

PRÉVENTION DE L'ALLERGIE

Que faut-il en retenir en 2022...

Dr HOARAU Cyrille

MD, PhD, HDR

Service Transversal d'Allergologie

& Immunologie Clinique

CHRU de Tours

EA4245 « T2I »

UFR de Médecine de Tours

hoarauc@univ-tours.fr



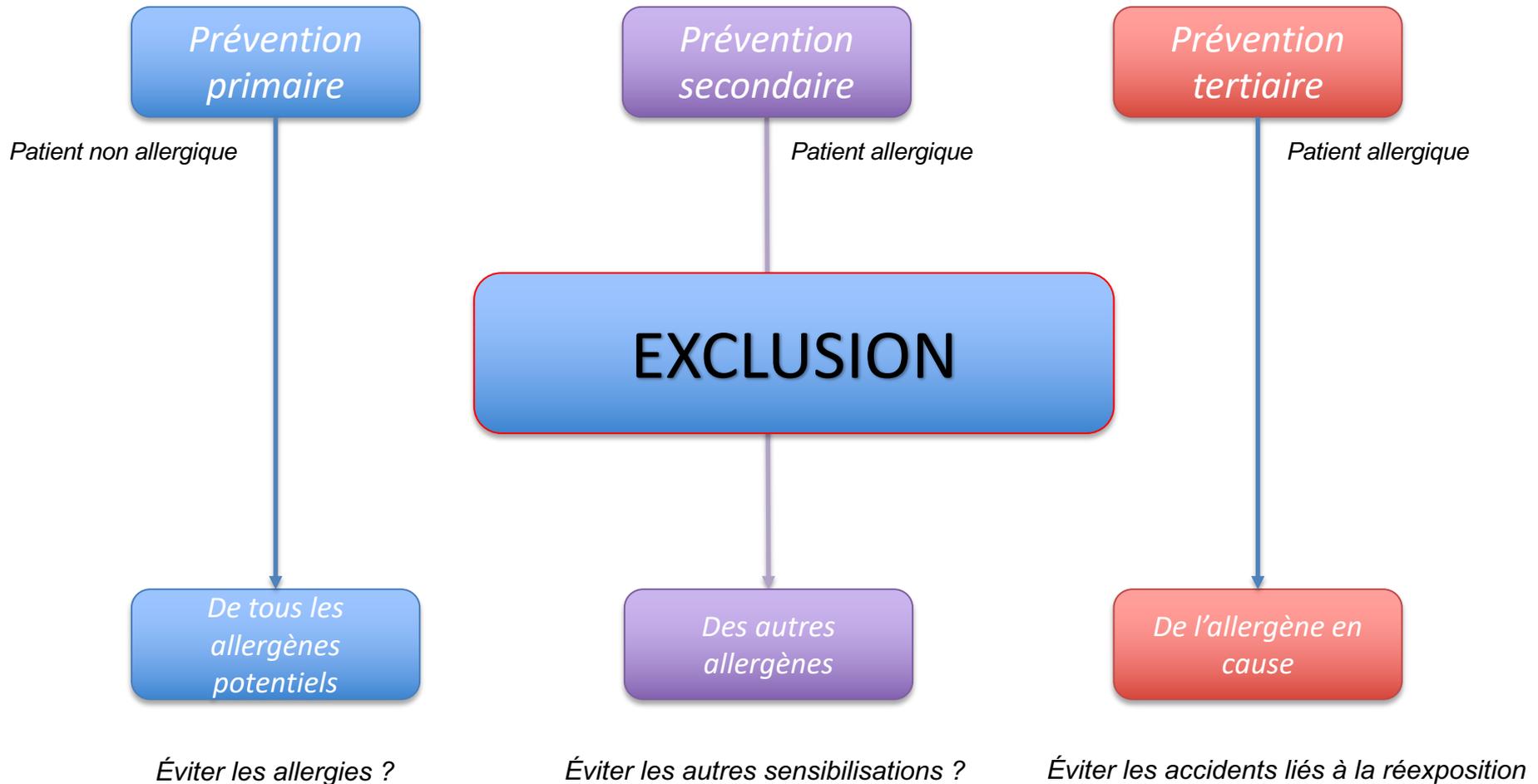
Historiquement...

QUAND PRÉVENTION RIME AVEC EXCLUSION

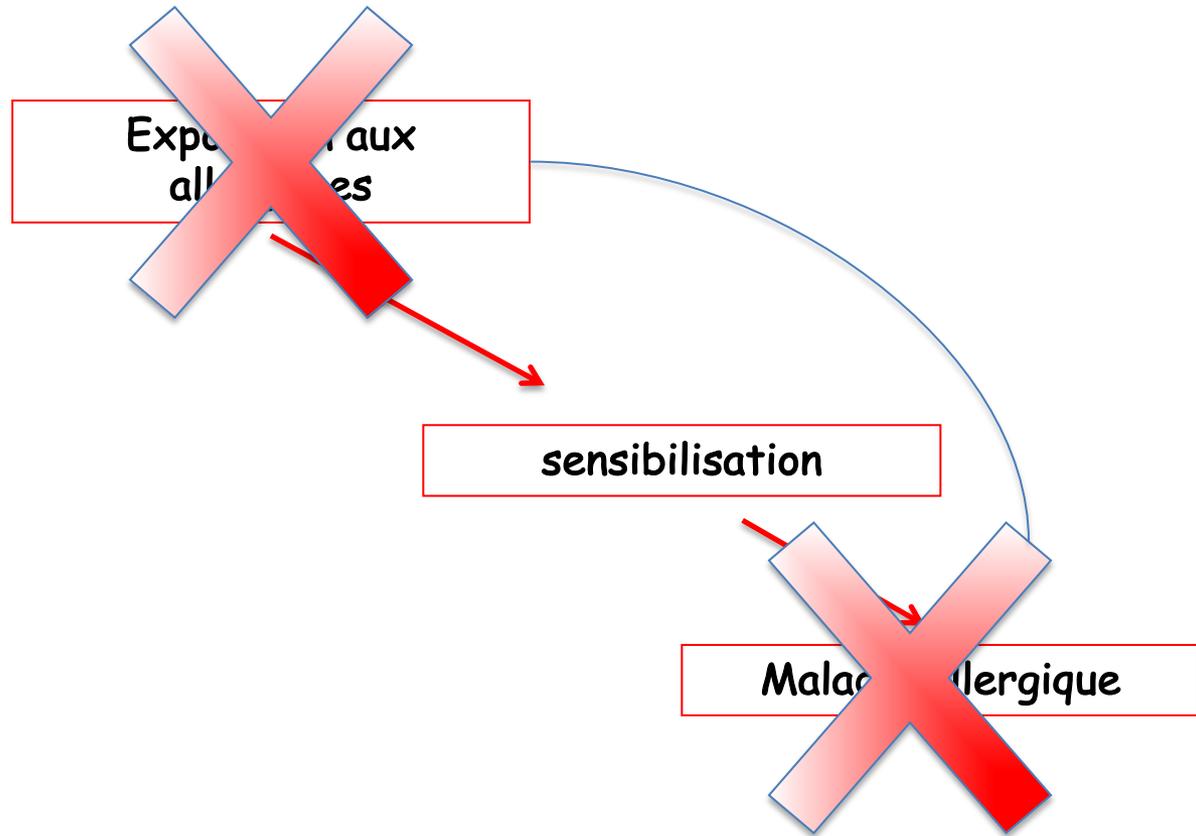
Stratégie ancestrale dans Allergie Alimentaire (AA) *IgE dépendante*



Depuis + 30 ans :



Physiopathologie & Prévention **primaire** de l'allergie



**LE DOGME DE
L'EVICION
Depuis 40 ans !**

Kleinman RE. American Academy of Pediatrics recommendations for complementary feeding. Pediatrics 2000; 106(5):1274. Eviction arachide

Prévention II & III de l'allergie **alimentaire** aigue

- Un des traitements de l'allergie alimentaire aigue =
EXCLUSION STRICTE
+ TROUSSE D URGENCE

**Exclusion stricte ne serait-elle
finalement pas délétère ?**

**Exclusion stricte ne serait-elle finalement pas
délétère dans la prévention de l'allergie ?**

Pourquoi ?

Physiopathologie

Données épidémiologiques

Etudes cliniques originales

Pourquoi ?

Physiopathologie

Données épidémiologiques

Etudes de prévention originales

Allergiques ou Tolérance : l'exposition est nécessaire dans les 2 cas !



Exposition

Pour ne pas être allergique : il faut être exposé...

Intérêt probable dans la prévention primaire

Induction de la tolérance immunitaire par l'exposition à l'allergène

Asymptomatique

L'exposition est nécessaire pour envisager une guérison ++

Intérêt probable dans la prévention tertiaire

Induction de l'allergie par l'exposition à l'allergène

Symptomatique

Conclusion 1

Pour ne pas être allergique : il faut être exposé...

Intérêt probable dans la prévention primaire

Exclusion stricte ne serait-elle finalement pas délétère dans l'allergie ?



Pourquoi ?

Physiopathologie

Données épidémiologiques

Etudes cliniques originales



Augmentation de la prévalence des allergies

Avant 1988 :

**AUCUNE PUBLICATION
DE CHOC
ANAPHYLACTIQUE A
L'ARACHIDE PUBLIEE !**

Exemple de l'arachide

Après 1988 :

- 1^{ères} publications
 - EVAN
 - YNGINGER

Des 1998, confirmé en 2009 :

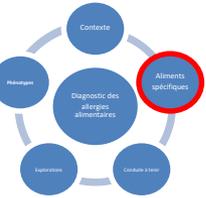
- Arachide
 - Interdit pendant la grossesse, la lactation et jusqu'à l'âge de 3 ans



Principaux allergènes d'origine végétale dans l'anaphylaxie chez 758 enfants de 2002 à 2015



Allergies alimentaires

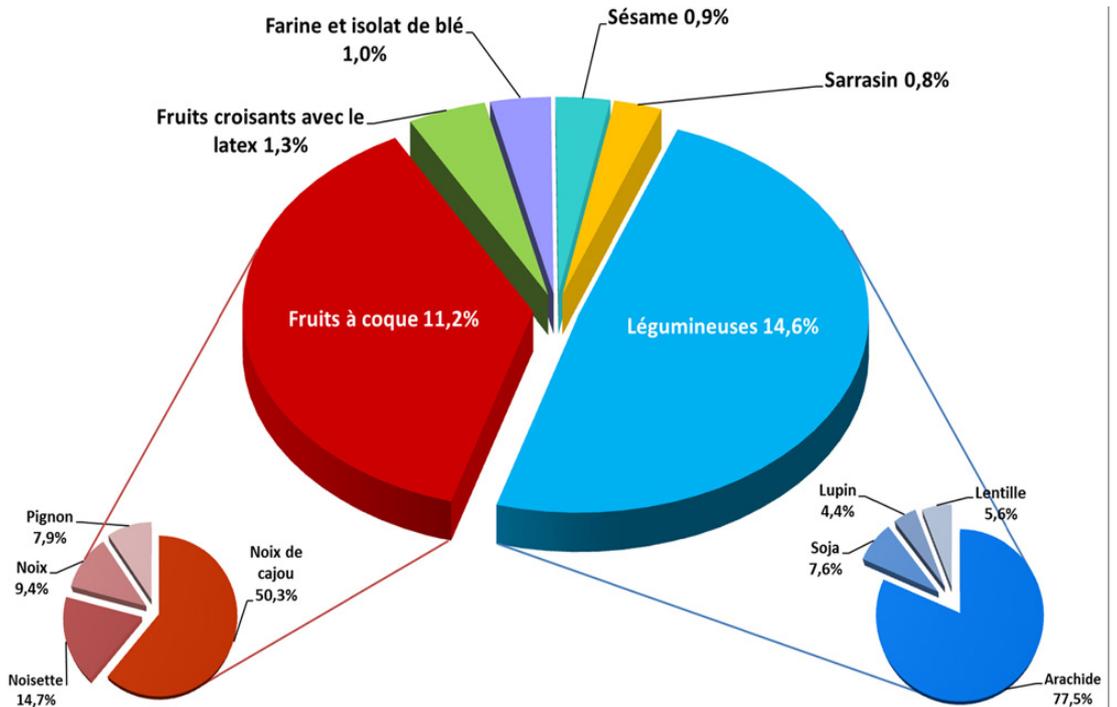


Phénotype aigue

Aliments en cause
Chez l'enfant

Données du Réseau d'Allergovigilance
2002-2015 :

- Légumineuse ++
- Fruits à coque ++



Exposition néonatale à l'arachide



Du Toit G, et al. JACI 2008 ; 122 : 984-91

contre l'allergie



Exposition à l'arachide prévient les allergies...

Equipe de G. Lack
récidive...

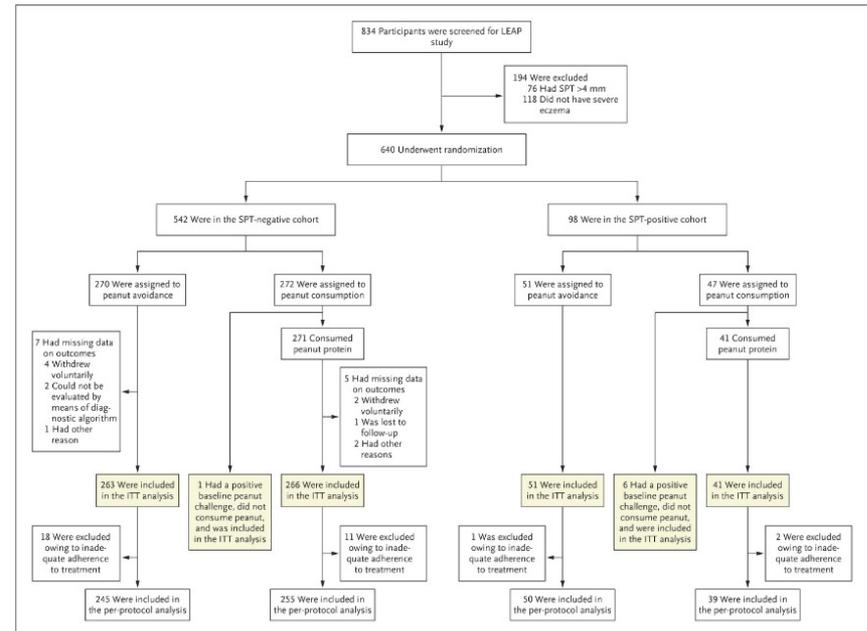
M&M

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

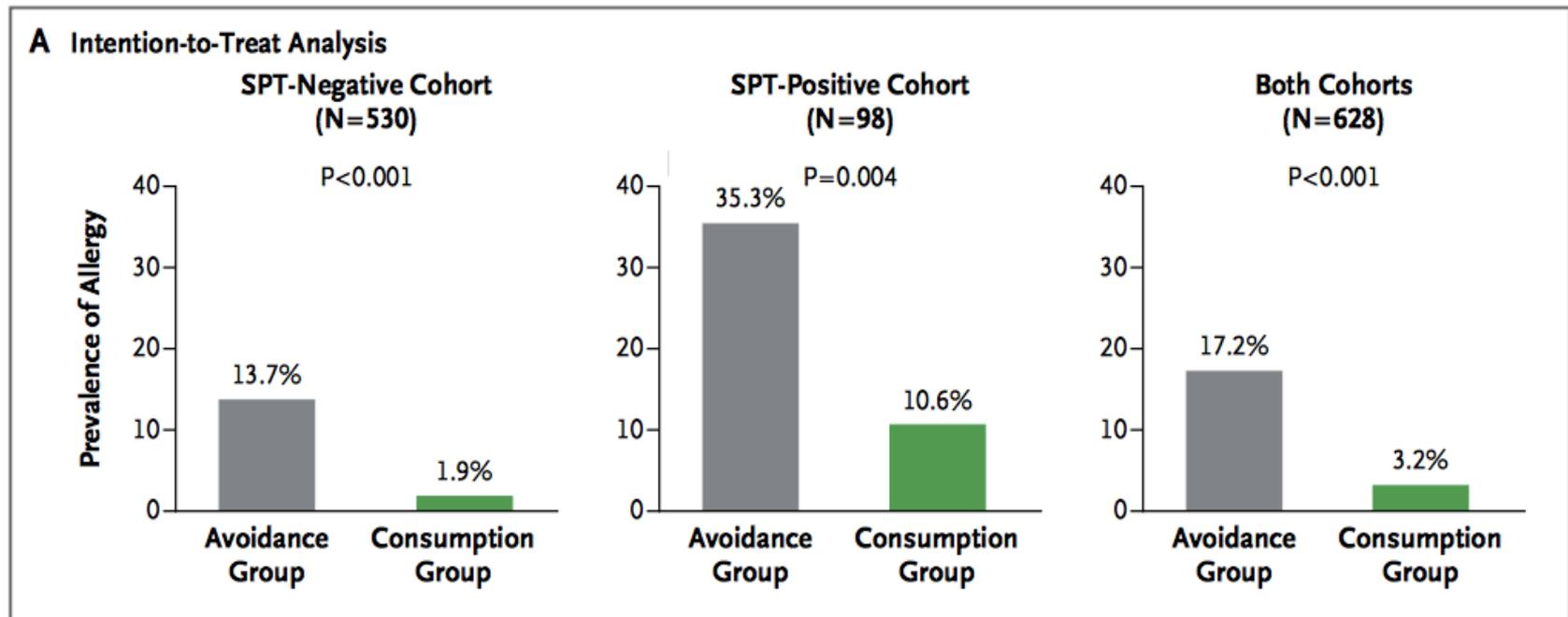
ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 26, 2015 VOL. 372 NO. 9

Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy

George Du Toit, M.B., B.Ch., Graham Roberts, D.M., Peter H. Sayre, M.D., Ph.D., Henry T. Bahnson, M.P.H., Suzana Radulovic, M.D., Alexandra F. Santos, M.D., Helen A. Brough, M.B., B.S., Deborah Phippard, Ph.D., Monica Basting, M.A., Mary Feeney, M.Sc., R.D., Victor Turcanu, M.D., Ph.D., Michelle L. Sever, M.S.P.H., Ph.D., Margarita Gomez Lorenzo, M.D., Marshall Plaut, M.D., and Gideon Lack, M.B., B.Ch., for the LEAP Study Team*



2015 : l'Equipe de G. Lack récidive...



Prévention
primaire

Test de réintroduction alimentaire : corrélation entre durée de l'exclusion et Sévérité des réactions pdt le TRO



ORIGINAL ARTICLE

Severity and threshold of peanut reactivity during hospital-based open oral food challenges: An international multicenter survey

Peter D. Arkwright, Jayne MacMahon, Jennifer Koplin, Shelly Rajput, Stephanie Cross, Roisin Fitzsimons, Neil Davidson, Veena Deshpande, Naveen Rao, Colin Lumsden ... See all authors

First published: 19 July 2018 | <https://doi.org/10.1111/pai.12959> | Citations: 27

Edited by: Hugh Sampson

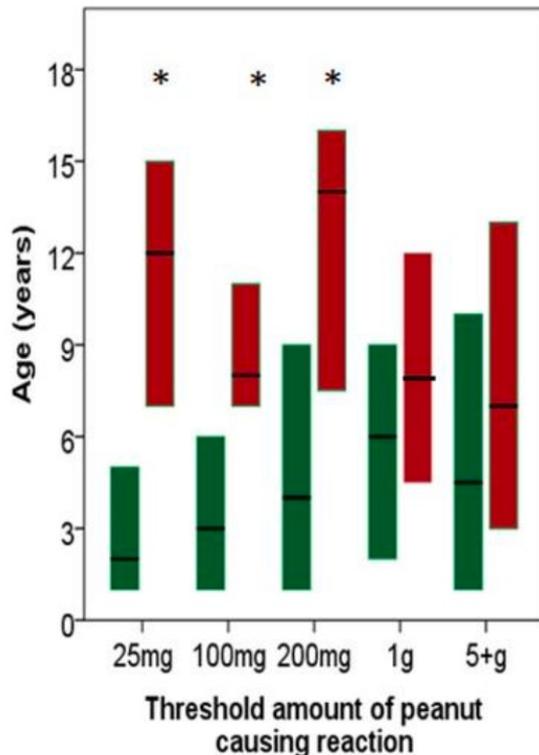


Table IV Parameters associated with anaphylaxis

Parameter	Relative risk (95% confidence interval)	P value
Stage of failure (reference stage 1)		
Stage 2	1.5 (0.3 – 6.6)	0.6
Stage 3	4.7 (1.3 – 17.0)	0.02
Stage 4	5.2 (1.4 – 19.3)	0.01
Stage 5-6	13.2 (3.7 – 46.9)	0.001
Age (reference 0 – 5-year olds)		
6 – 12-year olds	0.8 (0.4 – 2.0)	0.7
13 – 18-year olds	3.2 (1.3 – 8.2)	0.02
Country (reference Australia)		
UK	1.1 (0.2 – 5.1)	0.9
Ireland	2.0 (0.6 – 6.6)	0.3
history of previous allergic reaction	1.5 (0.8 – 3.0)	0.2
peanut skin prick test	1.2 (1.1 – 1.3)	0.003
peanut specific IgE	1.0 (1.0 – 1.0)	0.2

Analysis used binary logistic regression analysis comparing children who failed their OFC with and without clinical signs of anaphylaxis.

Eliciting doses = quantité minimale pour induire une réaction ?



Food Chem Toxicol. 2015 Jun;80:92-100. doi: 10.1016/j.fct.2015.02.023. Epub 2015 Mar 5.

A retrospective analysis of allergic reaction severities and minimal eliciting doses for peanut, milk, egg, and soy oral food challenges.

Zhu J¹, Pouillot R¹, Kwegyir-Afful EK¹, Lucciolli S¹, Gendel SM².

Author information

Abstract

Food allergy is a public health concern, affecting up to 6% of children and 2% of adults. The severity of allergic reactions can range from mild to potentially life-threatening. In addition, the minimum amount of protein needed to provoke an allergic reaction in an individual patient (the minimal eliciting dose (MED)) ranges from a few micrograms to several grams. To determine whether a retrospective analysis of published data from oral food challenges could be used to assess the potential relationship between MEDs and reaction severities at the MEDs, a three class (mild, moderate, severe) reaction grading system was developed by integrating previously published reaction grading systems. MEDs and symptoms were collected from food challenge studies and each reaction was graded using the integrated grading system. Peanut allergic patients who experienced severe reactions had significantly higher MEDs and threshold distribution doses than those who experienced mild and moderate reactions. No significant differences in threshold distributions according to the severity grading were found for milk, egg and soy. The relationship between threshold dose distribution and reaction severity based on these grading criteria differed between peanut and other allergens, and severe reactions were found to occur in some patients at low MEDs for all of these food allergens.

Published by Elsevier Ltd.

Doses déclenchantes de l'ordre du milligramme

Traces ??? Indosables ??

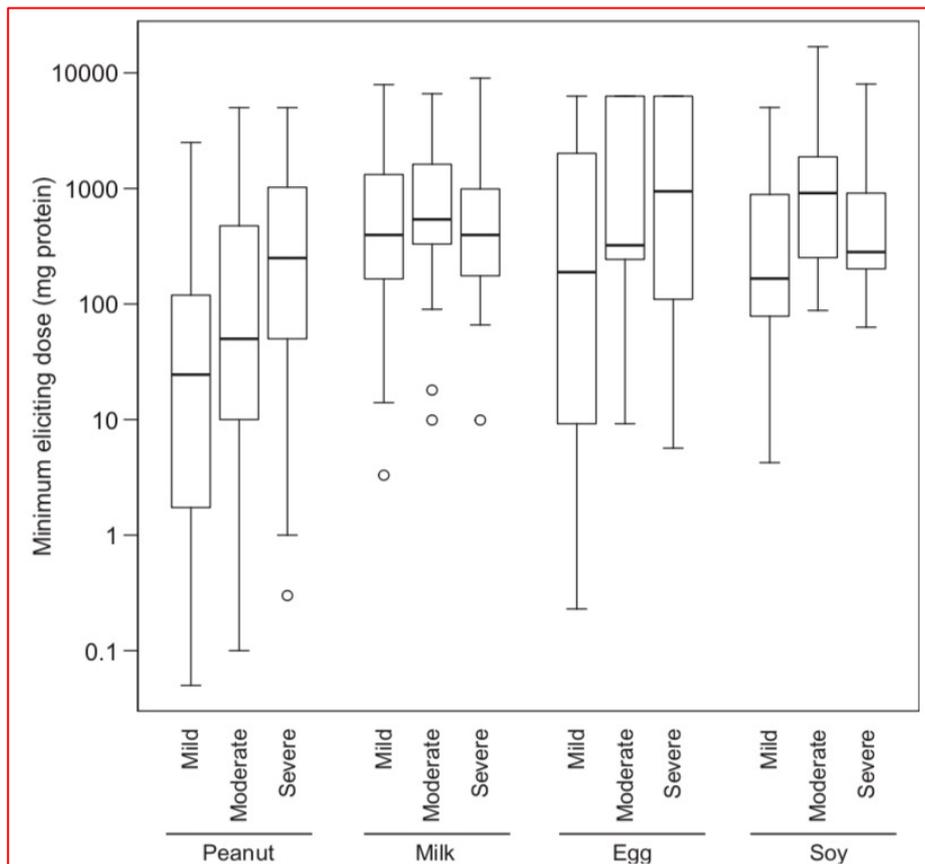


Fig. 1. Box plot with whiskers for minimum eliciting doses (mg protein) of each severity grade for the four allergens (median: —, the first and third quartile: □, 1.5 interquartile range: —|, outliers: ○).

Conclusion 2

L'exposition (arachide) en période néonatale protège contre les allergies

> [Allergy](#). 2022 Nov 27. doi: 10.1111/all.15597. Online ahead of print.

Early introduction of peanut reduces peanut allergy across risk groups in pooled and causal inference analyses

Kirsty Logan ^{# 1}, Henry T Bahnson ^{# 2}, Alyssa Ylescupidez ², Kirsten Beyer ³,
Johanna Bellach ³, Dianne E Campbell ⁴, Joanna Craven ¹, George Du Toit ¹, E N Mills ⁵,
Michael R Perkin ⁶, Graham Roberts ⁷, Ronald van Ree ⁸, Gideon Lack ¹

Qu'en est-il de la prévention II ?

Entre exclusion et exposition

- Peu de données dans la littérature (traces)
 - Expérience de Equipe de Tours

Qu'en est-il de la prévention II et III ?

Entre exclusion et exposition

- Peu de données dans la littérature (traces)
 - **Expérience de Equipe de Tours**

Le régime d'exclusion de l'arachide joue-t-il un rôle sur l'évolution de l'allergie ?

Objectifs

- Evaluer le nombre et la sévérité d'accidents allergiques chez les enfants allergiques ou sensibilisés à l'arachide selon
 - éviction **partielle**
 - Éviction **totale**.

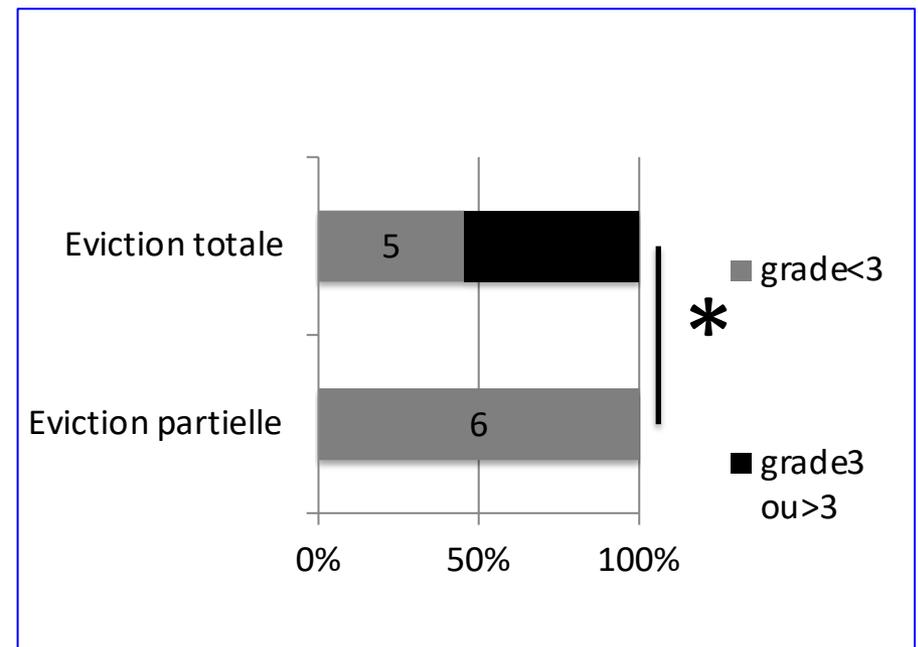
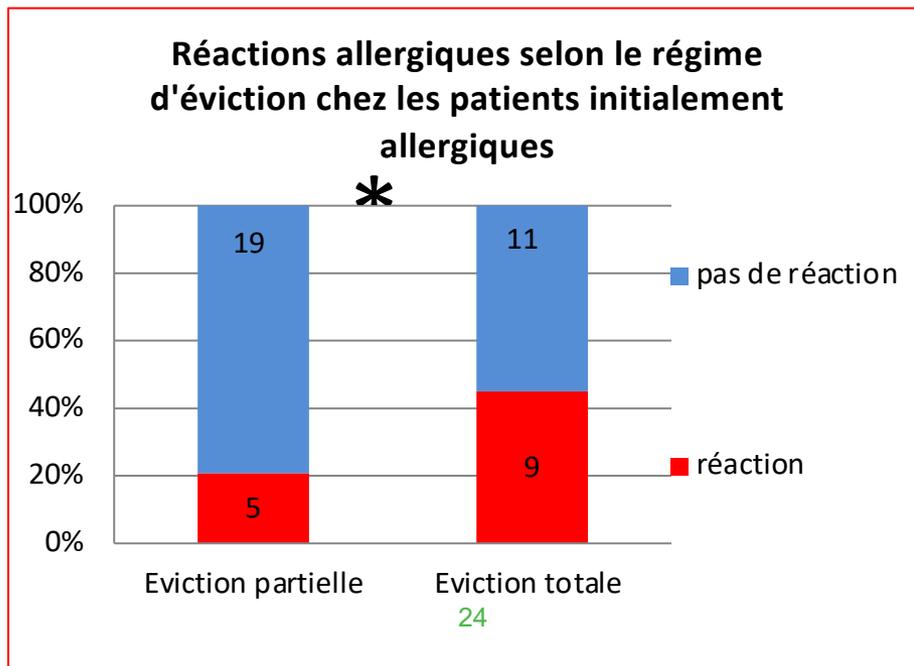
❖ M&M

- Etude rétro et prospective
- **Enfants allergiques ou sensibilisés à l'arachide**,
- Type IgE dépendant,
- âgés de 1 à 16 ans, vus en consultation d'allergologie au CHU de Tours entre le **01/01/2010 et le 31/12/2012**.
- **Allergie à l'arachide + :**
 - histoire clinique évocatrice d'allergie ou une réaction allergique lors d'un test de réintroduction
 - Des tests positifs (prick-tests à l'aliment natif ou IgE spécifiques)
- **Pour la sensibilisation à l'arachide :**
 - L'absence d'histoire clinique à l'arachide
 - Des tests positifs (prick-tests à l'aliment natif ou IgE spécifiques)
- Les enfants ont été répartis en 2 groupes après appel téléphonique réalisé en 2014 selon le régime réellement suivi après la consultation en :
 - **Groupe 1** : Enfants ayant suivi une **éviction partielle** de l'arachide (traces autorisées).
 - **Groupe 2** : Enfants ayant suivi une **éviction totale** de l'arachide.
- **Le critère d'évaluation principal** était la survenue d'un accident allergique après mise en place de l'éviction.

Rôle de l'exclusion partielle versus totale

Unité CHRU de Tours sur allergie

	Groupe 1 : Exclusion partielle	Groupe 2 : Exclusion totale	Total
Allergiques	24	20	44
Sensibilisés	11	12	23



Conclusion 3

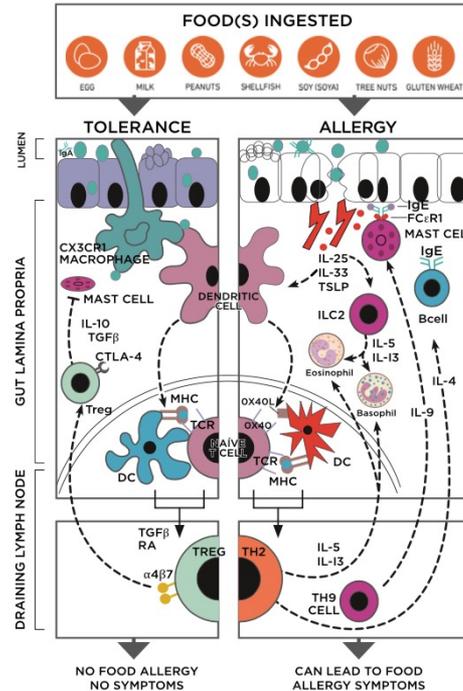
Probable intérêt d'exposition à des faibles quantités d'allergènes dans la prévention secondaire et **tertiaire** de l'allergie (arachide)

Physiopathologie intégrative des maladies allergiques : rôle de l'environnement ++

Exposome



Microbiote



Exposome



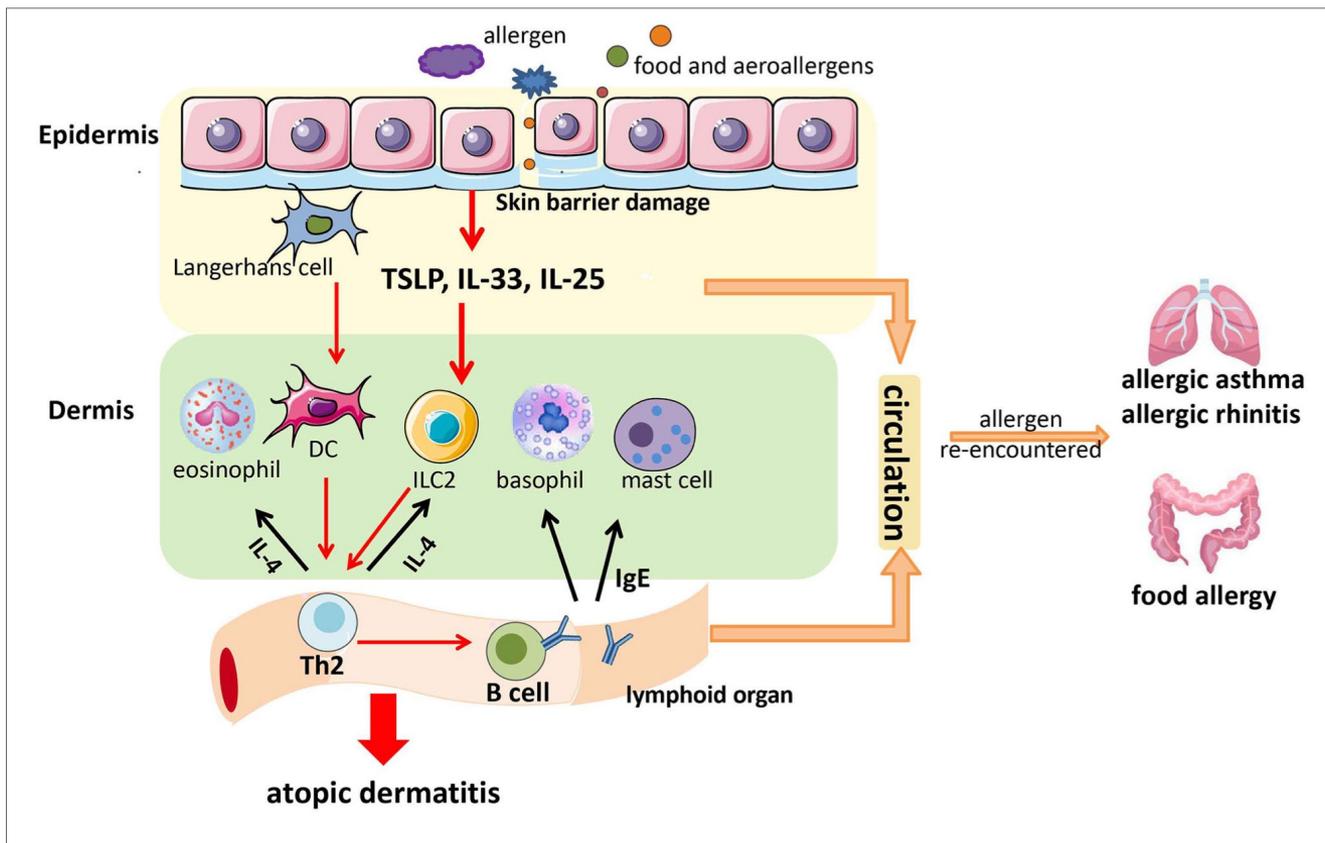
Signaux danger

- Peau
- Muqueuse
- Epithélium

IL-10
TGFb

TSLP
IL-33

IL-5
IL-13



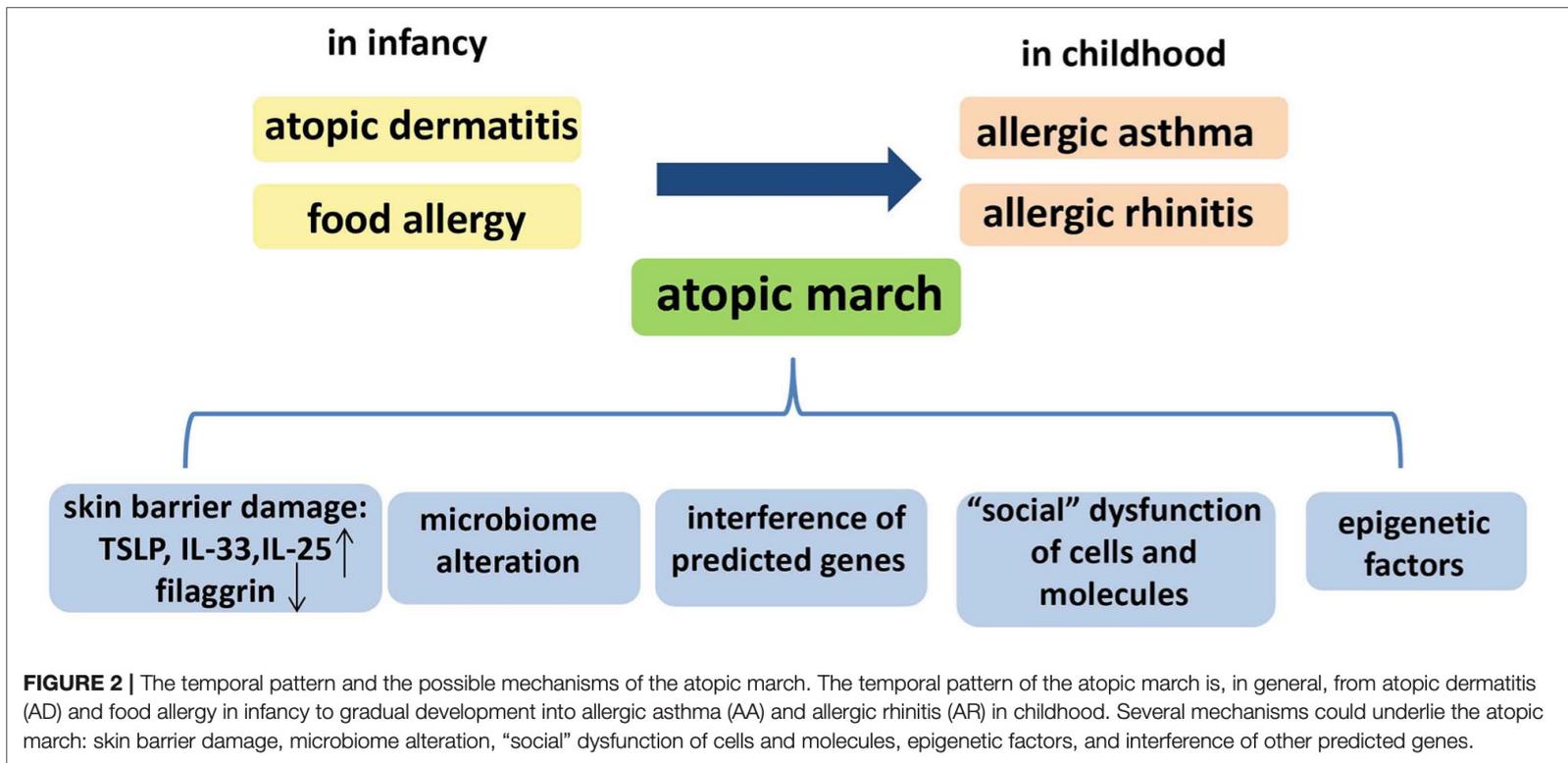


FIGURE 2 | The temporal pattern and the possible mechanisms of the atopic march. The temporal pattern of the atopic march is, in general, from atopic dermatitis (AD) and food allergy in infancy to gradual development into allergic asthma (AA) and allergic rhinitis (AR) in childhood. Several mechanisms could underlie the atopic march: skin barrier damage, microbiome alteration, “social” dysfunction of cells and molecules, epigenetic factors, and interference of other predicted genes.

Primary Prevention of Food Allergy—Environmental Protection beyond Diet

Hanna Sikorska-Szaffik * and Barbara Sozańska 

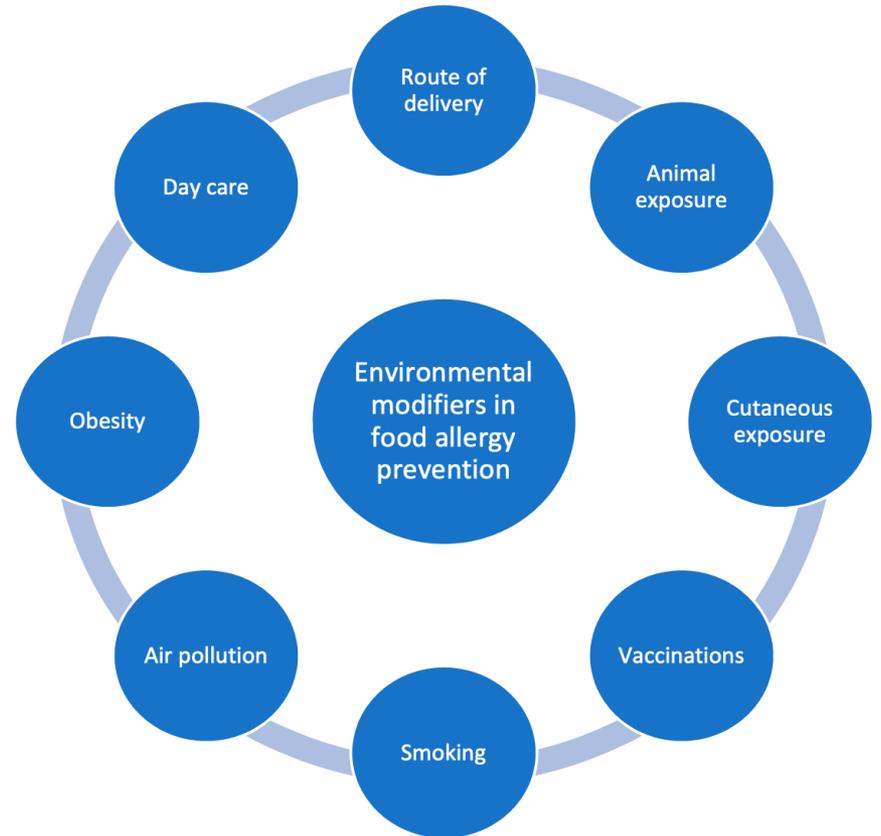


Figure 1. Primary prevention of food allergy—potential environmental modifiers.

Physiopathologie intégrative et prévention des maladies allergiques

Obésité

Crèche

Exposition cutanée

Aliment

Allaitement maternel

Pollution de l'air

Exposome

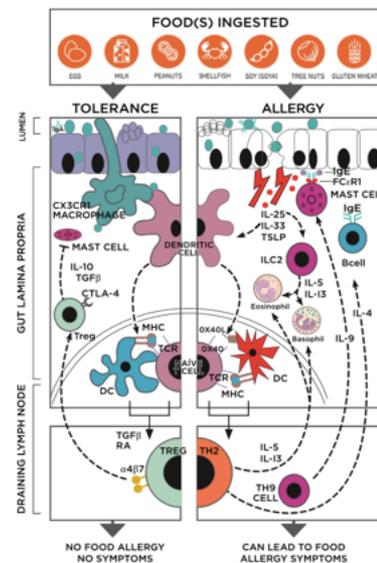


Microbiote

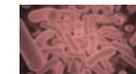
Probiotique

Vit D

IL-10
TGFb



Exposome



Signaux danger

- Peau
- Muqueuse
- Epithélium

TSLP
IL-33

IL-5
IL-13

Tabac

Prévention

Allaitement maternel

- Oui
- Mais : littérature très controversée
 - Étude de Sears 2002
 - importance

Lait de mère

- Présence d'allergènes + cofacteurs dans le lait de mère
 - Intérêt probable dans l'acquisition tolérance ++
- Mais grande variabilité de la composition
 - Explication des résultat contradictoire ?

Prévention

Laits infantiles 1^{er} âge

- Introduction dans les 3 premiers mois avec AM
- Littérature controversée
 - Lié à impact sur AM ??

Lait HA, hydrolyse partielle ou totale

- Pas de recommandations claires par les sociétés savantes
- Mais impact possible des laits partiellement hydrolysés
- Aucun impact avec les hydrolyses totales

Received: 1 April 2020 | Revised: 25 September 2020 | Accepted: 8 October 2020

DOI: 10.1111/cea.13761

ORIGINAL ARTICLE

Epidemiology of Allergic Disease

WILEY

Possible association between early formula and reduced risk of cow's milk allergy: The Japan Environment and Children's Study

Junichiro Tezuka¹ | Masafumi Sanefuji^{2,3}  | Takahito Ninomiya⁴ | Takahiro Kawahara³ | Hiroshi Matsuzaki⁴ | Yuri Sonoda^{2,3} | Masanobu Ogawa² | Masayuki Shimono⁵ | Reiko Suga⁶ | Satoshi Honjo⁴ | Koichi Kusuhara⁵ | Shouichi Ohga^{2,3} | The Japan Environment, Children's Study (JECS) Group

Prévention

Laits infantiles 1^{er} âge

Lait HA, hydrolyse partielle ou totale

Table 1. Guidelines of scientific societies

Society year (ref)	Recommendation regarding pHF	Summary of evidence	Target population
EAACI 2014 (24) (addressed only IgE-mediated food allergy)	Documented HA formula	Outcome is formula specific	Infants with 1 or 2 parents and/or siblings with a history of allergic disease
CSACI 2014 (149)	No recommendation for or against	It is unclear whether formula-feeding in early infancy has any role in preventing allergic conditions other than atopic dermatitis, and also unclear whether formula feeding has any preventive effect long-term.	Infants who have a first degree relative with an allergic condition
SIPPS, SLAIP, SIP 2016 (147)	No recommendation for or against	There is a lack of evidence that hydrolyzed formula are effective in preventing allergic diseases. The lack of evidence of efficacy does not necessarily imply that some interventions may not be effective, but currently they can't be recommended.	At risk infants
APAPARI 2018 (85)	No recommendation for or against	Focus on complementary feeding.	Healthy infants with a family history of atopy or non-severe eczema.

			High risk: severe eczema
BSACI 2018 (83)	Intact protein	Using a non-cow's milk based formula (such as soya) or a specialist "low allergy" or hypoallergenic formula has not been consistently shown to prevent food allergy.	Atopic dermatitis or already has a food allergy
AAP 2019 (23)	No recommendation for or against	There is lack of evidence that partially or extensively hydrolyzed formula prevents atopic disease in infants and children, even in those at high risk for allergic disease	Infants with at least 1 first degree relative (parent or sibling) with documented allergic disease.
Middle East 2019 (86)	Documented HA	A proven safe and efficacious pHF is recommended when breastfeeding is not possible or inadequate to prevent allergy, mainly atopic eczema	At risk infant
ASCIA 2019 (82)	Intact protein	Hydrolysed formula is not recommended for the prevention of allergic disease.	Acknowledge that those with family history are at higher risk, but those without history also at risk, so guidelines for everybody

Legend: No recommendation: the guideline does not differentiate between intact protein or pHF; HA: hypo-allergenic; CM(A): cow's milk (allergy); (p)HF: (partially) hydrolysed formula;

Pro-Pré-Symbiotiques dans l'allergie

oui

- Pas de reco officielle

Non

- Kopp Pediatric 2008

- Position EEACI : pas d'exclusion : pas d'avis sur probio

VitD et Oméga3 dans l'allergie

VitD

- Pas de reco officielle

Omega-3 Fatty Acids

- Pas de reco officielle

Feng Q, Bonnelykke K, Ek WE, et al. Null association between serum 25-hydroxyvitamin D levels with allergic rhinitis, allergic sensitization and non-allergic rhinitis: a Mendelian randomization study. *Clin Exp Allergy*. 2021;51:78–86.

Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K, et al. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2018;15(2):e1002507.

Dernières publications : pas d'effet

PREVENTION PRIMAIRE DE L' ALLERGIE : le bon sens

- Pas d'exclusion avant pendant la grossesse
- Diversification dès 4 mois
- Maintien de l' exposition sans interruption



Conclusion générale

Données épidémiologiques,
Etudes cliniques récentes
et la physiopathologie

apporte un nouvel éclairage de ce que
va être demain

**la prévention I et II de l'allergie : pas
d'exclusion préventive !**

Perspectives

- Quelle fenêtre ?
- Quels allergènes ?
- Quelles populations ?



Mais l'exclusion totale est à reconsidérer...

Pour en savoir plus



Research Progress in Atopic March

Lan Yang¹, Jinrong Fu¹ and Yufeng Zhou^{1,2}*

¹ Institute of Pediatrics, Children's Hospital of Fudan University, The Shanghai Key Laboratory of Medical Epigenetics, International Co-laboratory of Medical Epigenetics and Metabolism, Ministry of Science and Technology, Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai, China, ² National Health Commission (NHC) Key Laboratory of Neonatal Diseases, Fudan University, Shanghai, China