

# Allergies Alimentaires : Mécanismes, biomarqueurs et impact de différents facteurs environnementaux

► Karine Adel-Patient

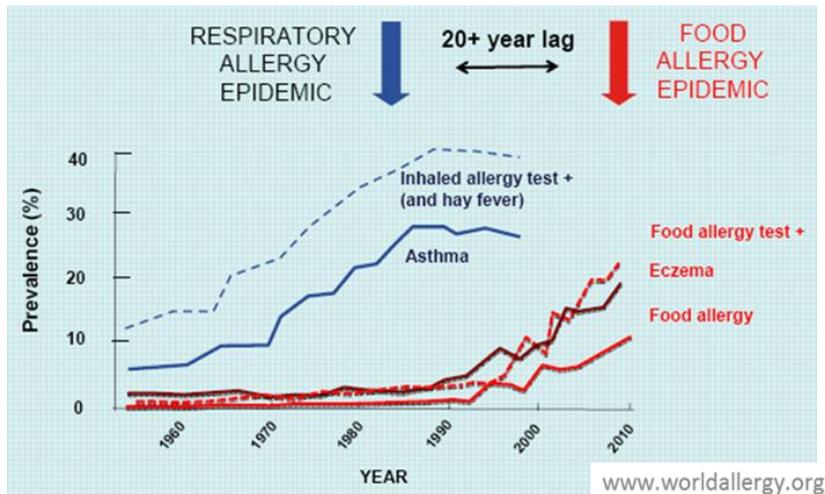
UMR CEA-INRA Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse  
CEA de Saclay



# Allergies Alimentaires : un problème de Santé Publique

## Prévalence

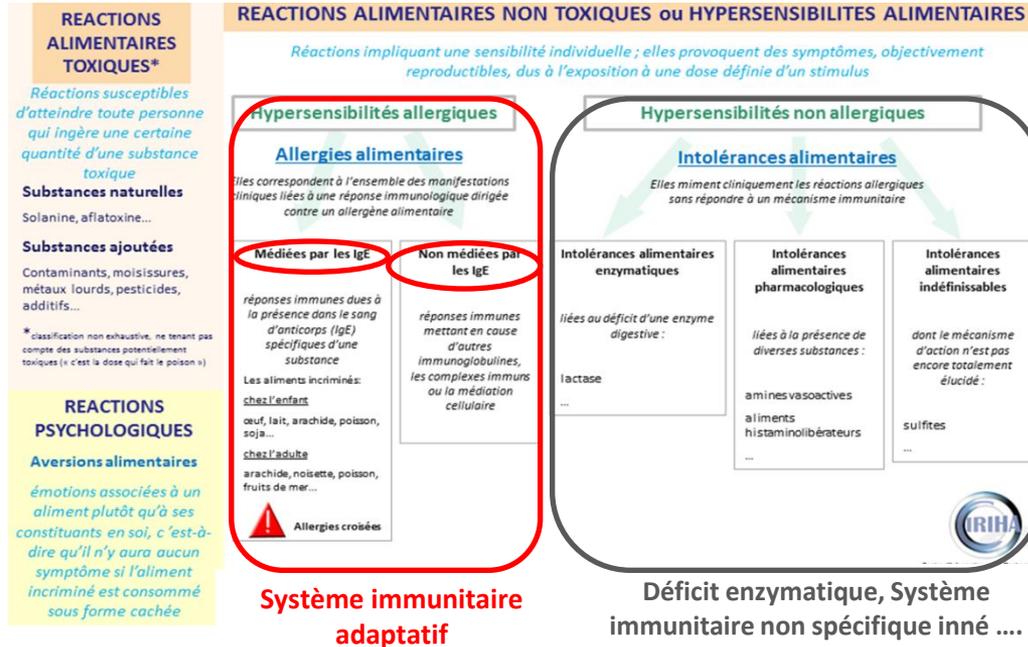
Touche les pays et régions « riches » – « westernized »  
5–8% des enfants, 1–3% des adultes – 17 millions d'européens



=> Nécessité de développer des politiques de prévention et de gestion du risque allergénique des (nouveaux) aliments

# Allergies Alimentaires : une réaction adverse aux aliments impliquant le système immunitaire

## Classification des réactions adverses aux aliments



- **AA** = Réponse adverse, reproductible, se produisant chez certains individus suite à l'ingestion d'un aliment et impliquant une réponse immunitaire adaptative spécifique.

# Allergies Alimentaires: les aliments impliqués

Les aliments allergéniques seront différents en fonction

- ✓ de **l'âge**: œuf, lait de vache, arachide, soja, blé, poisson chez l'enfant/ allergènes végétaux, mollusques, crustacés chez l'adulte
- ✓ de la **situation géographique** (selon les habitudes alimentaires – exposition, fréquence, traitements technologiques...)

Un **même aliment** peut provoquer des **formes d'allergie différentes (IgE / non-IgE)**, se traduisant par des symptômes différents

# Allergies Alimentaires: des mécanismes variés, dépendant ou non des IgE

- Symptômes:**  
Quelques **minutes à quelques heures**  
Atteinte de **différents organes:**
- Atteintes **cutanées** (80% des cas): dermatite atopique, urticaire, syndrome oral oedème de Quincke
    - Atteintes **respiratoires**: Rhinite, rhinoconjonctivite, otite, asthme
  - Atteintes **gastro-intestinales**: Reflux gastro-oesophagien, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, constipation
    - Atteintes **systémiques** : choc anaphylactique

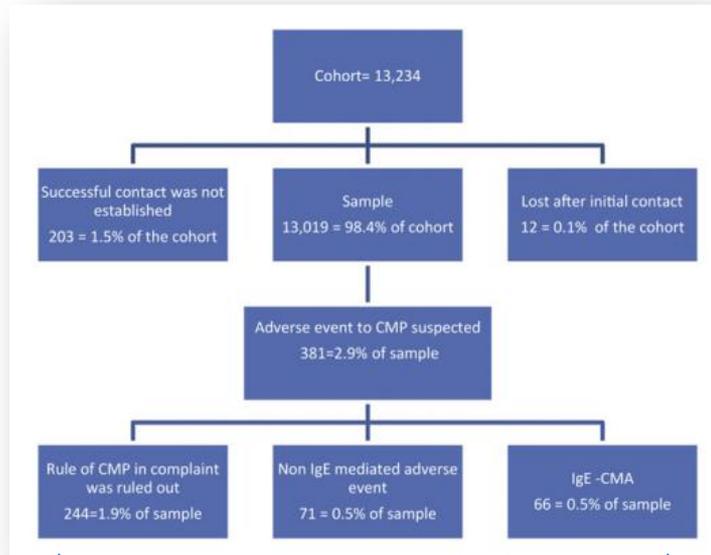
IgE	Non IgE
Lait	Lait
Oeuf	Oeuf
Blé	Blé
Soja	Soja
Arachide	-
Fruits à coques: noix, ...	-
Kiwi	-
Sesame	-
Poisson	-
Fruits de mer	-

**Symptômes:**

Plus **tardifs** (heures/jours)  
Atteinte majoritairement du **tractus gastrointestinal**  
Syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA/FPIES)  
Oesophagite à éosinophiles (EoE)  
Entéro- et rectocolites et entéropathies induites par les protéines alimentaires

# Allergies Alimentaires: des mécanismes variés, dépendant ou non des IgE

**Allergie au lait de vache (LdV) chez l'enfant:**  
Etude prospective en Israël (Katz et al., 2010),  
cohorte de nouveaux-nés



1% d'allergiques au LdV  
50% ont une allergie IgE dépendante

**Cohorte anglaise, 1 140 enfants, < 24 mois**  
Prospective (Europreval birth cohort), DBPCFC, symptômes  
recueillis sur 48h (Grimshaw et al., 2016 -)

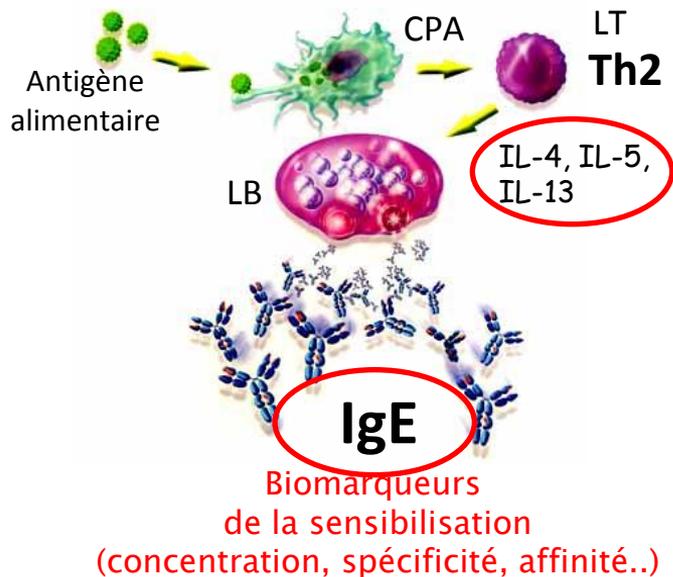
**Results:** Cumulative incidence of food hypersensitivity by 2 years of age was 5.0 %. The cumulative incidence for individual food allergens were hens' egg 2.7 % (1.6–3.8); cows' milk 2.4 % (1.4–3.5); peanut 0.7 % (0.1–1.3); soy 0.4 % (0.0–0.8); wheat 0.2 % (0.0–0.5) and 0.1 % (0.0–0.32) for fish. The cumulative incidence of IgE-mediated food allergy was 2.6 % with 2.1 % reacting to hens' egg. For non-IgE-mediated food allergy the cumulative incidence was 2.4 % (cows' milk 1.7 %). Predictors for any food hypersensitivity were wheeze, maternal atopy, increasing gestational age,

## Importance des allergies IgE et non-IgE dépendantes en clinique

# Allergies Alimentaires IgE-dépendantes: mécanismes et biomarqueurs

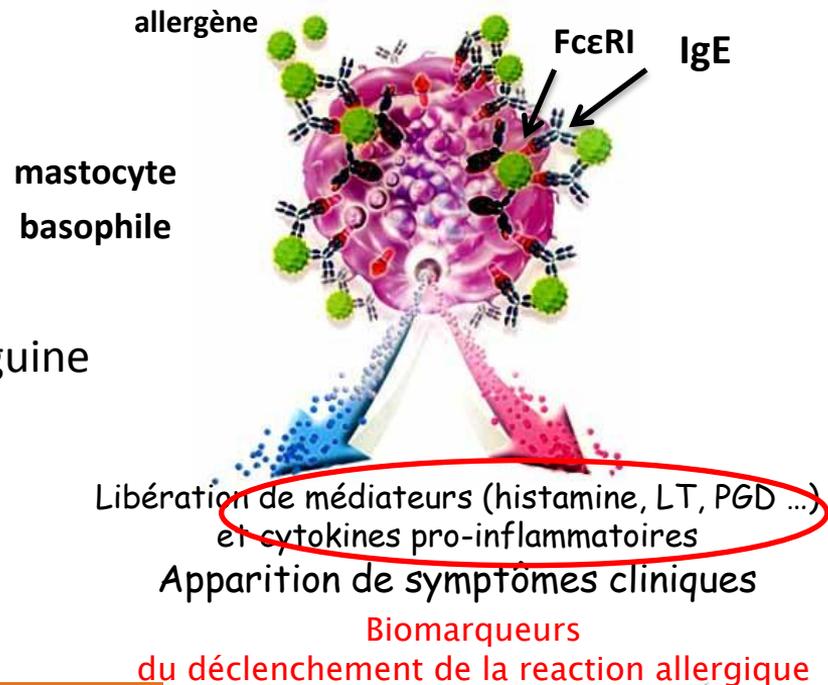
## Mécanismes:

### 1. Sensibilisation



Circulation sanguine

### 2. Déclenchement



# Allergies Alimentaires non-IgE dépendantes: mécanismes et biomarqueurs des SEIPA

## Syndrome d'Enterocolite Induite par les Protéines Alimentaires

Forme chronique/aigüe

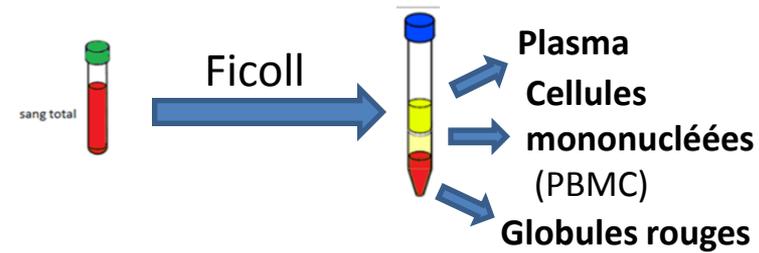
**Diagnostic:** dosages des IgE et les tests cutanés généralement négatifs

repose uniquement sur l'histoire clinique, une amélioration suite à un régime d'éviction et/ou un TPO positif en milieu hospitalier

**Mécanismes:** Peu/mal connus (cellules Th2, déséquilibre entre les réponses effectrices inflammatoires et les réponses régulatrices...)? - **Biomarqueurs?**

# Allergies Alimentaires non-IgE dépendantes: mécanismes et biomarqueurs des SEIPA

Analyse de prélèvements issus d'une population pédiatrique présentant une allergie au LdV  
IgE-médiée vs SEIPA  
Coll. Pr Dupont, Hôpital Necker



Echantillons	PBMC	Globules rouges	Plasma
	Mise en culture + réactivation spécifique Dosage des cytokines secrétées & analyse des populations cellulaires	Analyses métabolomiques	Dosage des IgE, IgGs, IgA, IgM & IgD spécifiques Analyses métabolomiques

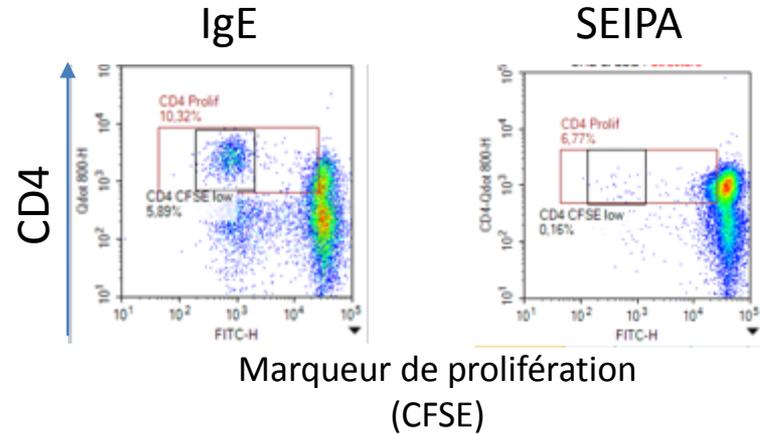
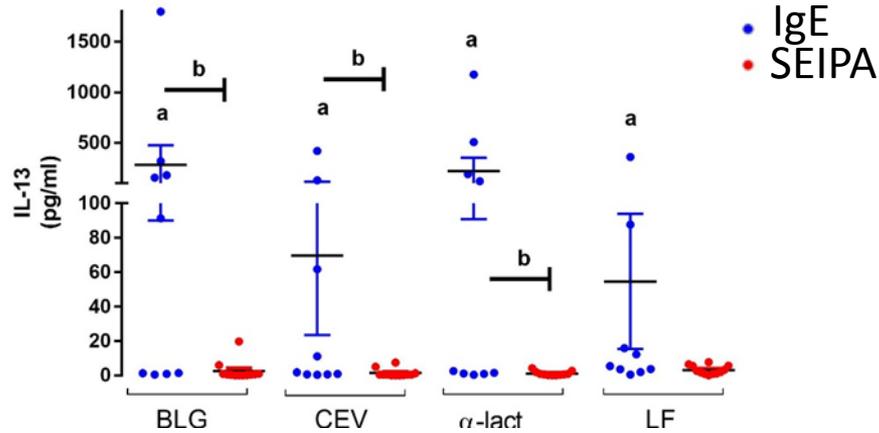
# Allergies Alimentaires non-IgE dépendantes: mécanismes et biomarqueurs des SEIPA

## Analyses des réponses Anticorps:

Pas d'IgE, ni IgM ou IgD spécifiques chez les patients SEIPA

Réponses IgA, IgG1 et IgG4 spécifiques plus faibles chez les patients SEIPA vs IgE

## Analyses des réponses cellulaires après restimulation par les protéines du LdV:



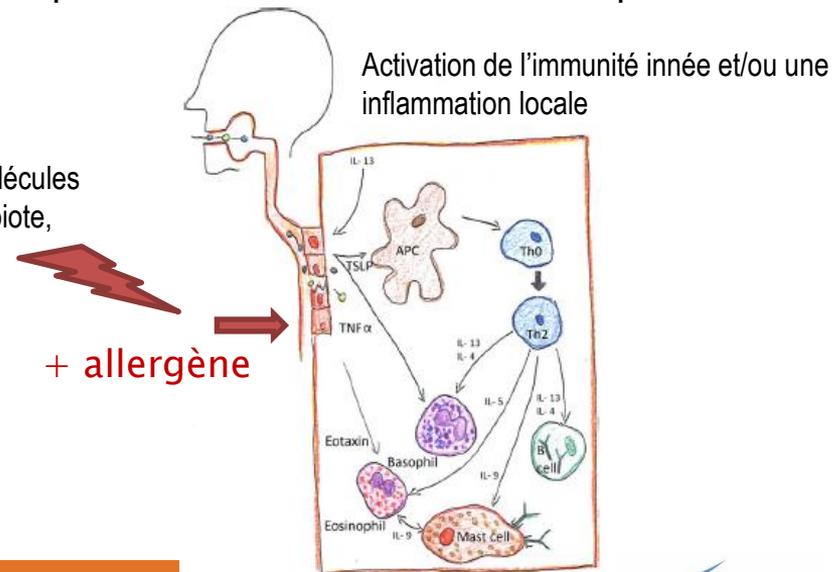
Plus faibles réponses cellulaires et humorales observées chez SEIPA vs IgE,  
..... voire pas de réponse cellulaire T spécifique chez les SEIPA!

# Allergies Alimentaires non-IgE dépendantes: mécanismes et biomarqueurs des EoE

**Oesophagite à éosinophiles:** Dysfonction œsophagienne et infiltrat en éosinophiles de la muqueuse œsophagienne

**Diagnostic:** histoire clinique, persistance des symptômes après 8 semaines de traitements par des PPI, et influx d'éosinophiles dans la muqueuse (biopsies)

Facteurs **intrinsèques** (dérégulation de l'expression génique de molécules d'adhésion) ou **extrinsèques** (acidité gastrique, altération du microbiote, xénobiotiques).

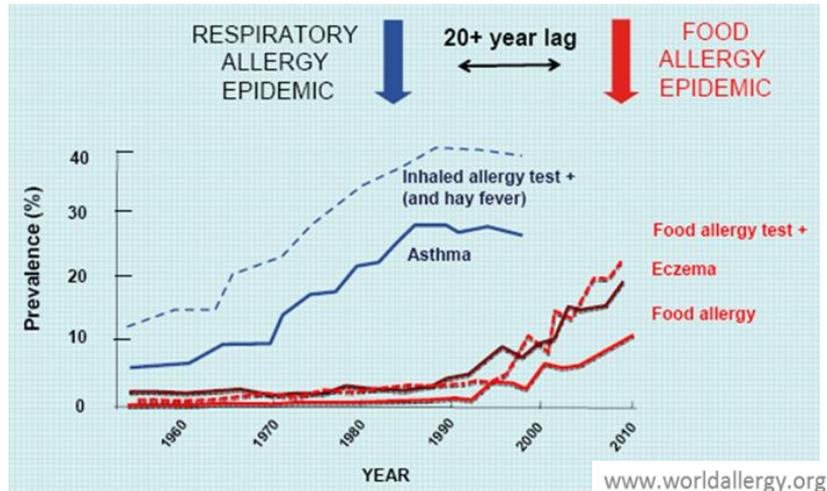


**Biomarqueurs?** Non IgE (Simon et al., 2016)

# Allergies Alimentaires : un problème de Santé Publique

## Prévalence

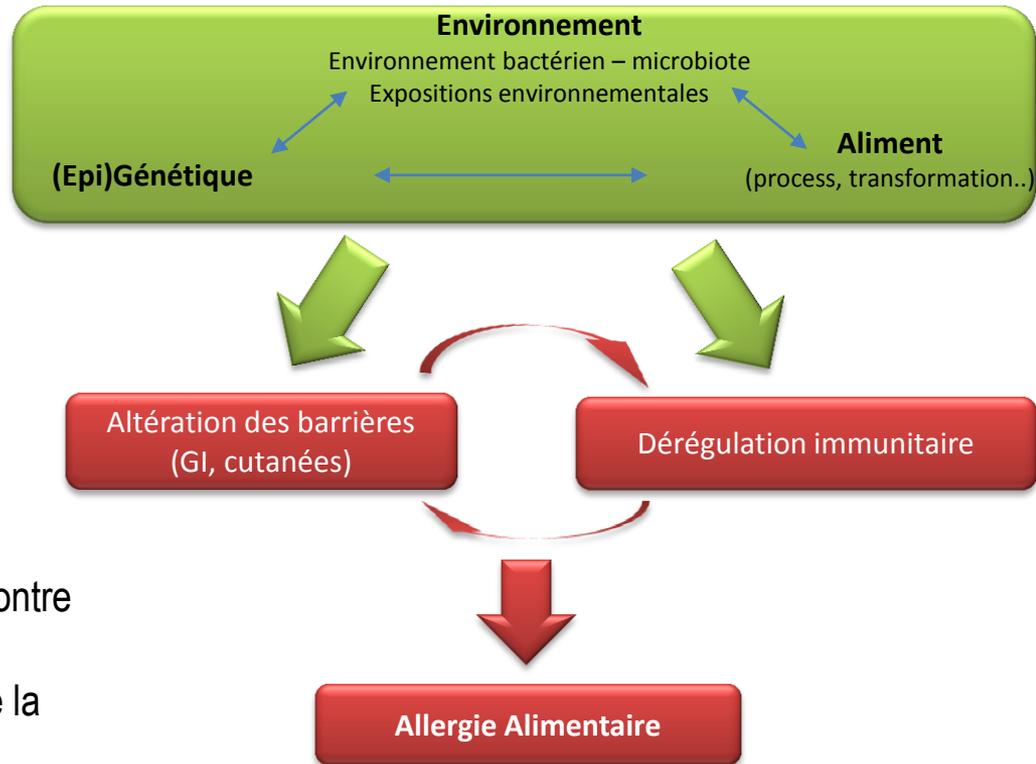
Touche les pays et régions « riches » – « westernized »  
5–8% des enfants, 1–3% des adultes – 17 millions d'européens



Etude « Healthnuts » en Australie (5000 enfants de 12 mois):  
AA prouvée par test de provocation: 10%  
(8,9% œuf, 3% arachide, puis LdV)

- ⇒ Facteurs autres que génétiques
- ⇒ Modifications des interactions de l'hôte avec son environnement et son alimentation

# Allergies Alimentaires: des interactions complexes entre l'hôte, son environnement & son alimentation!



Quelque soit le mécanisme et l'aliment, l'**Allergie Alimentaire** résulte

- d'une réponse **immunitaire inappropriée** contre des protéines alimentaires
- d'un manque d'induction ou d'une rupture de la **tolérance orale**

# Allergies Alimentaires: tolérance orale vs allergie

## Tolérance orale:

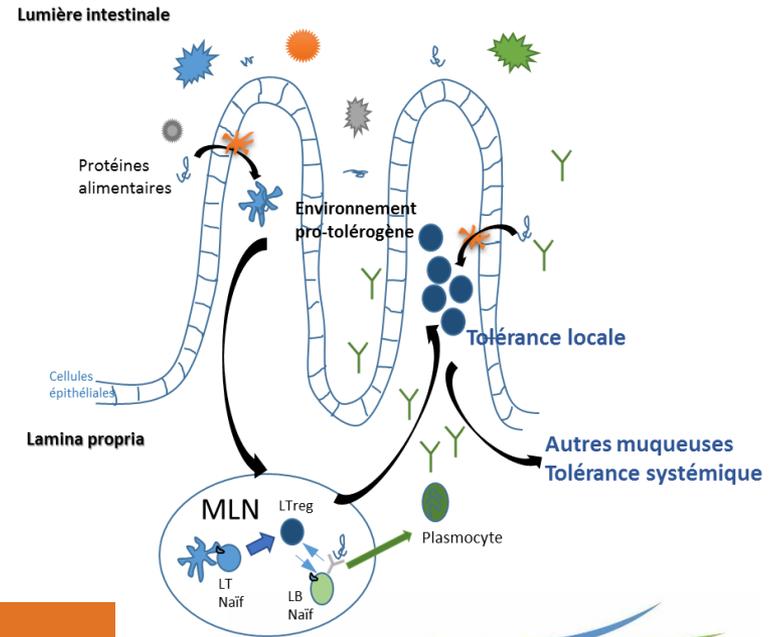
**Suppression** locale et systémique active des réponses cellulaires et humorales spécifiques d'un antigène suite à son administration préliminaire par **voie orale**

**Réponse immunitaire induite par défaut** contre les protéines alimentaires – maintien de l'**homéostasie** intestinale face aux protéines alimentaires

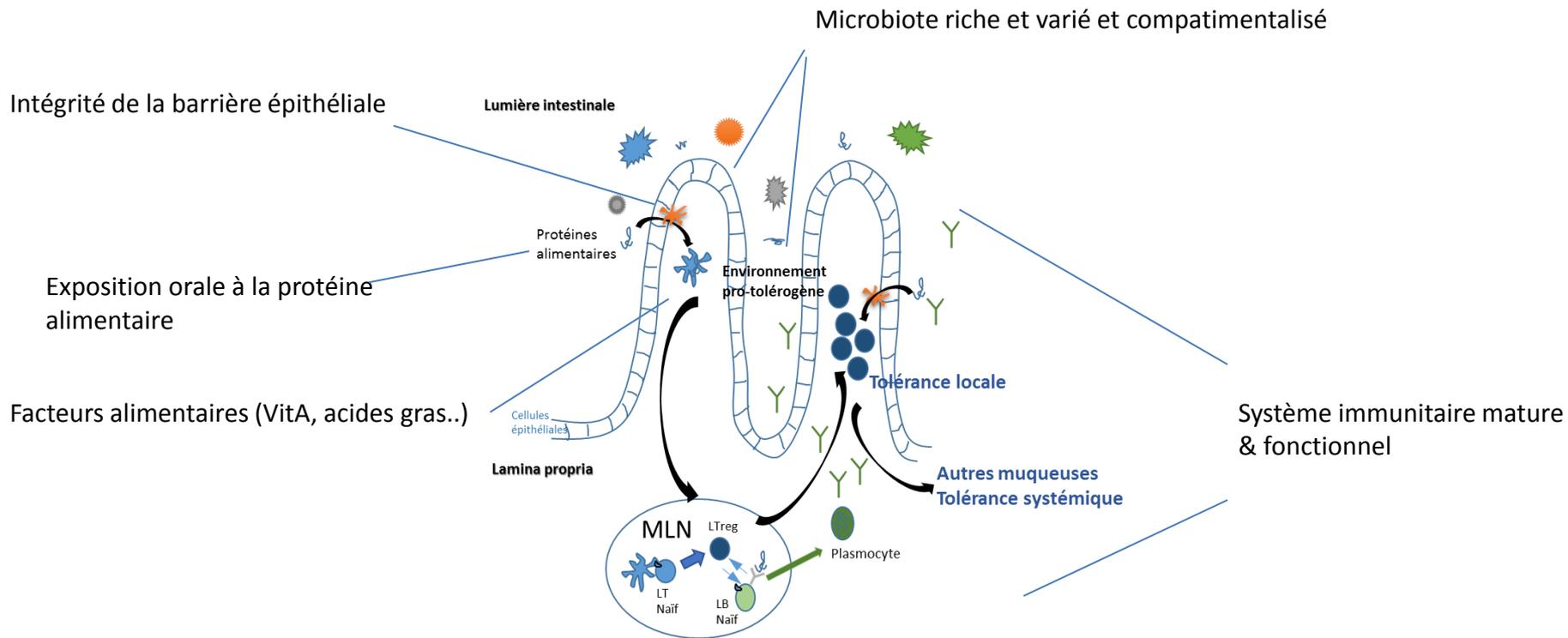
## Mécanismes de la tolérance orale:



Dépend de la prise en charge **guidée** de la protéine alimentaire, par des **cellules spécialisées** et dans un **environnement conditionné**

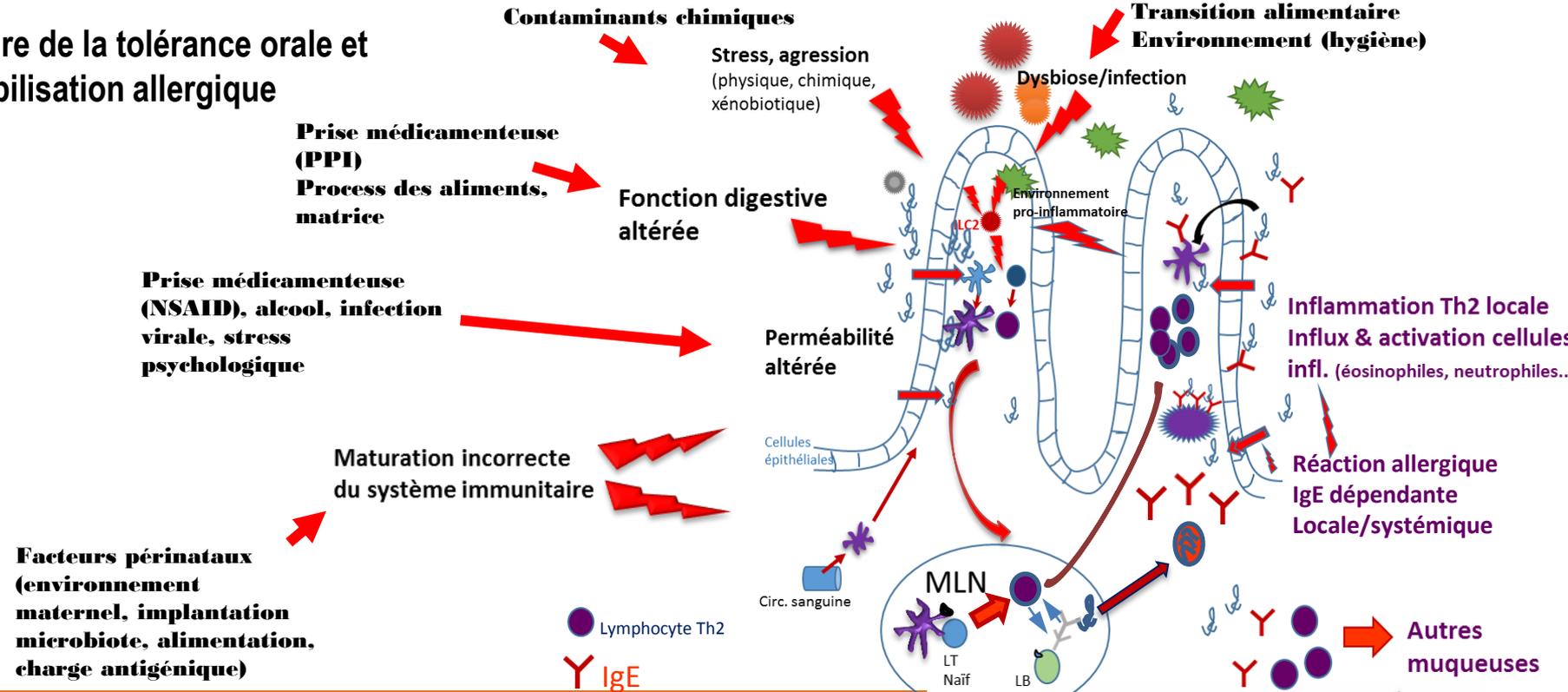


# Allergies Alimentaires: facteurs nécessaires à la tolérance orale



# Allergies Alimentaires: mécanismes d'induction et impact de facteurs environnementaux

## Rupture de la tolérance orale et sensibilisation allergique



# Allergies Alimentaires: introduction précoce des aliments?

## Quelque soit le mécanisme et l'aliment, l'Allergie Alimentaire résulte

- d'une réponse **immunitaire inappropriée** contre des protéines alimentaires
- d'un manque d'induction ou d'une rupture de la **tolérance orale** et de l'homéostasie intestinale

## La **tolérance orale** se met en place dès le plus jeune âge

- L'introduction précoce de lait, d'œuf ou d'arachide dans l'alimentation préviennent le développement des allergies à ces aliments (*Du Toit, 2008; Katz et al., 2010; Koplin et al., 2010*)
- LEAP study: introduction précoce (4-11 mois) d'arachide chez des enfants à risque (*Du Toit et al., 2015*)

# Allergies Alimentaires: rôle de l'introduction précoce des aliments?

Etude LEAP (Learning Early about Peanut Allergy) – Du Toit et al., 2015

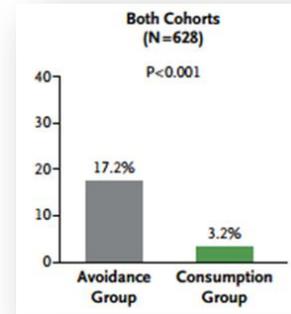


Enfants 4-11 mois (med 7,8)  
Eczéma sévère et/ou allergie à l'oeuf  
Non allergique à l'arachide

SPT arachide  
-    +

Non sensibilisés

Sensibilisés

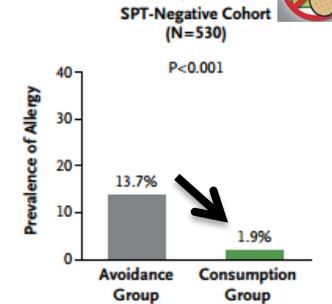


“Prévention primaire”

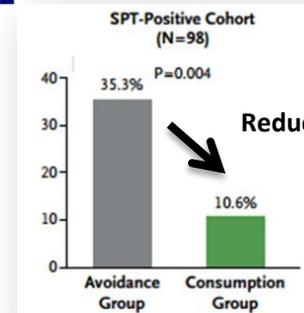


60 mois de l'enfant: prévalence d'une allergie alimentaire à l'arachide?  
Test de provocation oral

Reduction relative 86,1% de la prévalence



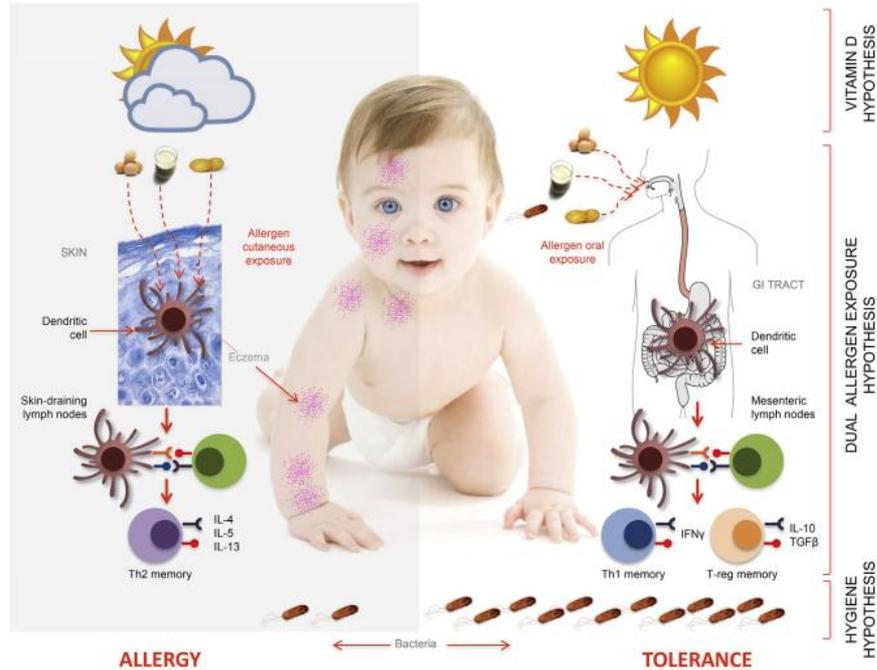
“Prévention secondaire”



# Allergies Alimentaires: voies d'exposition et facteurs environnementaux

J ALLERGY CLIN IMMUNOL  
VOLUME 137, NUMBER 4

DU TOIT ET AL 999



# Allergies Alimentaires: conclusions

- Les allergies alimentaires résultent d'interactions complexes entre l'hôte, l'aliment et différents **facteurs environnementaux**.
- Mécanismes sont bien décrits pour les allergies **IgE-dépendantes**
  - / des recherches plus approfondies pour mieux comprendre les mécanismes et les déterminants des allergies alimentaires restent nécessaires dans le cas des allergies **non-IgE médiées!**
- Ceci est particulièrement important dans le contexte de l'évaluation de l'allergénicité de **nouvelles protéines ou sources protéiques**.

**Je vous remercie pour votre attention**