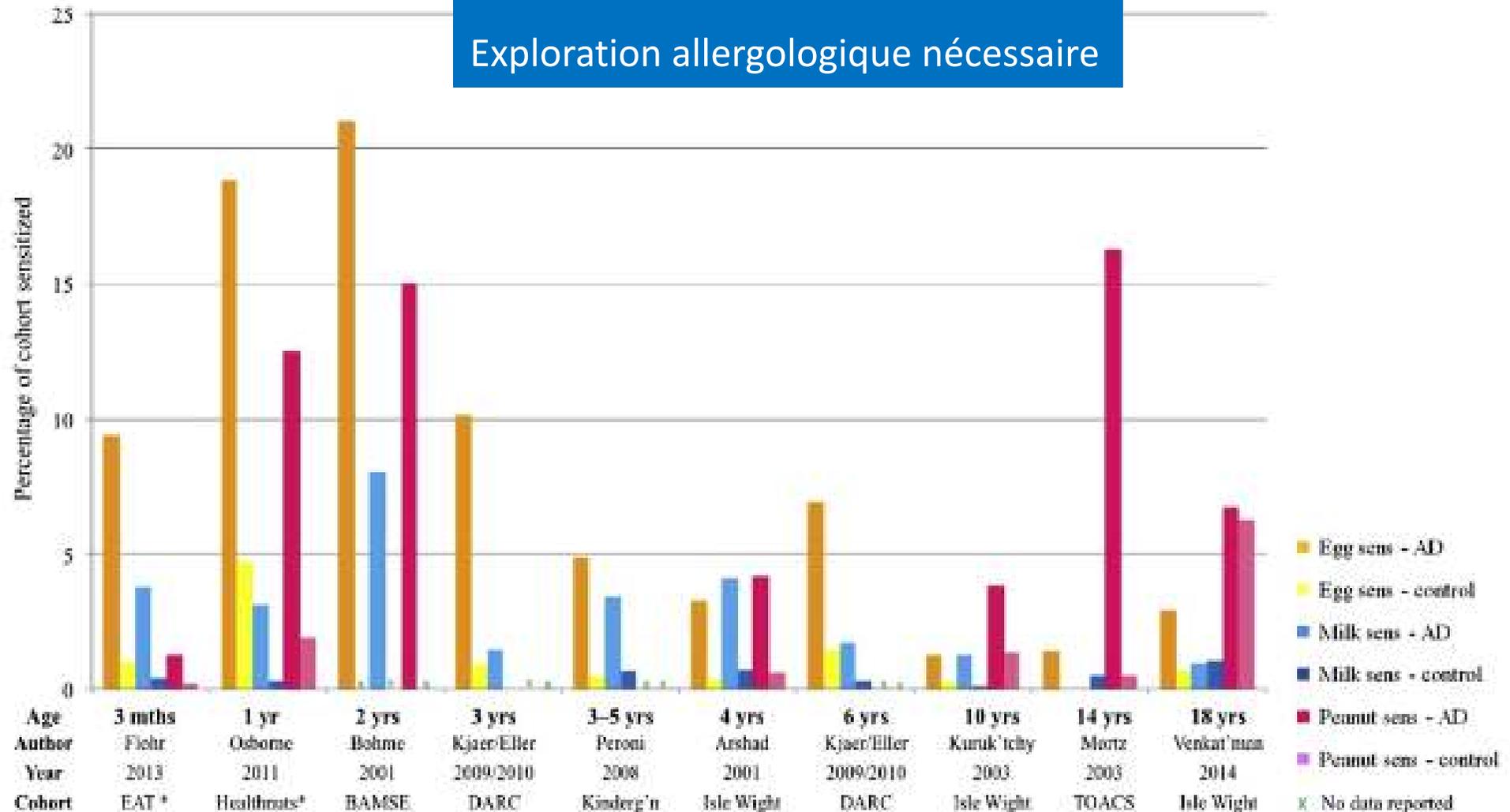
Sensibilisation au lait, œuf et arachide  
chez les patients atteints de Dermatite atopique et population contrôle  
Résultats des études de cohorte

J ALLERGY CLIN IMMUNOL  
VOLUME 137, NUMBER 4

TSAKOK ET AL 1073

DA atopique précoce et sévère :  
FDR ++ Allergie alimentaire

Exploration allergologique nécessaire





❖ **73,1% AA adultes associées à une pollinose**

## ❖ **Nombreuses formes bénignes**

- Sd oraux à la pomme, noisette crue, fruits à noyaux, apiacées.... surtout allergiques bétulacées
- Sd melon, tomate, agrumes ....surtout allergiques graminées
- - 86% AA adultes avec TPO: Sd oral
    - » Osterballe et al., *PAI* 2005; 16:567-73
- Allergènes : PR-10 et profilines
- Allergènes dénaturés par chaleur & digestion
  - Schäfer et al. *Allergy* 2001;56:1172-9

Less than 10 percent of people develop body-wide symptoms from fruits and vegetables (eg, vomiting or diarrhea), and 1 to 2 percent of people develop generalized anaphylaxis

# Anaphylaxie induite par l'effort

Eishin Morita et al. *Allergology International*. 2009;58:493-8

Surtout chez l'adulte



## Triggering factors

Foods (amounts, sort and combination)  
Exercise (strength, type of exercise, duration and timing after meal)  
General conditions (fatigue, sleep, common cold, stress, menstruation)  
Drugs (aspirin, NSAIDs)  
Atmospheric condition/seasonal  
Alcohol

## Ref.

1. Hanakawa *Br J Dermatol* 1998
2. Aihara, *J Allergy Clin Immunol* 2001
3. Fiedler, *Allergy* 2002
4. Kidd, *J Allergy Clin Immunol* 1983
5. Kushimoto, *Arch Dermatol* 1985
6. Dohi, *J Allergy Clin Immunol* 1991
- 6, 7. Shimizu, *Dermatology* 2000
8. Bito, *Allergol Int* 2008
- 6, 9. Harada, *Br J Dermatol* 2001
10. Aihara, *Br J Dermatol* 2002
7. Shimizu, *Dermatology* 2000
3. Fiedler, *Allergy* 2002

**Menstruations** dans AAIE Blé \* ou Lait \*\*

\*Fischer J, et al. *Allergy* 2010

\*\*Bito T, et al. *Allergol Int* 2008;57:437-9

# Autres tableaux cliniques

- Anaphylaxie alimentaire induite par l'effort
- Farine de Blé +++
  - Ω Gliadine ++ , LTP, Glutenines...
- Céleri
- Viandes, lait
- Crustacées ....



Aihara 2001: questionnaire 132 étudiants japonais

EIA: 0.03 %

FEIA: 0.017%

# AA et addictions

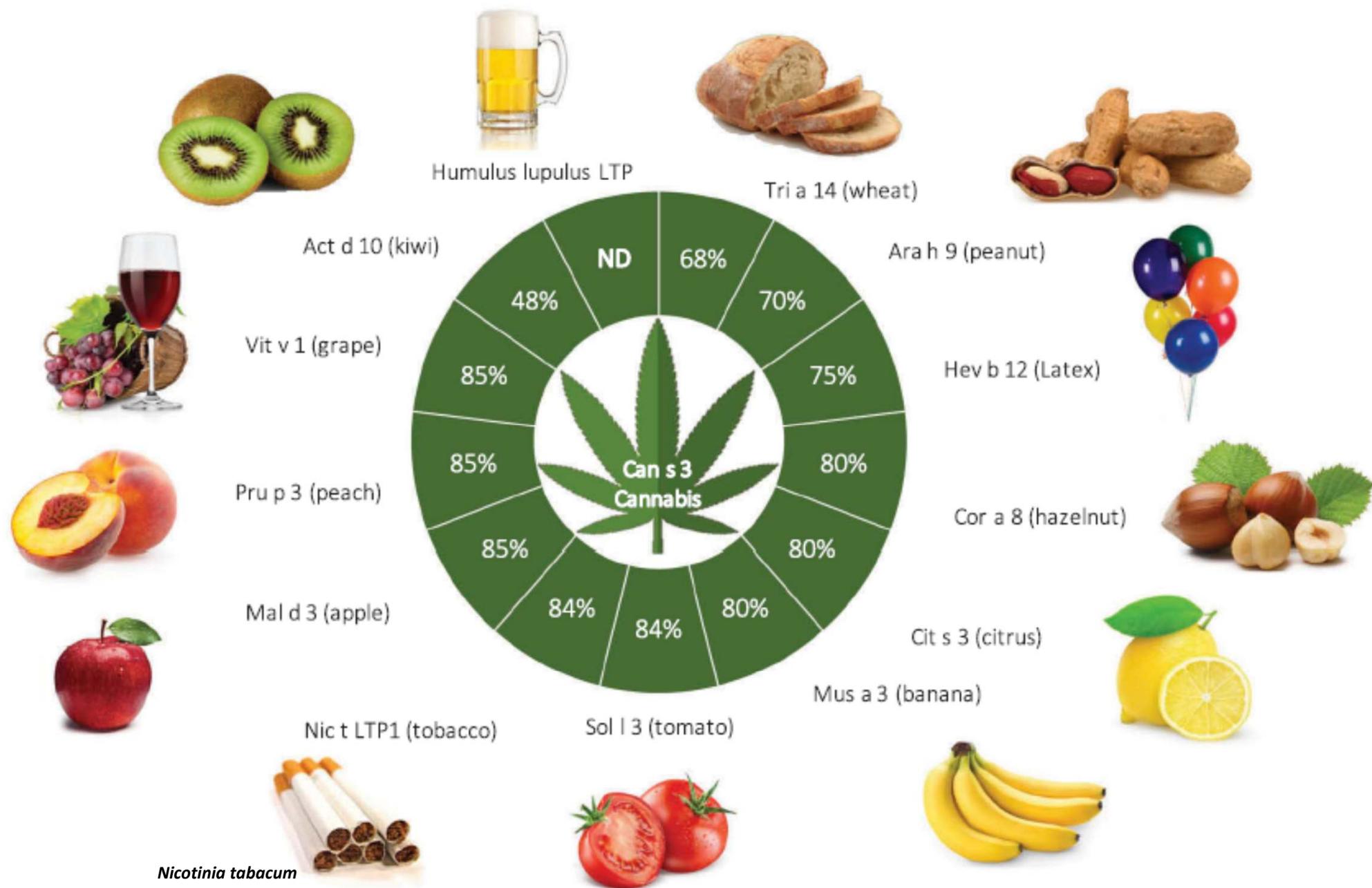
## • Alcool

- Hypersensibilité Sulfites
- Allergie éthanol
  - Ehlers et al. *Clin Exp Allergy* 2002
- **Co-facteur d'expression d'AA latente ++**
- Autre composant boisson alcoolisée...
  - Malt, papaine (bière), agents clarifiants vin...

## • Autres addictions

- Cannabisis
  - AA croisée avec LTP/TLP cannabis
    - Decuyper et al. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019





# L'anaphylaxie alimentaire par procuration



- **Symptômes lors d'un contact** avec autrui ayant consommé l'aliment en cause

**12%** patients **ayant une AA** (1139 sujets)

- **Après un baiser: 11 cas**

- 4 cas avec la pomme et la carotte
- 3 poisson
- 2 arachide
- 2 noisette

- Eriksson NE et al. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003

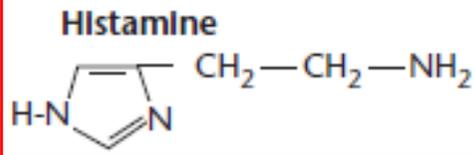
- **Voyage en avion +++** **Pb cantine** (ex : asthme poisson)

# ■ **Fausse allergies alimentaires**

Diagnostic différentiel de l'AA...

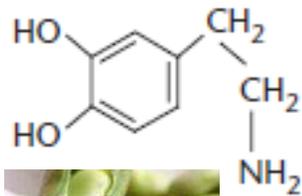
# Amines vasoactives

Diamines:

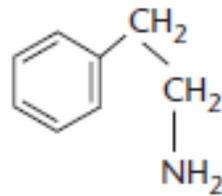


Monoamines:

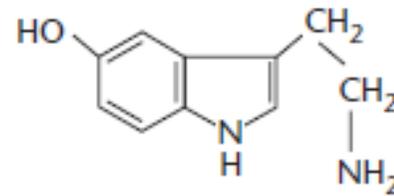
**Dopamine**



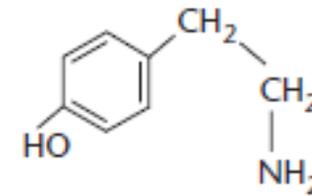
**Phenylethylamine**



**Serotonin**

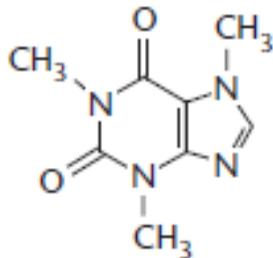


**Tyramine**

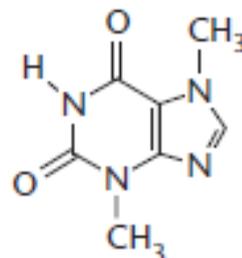


Methylxanthines:

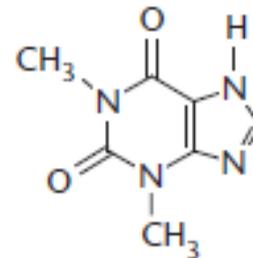
**Caffeine**



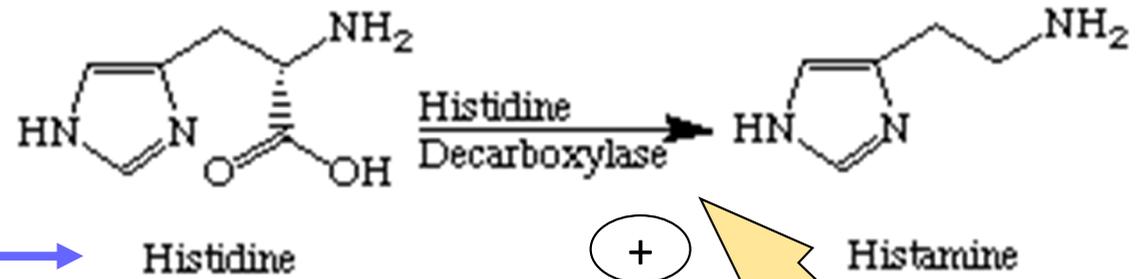
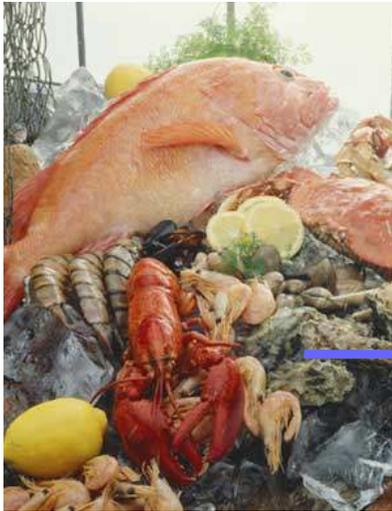
**Theobromine**



**Theophylline**



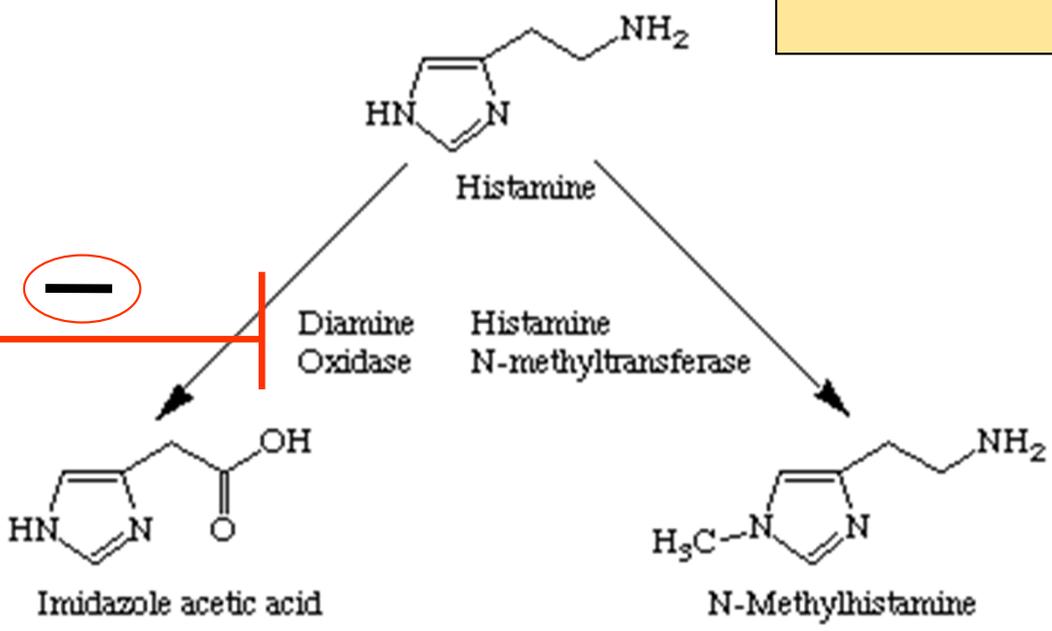
# Mécanisme des fausses allergies alimentaires

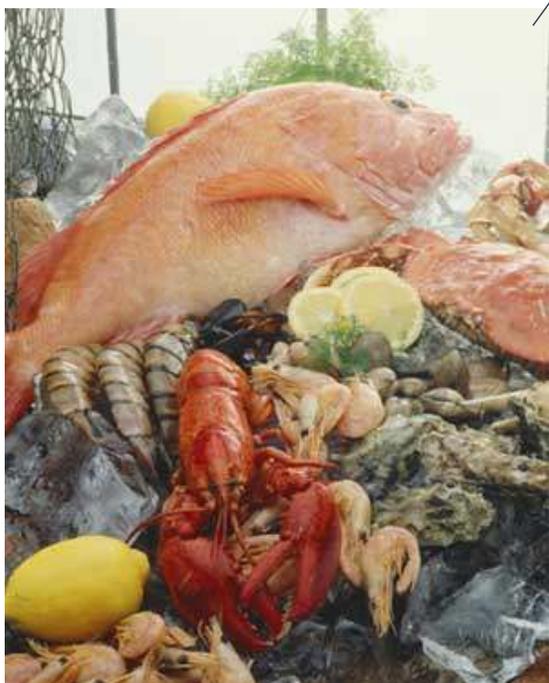


+

Bactéries

Affection hépatique  
Altération barrière intestinale  
Inhibiteurs DAO ...





**Allergie au poisson**

**Prick-test &/ou  
IgE poisson**

**Intoxication  
scombroïde**

**Histamine  
dans le poisson  
> 50 ppm**

**(TIAC)**



**IgE  
*Anisakis simplex***

# Les allergènes alimentaires

## • Nature

- **Glycoprotéines ++** PM de 10 à 100 KDa  
Sucres parfois (ex: inuline, déterminants carbohydrates alphaGal)
- Nombreux allergènes différents/ même aliment
- **Allergène majeur:** > 50% sujets allergiques à l'aliment ont IgE spécifiques pour cet Antigène

## • Nomenclature

- Arachide (*Arachis hypogae*)
- Œuf Ovomucoïde  
Ovalbumine
- Lait  
Caseine
- Poisson
  - Morue (*Gadus callarias*)  $\beta$ Parvalbumine

*Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3...*

*Gal d 1*

*Gal d 2*



*Bos d 8*



*Gad c 1*

## AllFam Allergen Family List

66 allergen families found.

378 of 406 allergens from all sources with ingestion as route of exposure classified into them.

Allergènes alimentaire  
Par ingestion

ID	Protein family name	Number of allergens
1	AF050 Prolamin superfamily	75
2	AF054 Tropomyosin	50
3	AF007 EF hand family	47
4	AF045 Cupin	36
5	AF051 Profilin	26
6	AF069 Bet v 1 family	21
7	AF060 Thaumatin-like protein	10
8	AF090 Oleosin	8
9	AF049 ATP:guanido phosphotransferase	7
10	AF043 Hevein-like and class I/II chitinase	6
11	AF030 Papain-like cysteine protease	5
12	AF065 Alpha/beta casein	4
13	AF031 Enolase	4
14	AF197 Fructose bisphosphate aldolase class I	4
15	AF046 Kunitz soybean trypsin inhibitor family	4
16	AF212 GASA/snakin family	3
17	AF100 Myosin heavy chain	3
18	AF056 Serum albumin	3
19	AF137 SXP/RAL-2 family	3
20	AF032 Triosephosphate isomerase	3
21	AF016 C-type lysozyme/alpha-lactalbumin family	2
22	AF077 Chitinase class III and peritrophin-like	2
23	AF038 Cyclophilin	2
24	AF005 Cystatin	2
25	AF123 Isoflavone reductase family	2
26	AF037 Lipase	2
27	AF092 Lipoprotein	2
28	AF059 Plant defensin	2
29	AF018 Serpin serine protease inhibitor	2
30	AF068 Transferrin	2
31	AF070 60S acidic ribosomal protein	1
32	AF003 Animal Kunitz serine protease inhibitor	1
33	AF099 Berberine bridge enzyme	1

# Allergènes alimentaires végétaux

- 4 familles protéines: 60% allergènes végétaux

## Superfamille Prolamine

(albumines 2S, nsLTP, inhibiteurs d' $\alpha$ amylase/trypsine..)

65



## Superfamille Cupines

(Vicilin & Legumin-type seed storage globulins)

41



## Profilines

25



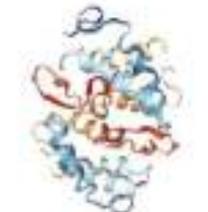
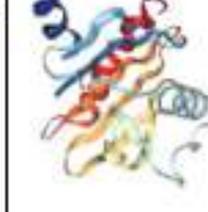
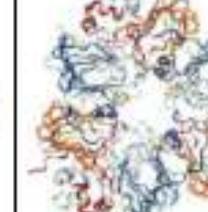
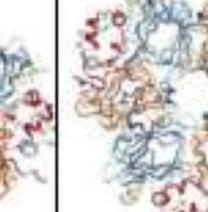
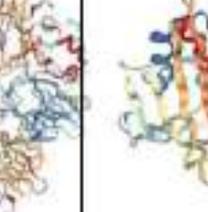
## Bet v 1-related proteins

18



# Principales familles de protéines source d'allergie alimentaire

## $\alpha$ -Amylase trypsin inhibitors

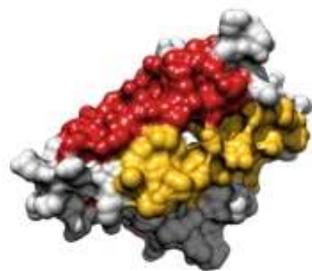
	2S Albumins	nsLTP	ATI	Cereal prolamins	Profilins	Legumins	Vicilins	PR-10 proteins
<b>Size (aa)</b>	130-160	100-120	120-160 (subunit)	430-480 (gliadin) ~380 (LMW) ~850 (HMW)	~130	480-560	500-600	150-160
<b>MW (kDa)</b>	10-18	9.5-10.5	12-16 (subunit)	30-50 (gliadin) 40 (LMW) 85-90 (HMW)	12-15	360 ~60 (subunit)	150-190 40-80 (subunit)	15-17
<b>Biological function (Abundance)</b>	Seed storage proteins (20-60% depending on species)	Transport proteins. (highly expressed in pollens, leaves, fruit peels) (4% of total proteins)	Regulatory proteins. (4% of total proteins)	Seed storage proteins. (10-20% glutenins, 40-50% gliadins)	Structural proteins. (highly abundant in all cells, especially in pollen)	Seed storage proteins. (50-70% depending on species)	Seed storage proteins. (~20% depending on species)	Regulatory proteins. (highly expressed in case of biotic stress)
<b>Protein structure</b>	Tertiary Heterodimer	Tertiary Monomer	Tertiary/quaternary Homodimer	Tertiary Monomer (gliadin) Polymer (glutenin)	Tertiary Monomer	Quaternary Hexamer	Quaternary Trimer or homotrimer	Tertiary/quaternary Monomer
<b>Crystal structures (Method: X-ray diffraction)</b>				No crystal structures available for gliadins or glutenins				
<b>Example of allergen (source)</b>	Peanut Ara h 6	Peach Pru p 3	Wheat Tri a 28	Wheat	Birch pollen Bet v 2	Soybean Gly m 6	Peanut Ara h 1	Celery Api g 1

# Réactions croisées: **Panallergènes**

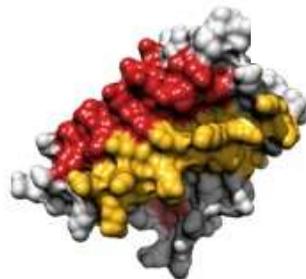
## Protéines fonctionnelles conservées au cours de l'évolution

### Ex. Panallergènes végétaux

- Rhino-Conjonctivite allergique en mars-avril
- Prurit oro-pharyngé en mangeant des pommes (*Malus domestica*) ou noisettes (*Corylus avellana*) crues
  - Allergie croisé avec **Protéines PR10** du pollen de bouleau (*betula verrucosa*)



Bet v 1



Mal d 1



Cor a 1



# Allergènes alimentaires d'O. animale

Acc.	Protein family name	Number of allergens
AF007	EF hand domain	37
AF054	Tropomyosin	35
AF065	Alpha/beta casein	10
AF049	ATP:guanido phosphotransferase	7
AF068	Transferrin	7
AF015	Lipocalin	6
AF013	Kazal-type serine protease inhibitor	5
AF016	C-type lysozyme/alpha-lactalbumin family	4
AF056	Serum albumin	4
AF097	Collagen	3
AF085	Kappa-casein	3
AF092	Lipoprotein	3
AF154	Major royal jelly protein	3
AF137	SXP/RAL-2 family	3
AF027	Cysteine-rich trypsin inhibitor-like ...	2
AF009	Globin	2
AF100	Myosin tail	2
AF018	Serpin serine protease inhibitor	2
AF032	Triosephosphate isomerase	2

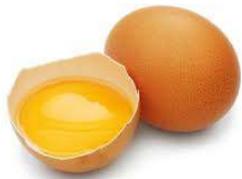
**All FAM**  
**19 protein families**  
**140 allergens**



## Ex. Panallergènes animaux



- Enfant avec **dermatite atopique** ayant guéri après éviction de l'œuf
- Récidive quelques mois plus tard + asthme correspondant au changement de nourriture .....**2 canaris dans la cuisine**
- **Sd œuf-oiseau** lié à des protéines communes entre plumes et jaune d'œuf,  **$\alpha$  livétines** (*Gal d 5*)



### ■ **Syndrome Porc-Chat**

- Allergie croisée albumine du chat et Albumine viande de porc
  - [Drouet et al. Allerg Immunol \(Paris\). 1994](#)



# Un Allergène alimentaire

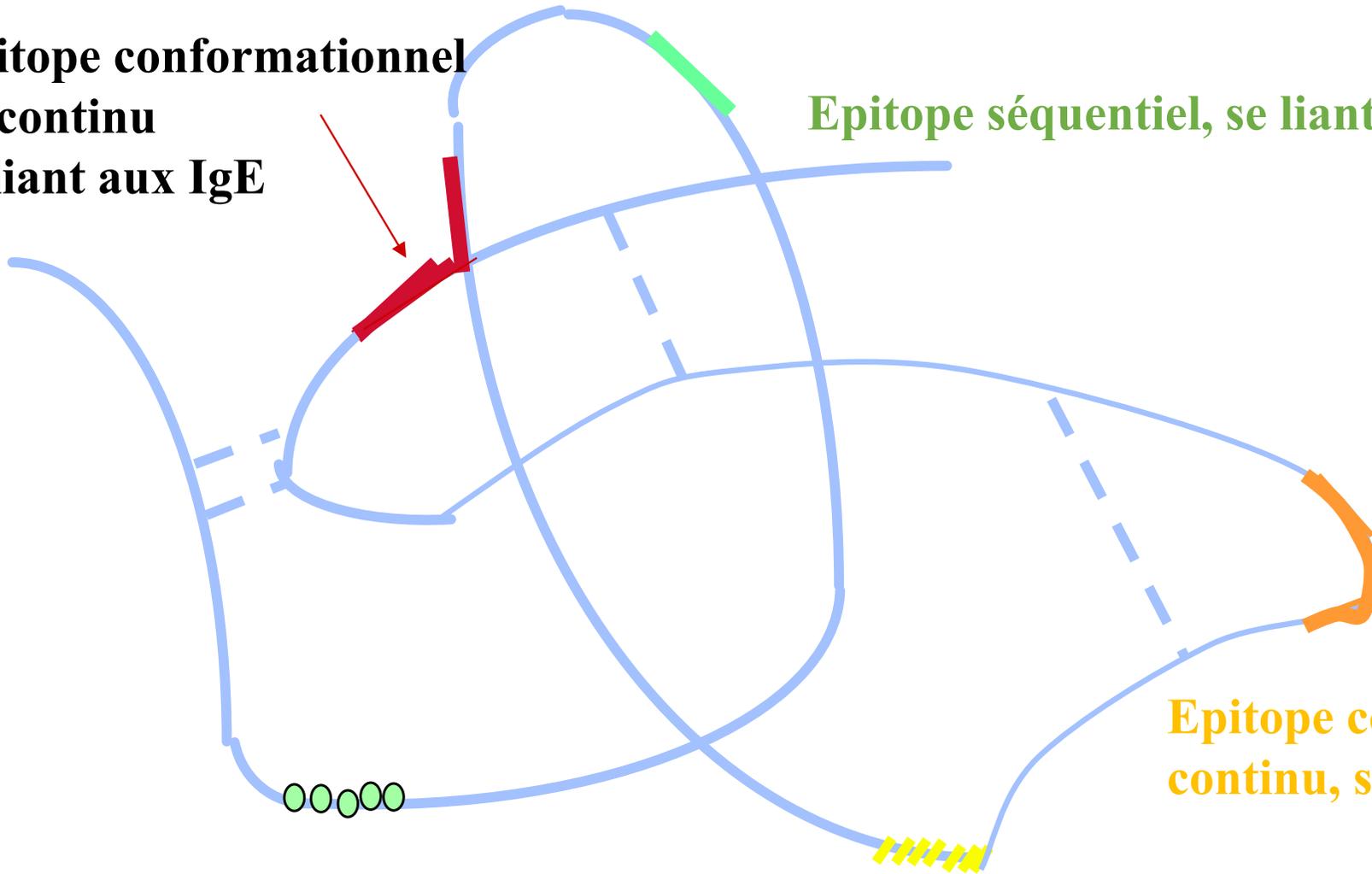
→ multiples Epitopes

**Epitope conformationnel  
discontinu  
se liant aux IgE**

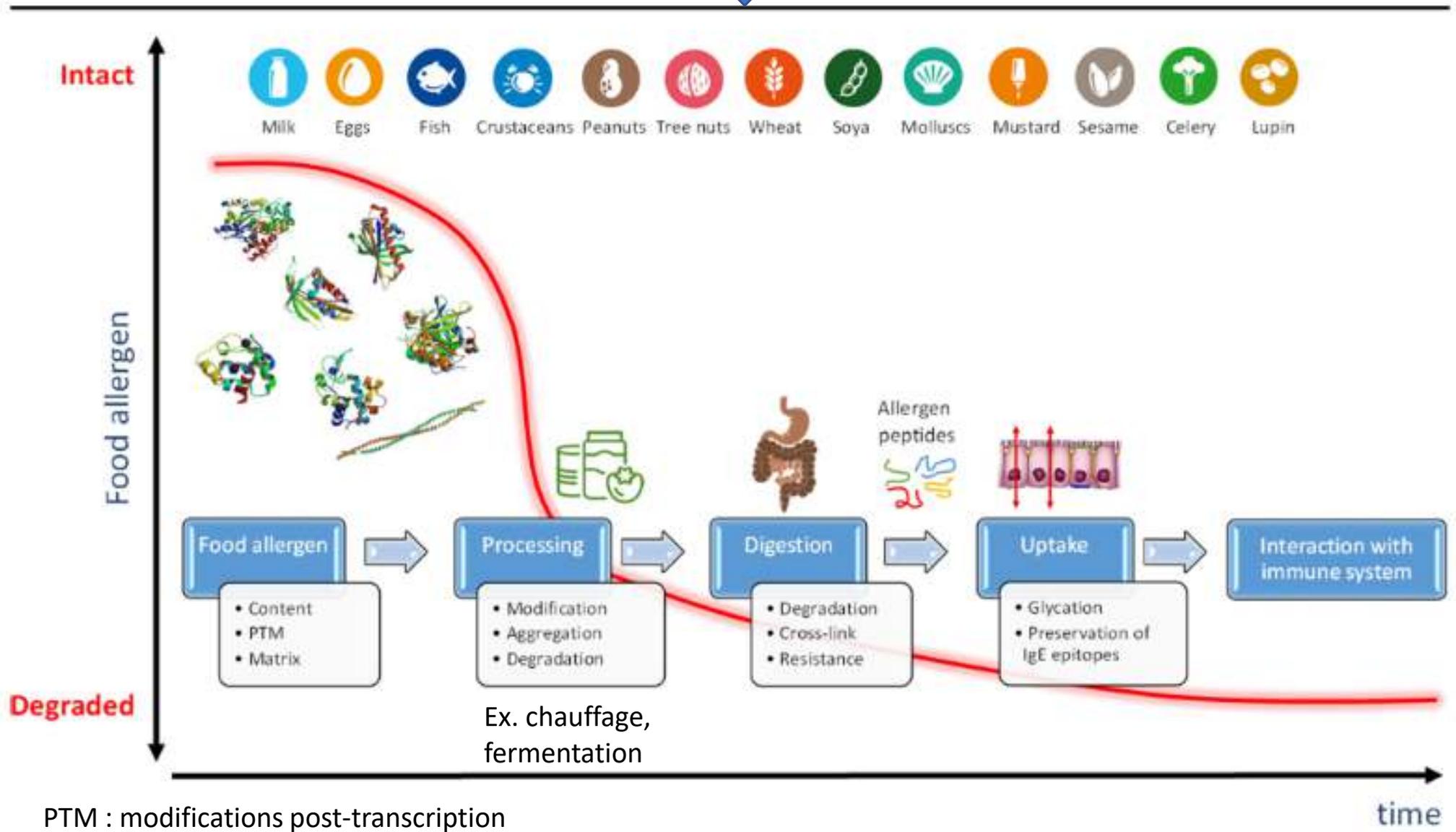
**Epitope séquentiel, se liant aux IgE**

**Epitope conformationnel  
continu, se liant aux IgE**

**Epitope séquentiel inducteur  
de réponse lymphocytaire T**



# 14 allergènes d'étiquetage obligatoire en Europe (sauf sulfites)

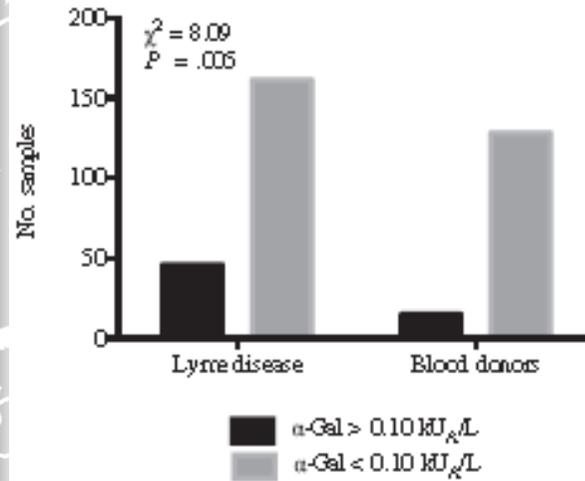


PTM : modifications post-transcription  
(ex glycosylation)

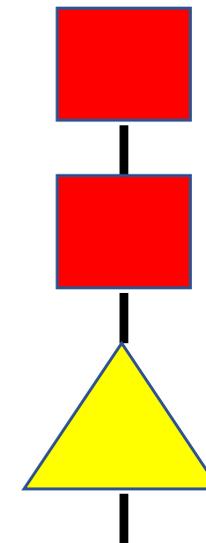
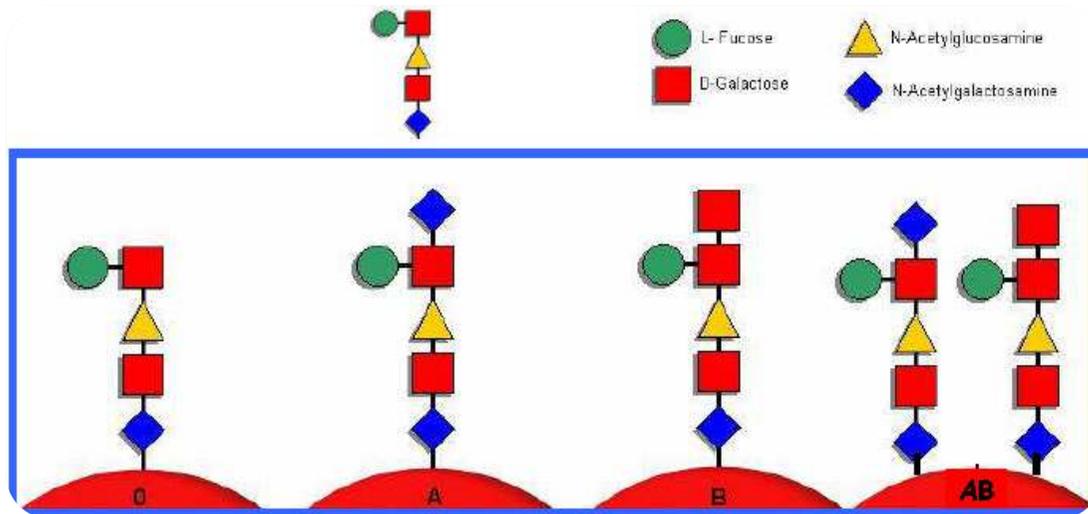
Facteurs de risque



*Ixodes ricinus*



# Anaphylaxie aux viandes



- Analyse groupes sanguins suédois allergiques aux viandes
- Sujets groupe B ou AB: ↓ allergie viandes-abat mammifères après morsure de tique
  - Hamsten, J Allergy Clin Immunol 2013

# Mutation gène Filaggrine (FLG) & Allergie professionnelle aux protéines alimentaires

- ↑ risque allergie Arachide

- Brown. *J Allergy Clin Immunol* 2011

- 2 dermatites contact au poisson associées à une mutation de la FLG



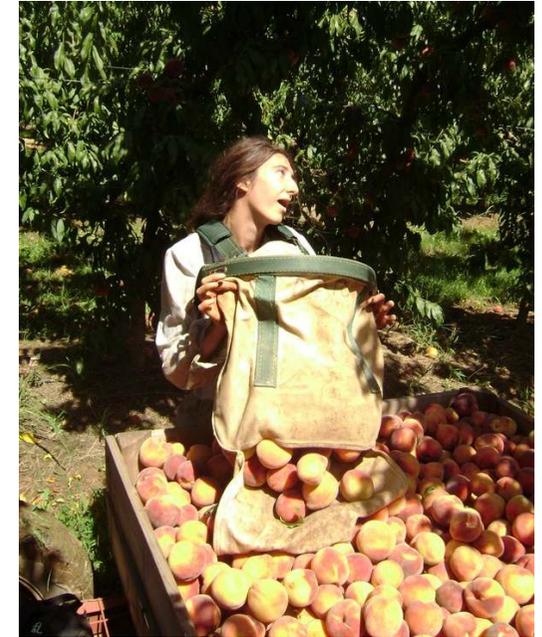
©Crépy MN APHP

- FDR Dermite de contact et Asthme si exposition par voie respiratoire ou cutanée aux protéines alimentaires

- Kaae J, *Contact Dermatitis* 2013

# Exposition professionnelle FDR Allergie Alimentaire de l'Adulte

- **Dermites de contact aux protéines alimentaires**  
20% dermatoses professionnelles
  - Vester, Contact Dermatitis 2012
- **Urticaire de contact des cueilleurs de pêche du nord de L'Italie**



Primum movens de réactions à l'ingestion de  
pêches et autres végétaux riches en LTP

- Asero, Eur Ann Allergy Clin Immunol 2006

# Sensibilisation par voie respiratoire



- à des protéines animales

- Hilger et al. Occupational inhalant allergy to pork followed by food **allergy to pork and chicken**: sensitization to hemoglobin and serum albumin. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010
- Jones et al. Occupational **egg allergy** in an embryological research facility. *Occup Med.* 2013

- à des protéines végétales

- Campbell et al. **Lupin allergy**: a hidden killer at home, a menace at work; occupational disease due to lupin allergy. *Clin Exp Allergy* 2010

évoluant vers une allergie à l'ingestion de l'aliment incriminé



# Savon **Cha no Shizuku** enrichi en **19S Glupearl** Glutenines HMW ajoutées au savon après hydrolyse acide du gluten

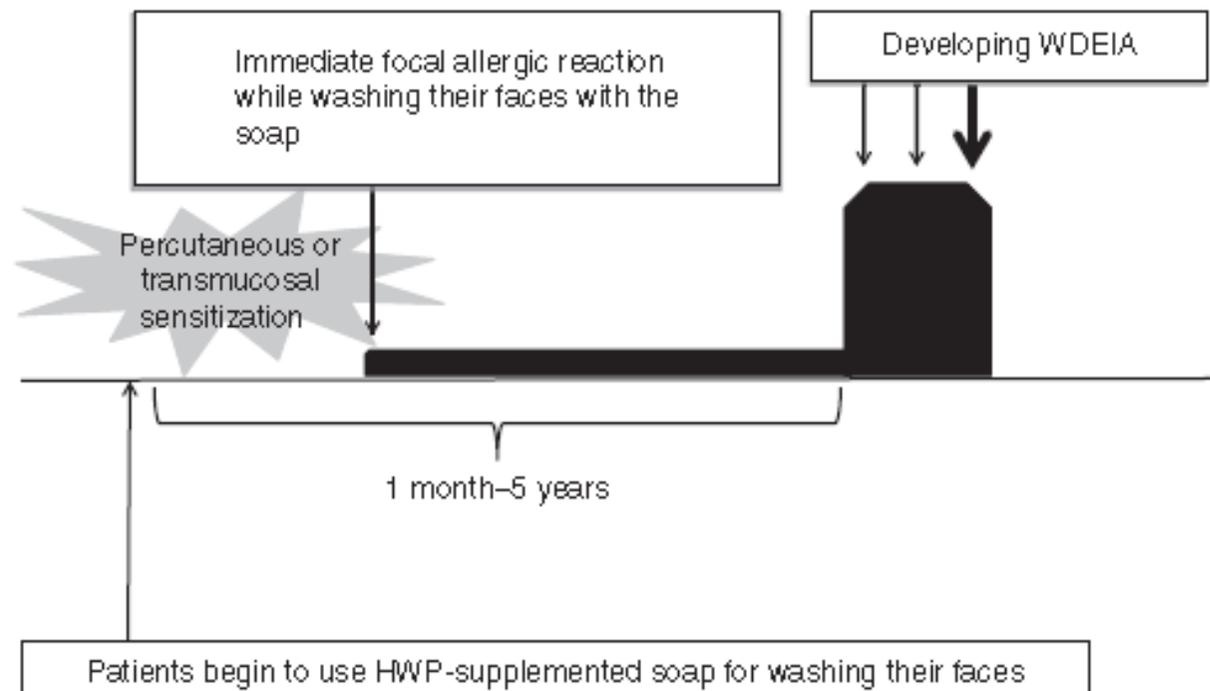


Japanese Society of Allergology

46 millions savons commercialisés mars 2004 à Septembre 2010  
**1300 déclarations d'anaphylaxie au blé après utilisation du savon**

WDEIA Sensitized with HWP in Soap

*Shuinuki et al.*  
*Allergology Intern* 2012  
61:529-537



# Influence des médicaments

- **AINS**

- Aspirine ↑ perméabilité intestinale à la gliadine
  - Matsuo, J Dermatol Sci. 2009

- **Anti-hypertenseurs**

- **Beta-bloquants ++**
- IEC ?
- Anti-ulcéreux





Mitre et al. JAMA Pediatr. 2018

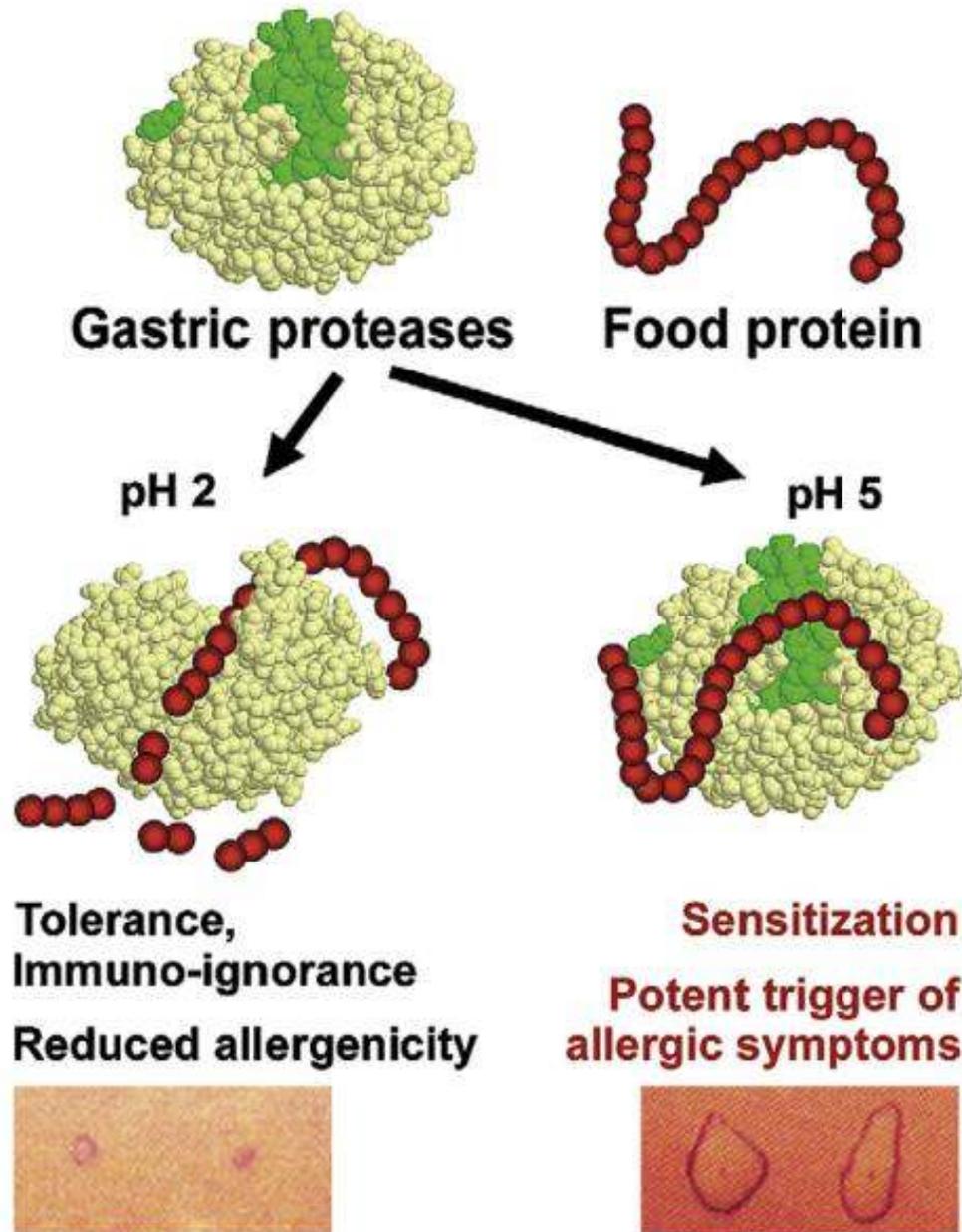
- 792.130 enfants USA , nés entre 2001-2013
- Influence ATB, Anti-H2 et IPP pdt 6 premiers mois vie

Table 1. Baseline Patient Characteristics and Medication Use

Characteristic	No. (%)				
	Population (N = 792 130)	No Medications (n = 611 370)	Antibiotics (n = 131 708)	H <sub>2</sub> RAs (n = 60 209)	PPIs (n = 13 687)
Girls	395 215 (49.9)	311 086 (50.9)	60 775 (46.1)	28 157 (46.8)	6196 (45.3)
Boys	396 915 (50.1)	300 284 (49.1)	70 933 (53.9)	32 052 (53.2)	7491 (54.7)
Cesarean delivery	206 637 (26.1)	155 564 (25.4)	36 125 (27.4)	18 360 (30.5)	4351 (31.8)
Prematurity	31 061 (3.9)	22 378 (3.7)	5212 (4.0)	4177 (6.9)	1040 (7.6)

## Risque survenue allergie alimentaire si prescription pendant les premiers 6 mois

Characteristic	aHR (95% CI)		
	Antibiotics	H <sub>2</sub> RAs	PPIs
Any food allergy	1.14 (1.10-1.18)	2.18 (2.04-2.33)	2.59 (2.25-3.00)
Cow's milk	1.24 (1.15-1.33)	2.42 (2.22-2.64)	4.43 (3.48-5.65)
Peanut	1.06 (0.99-1.14)	1.21 (1.09-1.33)	1.27 (1.05-1.52)
Egg	1.24 (1.13-1.37)	1.74 (1.52-1.99)	1.35 (1.08-1.69)
Seafood	1.05 (0.91-1.22)	1.24 (0.98-1.56)	1.24 (0.80-1.94)
Other food	1.11 (1.06-1.15)	2.13 (1.98-2.30)	2.68 (2.23-3.20)
Anaphylaxis	1.51 (1.38-1.66)	1.51 (1.38-1.66)	1.45 (1.22-1.73)
Asthma	2.09 (2.05-2.13)	1.25 (1.21-1.29)	1.41 (1.31-1.52)
Atopic dermatitis	1.18 (1.16-1.19)	1.12 (1.09-1.14)	1.12 (1.07-1.17)
Allergic rhinitis	1.75 (1.72-1.78)	1.50 (1.46-1.54)	1.44 (1.36-1.52)
Allergic conjunctivitis	1.42 (1.34-1.50)	1.48 (1.35-1.62)	1.15 (1.04-1.27)
Urticaria	1.09 (1.07-1.11)	1.30 (1.24-1.35)	1.27 (1.17-1.38)
Other allergy	1.30 (1.26-1.34)	1.63 (1.55-1.71)	1.62 (1.45-1.80)
Contact dermatitis	1.16 (1.14-1.19)	1.25 (1.22-1.28)	1.21 (1.15-1.28)
Medication allergy	1.34 (1.29-1.40)	1.70 (1.60-1.80)	1.84 (1.56-2.17)



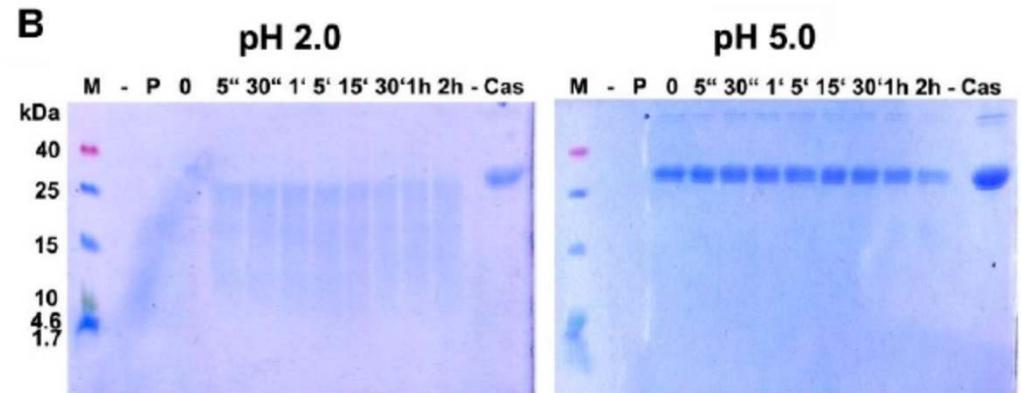
- Activité optimale de **la Pepsine** à pH entre 1,8 et 3,2

↓ **digestion peptique des allergènes**

Si pH > 2,75 morue

Si pH > 3,0 protéines de lait

Samloff, Gastroenterology 1989

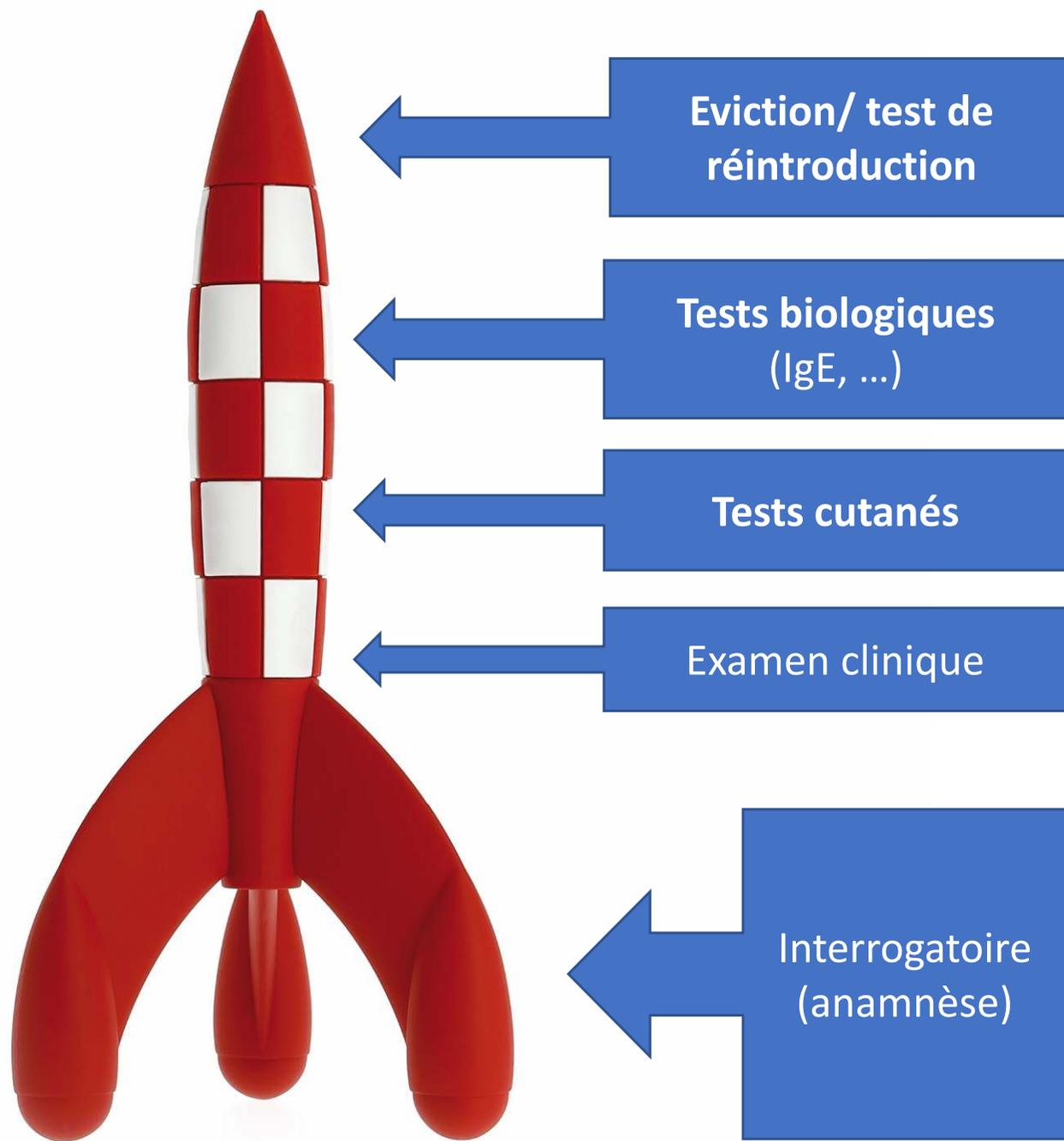


Caséine en présence pepsine (p)

Cas =  $\alpha$ -caseine



**Diagnostic en allergie  
alimentaire : interrogatoire,  
tests cutanés,  
biologie,  
test de provocation**



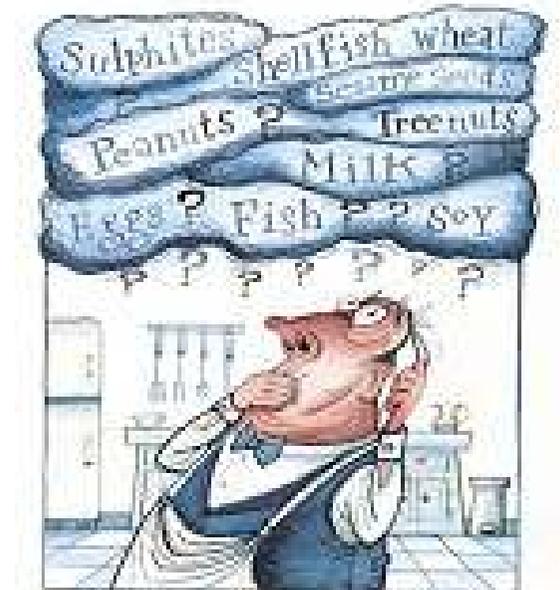
# Premiers outils du diagnostic de l'AA

## • INTERROGATOIRE

- Urticaire, Ao, toux, prurit, doul. Abdo. après certains repas
- Sd de Lessof, dysphagie, regurgitation, Vo, diarrhée....
- Association  $\geq 2$  réactions allergiques touchant organes différents
  
- Facteurs déclenchants: effort, AINS, alcool...
- ANTCD: atopie, traitement (y compris peau ... expo protéines alimentaires ?)
- Environnement
  - Réactions croisée ? ... animaux, métier parents....

## • Examen clinique

- Retard SP ? Sg dénutrition
- Dermatite atopique sévère
- Asthme



# Premiers outils du diagnostic de l'AA

- **ENQUETE ALIMENTAIRE**

- **7 jours**

- **Etiquettes**

- **Additifs:**

- nature, nombre de prises par semaine
    - Allergènes masqués

- **Repérer les horaires:** repas, symptômes

- (utilité +++ SEIPA)

- **Déséquilibres alimentaires**

- Fausses allergies alimentaires (FAA)

- Carences...

- éventuellement induites par le régime (Allergie alimentaires multiples)

D&D ITALIA S.p.A.  
84093 Pontecagnano Faiano (SA) - Italy  
Stabilimento di Calvi dell' Umbria (FR) Via Vic. San Carlo  
www.damico.it



VALEUR NUTRITIONNELLE - DURCHSCHNITTLICHE BRENN			
	Portion par vase	Portion pro vase: 6	Portion par Portion pro 30g
VAL. ENERGETIQUE/ENERGIEGEGHALT	kJ 407	- kcal 99	kJ 1356 - kcal 328
PROTEINES/EIWEISS	1,1 g		3,8 g
LIPIDES/FETT	total/total	9,5 g	31,6 g
	- saturé / gesättigt	0 g	0 g
GLUCIDES/KOHLLENHYDRATE		2,2 g	7,2 g
	- sucres / zucker	0 g	0 g
SODIUM/NATRIUM	207 mg		690 mg



le Specialità  
**D'Amico**  
Pesto Génois  
Pesto Genuesische



**F** Pesto Génois - Ingrédients: Basilic (50%), huile de tournesol, fromage (lait de vache, lait de mouton, cailler, sel), noix de acagiù (Anacardium occidentale) (4%), sucre, sel, pommes du terre, pignons (2%), persil, farine de froment "00", acidifiant E 575, ail. A consommer de préférence avant le : voir le bord de la fermeture. A conserver au frais après ouverture.  
**F** Pesto Genuesische - Zutaten: Basilikum (50%), Sonnenblumenöl, Käse (Kuhmilch, Schafmilch, Ziegen-, Sahn-, Nizza- über 90% Fett), Weizenmehl (Weizenmehl occidentale) (4%), Zucker, Salz, Kartoffeln, Pinienkerne (2%), Petersilie, Weichweizenmehl Typ "00", Säureregulator (E 575), Knoblauch. Mindestens haltbar bis Ende: Siehe Deckel. Nach der Öffnung im Kühlschrank aufbewahren.  
Importé d'Italie  
Hergestellt Italien  
Netto gewicht **180g**

**F** Pesto Génois - Ingrédients: Basilic (50%), huile de tournesol, fromage (lait de vache, lait de mouton, cailler, sel), **noix de acagiù (Anacardium occidentale) (4%)** sucre, sel, pommes du terre, pignons (2%), persil, farine de froment "00", acidifiant E 575, ail. A consommer de préférence avant le : voir le bord de la fermeture. A conserver au frais après ouverture.

Alerte étiquetage : noix de Cajou

# TESTS CUTANES IMMEDIATS

- *1873 : C Blackley* 1<sup>er</sup> scratch-test sur 1 cm<sup>2</sup>, au pollen.
- Élément majeur du diagnostic après l'interrogatoire, témoin d'une **sensibilisation**
- Techniques simples : **prick-tests** peu couteux, rapides
- Réalisable dès les premiers mois de vie
- Interprétation parfois difficile
  - Positif  $\Rightarrow$  sensibilisation  $\neq$  allergie (réaction croisée pollinique ?)
  - Négatif n'exclue pas totalement le diagnostic (qualité des extraits, mécanisme de l'AA...)







Paramètre mesuré: **diamètre de la papule** (mm)  
(comparaison avec le diamètre du témoin positif: codéine ou histamine )  
et celui du témoin négatif (sérum  $\phi$  ou solvant de l'extrait commercial)



AMAN

BRE

PIST

NOIX

N MAC

PIGN

NOIS

N PEC

CHAT

N CAJ

N NAN

ARA

© BERTHON

FALCOT



Noisette crue

codéine

# Valeurs prédictives de l'AA par les prick-tests

Population étudiée	Age (ans)	Nombre de TPO	Allergène	Prick-test (mm)	VPP (%)	Référence
Australie	16	339	Lait	8	100*	Hill, <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2004 Sporik, <i>Clin Exp Allergy</i> 2000
		121	Oeuf	7	100*	
		95	Arachide	8	100*	
Australie	2	27	Lait	6	100*	Hill, <i>Pediatr Allergy Immunol</i> 2004 Sporik, <i>Clin Exp Allergy</i> 2000
		30	Oeuf	5	100*	
		33	Arachide	4	100*	
Espagne	2	81	Oeuf	3	91	Boyano- Martinez, <i>Allergy</i> 2001
France	16	363	Arachide	16	100	Rancé, <i>JACI</i> 2002
Allemagne	16	165	Lait	12.5	95	Niggemann, <i>Allergy</i> 2005
		165	Lait	17.3	99	
		118	Oeuf	13.0	95	
		118	Oeuf	17.8	99	
Italie		104	Lait Lactalbumin Casein beta-LG	15 12 9 10		Calvani M, <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2007

VPP : valeur prédictive positive

# TESTS CUTANES à lecture retardée

## Atopy patch-tests

Technique « récente » en allergie alimentaire (méthodologie et intérêt encore débattus)

**AA non IgE dépendante, allergie retardée à médiation cellulaire:**  
troubles digestifs chroniques, eczéma ++

Tests épicutanés appliqués sur le dos

Occlusion 48 H et lecture à 48 /72 H

K. Turjanmaa *Allergy* 1997 nourrisson avec une dermatite atopique

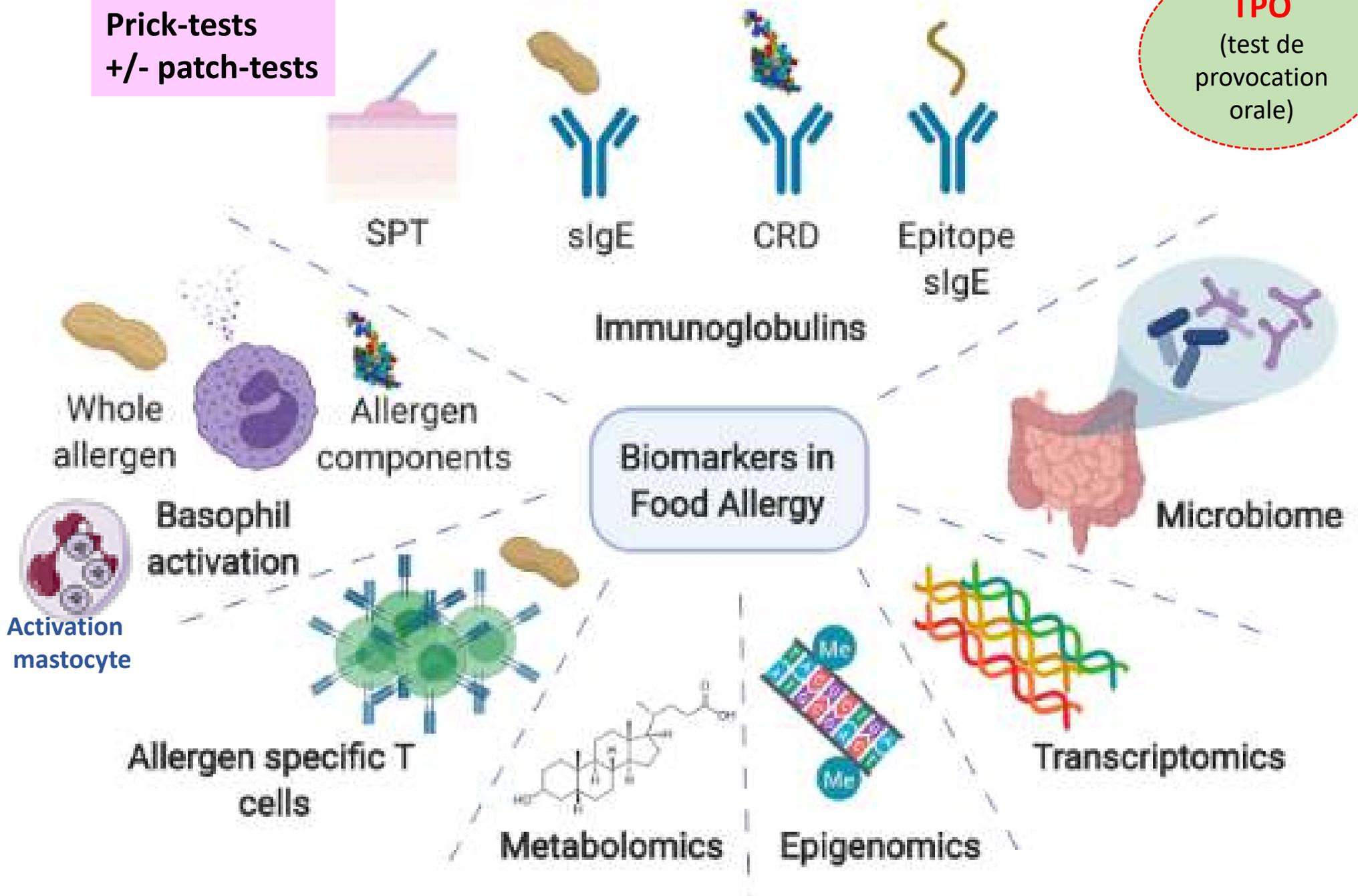
**23 % APLV objectivées uniquement par patch-tests**



Diarrhée, régurgitations, Vo, au sevrage, échec hydrolysats poussés lait de vache

Tests cutanés  
Prick-tests  
+/- patch-tests

**TPO**  
(test de provocation orale)



# EXAMEN BIOLOGIQUES

En 1ère intention si allergie IgE dép suspectée et tests cutanés impossibles  
(ex: Dermographisme, eczéma majeur, arrêt antiH1 impossible, délai RDV ...)

## Test Multidétection des IgE spécifiques

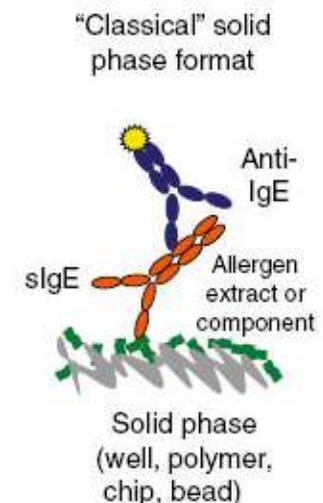
- *Nouveau Trophatop enfant :*
  - fx26 : 70,5% (bl. d'œuf, lait vache, arachide, moutarde)
  - fx27 : 16,1% (poisson, noisette, soja, blé)
  - fx28 : 7% (crevette, kiwi, bœuf, sésame)

VPP: 93,6%  
chez l'enfant

Ne dit pas quel  
aliment en cause !

## IgE unitaires pour un aliment

- Méthodes immuno-enzymatiques ++  
(le RAST n'existe plus)  
Ex: ImmunoCap Phadia



# Valeurs prédictives des IgE spécifiques

Popul. étudiée	Age (ans)	Nbre TPO	Allergène	IgE (kU/l)	VPP (%)	Référence
USA	14	Au total: 196	Lait	32	95	Sampson JACI 1997
			Oeuf	6	95	
			Arachide	15	95	
USA	14	62	Lait	15	95	Sampson JACI 2001
		75	Oeuf	7	95	
		68	Arachide	14	95	
Allemagne	16	398	Lait	*	95	Celik-Bilgili, <i>Clin Exp Allergy</i> , 2005
		227	Oeuf	13	95	
		227		59	99	
Allemagne	1	186	Lait	*	95	Celik-Bilgili, <i>Clin Exp Allergy</i> , 2005
		41	Oeuf	11	95	
		41	Oeuf	89	99	
Espagne	1	170	Lait	5	95	Garcia-Ara, <i>JACI</i> 2001
France	16	363	Arachide	57	100	Rancé, <i>JACI</i> 2002
Japon	Median: 1,3	861	Lait	50.9	95	T. Komata, <i>JACI</i> 2007
		764	Oeuf	25.5	95	

\* Calculs n'atteignant pas une VPP de 95%

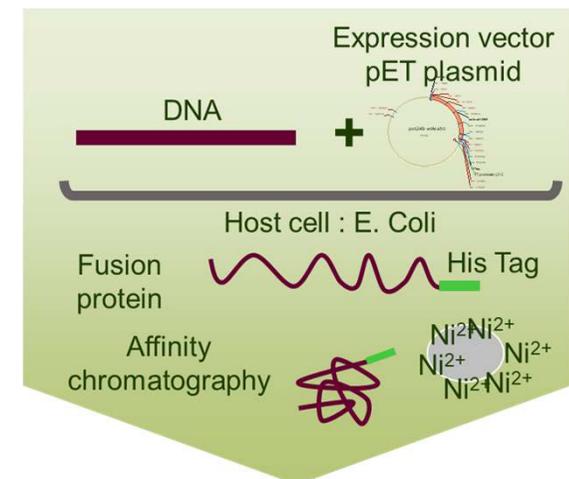
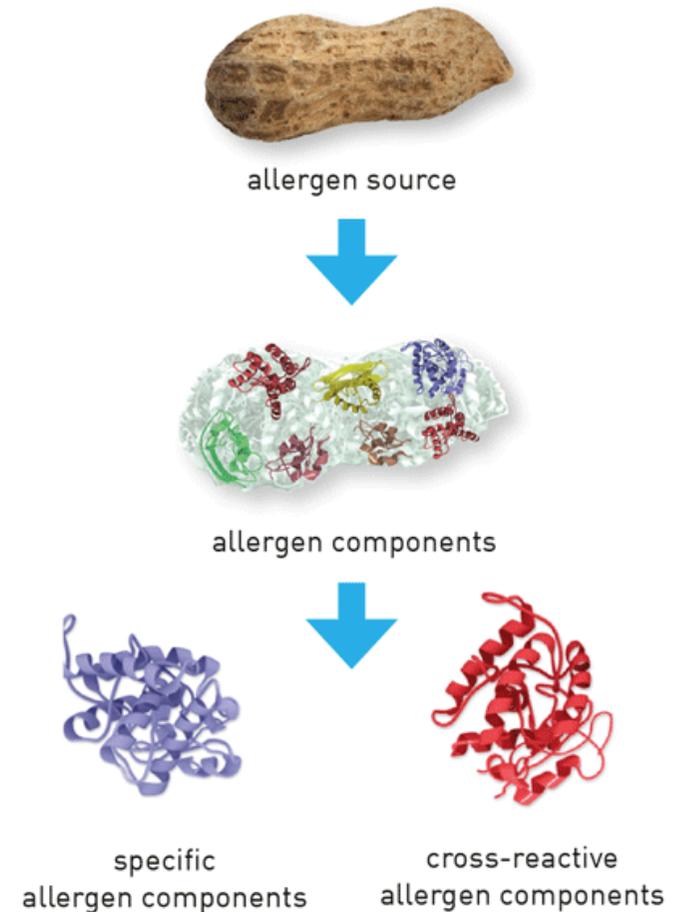
# Composants Allergéniques

- IgE spécifiques d'allergènes majeurs
  - Arachide: rAra h 1, 2, 3, 8, 9 et 6
    - Ex **IgE Ara h 2 > 0,35 KU/I : Dc d'AA > 95%**
  - Poisson : Gad c 1
  - rOmega-5-gliadine blé
  - Protéines LTP pêche: rPru p 3
  - Protéines type PR 10 du soja: rGly m 4
  - .....

## Allergènes recombinants

- Transfert de gène d'intérêt dans vecteur  
*E. Coli* (le plus souvent): synthèse protéines recombinantes non glycosylées

Autre application: allergènes modifiés pour l'immunothérapie spécifique: pas de résultat probant à ce jour en AA....



# Un aliment, diverses protéines ...

Allergénicité et gravité liées P<sup>tés</sup> physico-chim.

## Allergie à la noisette

- Allergie **profiline** (*Cor a 2*) ou **PR-10 ++** (*Cor a 1*)
  - Réaction souvent mineure
  - Patient pollinique, syndrome oral
  - Absence réaction si noisette grillée (ou Nutella®)
    - Hansen KS, et al. *Allergy* 2003
- Allergie **albumine 2S** (*Cor a 14*), **globuline 11S** (*Cor a 9*), **LTP** (*Cor a 8*) ...
  - Réaction noisette **crue ou grillée, sévère**
    - Schocker F, *J Allergy Clin Immunol.* 2004



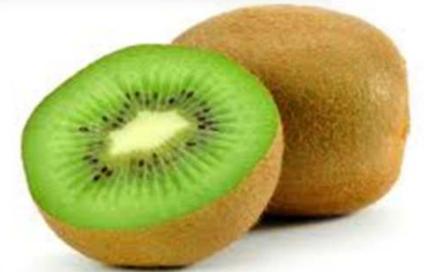
# Allergie au kiwi en Europe

Actinidine Act d 1 (32%)

Réaction + sévère

Bet v 1 like  
Act d 8

profilines (Act d 9) ou LTP (Act d 10)



# Tests de provocation orale la preuve diagnostique ...

- **Epreuve d'ÉVICTION**

- Etat clinique trop instable
- Situation réaliste de suspicion APLV nourrisson
- AA à TC négatifs ou ininterprétables, valeurs non prédictives...
- IgE spécifiques négatives ou valeur non prédictive
- **Délai: amélioration nette des symptômes chroniques (DA, signes digestifs... ) < 3 semaines**

# TEST de PROVOCATION ORALE

- En milieu hospitalier, équipe entraînée
- A proximité service de réanimation, chariot d'urgence
- Consentement éclairé
- CI: traitements, tares viscérales, gravité du choc, asthme instable

## INTERET

- « étalon or » du diagnostic (TPO DA vs PCB)
- Seuil de réactivité (autorisation traces ??)
- Envisager une réintroduction ultérieure à domicile (si négatif) voire une induction de tolérance orale (si TPO+, dans certains cas).



**Prise en charge  
thérapeutique  
et  
prévention**

# Mesures préventives “consensuelles” au cours de la 1ère année de vie chez le NRS à haut risque atopique

- **Allaitement maternel**

- Effets bénéfiques sur le développement des maladies atopiques chez le NN à haut risque

- **Diversification alimentaire progressive**

- Introduction progressive aliments solides, entre 4 et 6<sup>ème</sup> mois  
Si possible sous allaitement maternel



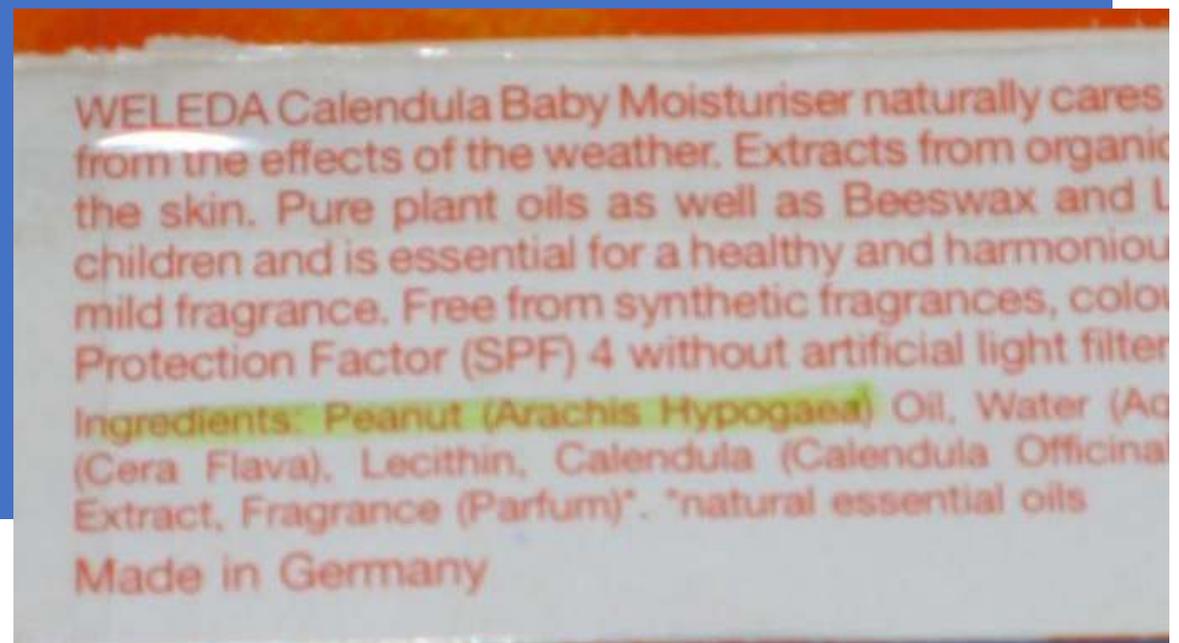
# Application précoce allergènes alimentaires sur la peau

ex : ↑ Allergie à l'arachide

si application chez NN et NRS de **topiques** contenant de **l'huile d'arachide** (OR 6.8 ) ou **exposition par voie aérienne** (particules aériennes dans la poussière domestique)

Lack G et al. *N Engl J Med* 2003

Hsieh KY et al. *Clin Exp Allergy* 2003



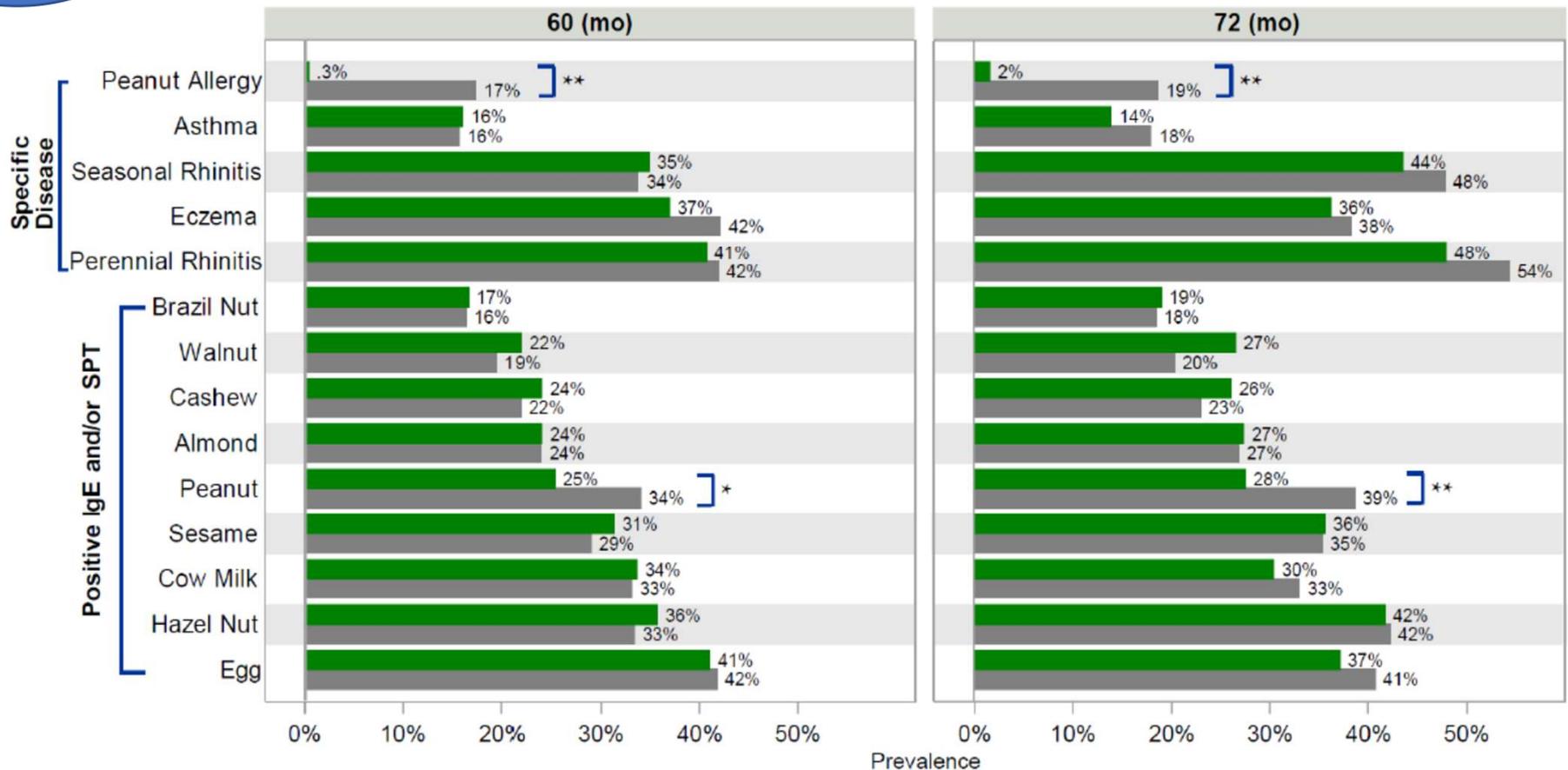


# Etude LEAP et LEAP-ON

DuToit et al. New Engl J Med 2015/ 2016

- 550 NRS entre 4-11 mois DA sévère et/ou AA oeuf
- Prick arachide  $\leq 4$ mm/ IgE arachide  $\leq 0,35$  KU/l
- 2 Groupes: Eviction vs pr. Arachide 2g x3 /semaine
- Evolution à 5 et 6 ans après remise en éviction 12 mois

11% NRS  
Prick  
Arachide > 4  
mm



# PREVENTION Ilaire et IIIaire

- **Prise en charge diététique +++**
- **Eviction** de ou des **aliments en cause**  
(**Syndrome AA multiples** de plus en plus fréquent)
  - Prévention carences induites par les régimes ++
  - Livre de recettes/ quantité ++
  - Lire étiquettes
  - Diversification alimentaire progressive
    - (basée sur les données des tests cutanés)
- **Liste d'aliments autorisés et interdits**
  - Par allergène alimentaire en cause  
lait, œuf, arachide, gluten...
  - Certains additifs
    - Métabisulfites
    - Colorants (ex carmin de cochenille (E120)....



# PREVENTION



- **Projet d'accueil individualisé (PAI)**
  - AA sévère de l'enfant scolarisé ou en collectivité:
    - **Proposé par l'allergologue ou pédiatre, MT** (évictions alimentaires et prescription kit urgence)
    - **validé par le médecin scolaire ou PMI**
      - Modalités de restauration
        - collectivité interdite ou non
        - panier-repas...
  - formation des patients, famille, enseignants, éducateurs, nourrices et personnels cantine ...
  - Eviction des allergènes (repas à risque)
  - reconnaissance des symptômes
  - administration des premiers soins, en attendant les secours

# Réglementation étiquetage



- Liste de **14 allergènes alimentaires** à déclaration obligatoire si intentionnellement ajouté
- Obligation récente (règlement INCO)
  - pour les produits non emballés
    - ex viennoiseries, pain....
  - les restaurations collectives (restaurant, cantines...)
    - Y compris pour le sandwich acheté au coin de la rue !

- Céréales contenant du **gluten** (blé, seigle, orge, épeautre, kamut ou souches hybridées) et produits de base de ces céréales.
- **Crustacés** et produits à base de crustacés
- **Œufs** et produits à base d'œufs
- **Poissons** et produits à base de poissons
- **Arachides** et produits à base d'arachides
- **Soja** et produits à base de soja
- **Lait** et produits à base de lait (y compris le lactose)
- **Fruits à coque** (amandes, noisettes, noix, noix de cajou, de Pécan, du Brésil, de Macadamia, du Queensland, pistaches et produits à base de ces fruits)
- **Céleri** et produits à base de céleri.
- **Moutarde** et produits à base de moutarde.
- Graines de **sésame** et produits à base de graines de sésame.
- Anhydride sulfureux et **sulfites > 10 mg/Kg** ou mg/litre exprimées en SO<sub>2</sub>
  
- Depuis 2006: **Lupin** et **mollusques**

# Trousse d'urgence



- **Anti-H1 po**
- (Corticoïdes po)
  - Enfant: célestène® 10-20 gouttes/kg, solupred® orodispersible 1-2mg/kg)
- **Risque d'asthme:  $\beta$ 2mimétique** Avec chambre d'inhalation chez l'enfant (Babyhaler, Nacespacer, Aerochamber...), facile à administrer (sprays simples déconseillés)
- **Adrénaline:** stylos auto-injectables
  - **Epipen®**, **Anapen®**, Jext, Emerade ...
    - 0.15 mg (si > 7,5 Kg) et 0.3 mg (si > 25 Kg), 0,5 mg (Emerade) adulte poids important
  - Indication:
    - AO avec signe laryngé
    - Malaise suspecté d'origine anaphylactique
    - Crise asthme +/- associée urticaire, AO et/ou douleur abdo, No, Vo

... en attendant le SAMU

**TU particulière si SEIPA:** anti-H1 et adrénaline non efficace.  
**Remplissage +++ et ODANSETRON ! Corticoïdes**

# L'éviction alimentaire ne protège pas du risque d'anaphylaxie accidentelle !



- 88 enfants APLV
- Suivi 16 mois
  - 44 % réactions après ingestion accidentelle
    - 17 % réactions sévères !!
    - 8% injection epinephrine
      - » Boyano-Martinez et al. *JACI* 2009

# EVICITION ALIMENTAIRE

- Risque exposition Accidentelle
- Risque Carences (surtout si AA multiple-APLV)
  - Christie et al. *J Am Diet Assoc* 2002
  - Prescott et al. *Ped Allergy Immunol* 2008

## • Risque ↑ sensibilisation

- Morisset et al. *Eur Allergy Immunol* 2007

## • Altération Qualité de vie

- Bollinger et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006
- Marklund et al. *Health Qual Life Outcomes* 2006

## • Risque Troubles névrotiques conduites alimentaires

**IO Prévention Primaire** (étude LEAP arachide, EAT, STAR (œuf)...

**Immunothérapie orale précoce**



Immunothérapie spécifique  
orale, SL , ....

Biothérapies en allergie alimentaire

Un autre cours ....