

TD n° 4

Allergies alimentaires

Luc COLAS

Allergologie - Immunologie clinique

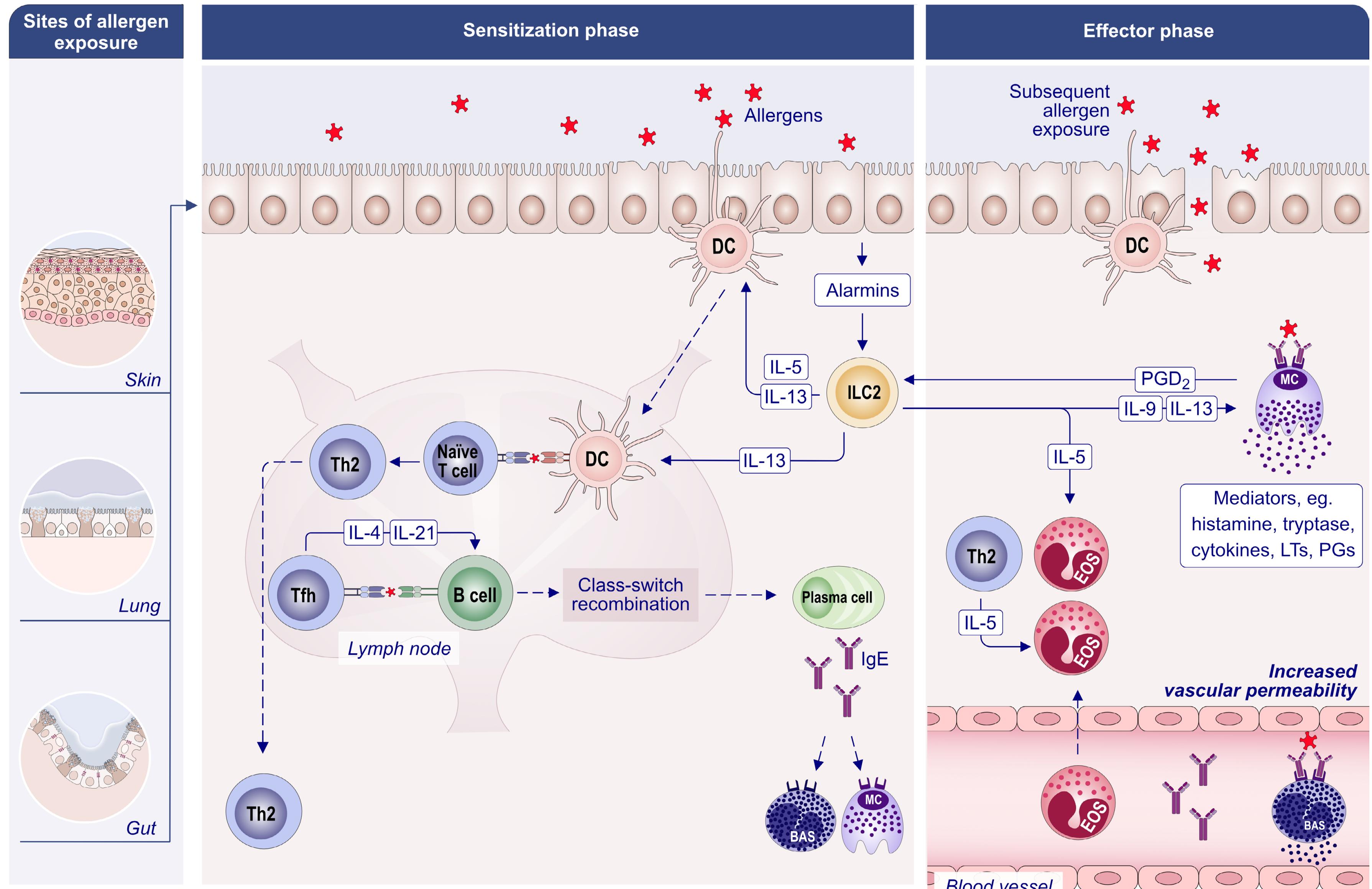
MCU-PH en immunologie

PFTA & CR2TI - UMR 1064

Quelques rappels utiles

Les hypersensibilités alimentaires immédiates

Physiopathologie des HSAI



Physiopathologie des HSAI

Sites of allergen exposure

Sensitization phase

Effector phase

Cutanée : Urticaire

et/ou Muqueuse : angioédème

et/ou ORL : rhinite, prurit laryngée, œdème laryngé, dysphonie

et/ou respiratoire : toux, sifflements, bronchospasme

et/ou Ophthalmologique : conjonctivite, œdème palpébrale

et/ou Digestive : nausées, diarrhées, douleurs abdominales, vomissements

et/ou Générale : malaise, choc anaphylactique

Mécanisme IgE très probable

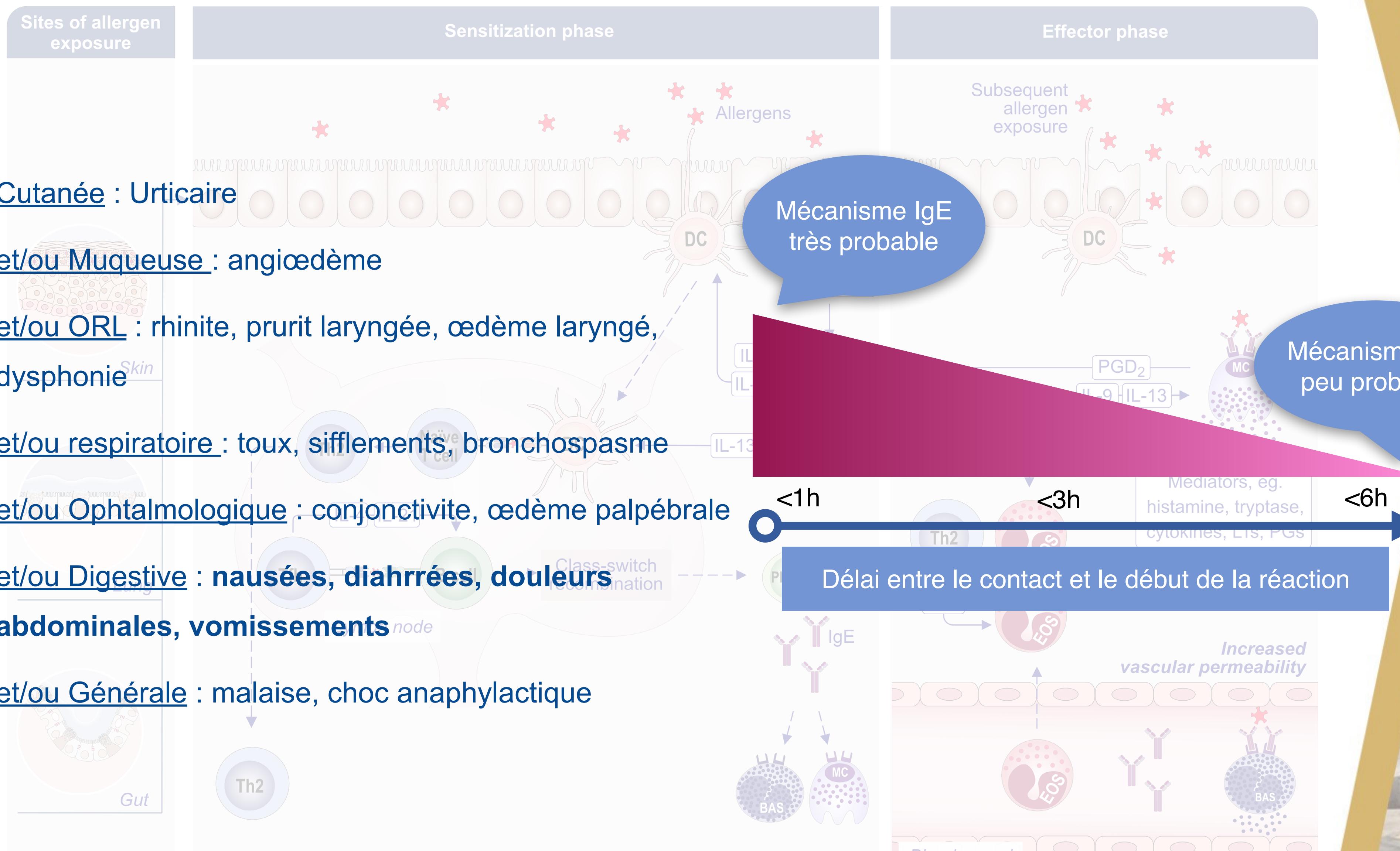
Mécanisme IgE peu probable

<1h

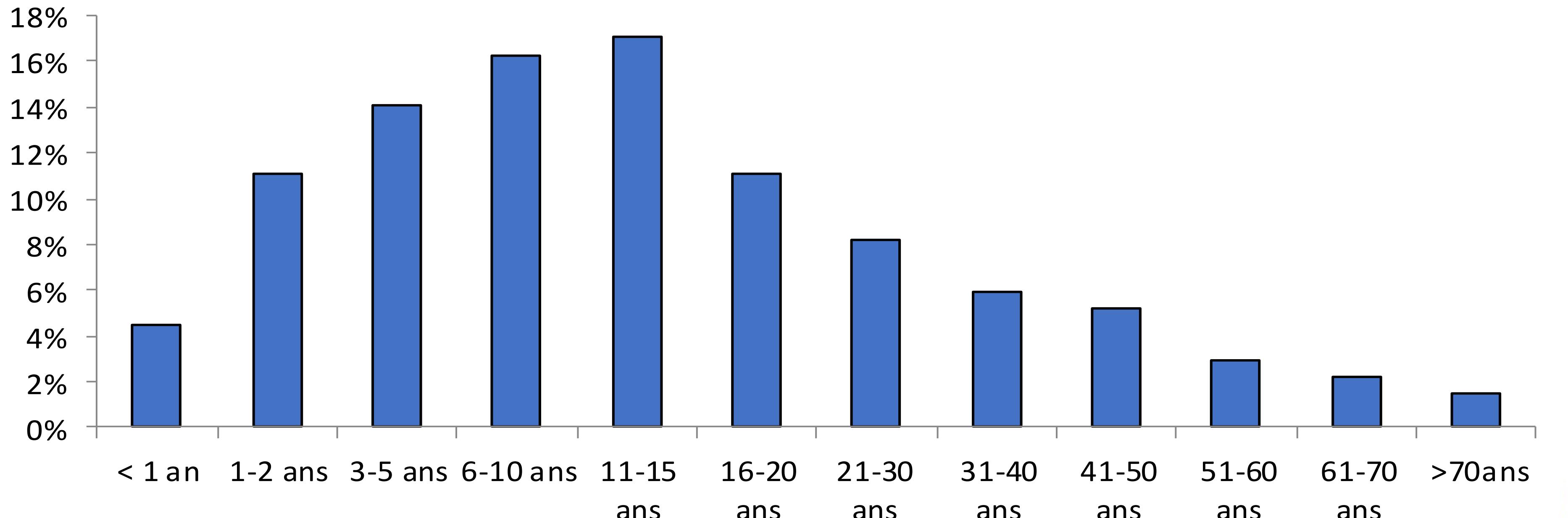
<3h

<6h

Délai entre le contact et le début de la réaction



Epidémiologie des HSAI



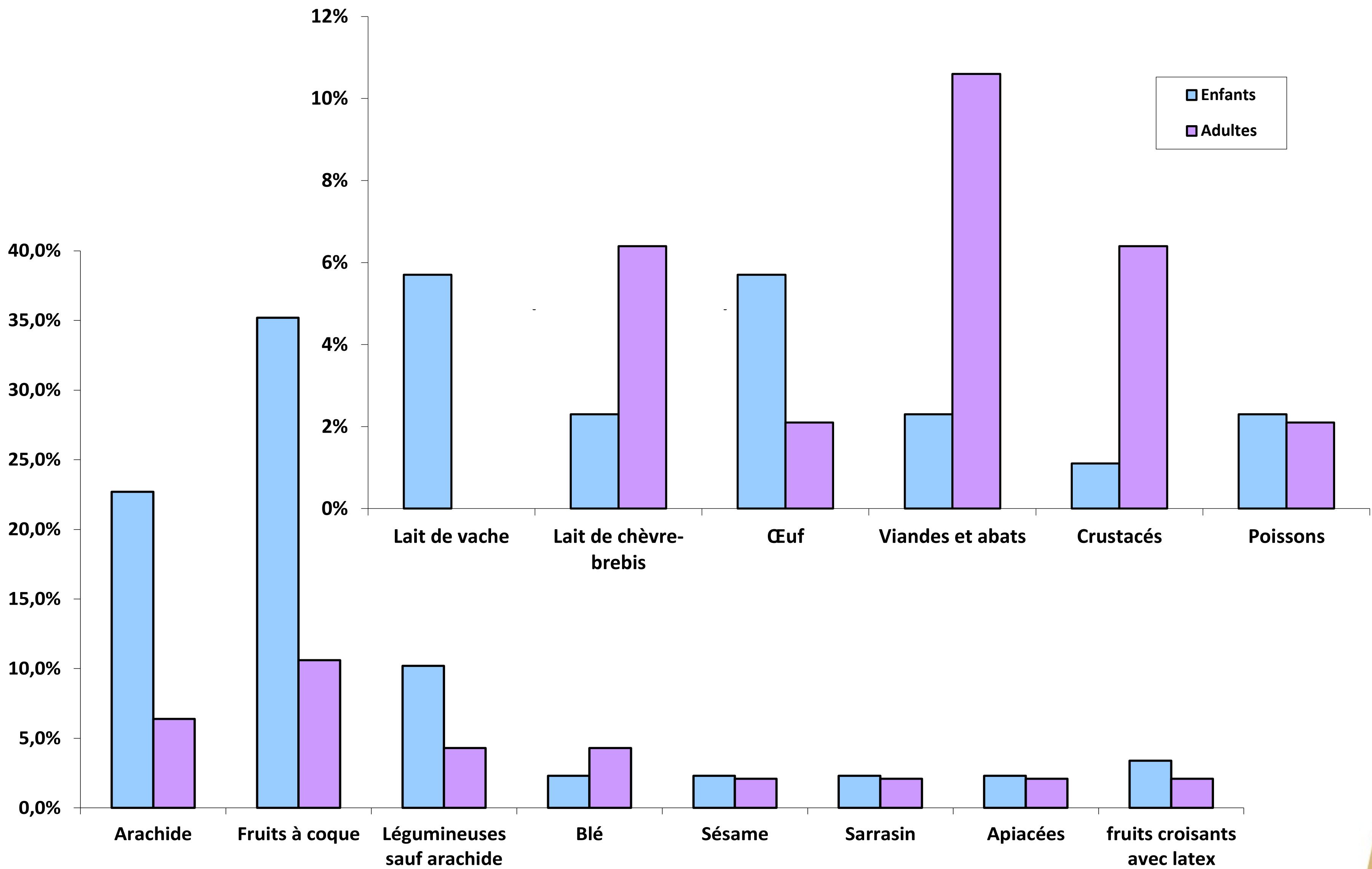
Données du Réseau Allergo-Vigilance 2019.

JOURNÉES
FRANCOPHONES
DE NUTRITION
Marseille
DU 6 AU 8 DÉCEMBRE 2023
Parc Chanot



LES JFN.FR

Epidémiologie des HSAI

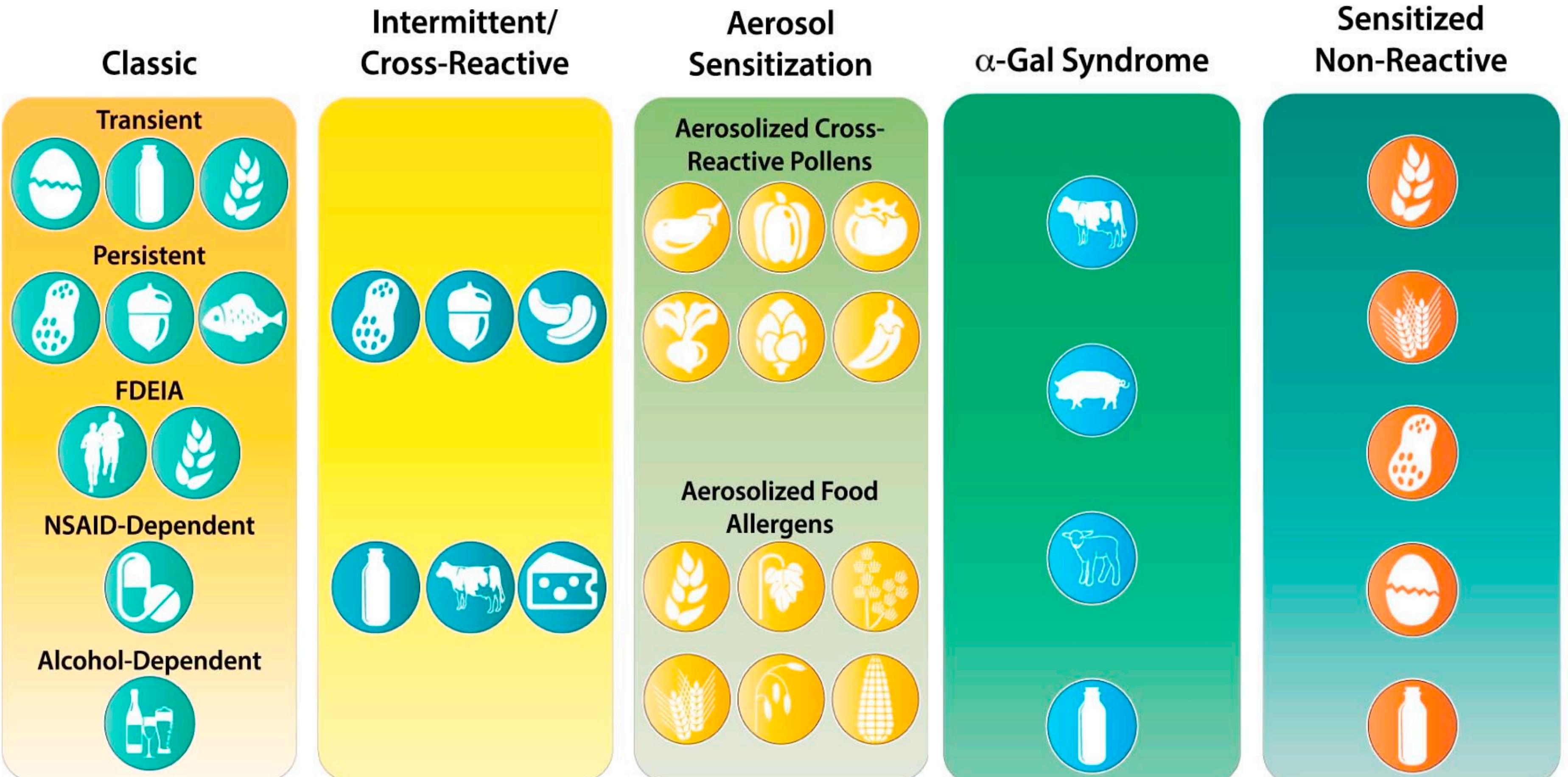


Données du Réseau Allergo-Vigilance 2019.



LES JFN.FR

Phénotypes des HSAI



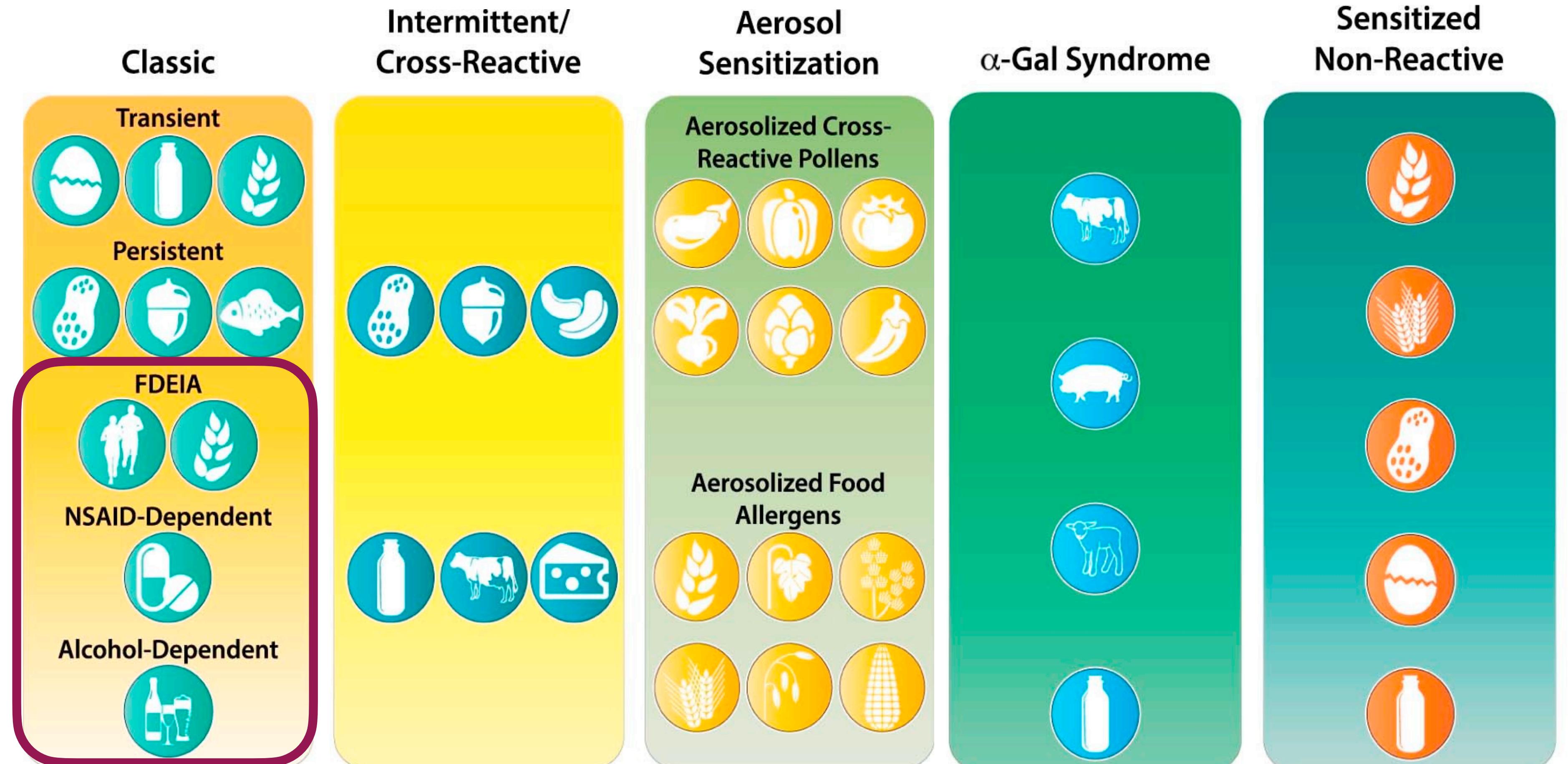
JOURNÉES
FRANCOPHONES
DE NUTRITION
Marseille
DU 6 AU 8 DÉCEMBRE 2023

Parc Chanot

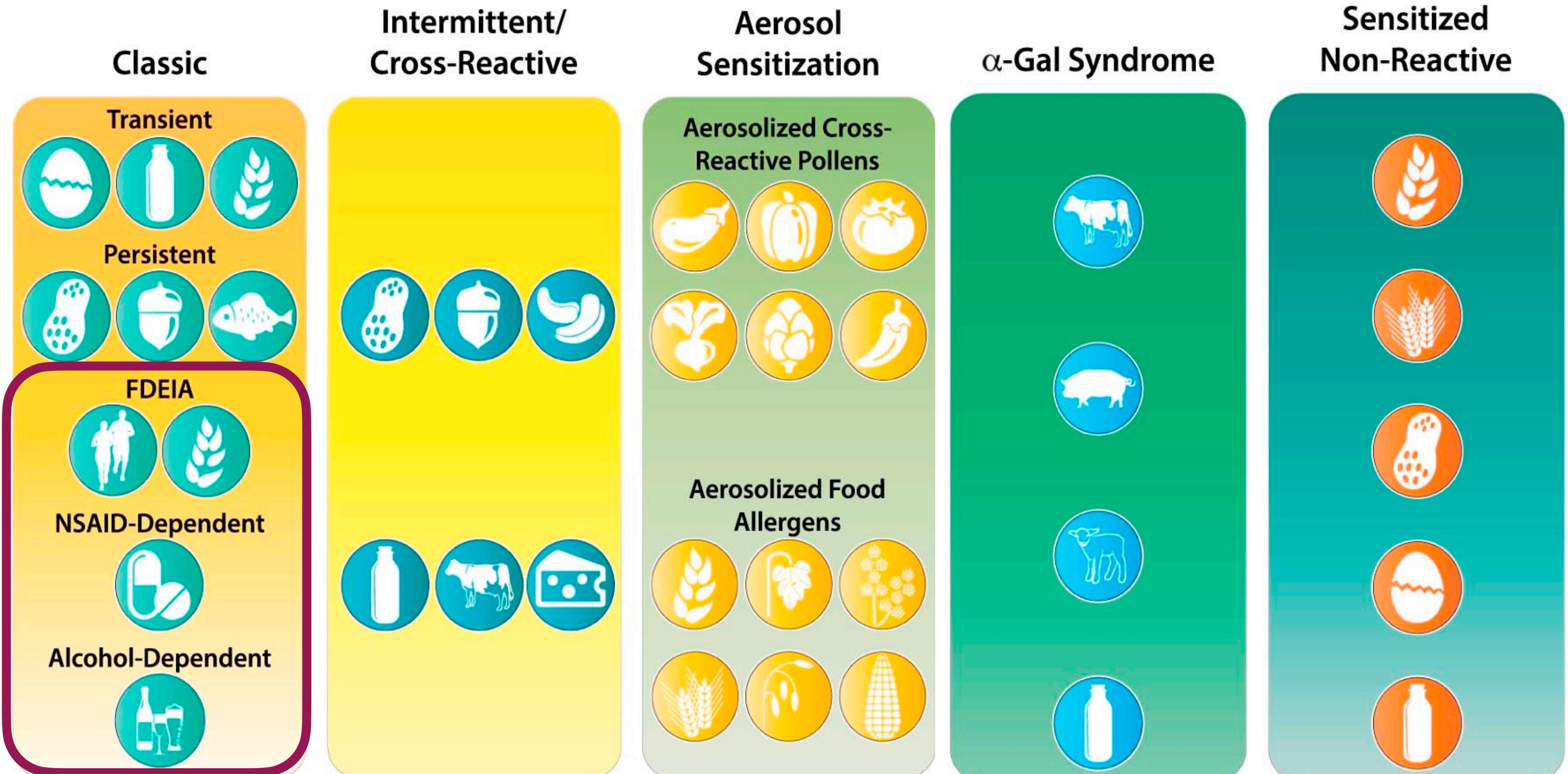


LES JFN.FR

Phénotypes des HSAI



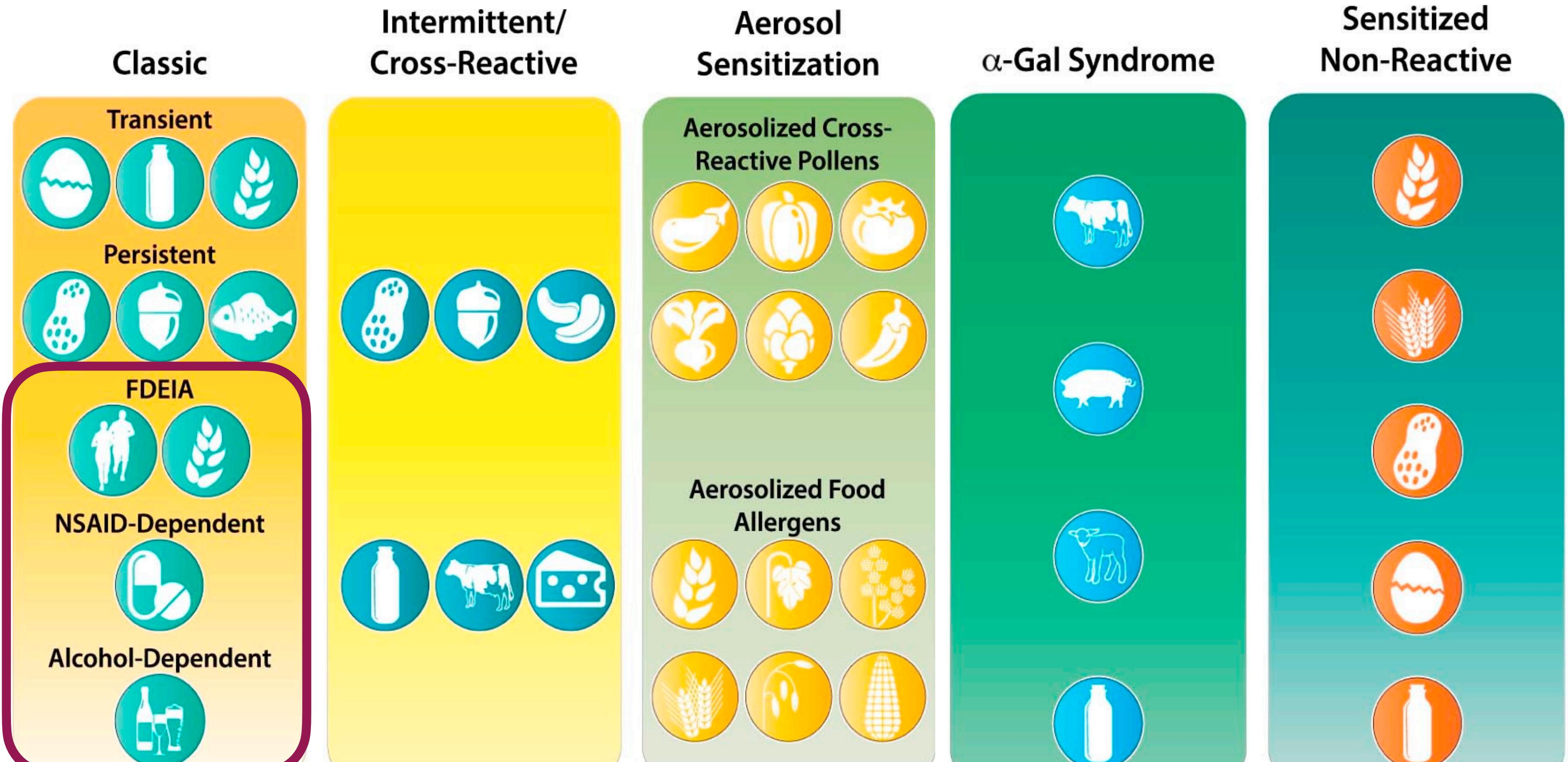
Phénotypes des HSAI



Rôle des co-facteurs ?



Phénotypes des HSAI

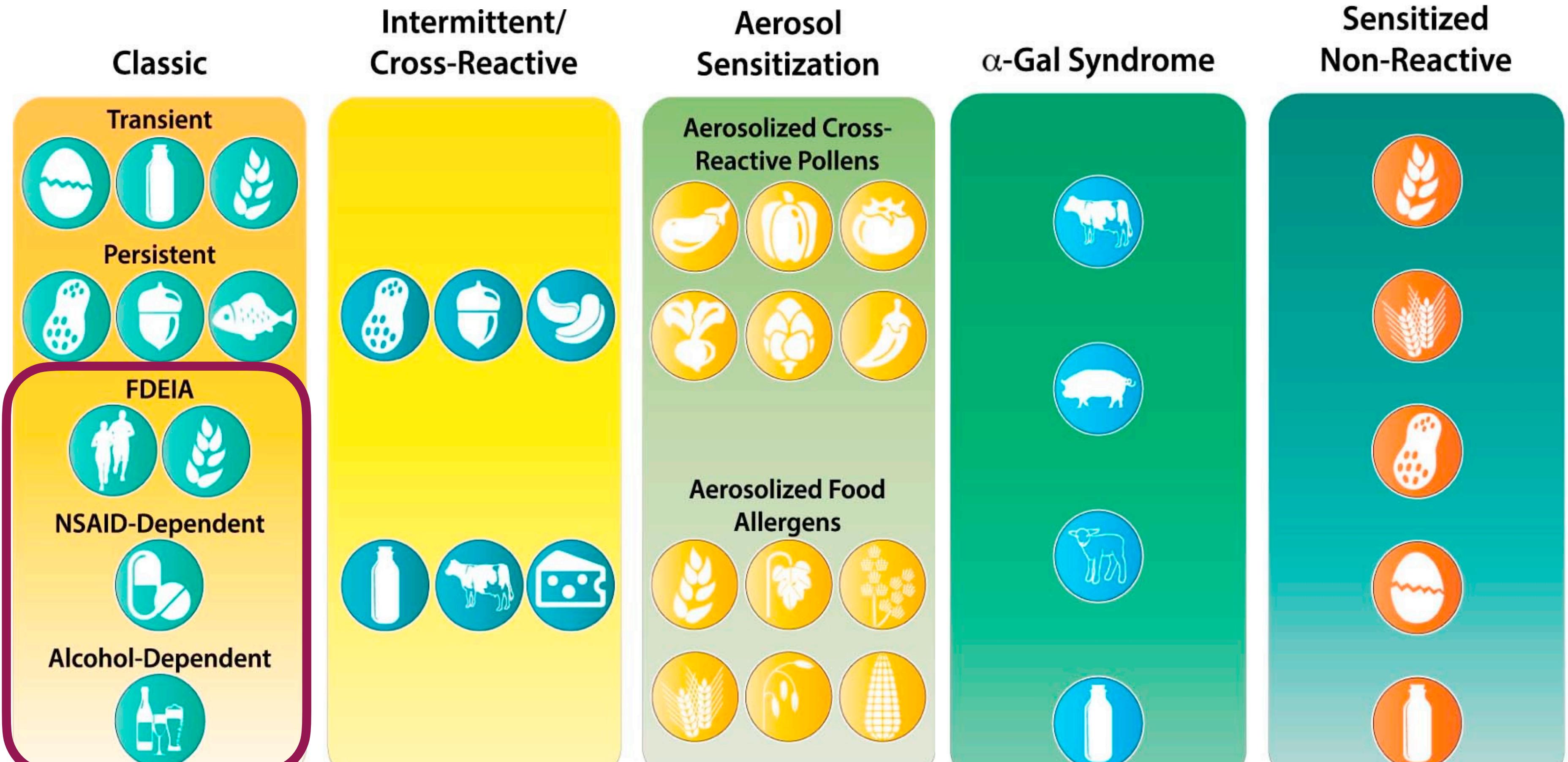


Rôle des co-facteurs ?

Syndrome croisé pollen - aliment



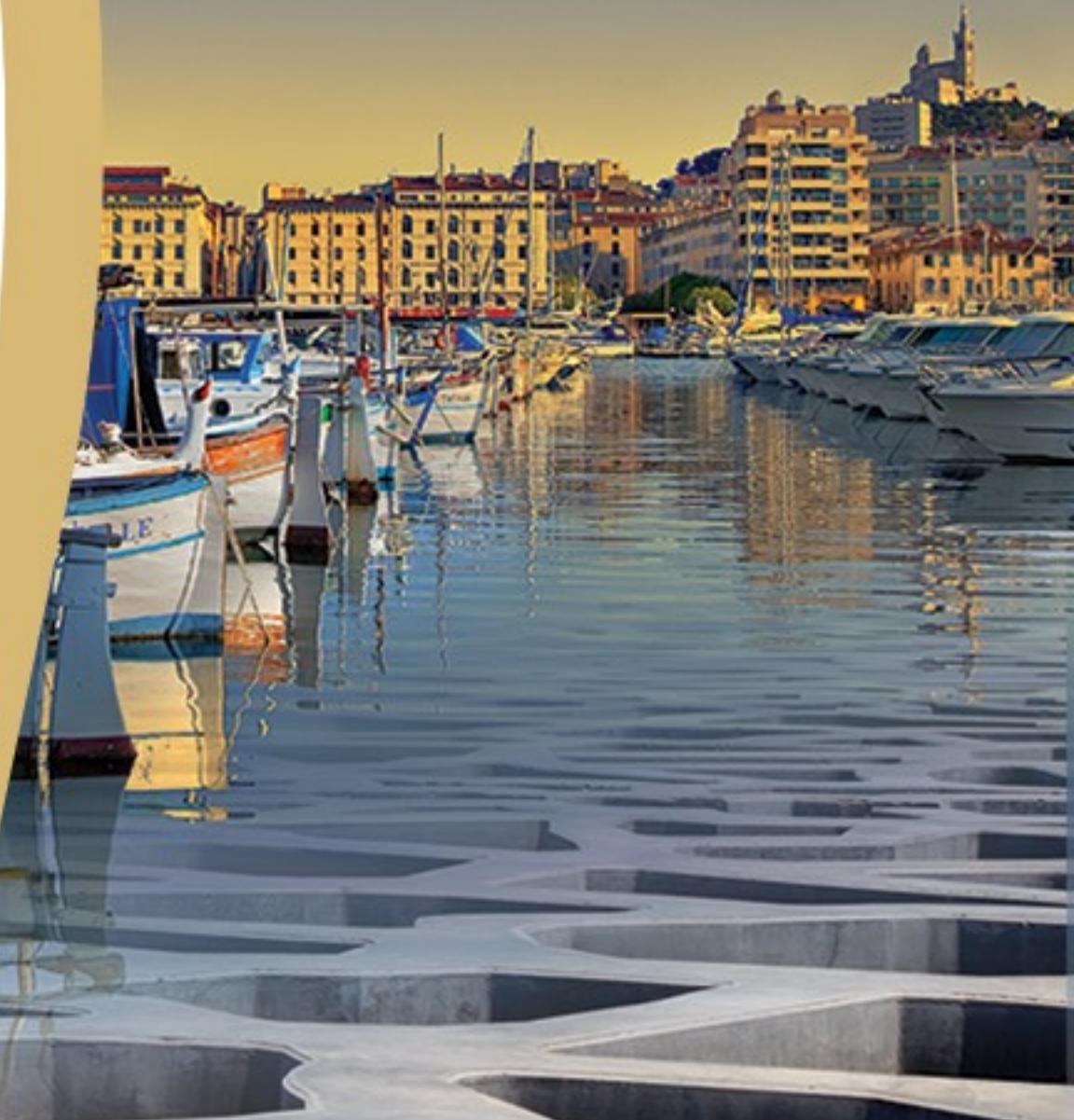
Phénotypes des HSAI



Rôle des co-facteurs ?

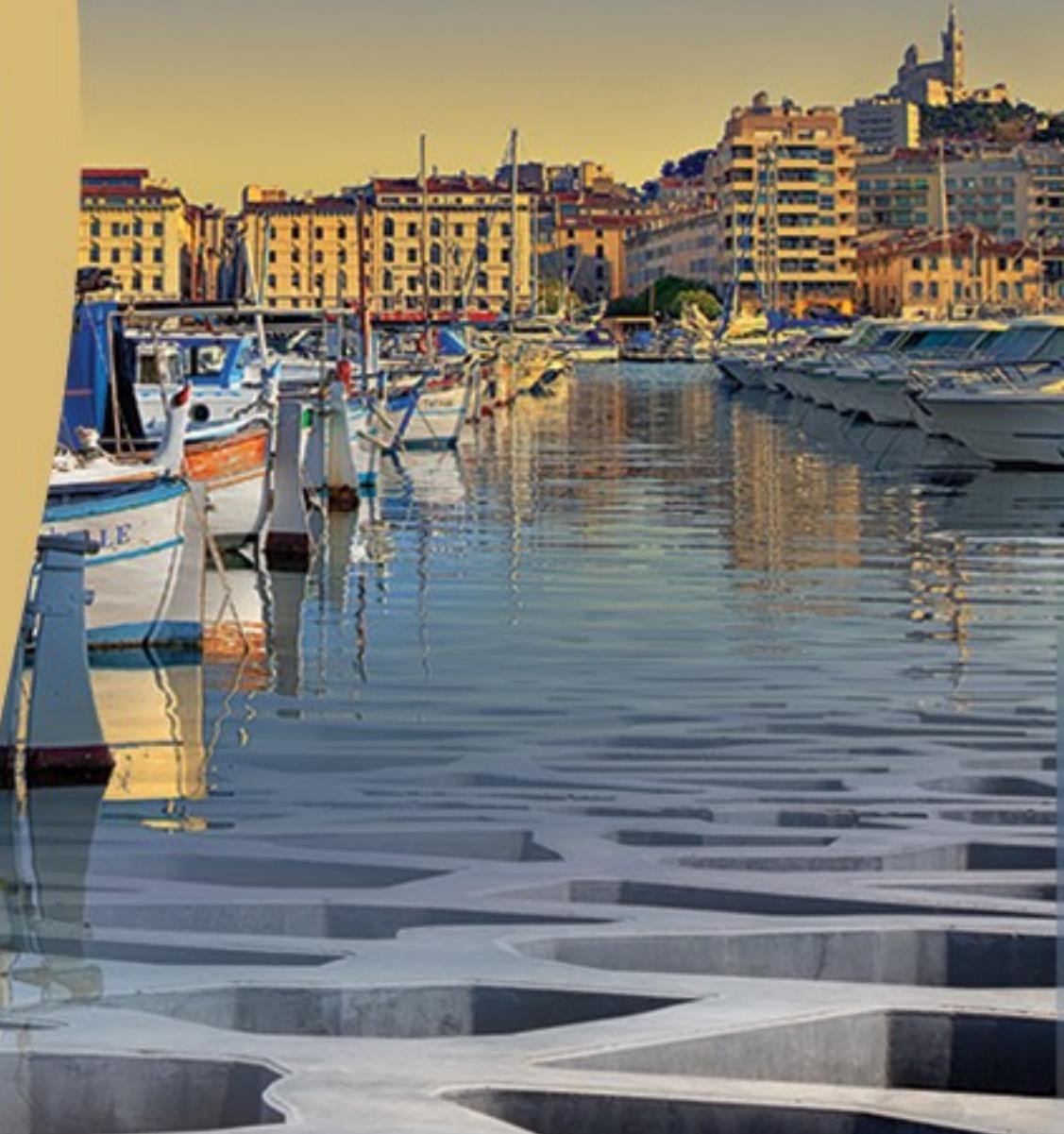
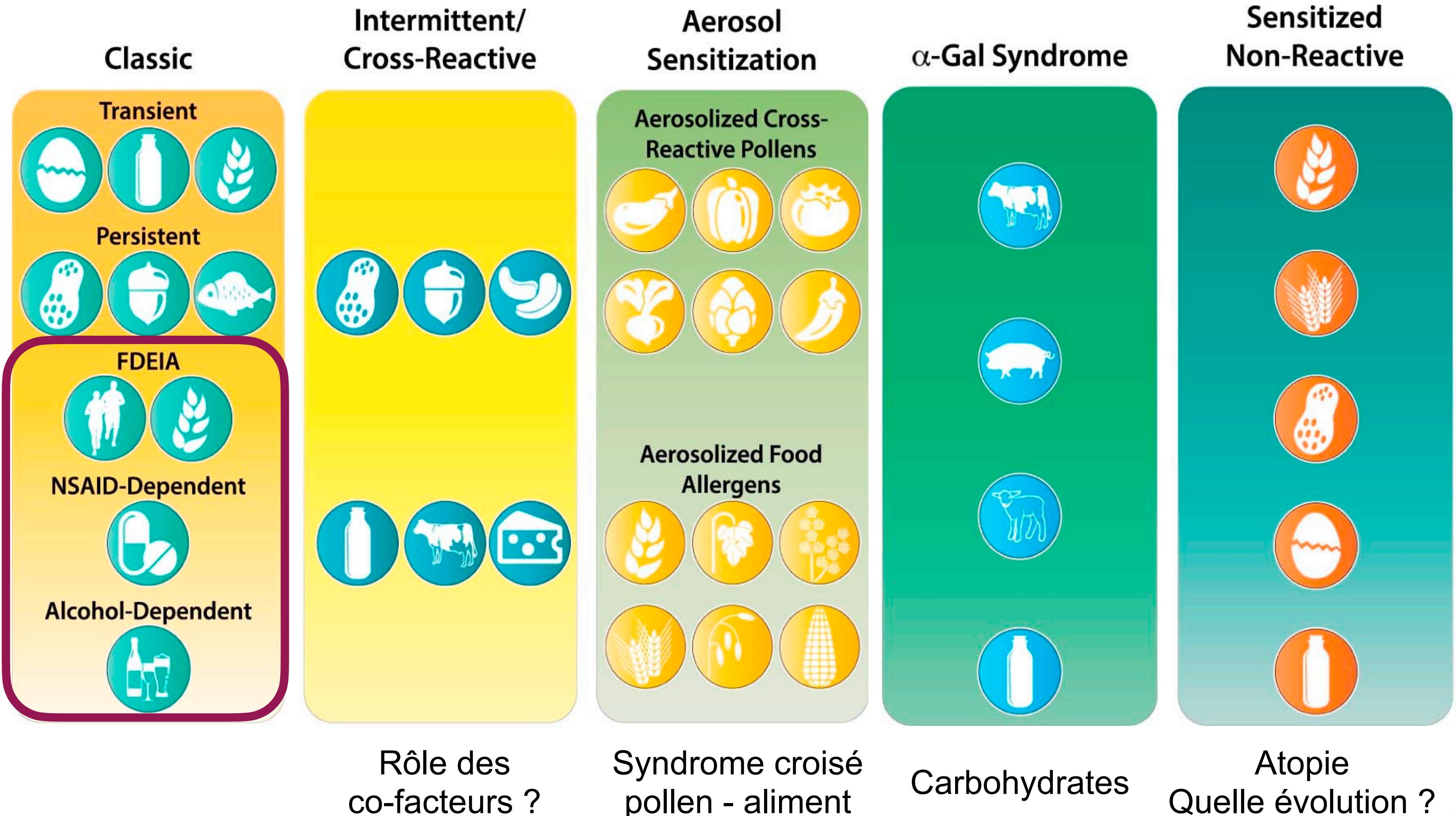
Syndrome croisé pollen - aliment

Carbohydrates



LES JFN.FR

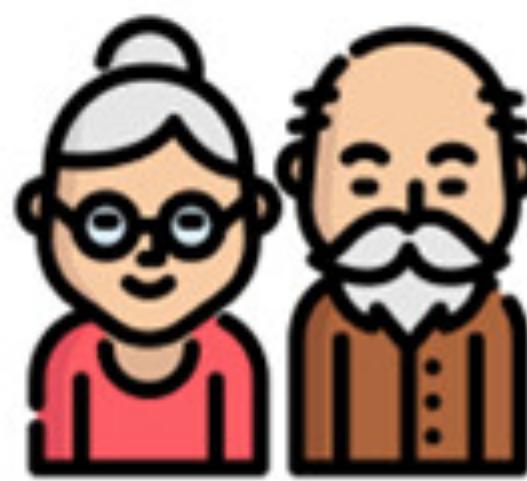
Phénotypes des HSAI



Phénotypes des HSAI

Food anaphylaxis in the elderly: Analysis of allergy vigilance network data from 2002 to 2021

Population



n = 191

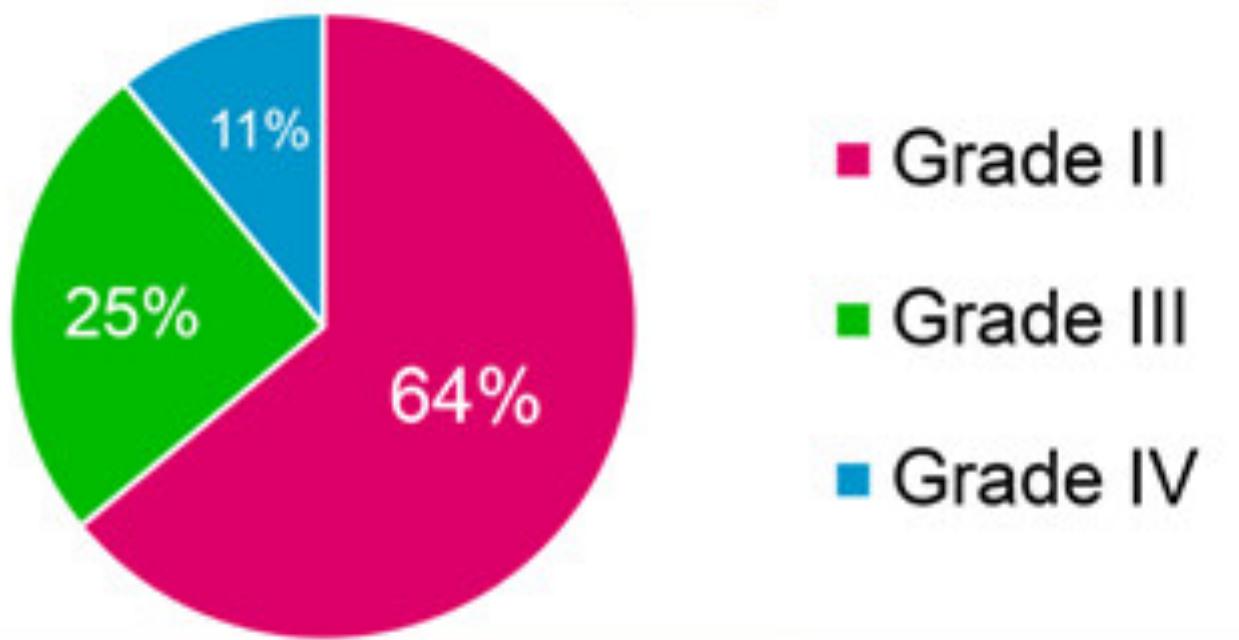
96 ♀ – 95 ♂

60 – 93 y

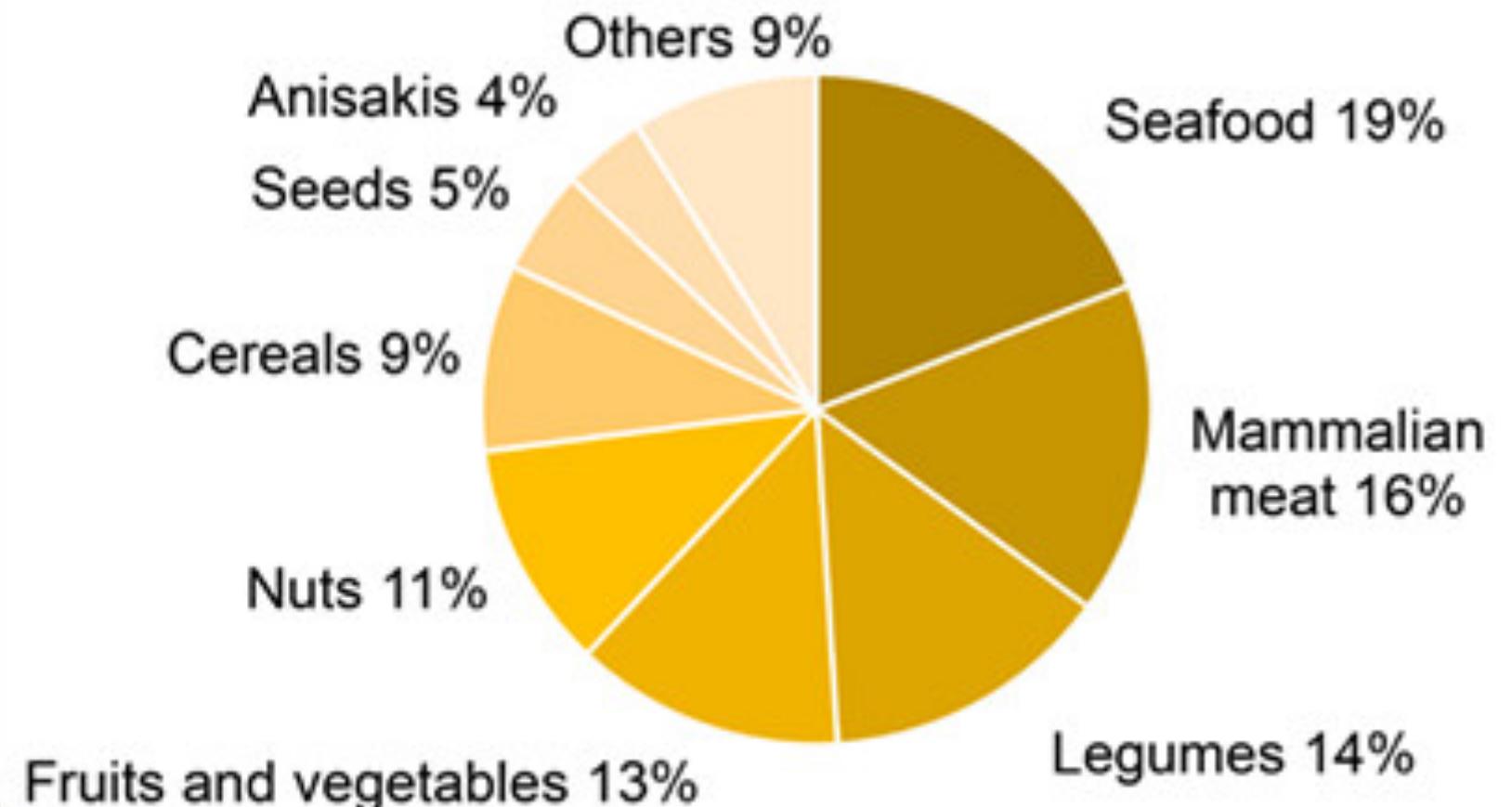
40% Atopic

50% Recurrent allergy

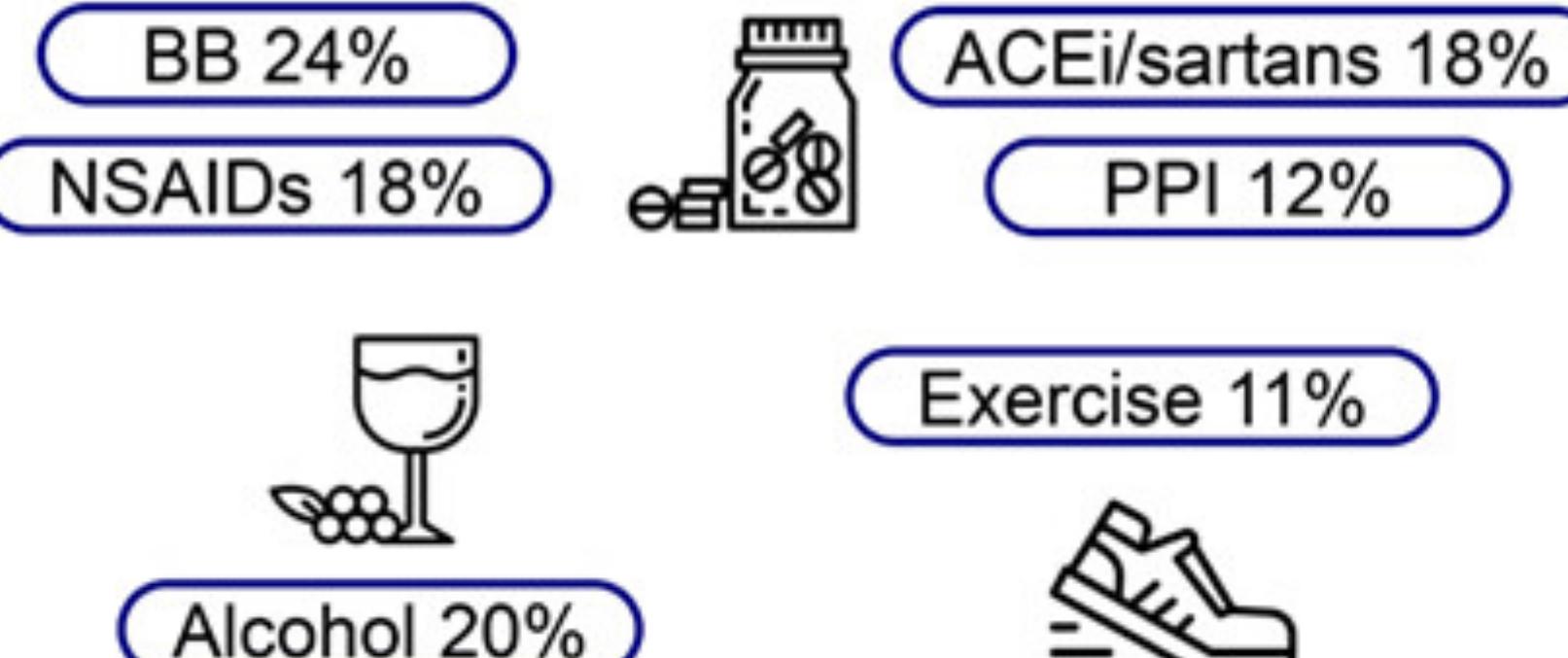
Severity



Foods involved



Cofactors 61%



CLINICAL & EXPERIMENTAL
ALLERGY TRUSTED EVIDENCE IN ALLERGY

JOURNÉES
FRANCOPHONES
DE NUTRITION

Marseille

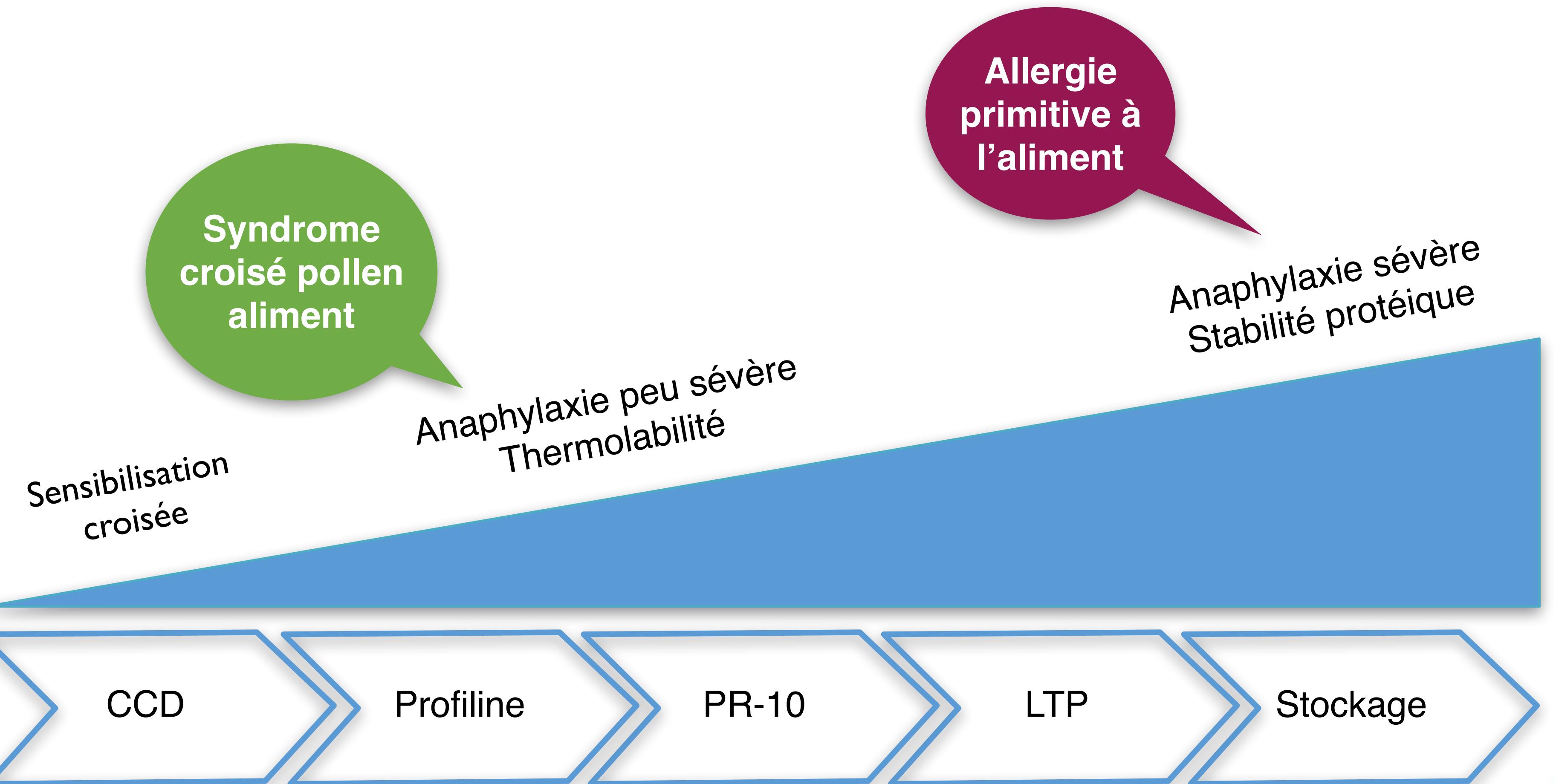
DU 6 AU 8 DÉCEMBRE 2023

Parc Chanot



LES JFN.FR

Peut-on prédire la sévérité ?



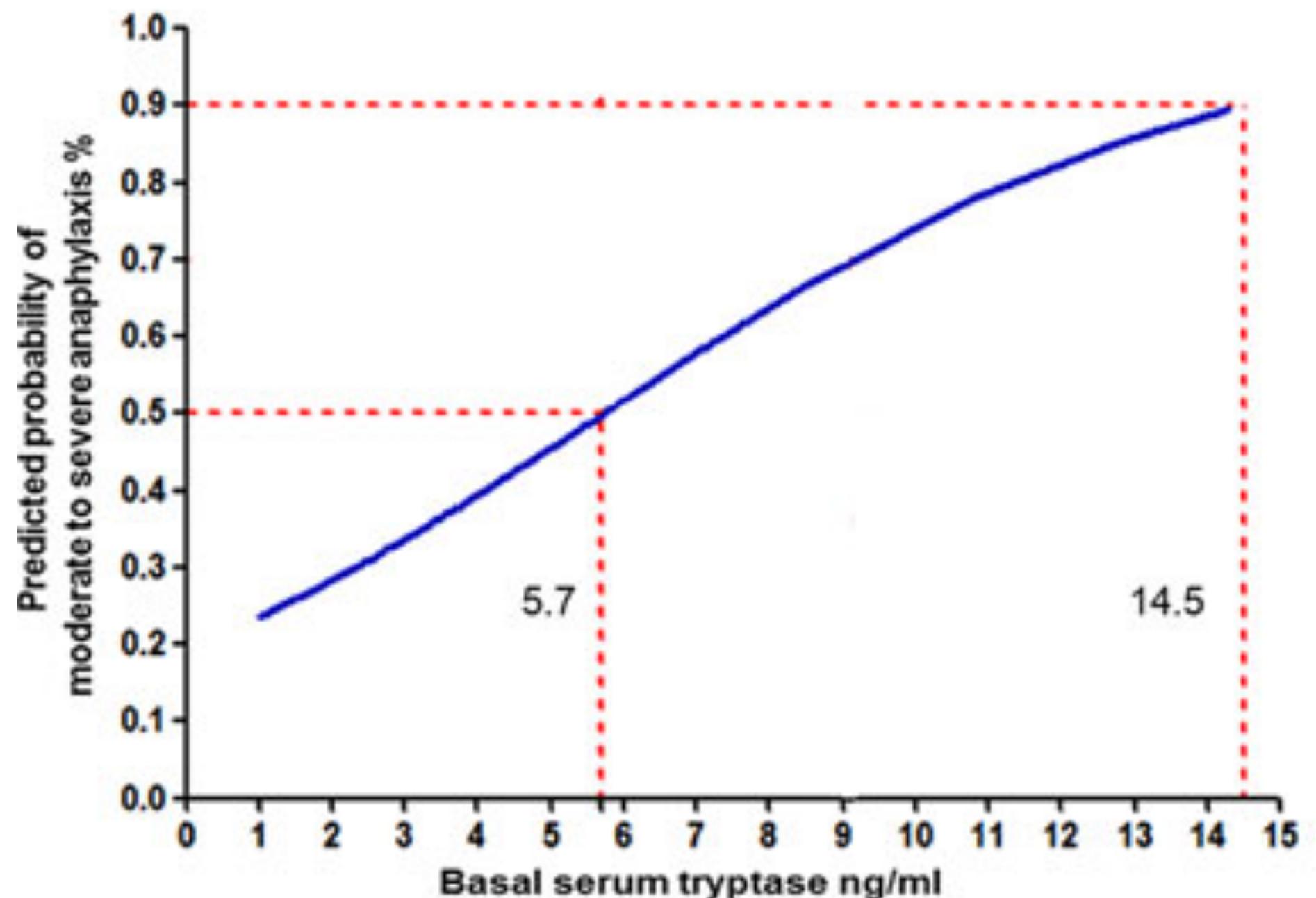
DU 6 AU 8 DÉCEMBRE 2023

Parc Chanot

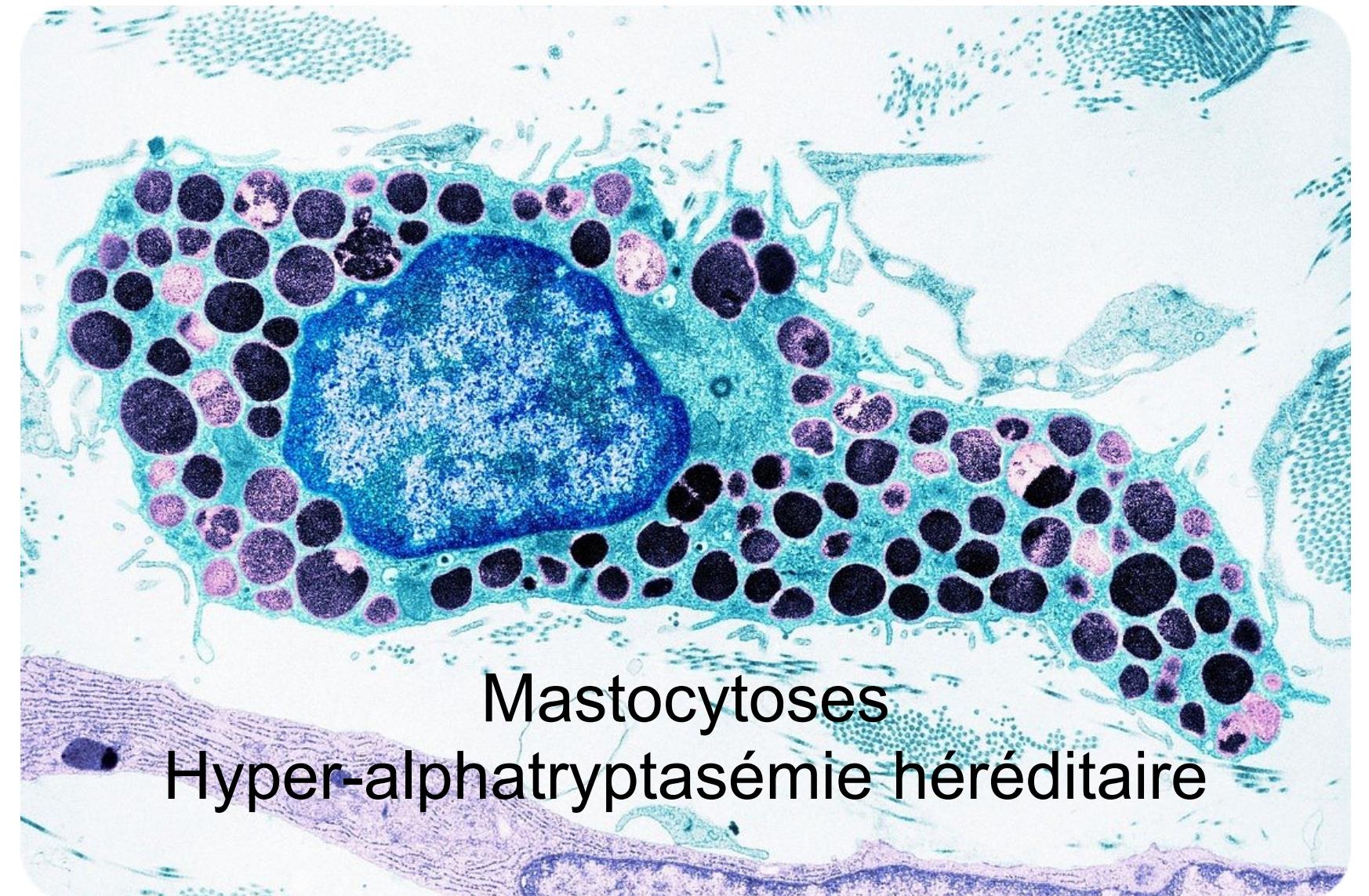


LESJFN.FR

Peut-on prédire la sévérité ?



Corrélation entre le taux de tryptase basale et la probabilité de survenue d'une anaphylaxie sévère



Moindre fréquences des HSAI IgE au sein des mastocytoses

La HaT prédispose à des réaction plus sévères ?

JOURNÉES
FRANCOPHONES
DE NUTRITION
Marseille

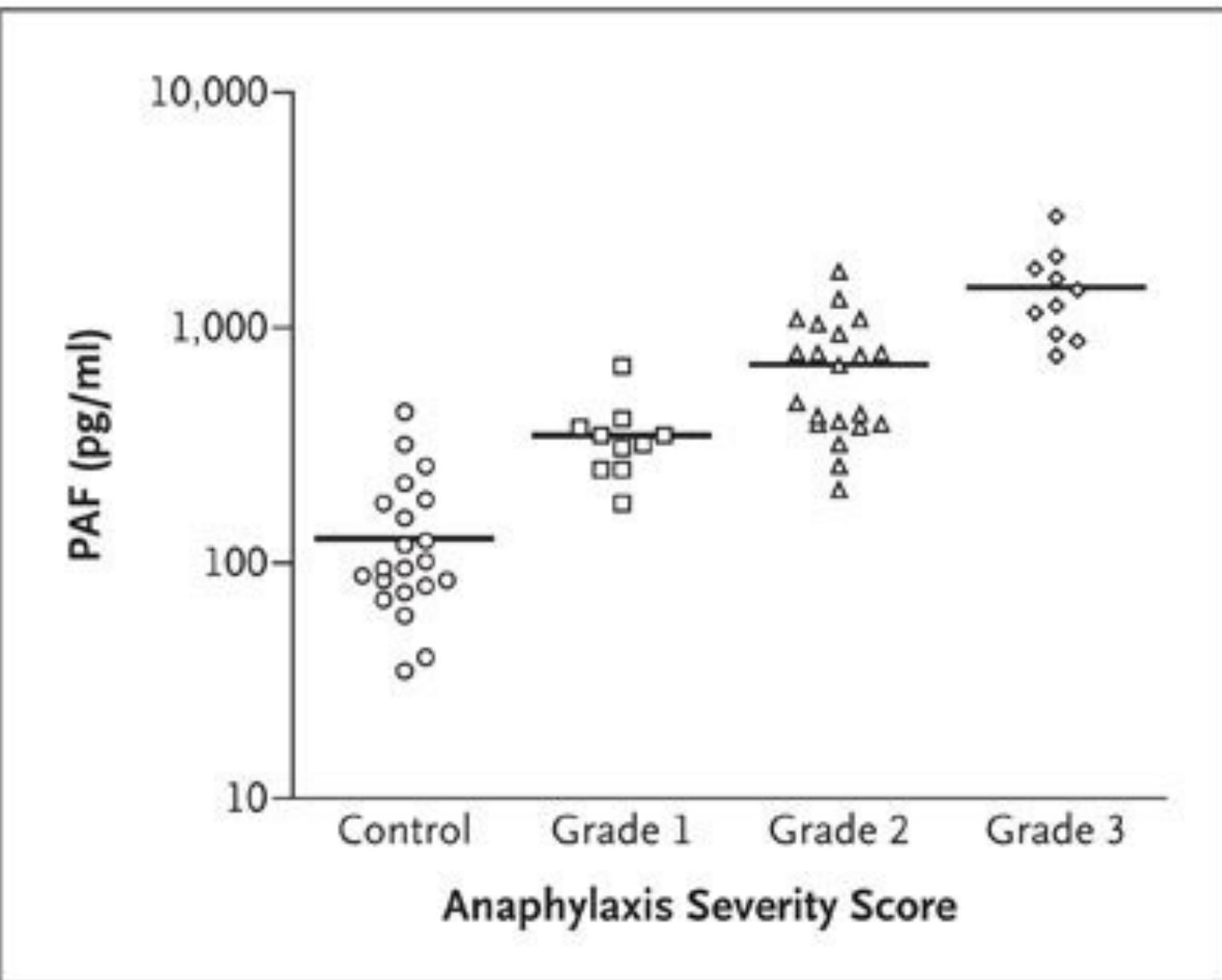
DU 6 AU 8 DÉCEMBRE 2023

Parc Chanot



LES JFN.FR

Peut-on prédire la sévérité ?



Corrélation entre le taux de PAF et la sévérité de l'anaphylaxie

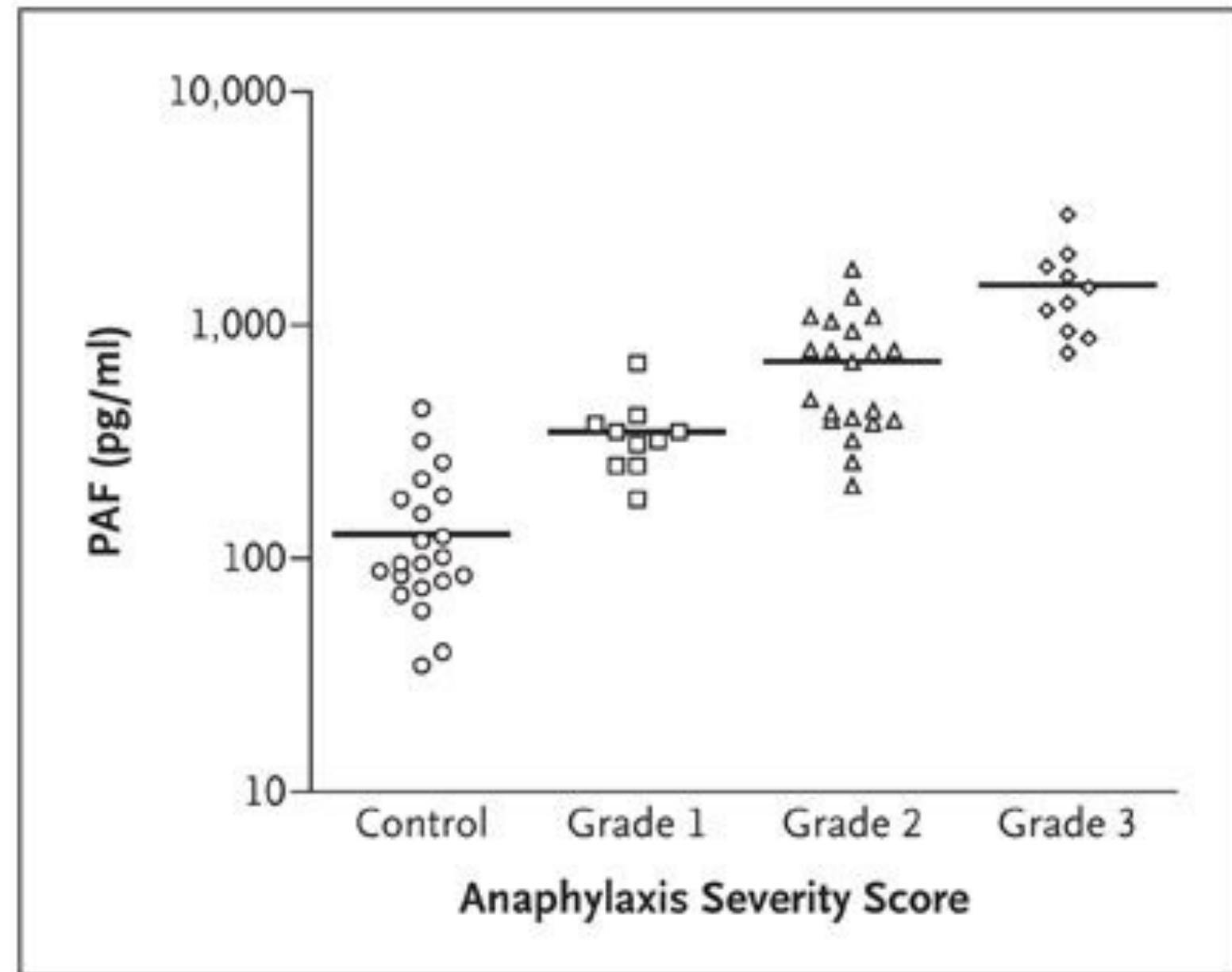
Corrélation entre l'activité de la PAF hydrolase et la sévérité de l'anaphylaxie

Table 1. Analysis of PAF Acetylhydrolase Activity According to Grade of Anaphylaxis.*

Variable	Control (N=23)	Grade 1 (N=10)	Grade 2 (N=21)	Grade 3 (N=10)	P Value
PAF acetylhydrolase activity — nmol/ml/min	30.7±8.2	29.5±9.7	25.9±8.3	22.1±9.0	0.13†
PAF acetylhydrolase activity ≤20 nmol/ml/min — no. (%)	0	0	5 (24)	7 (70)	<0.001‡



Peut-on prédire la sévérité ?



Corrélation entre le taux de PAF et la sévérité de l'anaphylaxie

Autres mécanismes non IgE
Impliqués dans l'anaphylaxie ?

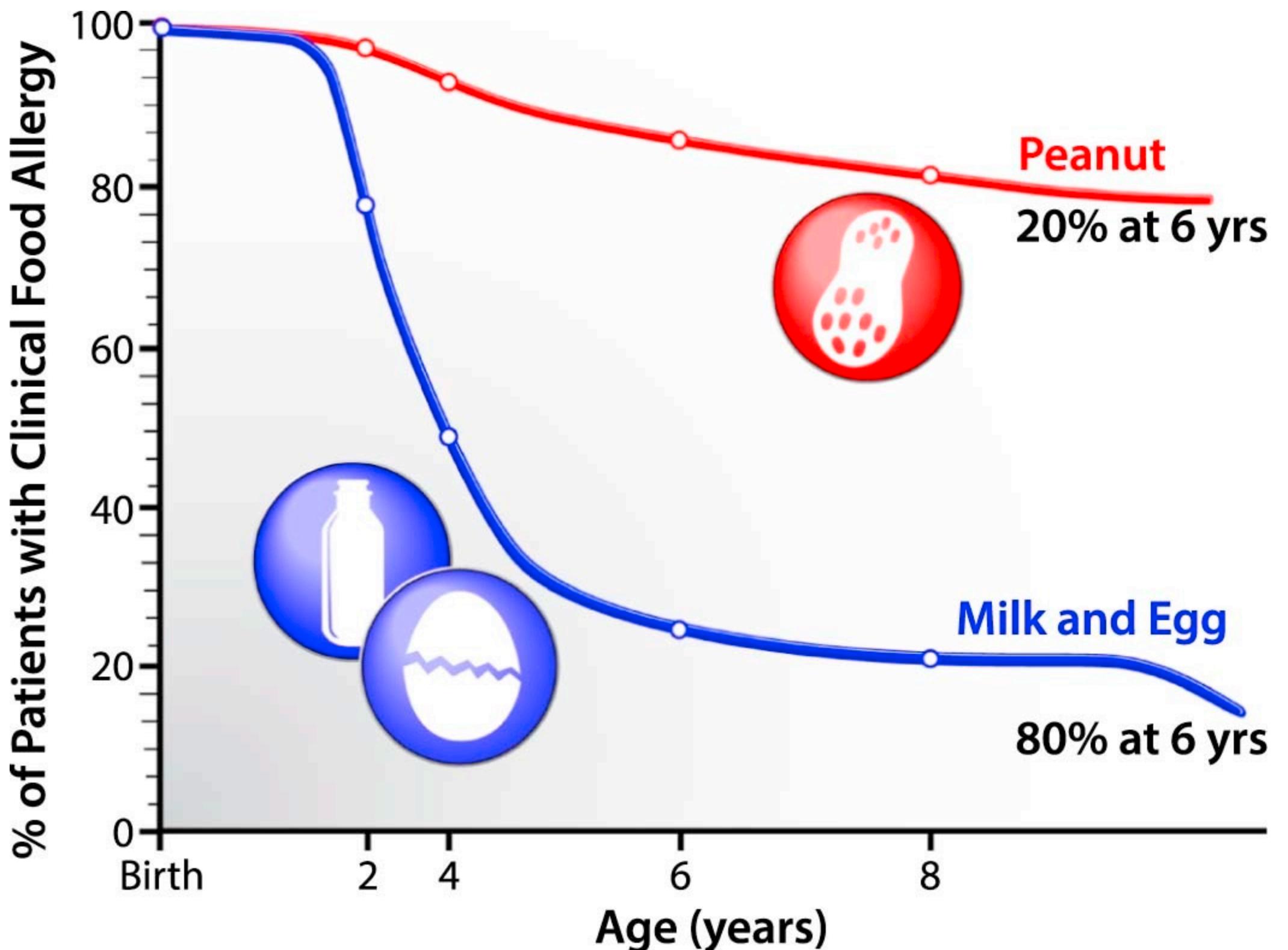
Corrélation entre l'activité de la
PAF hydrolase et la sévérité de
l'anaphylaxie

Table 1. Analysis of PAF Acetylhydrolase Activity According to Grade of Anaphylaxis.*

Variable	Control (N=23)	Grade 1 (N=10)	Grade 2 (N=21)	Grade 3 (N=10)	P Value
PAF acetylhydrolase activity — nmol/ml/min	30.7±8.2	29.5±9.7	25.9±8.3	22.1±9.0	0.13†
PAF acetylhydrolase activity ≤20 nmol/ml/min — no. (%)	0	0	5 (24)	7 (70)	<0.001‡



Peut-on prédire la tolérance ?



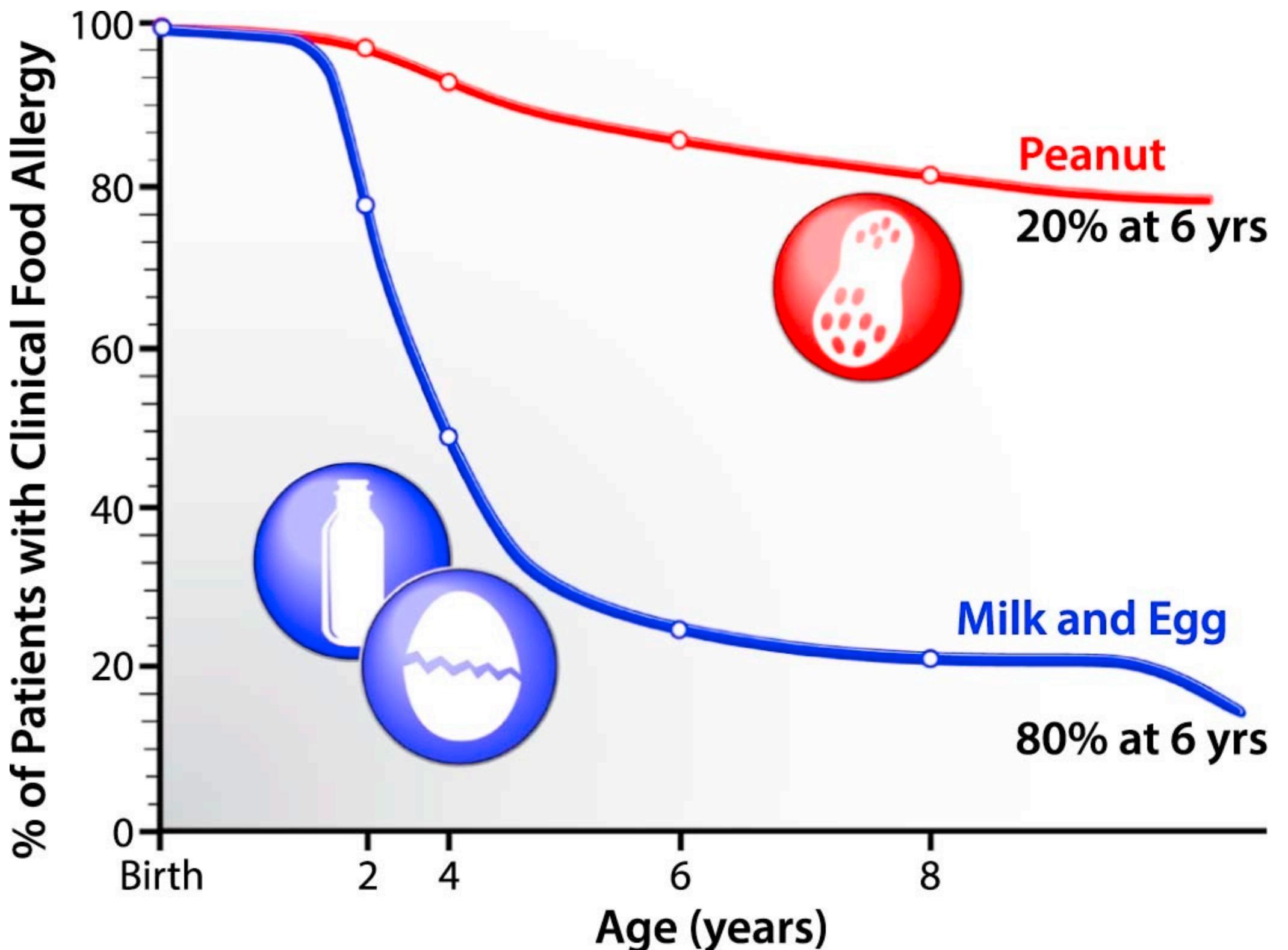
Une poly-immunisation IgE est souvent associée à la persistance de l'HSAI (ex : Caséine et APLV)

L'induction d'IgG4 miroirs de l'immunisation IgE est associée à la tolérance à l'allergène

L'augmentation des seuils de réactivité in vivo et in vitro (TAB) est associée à la tolérance à l'allergène



Peut-on prédire la tolérance ?



Pas de bio-marqueurs validés
en pratique courante

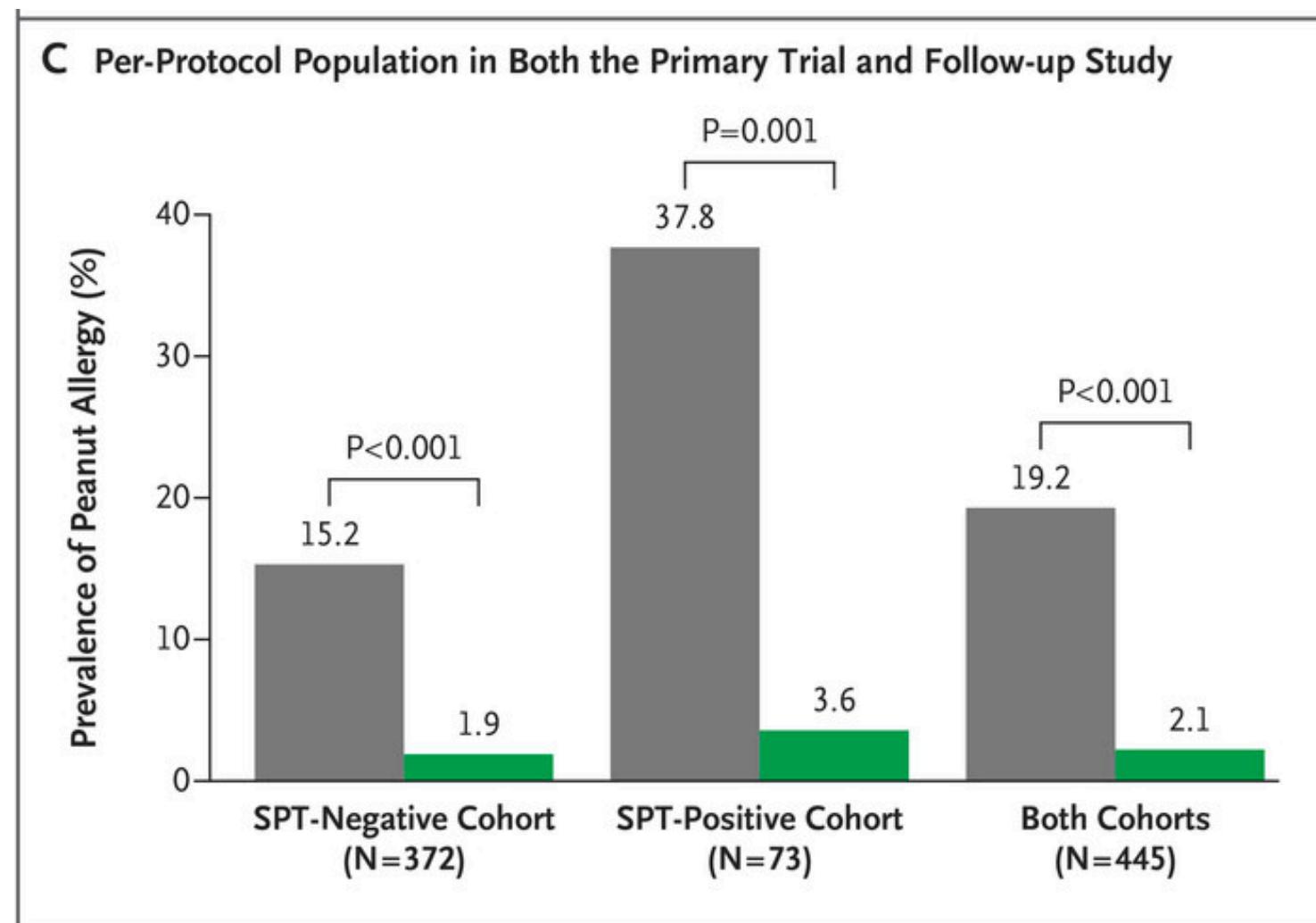
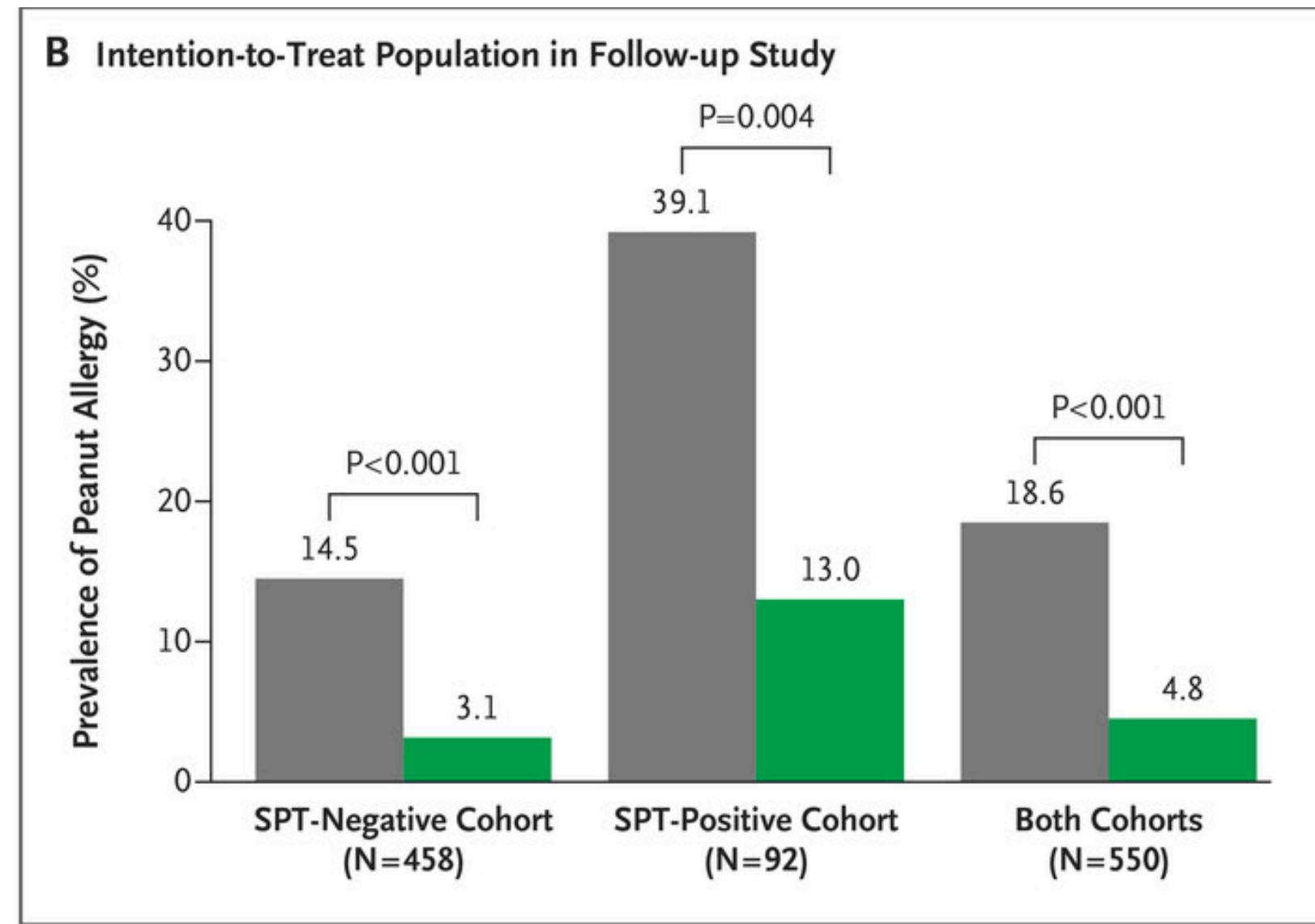
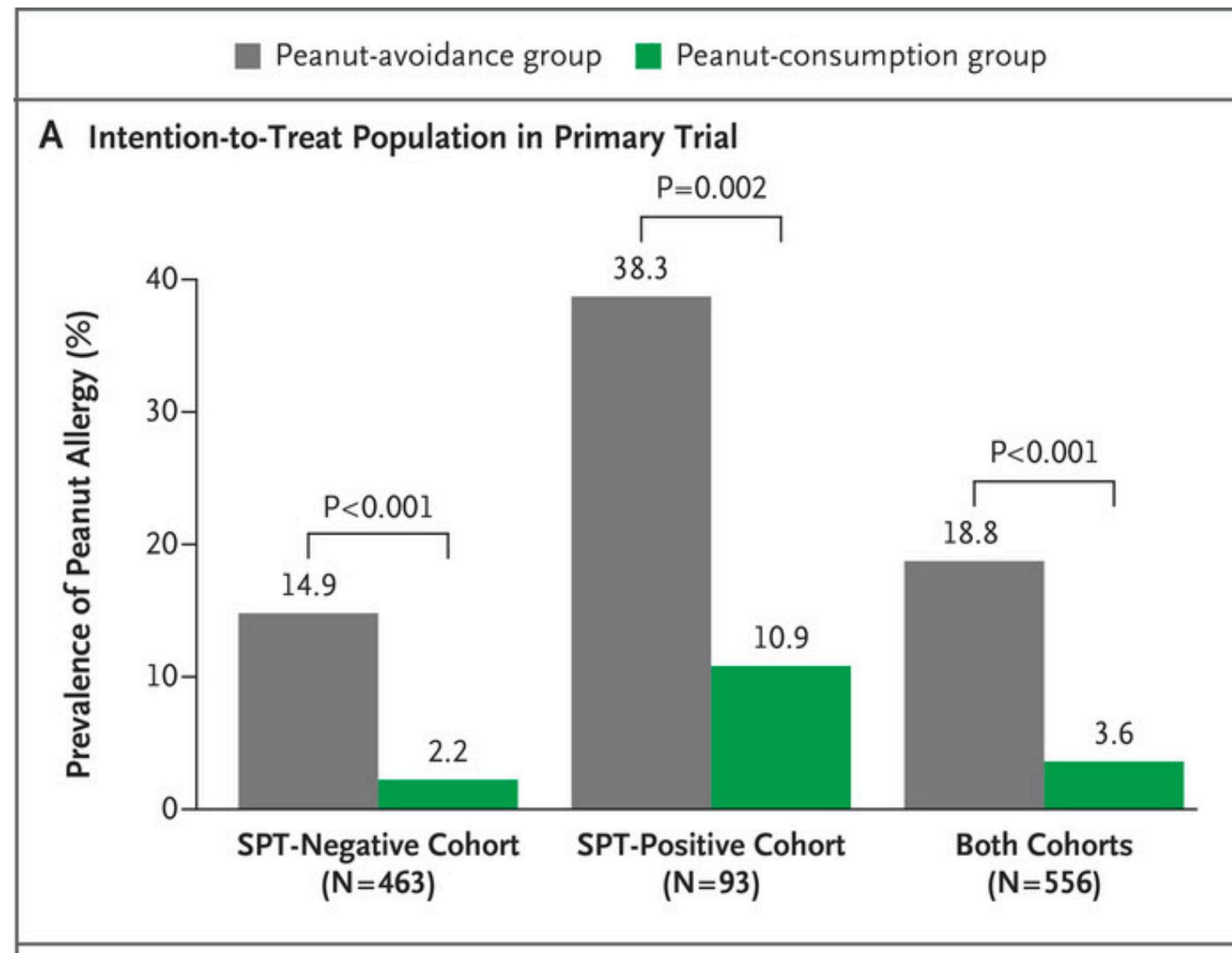
Une poly-immunisation IgE est souvent associée à la persistance de l'HSAI (ex : Caséine et APLV)

L'induction d'IgG4 miroirs de l'immunisation IgE est associée à la tolérance à l'allergène

L'augmentation des seuils de réactivité in vivo et in vitro (TAB) est associée à la tolérance à l'allergène



Peut-on promouvoir la tolérance ?



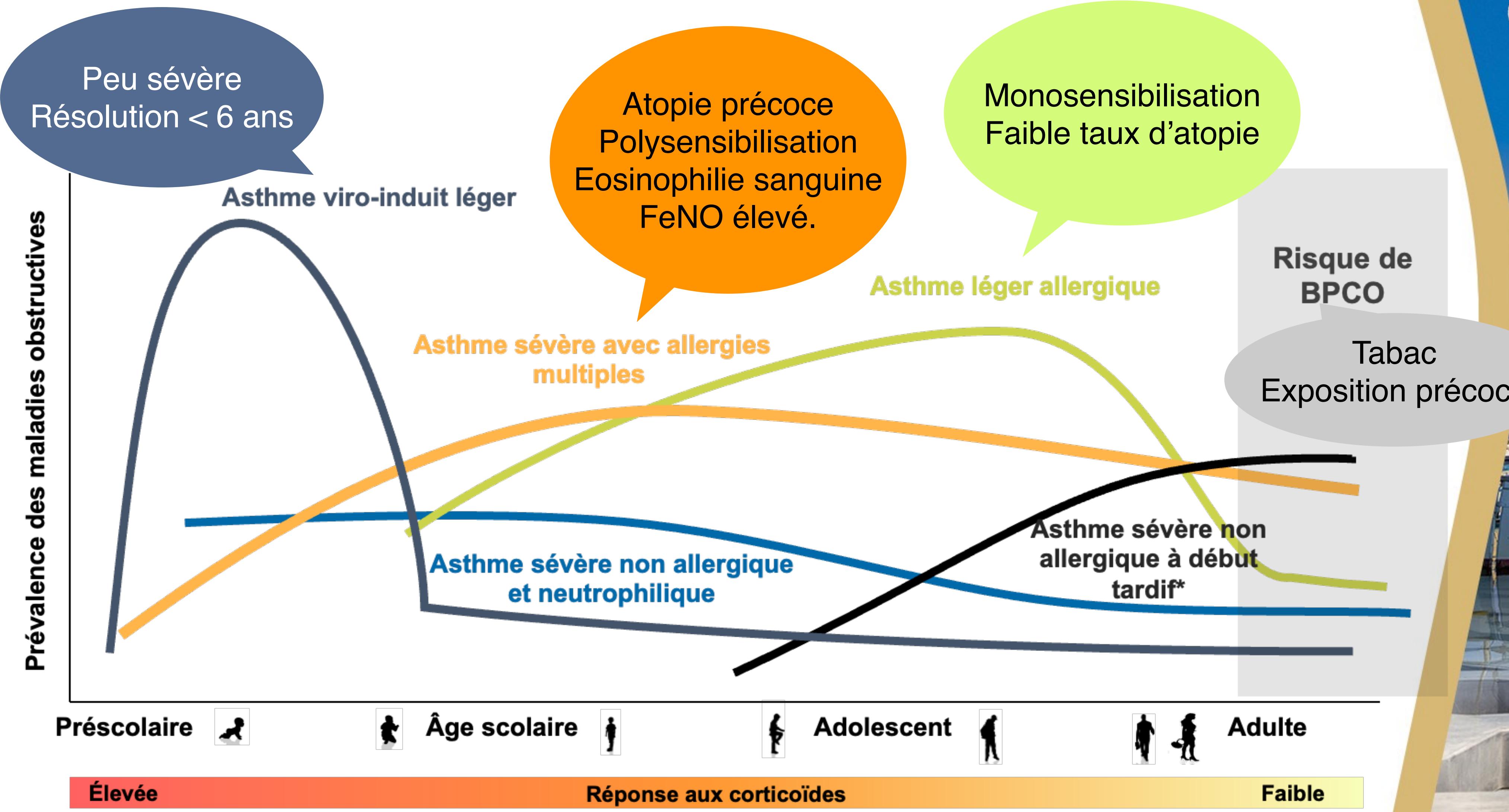
L'exposition précoce à l'arachide chez des enfants à haut risque atopique permet de réduire la survenue d'une anaphylaxie IgE médiaée

Notion de tolérance orale du nourrisson à partir de 4 mois

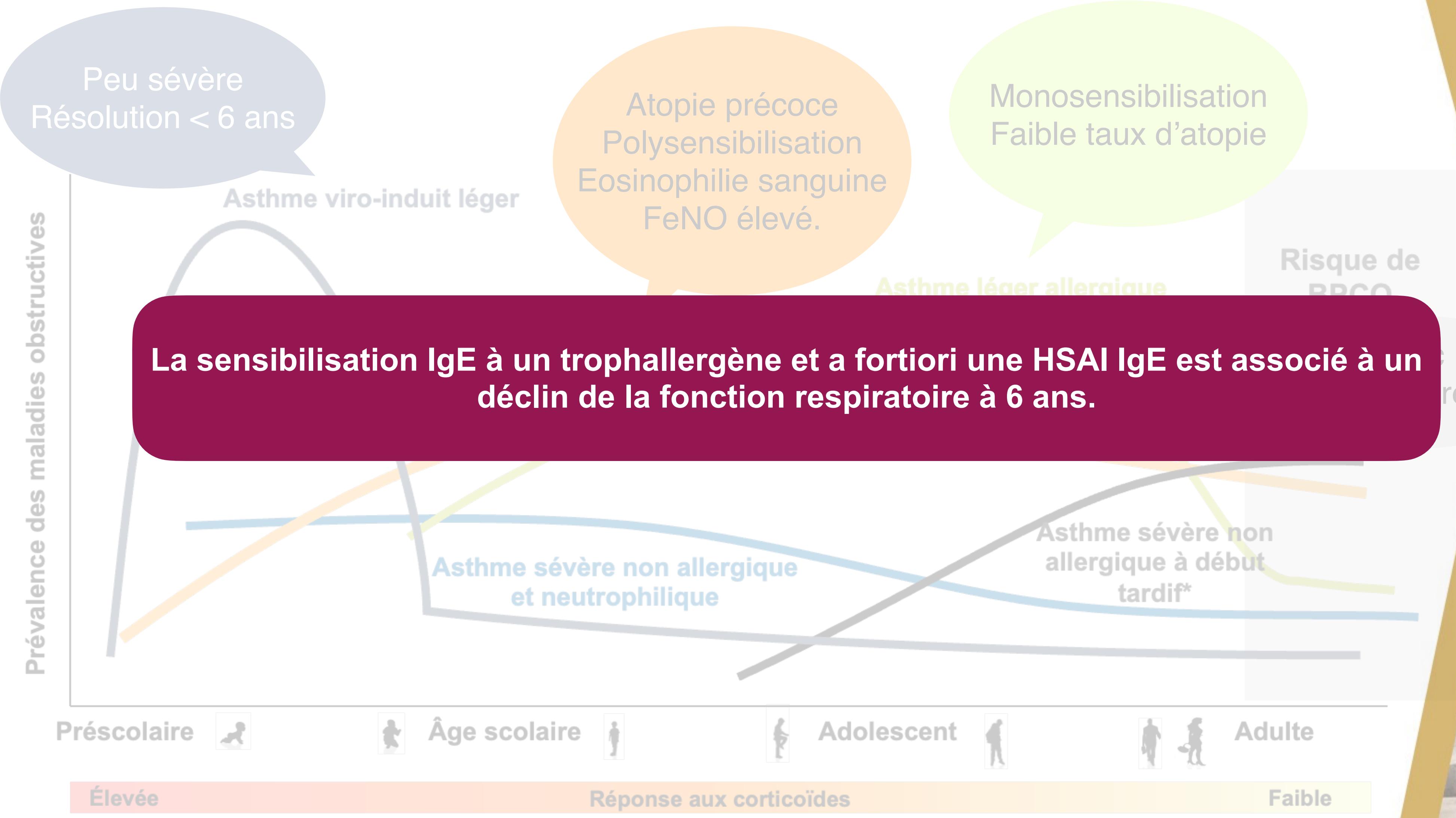
Importance de la consommation de traces et l'absence d'éviction stricte.



Les co-morbidités associées



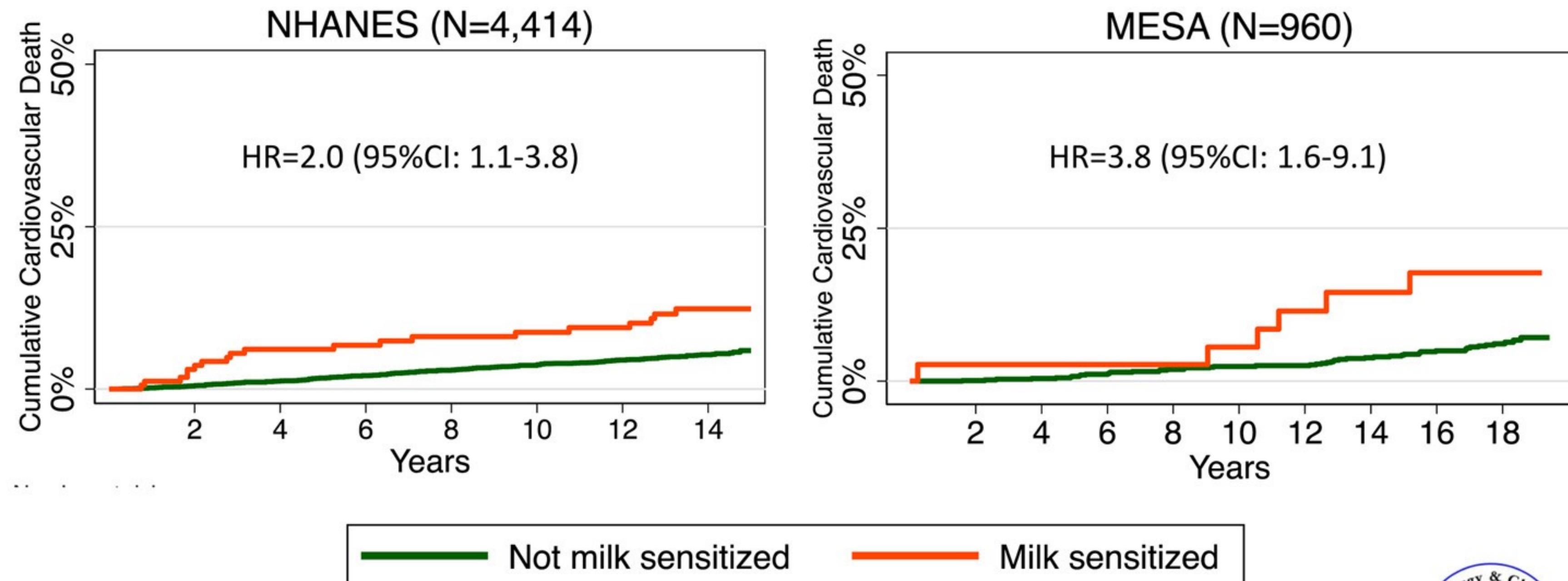
Les co-morbidités associées



Les co-morbidités associées



IgE to common food allergens is associated with cardiovascular mortality in the National Health and Examination Survey (NHANES) and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).



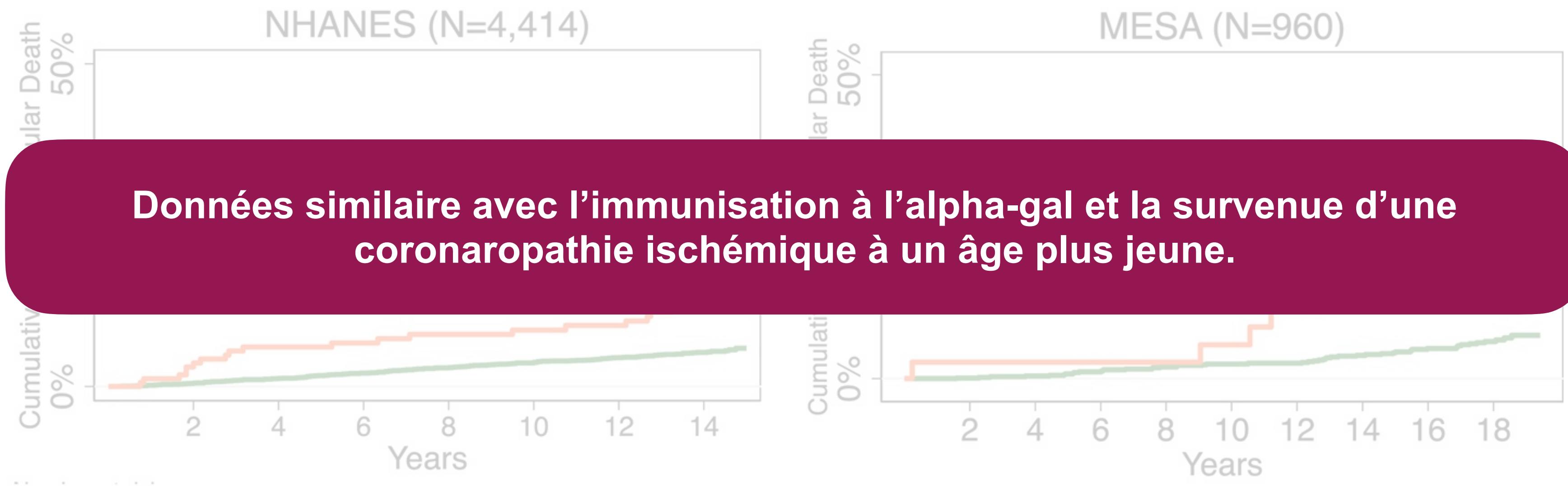
HR: Hazard Ratio



Les co-morbidités associées



IgE to common food allergens is associated with cardiovascular mortality in the National Health and Examination Survey (NHANES) and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).



Données similaires avec l'immunisation à l'alpha-gal et la survenue d'une coronaropathie ischémique à un âge plus jeune.

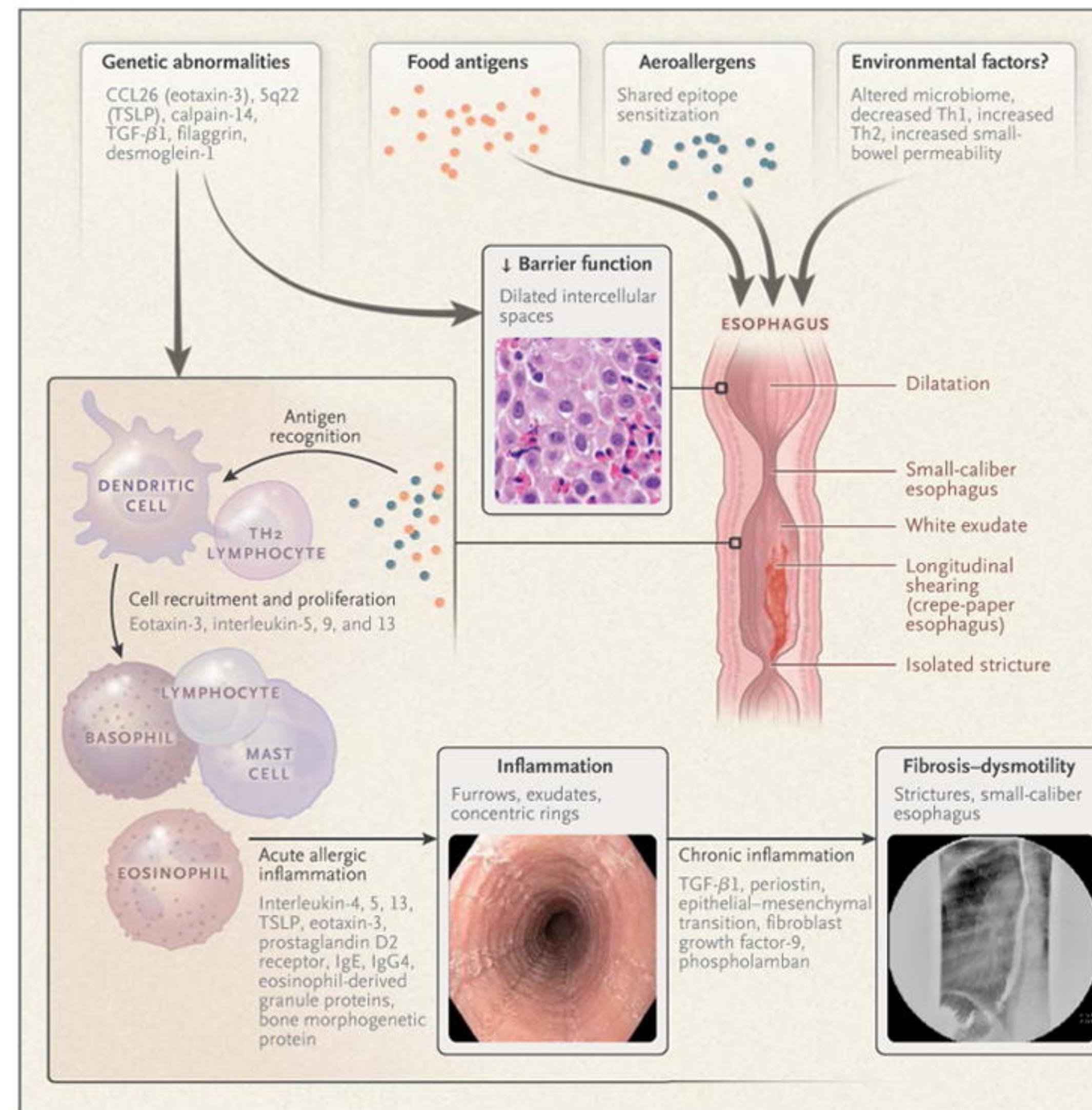


HR: Hazard Ratio



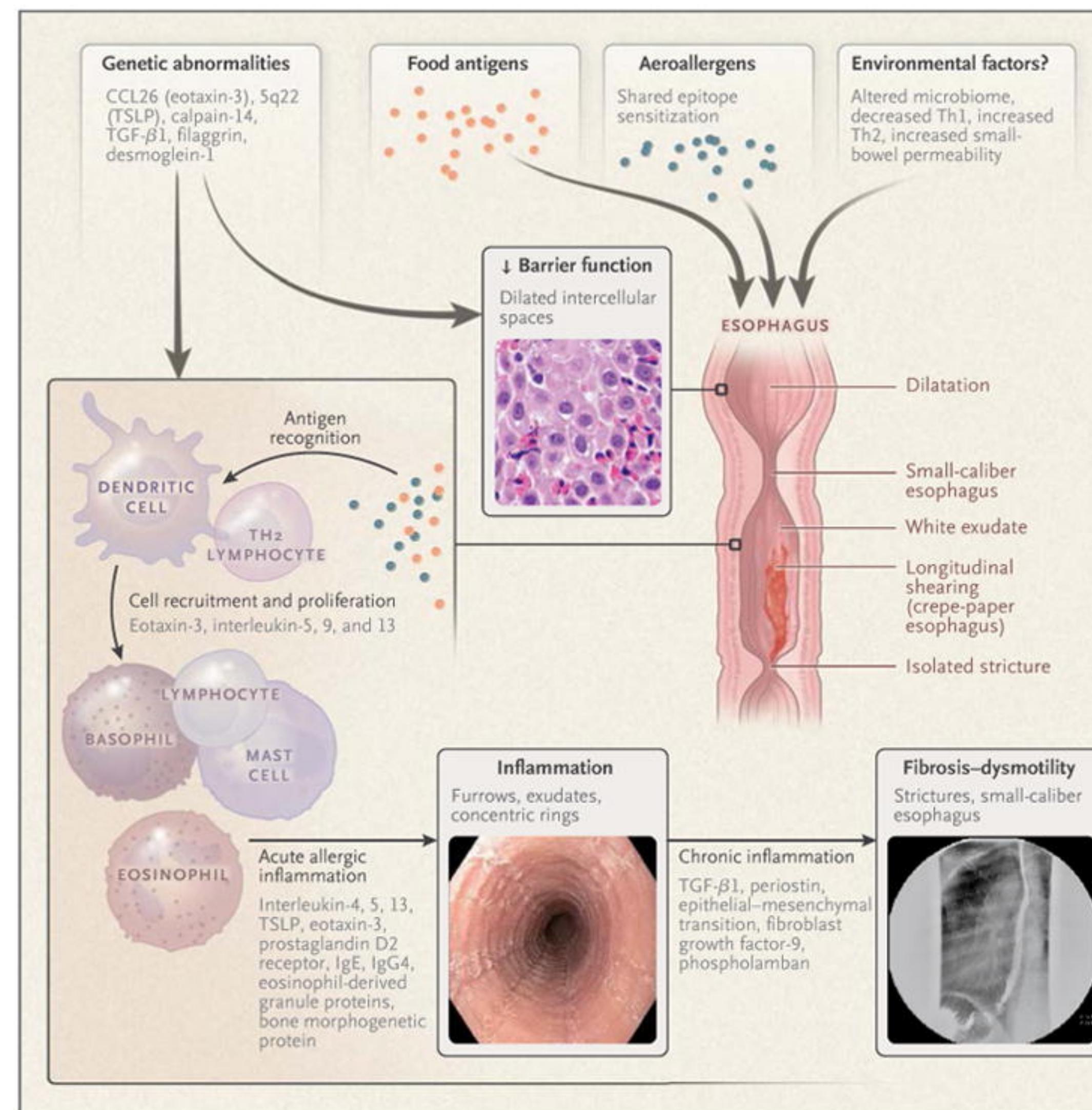
Les hypersensibilités alimentaires retardée

L'oesophagite à éosinophiles, une pathologie émergente



- Accumulation d'éosinophiles activés dans l'épithélium oesophagien.
- **Terrain atopique avec polysensibilisation** au trophallergènes et aux pneumallergènes fréquentes.

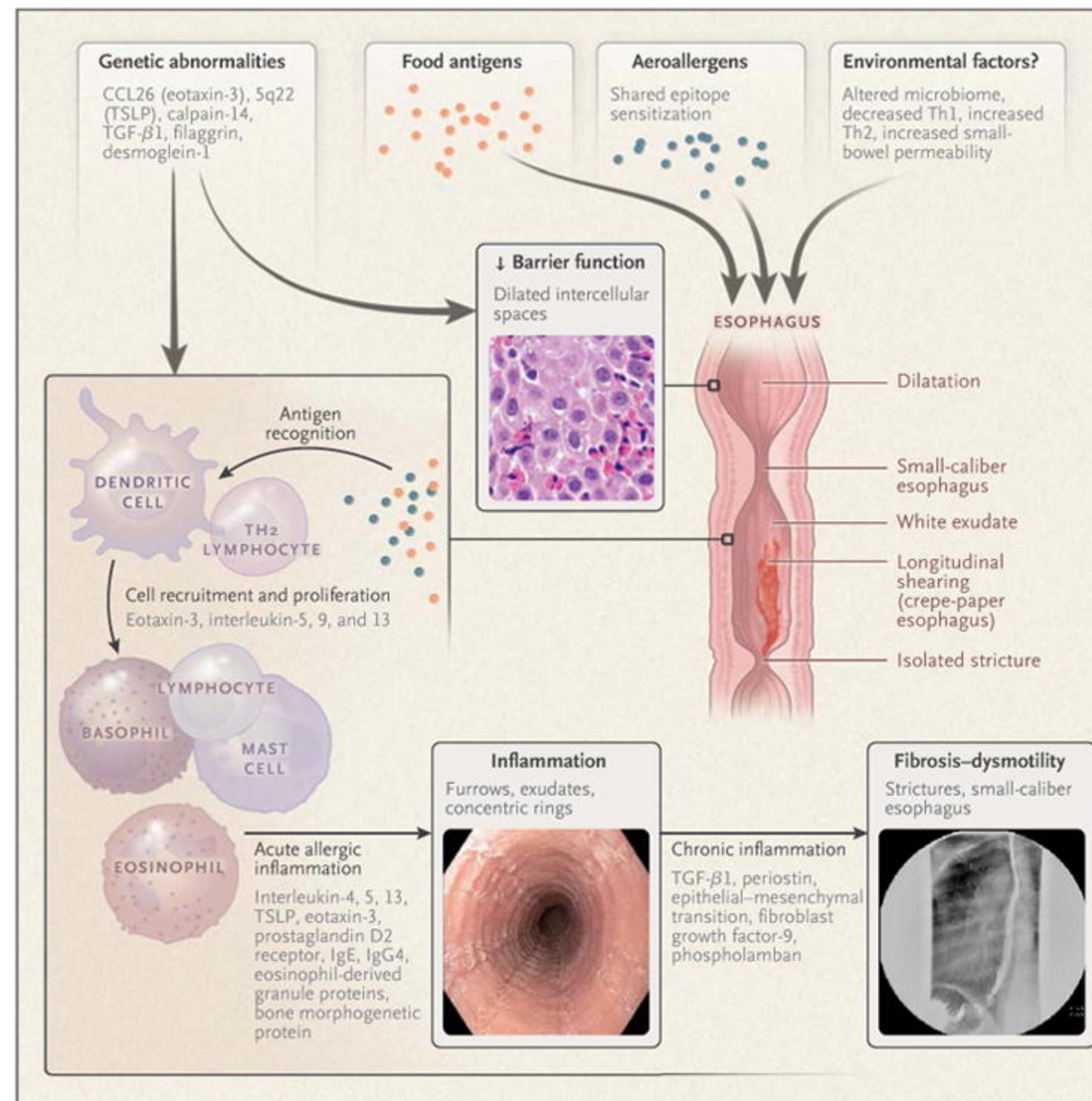
L'oesophagite à éosinophiles, une pathologie émergente



- Chez le nourrisson: RGO, pleurs inexplicées, refus du biberon, vomissement alimentaire, cassure staturo-pondérale
- Chez le plus grand : blocage alimentaire +++, vomissements alimentaires, RGO, dysphagie.

**ATTENTION AUX
DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS**

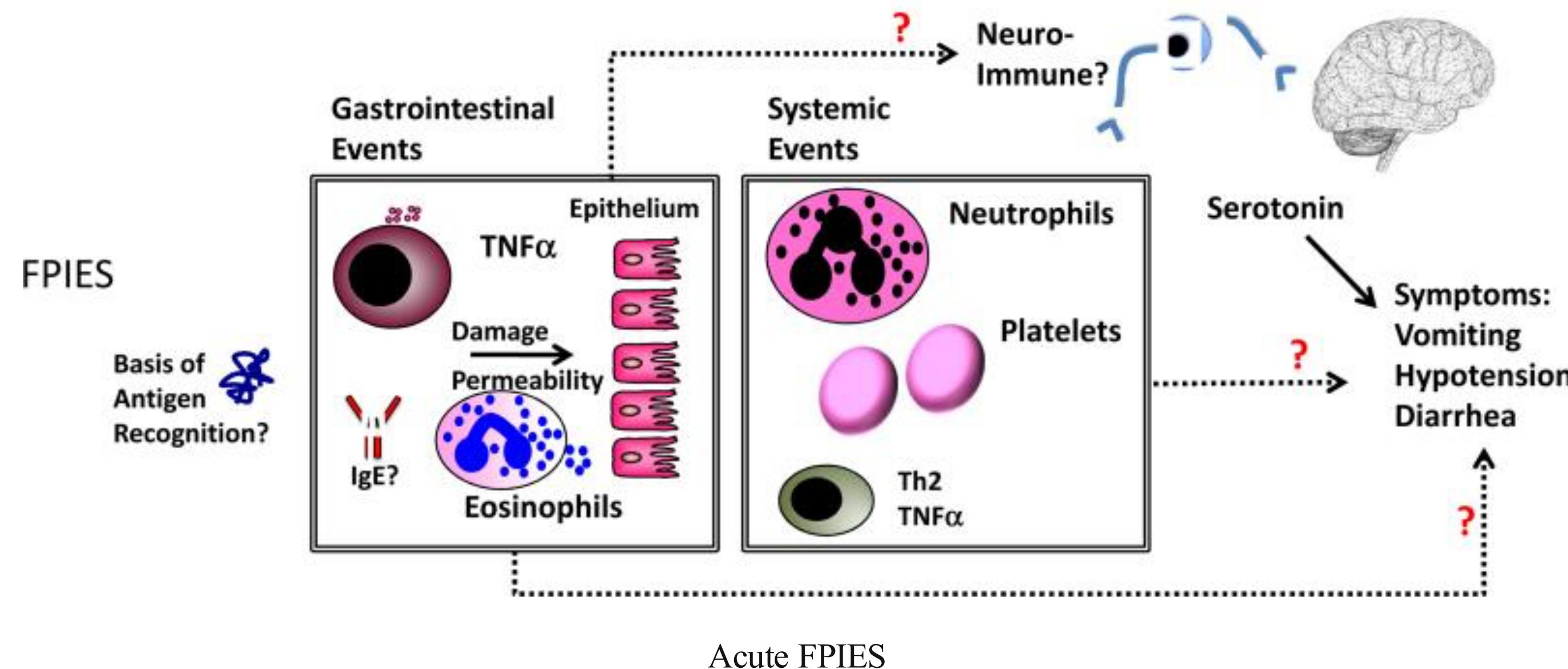
L'oesophagite à éosinophiles - quels aliments ?



- Chez le nourrisson : lait +++
- Chez le plus grand : oeuf, viandes, crustacés, FAC, légumineuses, lait, poisson.

IL EXISTE DES EoE SANS
DECLENCHEURS
ALIMENTAIRES !

Syndrome d'Enterocolite Induite par les Protéines Alimentaires (SEIPA = FPIES)



Major criterion

Vomiting 1–4 h after ingestion of culprit food, without IgE-mediated allergic skin or respiratory symptoms

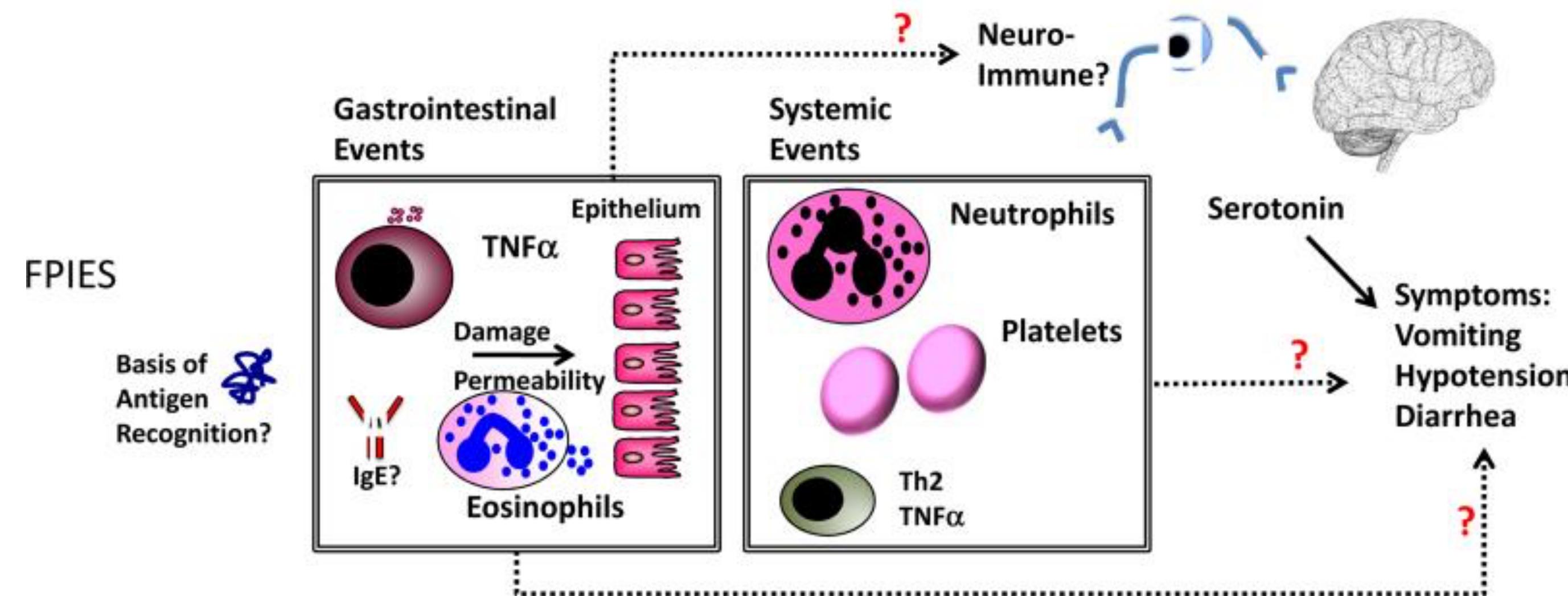
Acute FPIES

Minor criteria

- Two or more episodes of repetitive vomiting after ingesting the same trigger food
- Repetitive vomiting episode 1–4 h after ingestion a different food
- Significant lethargy with a suspected reaction
- Significant pallor with a suspected reaction
- Necessary visit to the emergency room with a suspected reaction
- Diarrhea within 24 h of onset of symptoms (typically 5–10 h)
- Hypothermia
- Hypotension

A positive diagnosis must meet the major criterion and ≥ 3 minor criteria. A positive FPIES OFC confirms the diagnosis, particularly if only one FPIES episode has occurred.

Syndrome d'Enterocolite Induite par les Protéines Alimentaires (SEIPA = FPIES)



- Chez le nourrisson : lait +++
- Chez le plus grand : oeuf, viandes, crustacés, FAC, légumineuses, lait, poisson.

PCSK9 inhibition protects mice from food allergy

Lorant V et al. Translationnal Research 2024

Travaux de groupes

- Ensembles : Etablir un schéma résumant la méthodologie de l'étude
- 1ier groupe : Analyse de la figure n° 1
- 2ième groupe : Analyse de la figure n° 2 + 3
- 3ième groupe : Analyse de la figure n° 4
- 4ième groupe : Analyse de la figure n° 5

Analyse des figures n° 1

Contexte :

- Modèles murins : in vivo
- PCSK9 +/+ et PCSK9 -/-
- 1 Contrôle (avec eau) et 1 sensibilisation intrapéritonéale (à la gliadine désamidée + hydroxyde d'aluminium)

Questions :

- Le modèle induisant la déficience de PCSK9 est-il correct ?
- Quel est l'impact de la déficience en PCSK9 sur les symptômes des allergies alimentaires ?
- Quel est l'impact de la déficience en PCSK9 sur la réaction immunitaire ?

Résultats :

- La déficience en PCSK9 entraîne une baisse du taux de PCSK9 plasmatique
- Les symptômes (temps transit intestinal ; oedème oreille) sont plus importants chez les souris allergiques PCSK9 +/+ alors qu'il n'y a pas de différence entre le contrôle et PCSK9 -/-
- PCSK9 +/+ sensibilisé entraîne une hausse des Th2, Th17 et des IgE de la rate chez les souris allergiques contrairement au contrôle et PCSK9 -/-

Conclusions :

- Le modèle utilisé est pertinent (1-C)
- La figure répond à la question de l'impact car nous observons une protection de l'inhibition de PCSK9 sur les symptômes liées à l'allergie alimentaire ainsi qu'une diminution de l'immunité de type 2, type 3 et humorale.

Analyse des figures n° 2 et 3

Contexte

Questions

Analyse de la figure

Conclusion

Figure 2

Étude in vivo, modèle murin

Est ce que l'inhibition de PCSK9 avec un médicament à le même effet que si on supprime PCSK9 ?

- (A) Protocole du traitement anti-PCSK9.
- (B–C) Le traitement diminue le cholestérol, augmente PCSK9 lié à l'anticorps (comme attendu). Ac bloquent Psck9 donc diminution réponse cholestérol
- (D–E) Les souris traitées ne développent **aucun symptôme allergique**.
- (F–H) Diminution de Th2, Th17 et IgE+ : le profil immunitaire redevient normal.

le médicament anti-PCSK9 reproduit l'effet protecteur génétique (délétion génétique) de l'allergie

Figure 3

Étude in vivo, modèle murin

À quel temps agit PCSK9 dans le processus allergène ?

- (A) Trois schémas : inhibition pendant la sensibilisation, pendant l'élicitation ou tout le temps.
- (B–E) Seule **l'inhibition pendant l'élicitation** (réaction active) protège les souris.
- (F) Coupe histologique de l'oreille : œdème réduit seulement avec traitement pendant l'élicitation.

PCSK9 agit sur les cellules effectrices de la réaction allergique (mastocytes, basophiles) => pendant la phase d'élicitation.

Analyse des figures n° 4

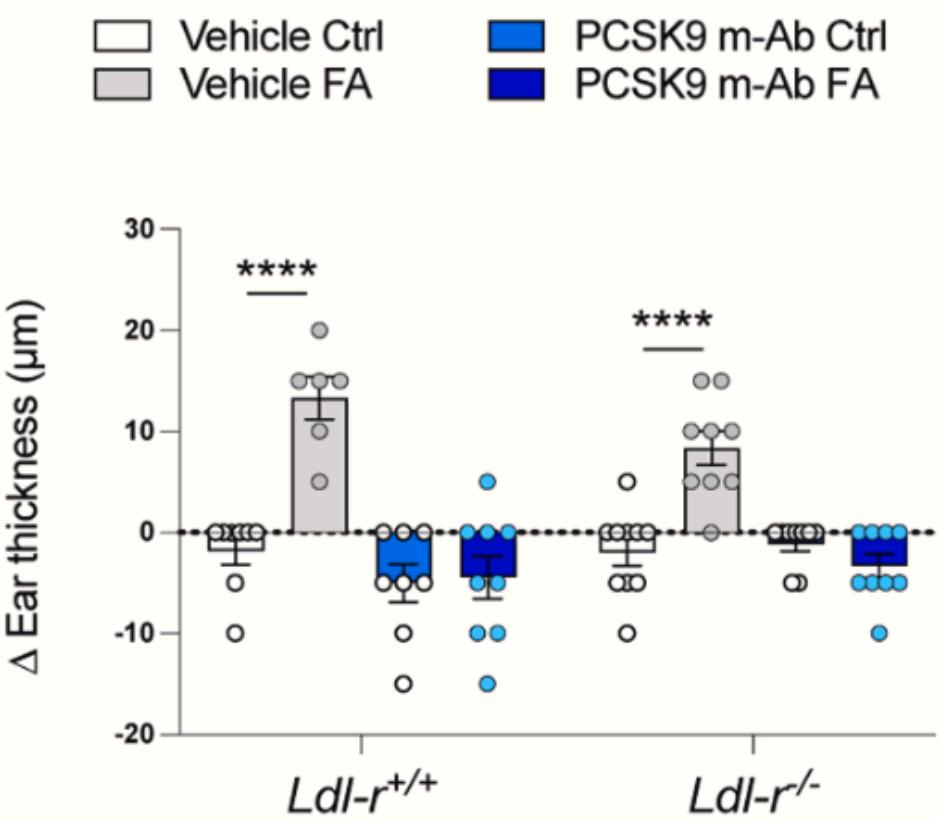
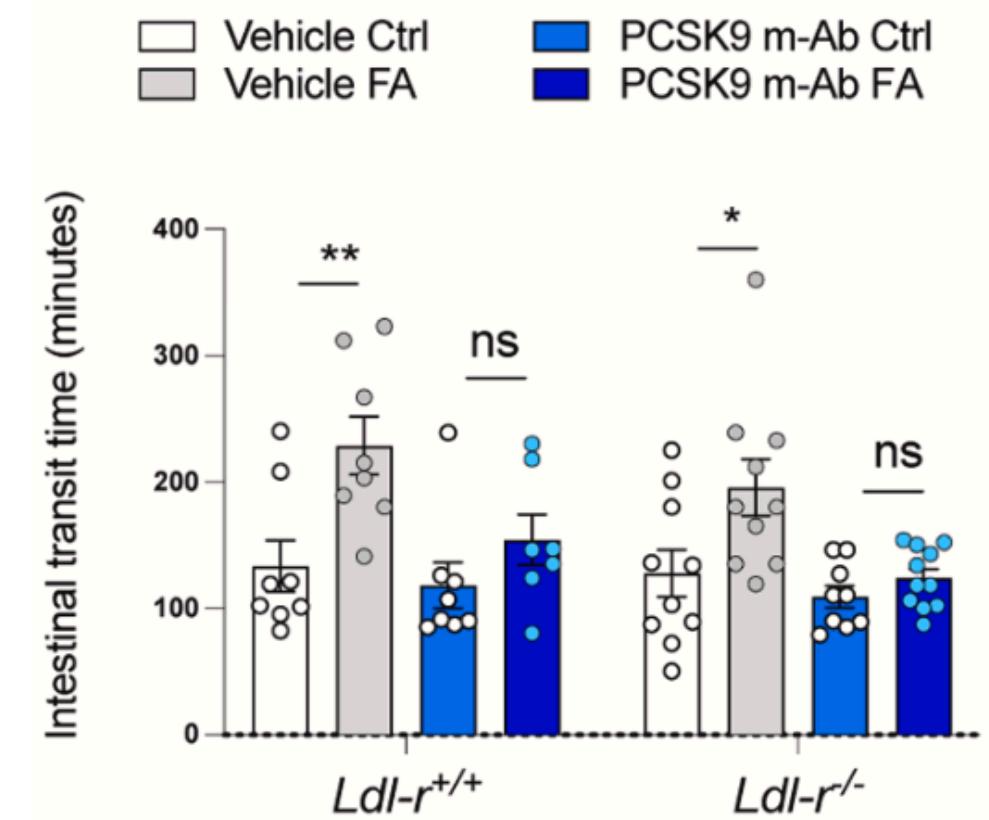
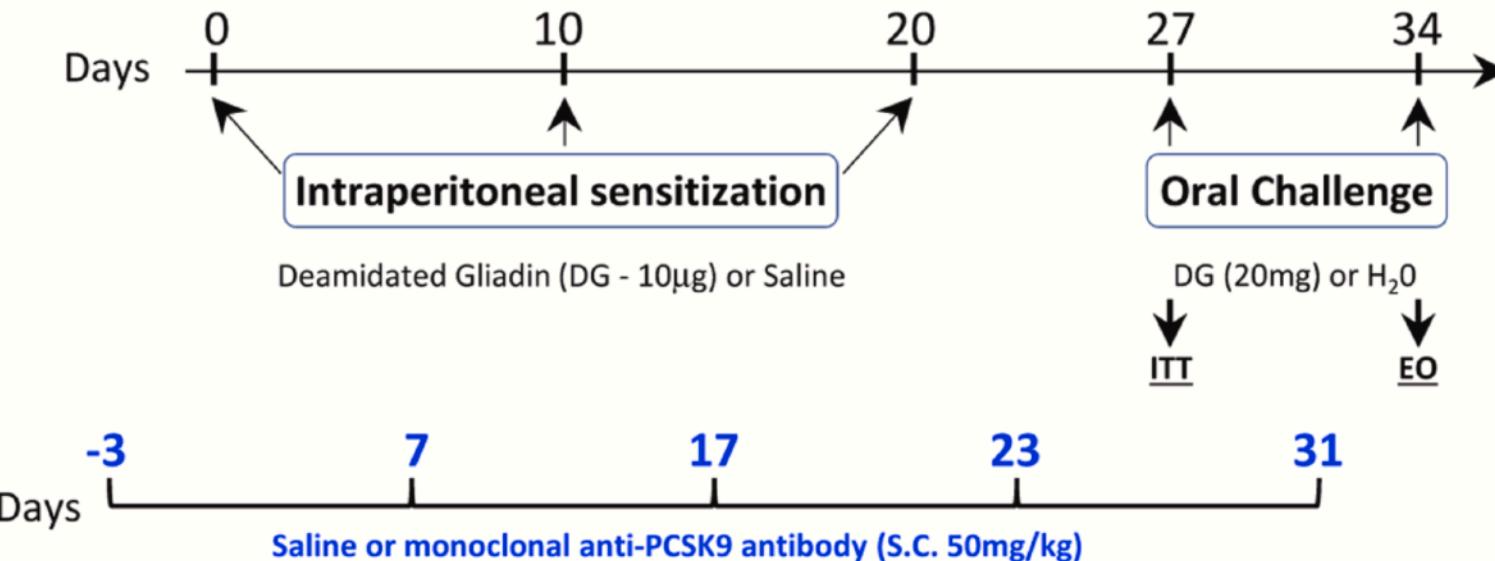
Objectif : déterminer si l'allergie alimentaire est dépendante du LDL récepteur

Contexte :

- Model murin
 - Souris LDL-r^{+/+} vs souris LDL-r^{-/-}
 - Souris contrôles vs souris sensibilisées (gliadine)

Résultats :

- Cholestérol plasmatique augmenté en l'absence de répétiteur LCL
 - PCSK9 plasmatique augmenté en l'absence de LDL récepteur
 - Temps de transit non influencé par la présence ou non de LDL récepteur
 - Epaisseur de l'oreille (œdème) non influencé par la présence ou non de LDL récepteur



Analyse des figures n° 4

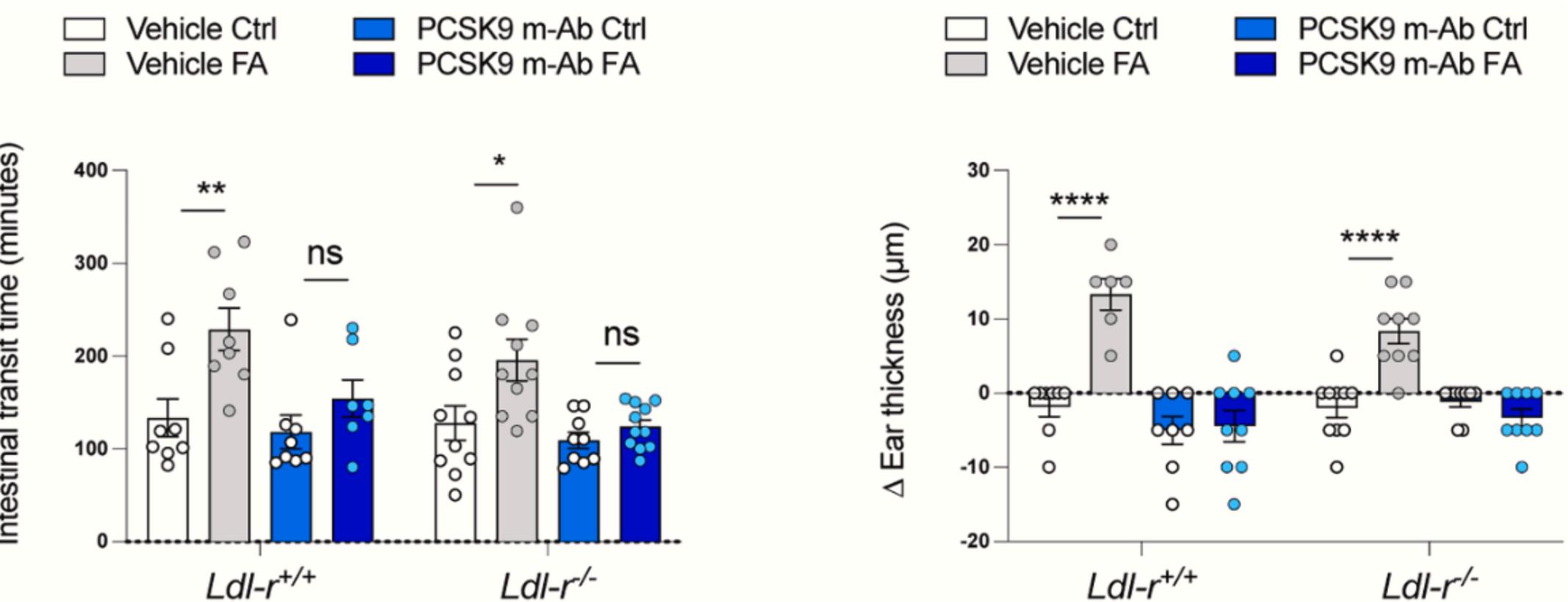
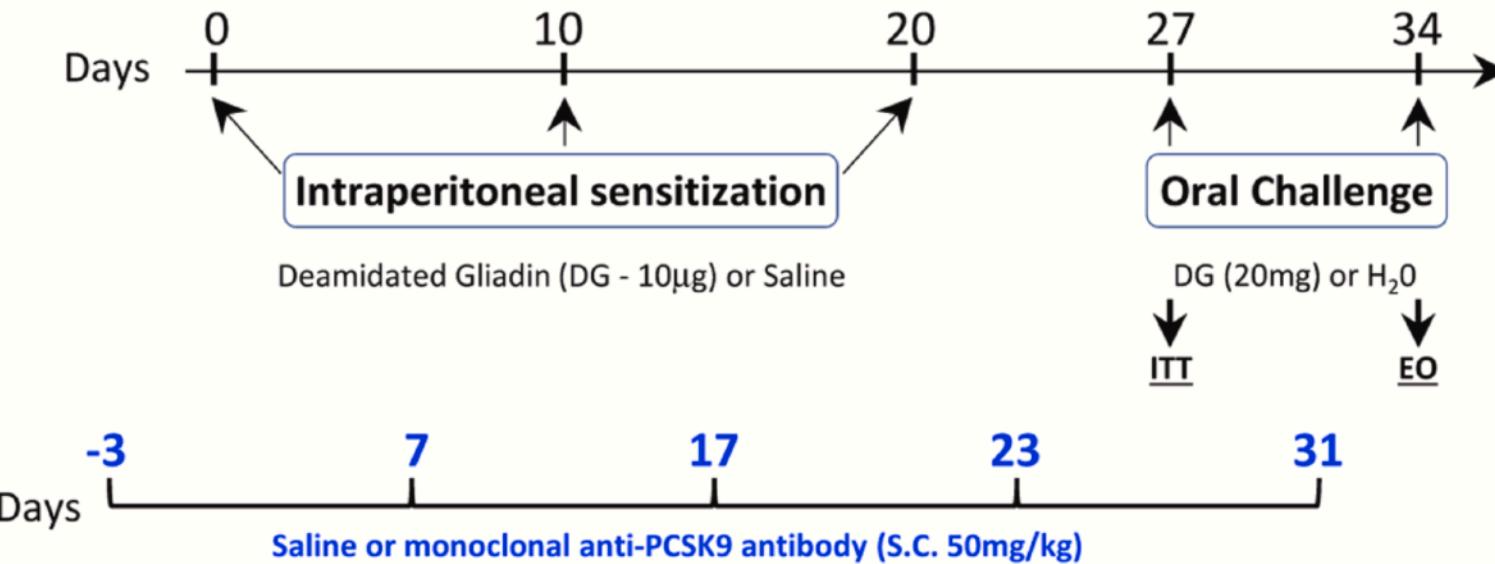
Objectif : déterminer si l'allergie alimentaire est dépendante du LDL récepteur

Contexte :

- Model murin
- Souris LDL-r^{+/+} vs souris LDL-r^{-/-}
- Souris contrôles vs souris sensibilisées (gliadine)

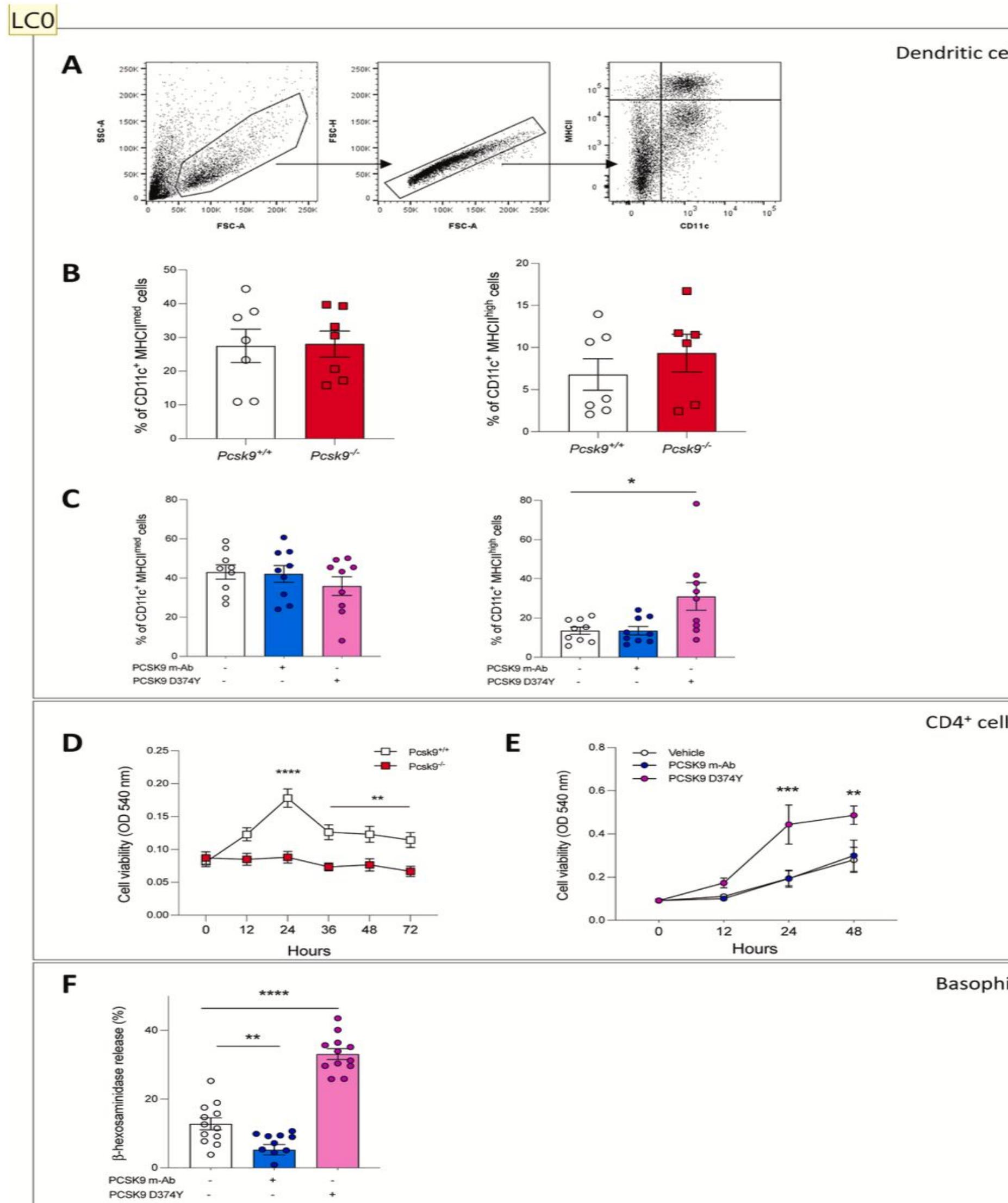
Résultats :

- Cholestérol plasmatique augmenté en l'absence de répétiteur LCL
- PCSK9 plasmatique augmenté en l'absence de LDL récepteur
- Temps de transit non influencé par la présence ou non de LDL récepteur
- Epaisseur de l'oreille (œdème) non influencé par la présence ou non de LDL récepteur



Conclusion : mécanisme non dépendant du récepteur au LDL

Analyse des figures n° 5



A : Test de l'effet de la déficience de PCSK9 sur la maturation des cellules dendritiques. (cytométrie en flux)

B : Savoir si la déficience en PCSK9 affecte les populations immatures et/ou matures.

Résultats : Pas de différence significative entre les cellules matures et immatures.

Conclusion : La déficience en PCSK9 n'affecte pas ni les populations matures, ni les populations immatures.

C : On teste l'impact fonctionnel de la mutation gain de fonction PCSK9 D374Y sur des cellules dendritiques immatures et matures.

Résultats : augmentation de la population PCSK9 D374Y chez les cellules matures.

Conclusion : Augmentation de la population de CD matures ayant la mutation activatrice.

D et E : Viabilité des LTCD4+ en présence d'alirocumab ou PCSK9 D374Y recombinant

Résultats : En présence de PCSK9 la viabilité des LTCD4+ augmente et en présence d'alirocumab elle diminue.

Conclusion : PCSK9 augmente la viabilité des LT CD4+

F : Test de la dégranulation des basophiles en quantifiant le pourcentage de β -hexosaminidase en présence d'alirocumab (anticorps anti-PCSK9) ou PCSK9 D374Y recombinant une heure avant l'exposition à la gliadine.

Résultats : L'alirocumab réduit significativement la libération de β -hexosaminidase et PCSK9 D374Y l'augmente significativement.

Conclusion : PCSK9 augmente la dégranulation des basophiles lors de l'exposition à la gliadine.

Conclusion : PCSK9 régule l'allergie en augmentant la maturation des cellules dendritiques, la viabilité des LT CD4+ et la dégranulation des basophiles

Bonne fin de journée.

Si vous avez des questions ... luc.colas1@univ-nantes.fr