

Il faut TOUJOURS assurer
l'éviction allergique
avant d'indiquer une
Immunothérapie

CONTRE

Martine Morisset, MD, PhD,
Allergologie, CHU Angers



Immunothérapie



- De quoi parle t'on ?
 - **Immunothérapie spécifique ?**
 - extraits allergéniques ?
 - avec des aliments naturels ?...
 - **Immunothérapie non spécifique ?**
 - Adjuvants (omalizumab, anti-IL5, anti-IL13)
 - Probiotiques, herbes chinoises ...

Immunothérapie

- Préventive ?
- Secondaire ?
- Tertiaire ?





Pourquoi une éviction ?



- **Confirmer le diagnostic:** régression symptômes à l'arrêt de l'exposition
- **Soustraire le patient du danger:** choc anaphylactique, asthme aigu, toxidermie sévère...
 - **MAIS pas de garantie à 100%**
 - Boyano-Martinez et al. JACI 2009
 - 17% accidents sévères chez 88 APLV en éviction sur 16 mois
 - Accident mortel cantine récent Lyon
- **Amélioration des symptômes à terme ?**
 - risque rupture de tolérance et aggravation, si réexposition brutale
 - Asthme du WE
 - retour étudiant allergique au chat ou chien de la famille, « toléré » jusqu'à présent...
 - CA motel par inhalation PLV : aggravation progressive de 3 à 18 ans sous éviction pour DA et Asthme contrôlé sous tt symptomatique.
 - Barbi et al. Allergy 2004

Eviction

- Amélioration de la qualité de vie ?

- toujours au rendez vous ?

NON

- Régime d'éviction alimentaire

- Frustration, Isolement social
 - Bollinger. Ann Allergy Asthma Immunol 2006
 - Marklund . Health Qual Life Outcomes 2006
- Développement comportement névrotique
- Couteux (hydrolysats de PLV, polyallergies alimentaires)
- Risques de carences
 - Prescott et al. *Ped Allergy Immunol* 2008

- Eviction Animaux domestiques

- Un drame et une division des familles parfois



QUANTITE

Jusqu'où
pousser
l'éviction ?

Une éviction « lâche » facile
souvent la vie de l'allergique

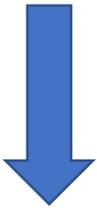
MAIS

Traces faiblement tolérogènes

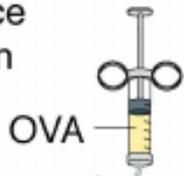
Voire pathogènes ?



Immunisation
Monodose
Ovalbumine

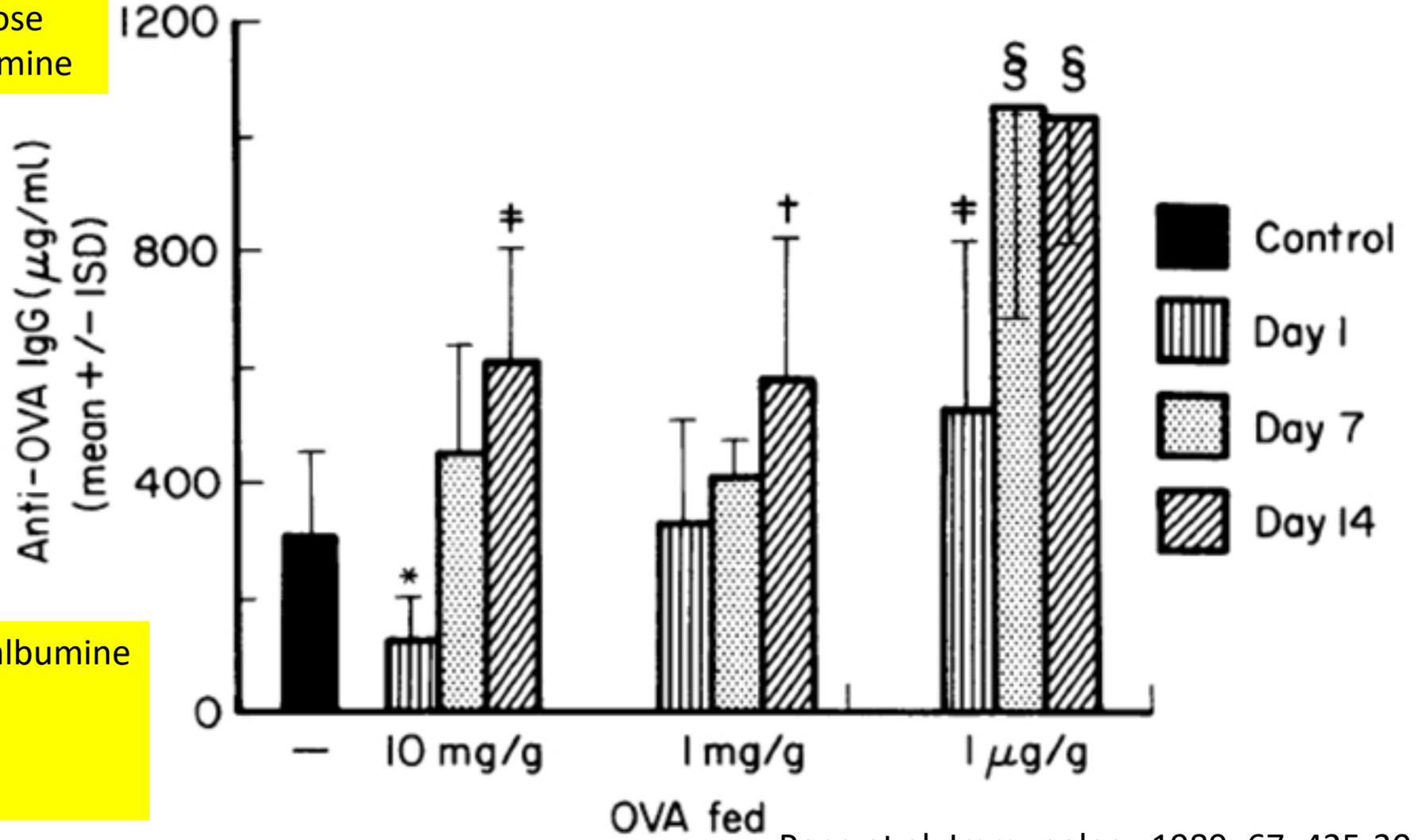


Tolerance
induction



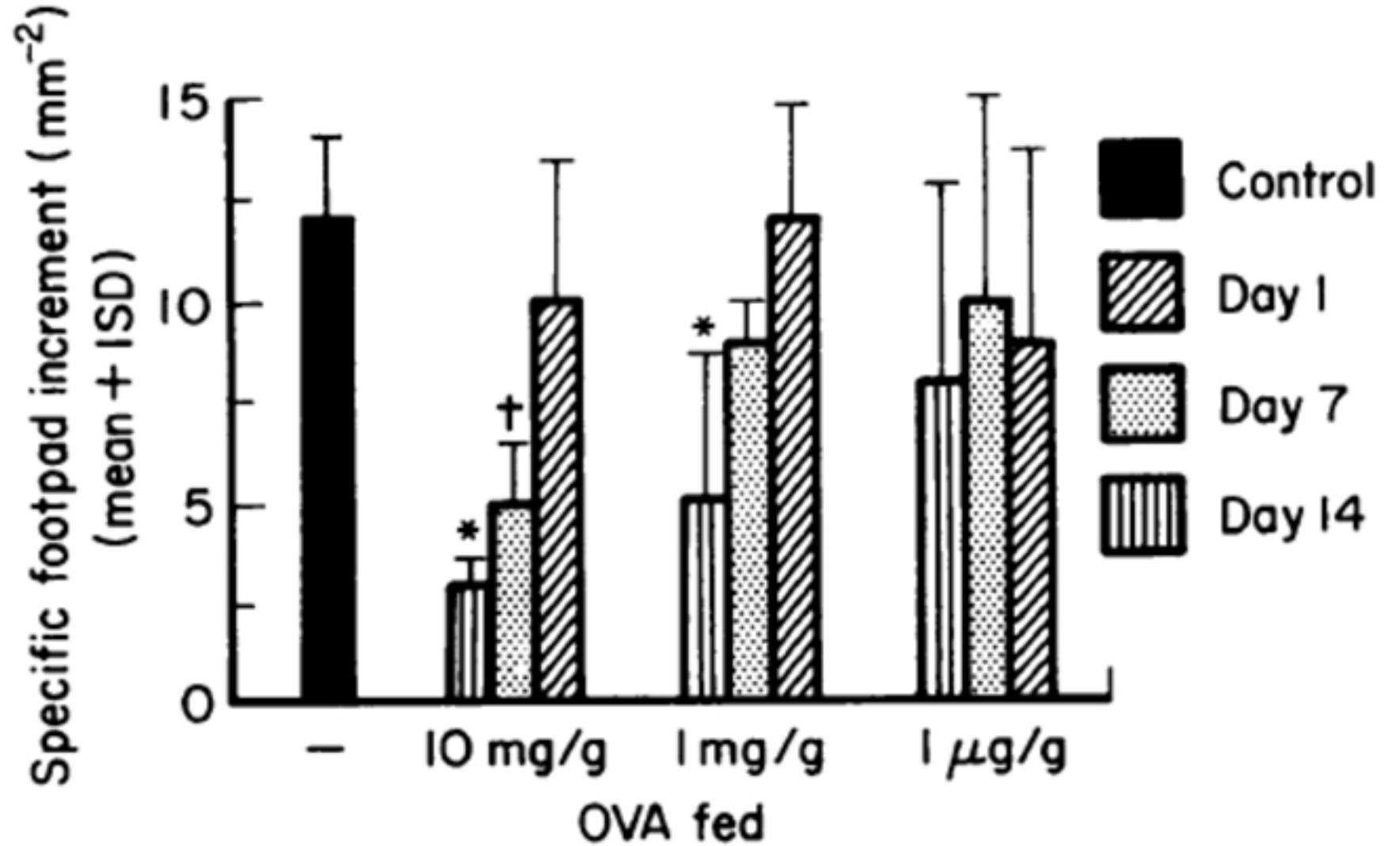
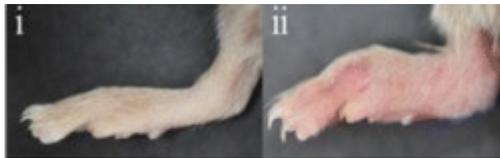
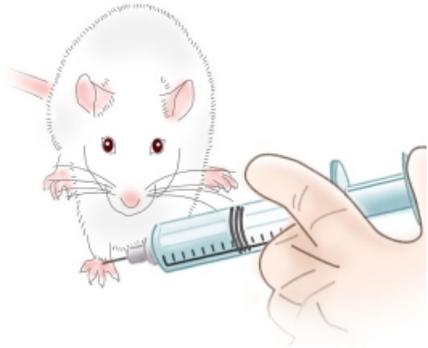
Dose Ovalbumine
1 mcg
1 mg
10 mg

Kinetics of oral hyposensitization



Hypersensibilité retardée

Ovalbumine



Immunothérapie spécifique

Pour
quel type
d'allergie ?

Dermatite atopique

- Guérison naturelle chez NRS fréquente
- Soins peau ++
- ITS rarement proposée et Eviction « relative »
 - Acariens ?

Allergies alimentaires non IgE médiées

SEIPA, OEO,

- IT balbutiante

Anaphylaxies médicamenteuses

- Immunothérapie/protocole accoutumance
 - Éviction ou pas d'IT

IT spécifique

Allergie Alimentaire IgE médiée

- **Si AA prouvée mais traces tolérées...**
 - **Aucun intérêt d'une éviction stricte avant immunothérapie**
 - Perte de chance non démontrée , si exposition traces per os
 - **↑ qualité vie si traces acceptées**
 - contraintes régime , temps passé achats et préparation repas....
 - dépenses pour famille et collectivité

L'arrêt de l'éviction = un premier pas vers l'Immunothérapie adaptative naturelle ?

ALLERGIE LAIT de VACHE

Enrollment
N=170

Comparison Arm
N=34

Active Arm
N=136

Baseline milk OFC



Reactive to baked milk

Group 1

Strict milk avoidance

Lab tests at 0, 12 24 and 36 months

Non-reactive to baked milk

Groups 2, 3, 4

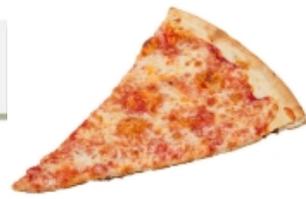
Strict milk avoidance

Lab tests at 0, 12 24 and 36 months

Randomization 1:1

Escalation every 12 months

OFC at 12, 24 and 26 months



Non-reactive to non-baked milk

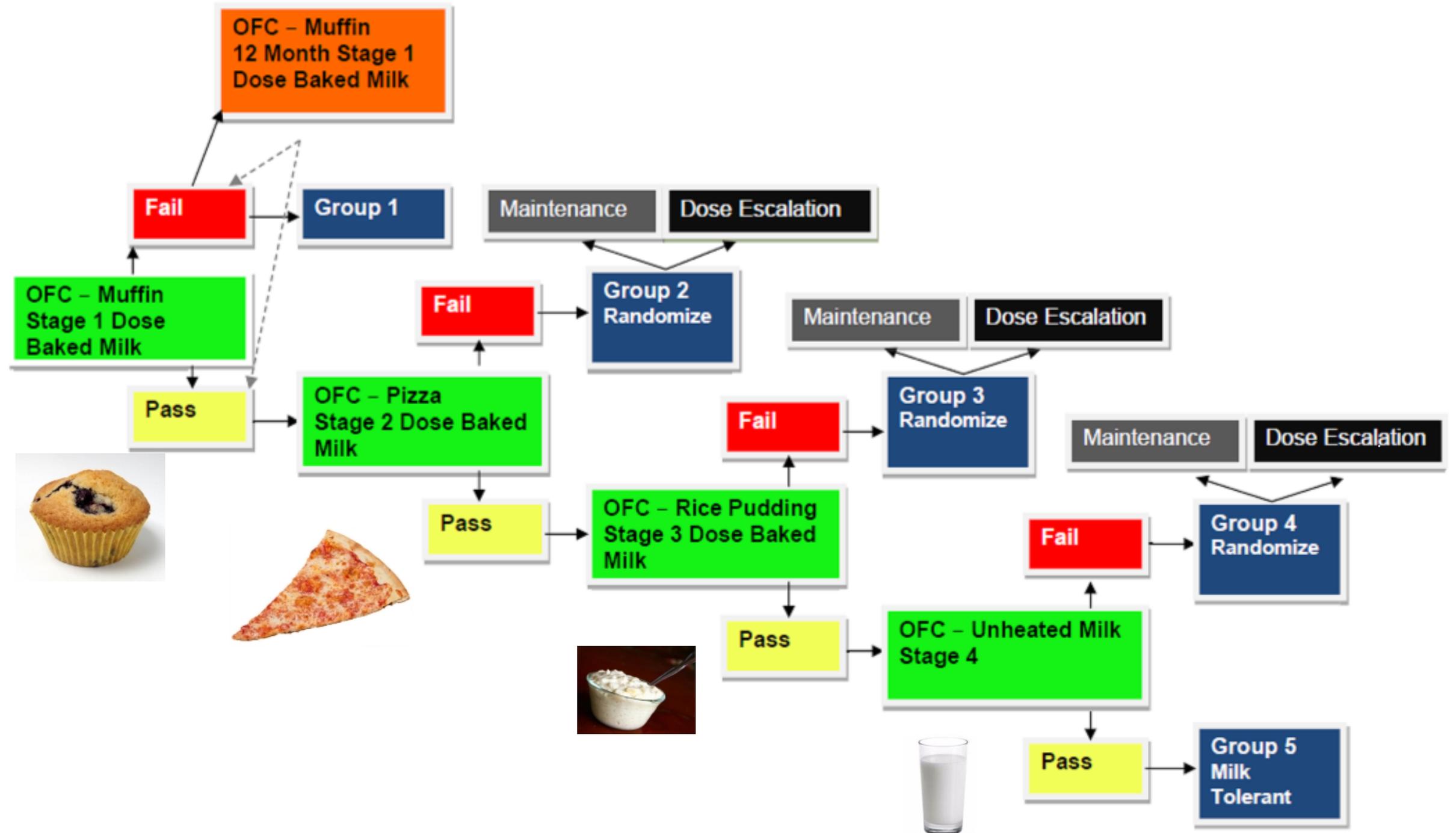
Group 5

Add unlimited milk and dairy to the diet

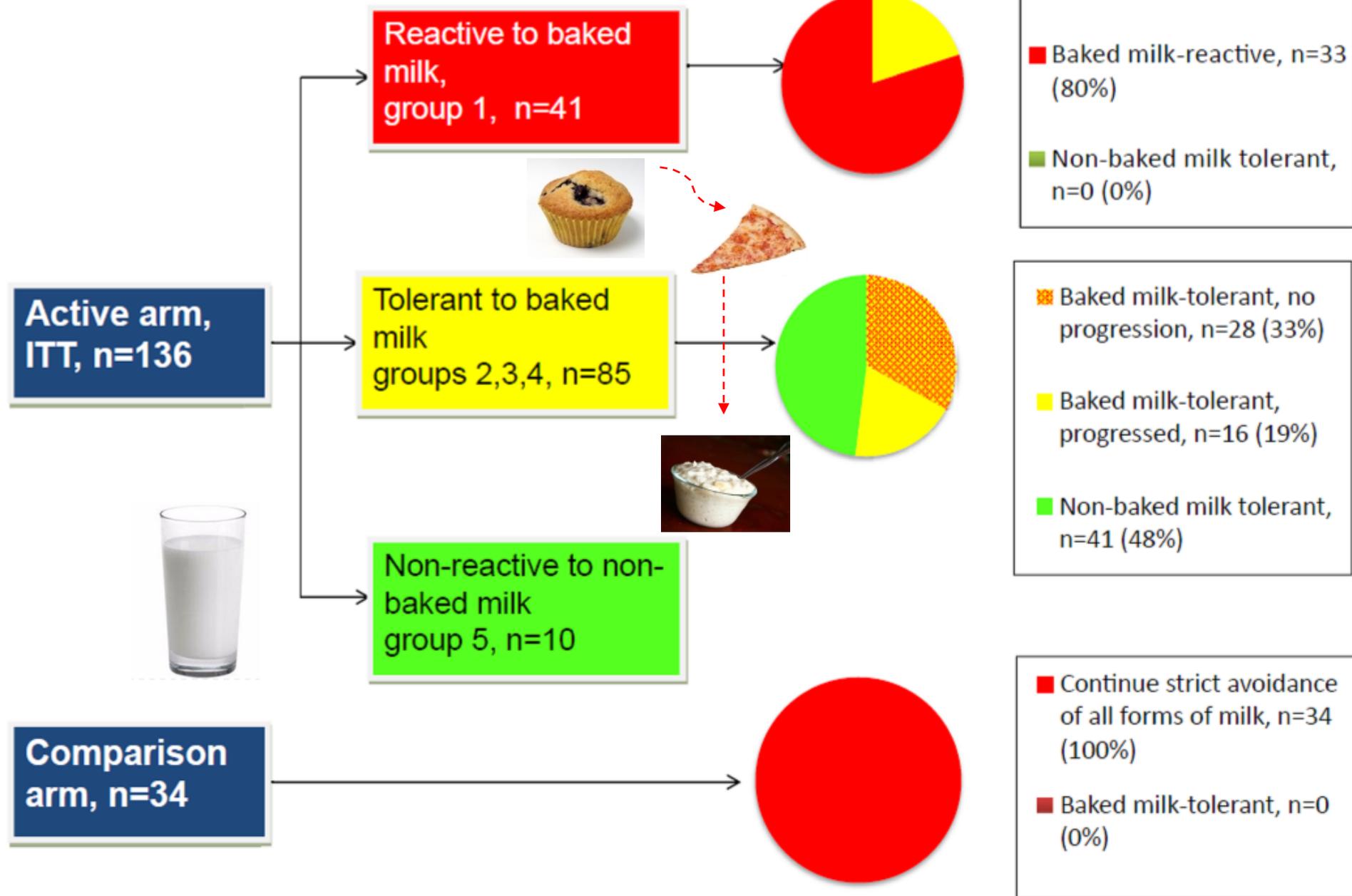


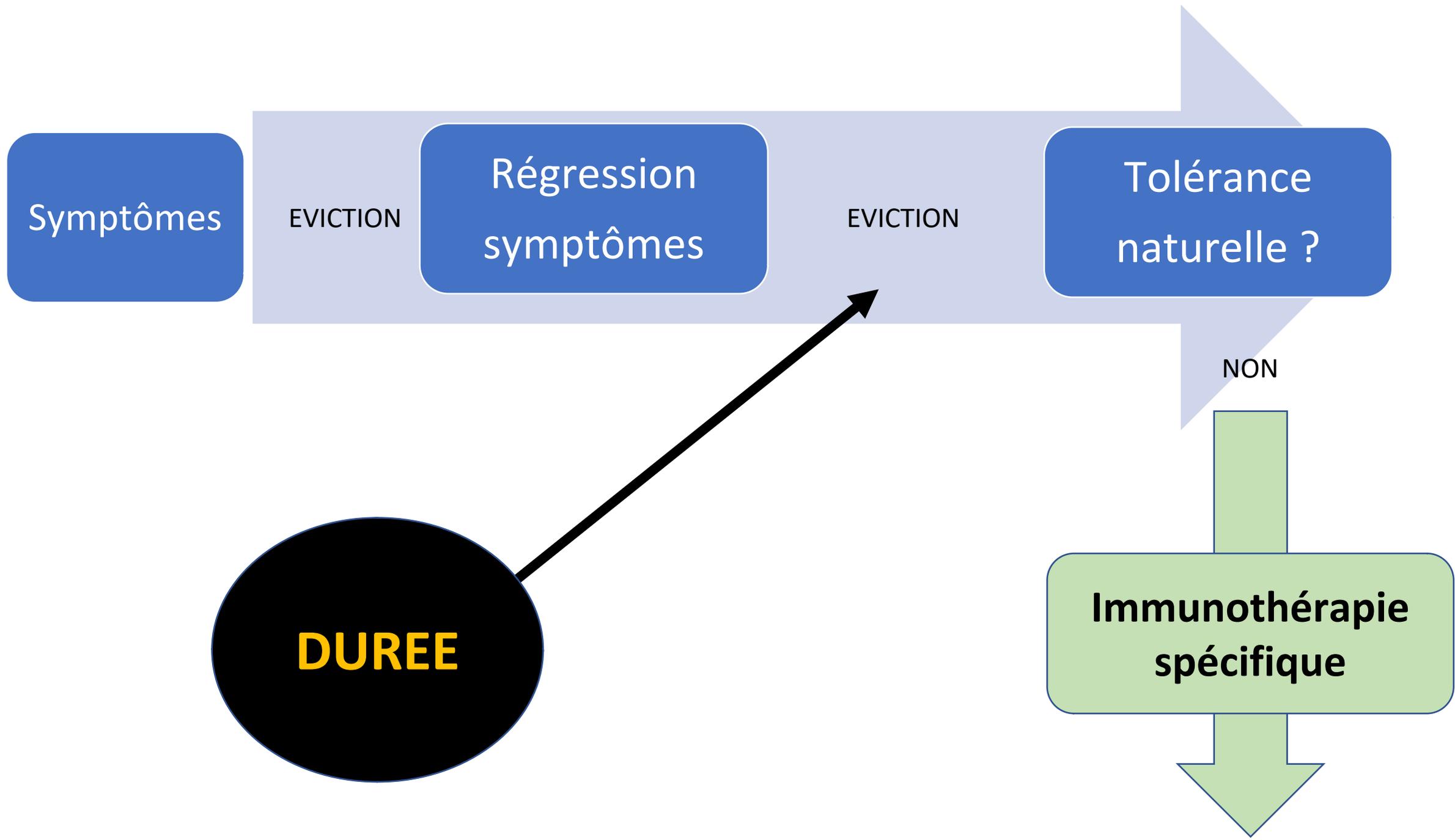
Escalation every 6 months

OFC at 6, 12, 18, 24, 30 and 26 months



36 mois





Faut-il attendre une guérison naturelle ?

- 22% arachide à 4 ans
 - Peters et al. JACI 2015
- 10-35% fruits à coque
 - Fleischer, JACI 2005
- exceptionnelle si IgE lait >75KU/l
 - Keet et al. JACI 2013
- Risque aggravation avec le temps
 - **Immunothérapie secondaire >> Immunothérapie tertiaire**
 - Immunothérapie difficile AA adulte
 - Mäntylä J, Immun Inflamm Dis. 2018 Mar
 - Meilleurs résultats si IT AA arachide précoce < 3 ans , y compris avec faibles doses d'entretien (300 mg vs 3000 mg/j)
 - Vickery, JACI 2017

**EVICTION la plus COURTE
Avant Immunothérapie**



87 Families contacted

AA Ara ou FC prouvée par 1^{er} TPO

26 Recruited

Sélection AA peu sévères
DCR > 4g
& absence anaphylaxie

Outcome of research challenge

24/26 consommation traces

9 AA Arachide/ 4 FC
Intervalle entre 2 TPO
32 mois

13 Better

2^{eme} TPO
12-72 mois plus tard

13 Worse

8 AA Arachide/ 5 FC
Intervalle entre 2 TPO
35 mois (ns)

10 Resolved

2 Equal severity + dose
1 Equal severity higher dose

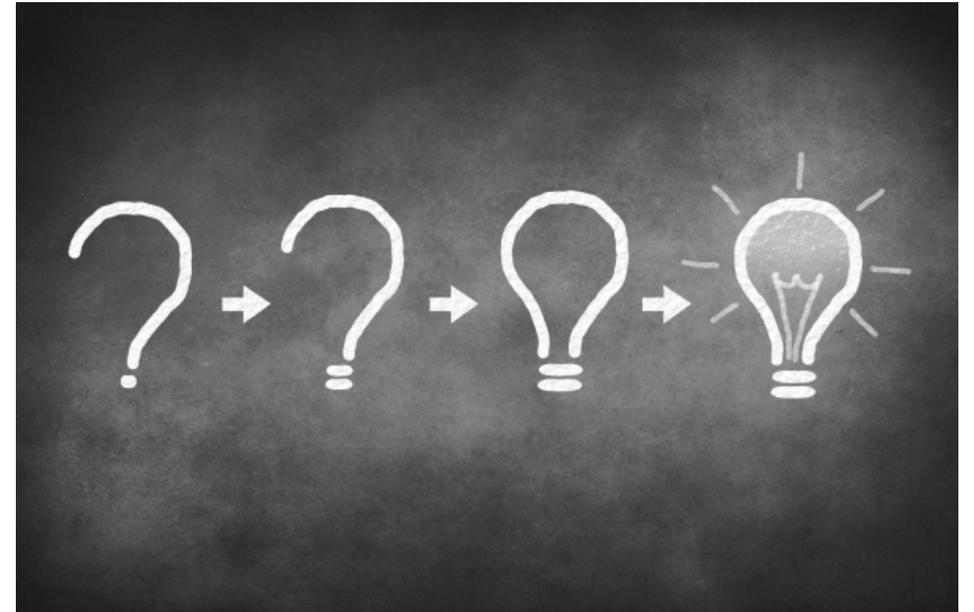
10 Lower dose equal severity
3 Lower dose worse severity

50% aggravation !

**0 lien avec
Consommation traces**

16 Persistent

0 Eviction avant IT



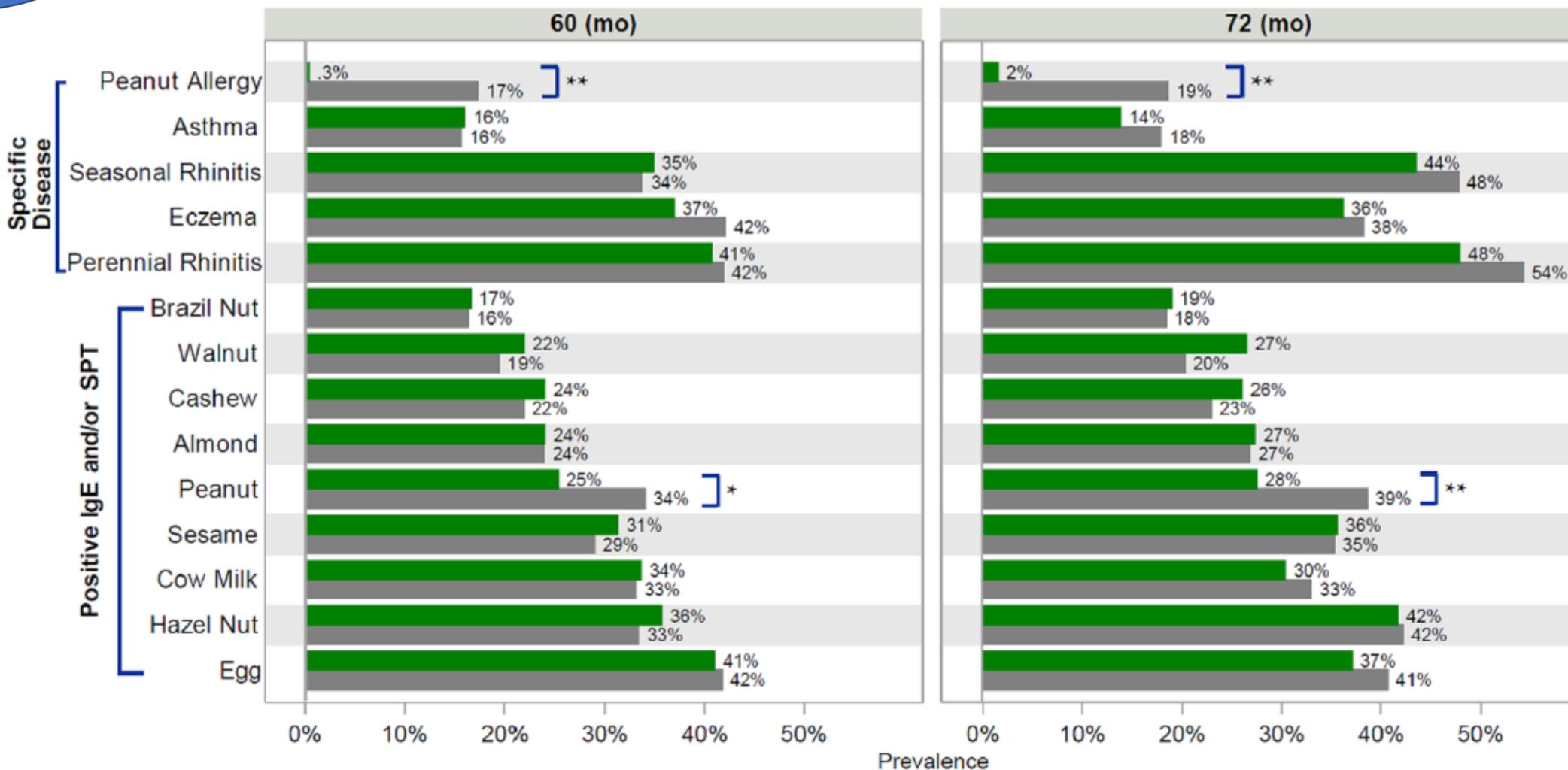
Immunothérapie Primaire
Populations à haut risque

DuToit et al. New Engl J Med 2015/ 2016

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



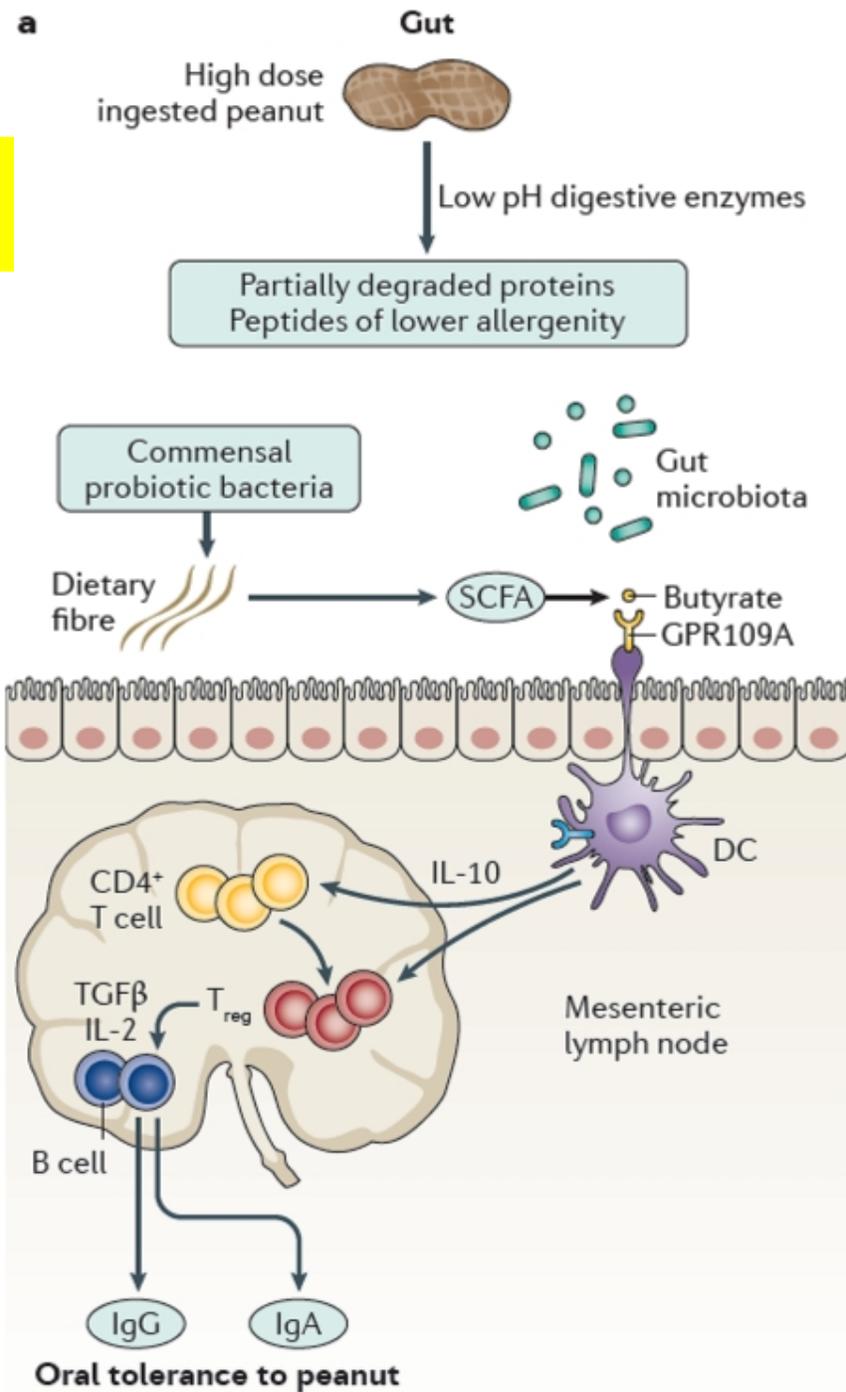
11% NRS
Prick Arachide >
4 mm



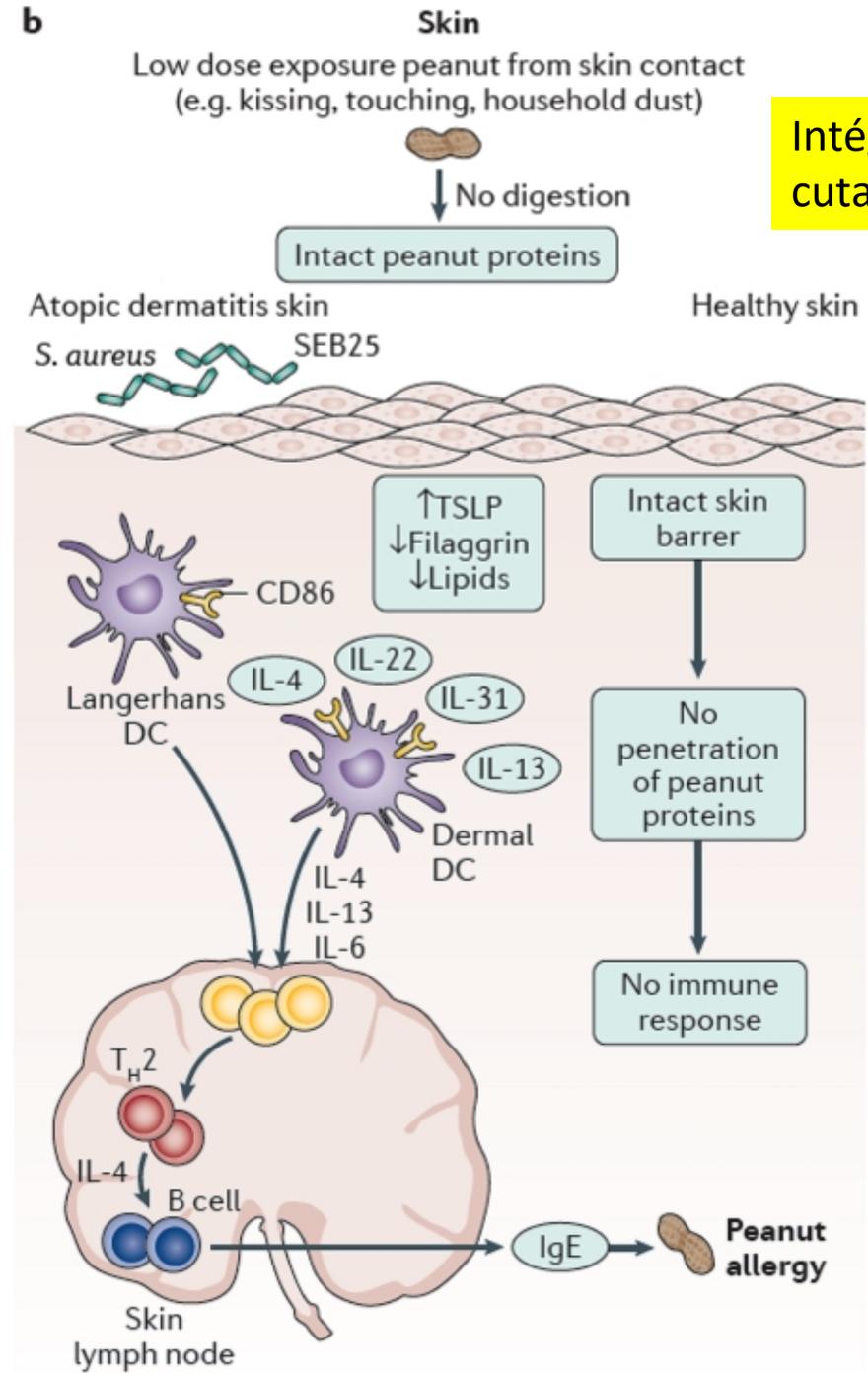
Eviction allergénique
.....mais

Par Quelle Voie ??

Intégrité barrière digestive



Intégrité barrière cutanée



SCFA: ac gras
chaines courtes

Nowak-Wegrzyn
Nat Rev Gastroenterol
Hepatol. 2017

Anaphylaxie et ITS venin hyménoptères

- Eviction difficile
- Apiculteurs professionnels, couvreurs, jardinier, pompiers....

- Désensibilisation protectrice après 6 mois

- Suivi ITS chez sujets professionnellement exposés



ITS venin Hyménoptères: une protection rapide

- 95% protégés après 6 semaines ITS venin
 - Hunt KJ et al. N Engl J Med. 1978

- **Maintient activités professionnelles**
- 202 patients, ITS venin hyménoptères
 - 32 accidents de travail

Activités professionnelles à l'extérieur

Construction worker	7	21.9
Gardener	4	12.5
Driver	3	9.4
Technicians	3	9.4
Police Officer	2	6.0
Farmer	2	6.3
Professional cyclist	1	3.1
Fruit and vegetable saleswoman	1	3.1
Plumber	1	3.1
Postman	1	3.1
Total	32	100.0

Allergic reaction	N of patients with first sting before VIT treatment	N of patients with repeated stings after VIT treatment
Large local reaction	1	8
Grade I Systemic reaction	1	2
Grade II Systemic reaction	1	0
Grade III Systemic reaction	1	0
Grade IV Systemic reaction	5	0
Unidentified reaction	1	0
Total	10	10

P : 0,031





Eviction allergénique et ITS

Allergie respiratoire IgE dépendante

Contre exemple de la nécessité d'une éviction avant IT secondaire et tertiaire



- Allergie pollens : pas d'éviction possible avant désensibilisation...
- Asthme et rhinite allergique professionnelle
 - Asthme epithelia animaux (vétérinaire, éleveurs, paysan...)



FAUT-il toujours EVITER les ANIMAUX ?

Epithelia animaux & Immunothérapie Primaire

**Effet protecteur exposition PRECOCE
environnement fermier** sur développement des
manifestations atopiques

↓ **Prévalence Asthme à 6 ans:**

Animaux de ferme et chien

(276 298 individus, cohorte suédoise)

Fall et al. *JAMA Pediatr.* 2015

Rôle bénéfique Bactéries associées à leur présence

von Mutius et al. *Nat Rev Immunol.* 2010



Cohorte **URECA** : *Urban Environment & Childhood Asthma*

Baltimore, Boston, New York City et St. Louis

Enfants nés à terme, Quartiers avec au moins 20% résidents < seuil pauvreté, atopie parentale
Suivi de 3 mois à 3 ans



- IgE lait, oeuf, arachide, acariens, blatte, chat, chien, souris, Alternaria
- Prick tests à 33 mois, 24 allergènes courants
- Analyse **poussière domestique**
 - Quantification **Bla g 1 , Can f 1 , Fel d 1 , Der f 1, p 1, Mus m 1**
 - **Microbiome** 104 échantillons (N=104) (16S rRNAbased phylogenetic microarray)
 - A 3 mois
 - Echantillon selon évolution profil clinique à 3 ans :
 - 1) wheezing récurrent et Se aeroallergènes
 - 2) wheezing récurrent /TC + IgE négatifs
 - 3) Se aeroallergènes sans signe clinique
 - 4) asymptomatique et aucune Se



467 enfants: 36% wheezing récurrent

Significatif: Revenus familiaux plus faibles et nbe fumeur/foyer

Adjusted (+ race, gender, PSS, ETS)	
Odds ratio (95% CI)	P
1.94 (1.25 – 3.03)	0.003
1.63 (1.03 – 2.56)	0.04
1.93 (1.09 – 3.44)	0.03
2.22 (1.14 – 4.34)	0.02
1.74 (0.94 – 3.21)	0.08
1.74 (1.01 – 2.97)	0.04
2.40 (1.22 – 4.72)	0.01
1.57 (0.82 – 3.03)	0.17

Quantité allergènes poussière chambre et wheezing réccurent à 3 ans

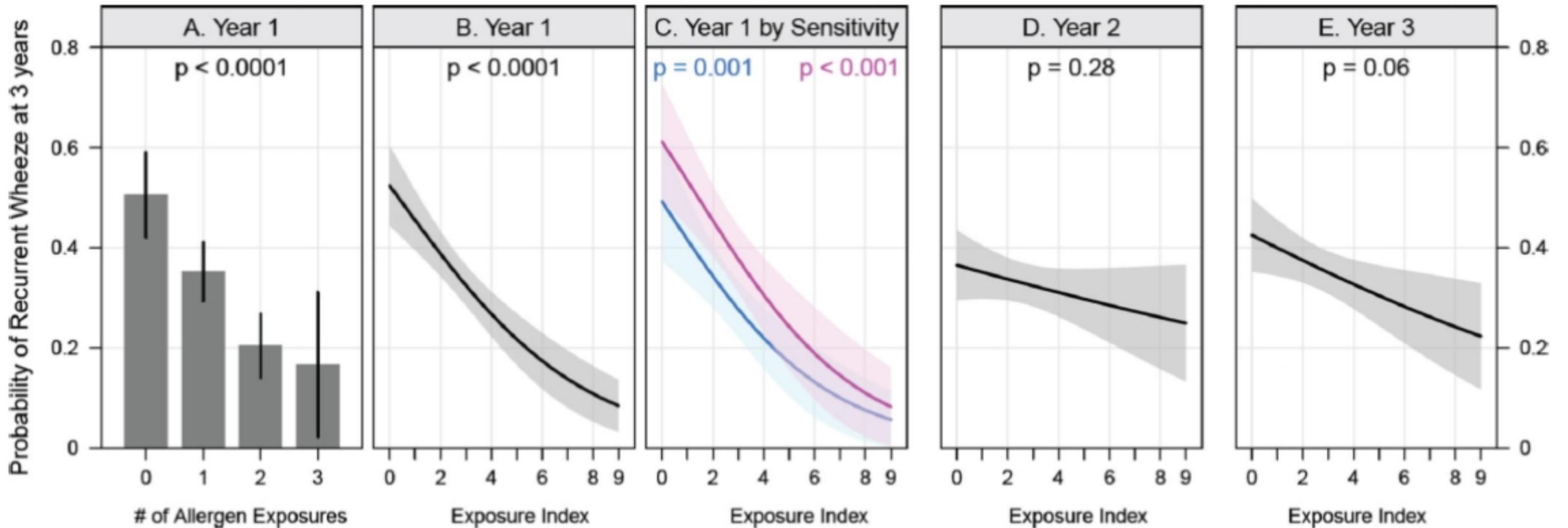
Adjusted (+ race, gender, PSS, ETS)	
Odds ratio (95% CI)	P
0.71 (0.58 – 0.88)	0.001
1.00 (0.79 – 1.28)	0.98
0.59 (0.44 – 0.80)	<0.001
0.65 (0.51 – 0.82)	<0.001
0.92 (0.73 – 1.15)	0.45
0.73 (0.64 – 0.83)	<0.001
0.72 (0.60 – 0.88)	0.91 [∫]
0.73 (0.61 – 0.89)	



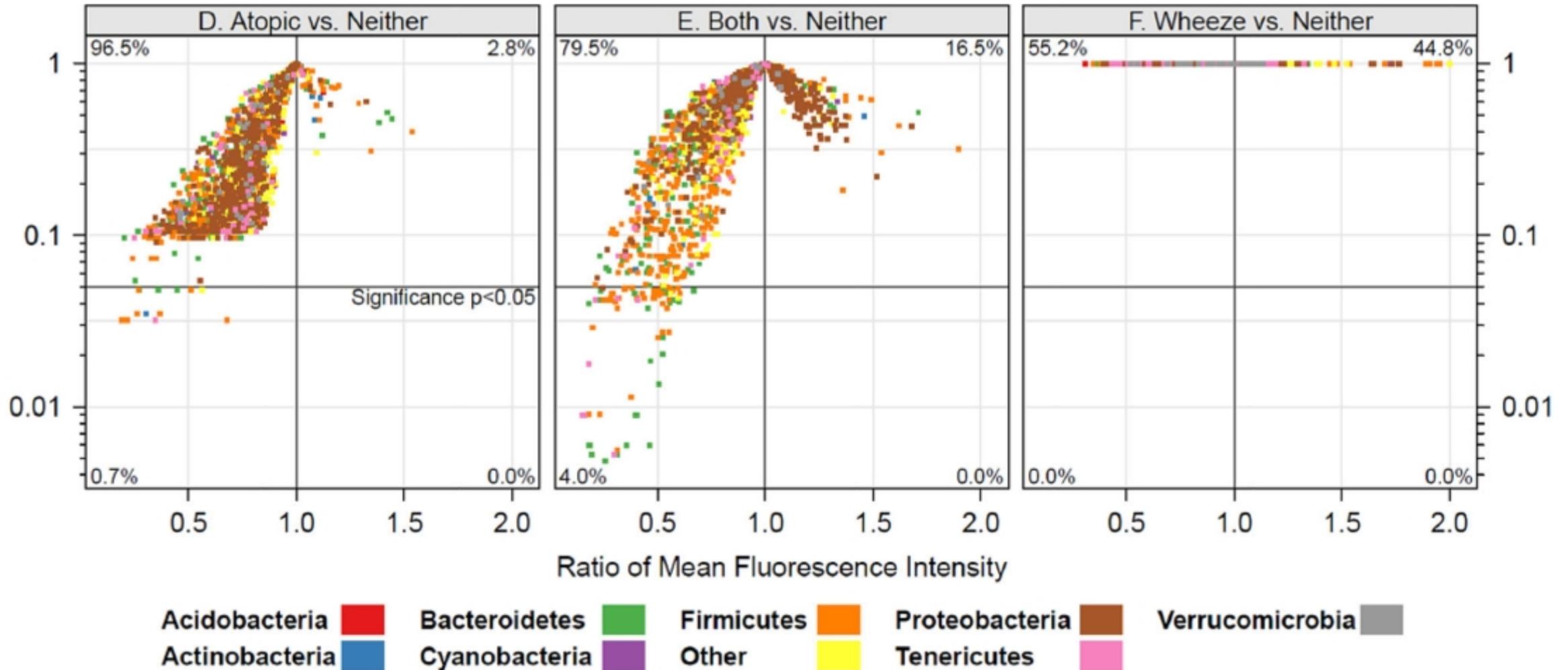
Troubles respiratoires à 3 ans

lien **INVERSE** avec **Teneur Allergènes poussière domestique** avant un an (A, B)

Lien **INVERSE** avec **Sensibilisation aux Aeroallergènes** avant un an (C, courbe rose)

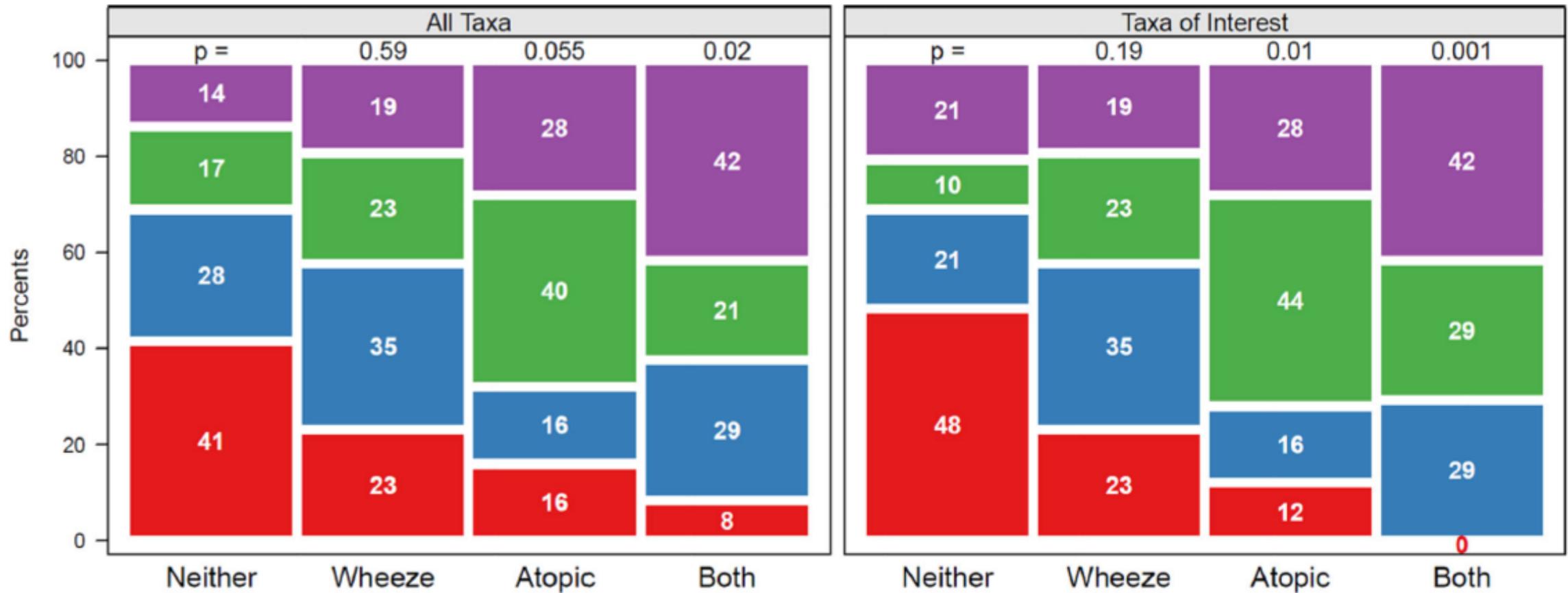


Relation état clinique et sensibilisation allergènes / exposition microbiome poussière domestique avant un an



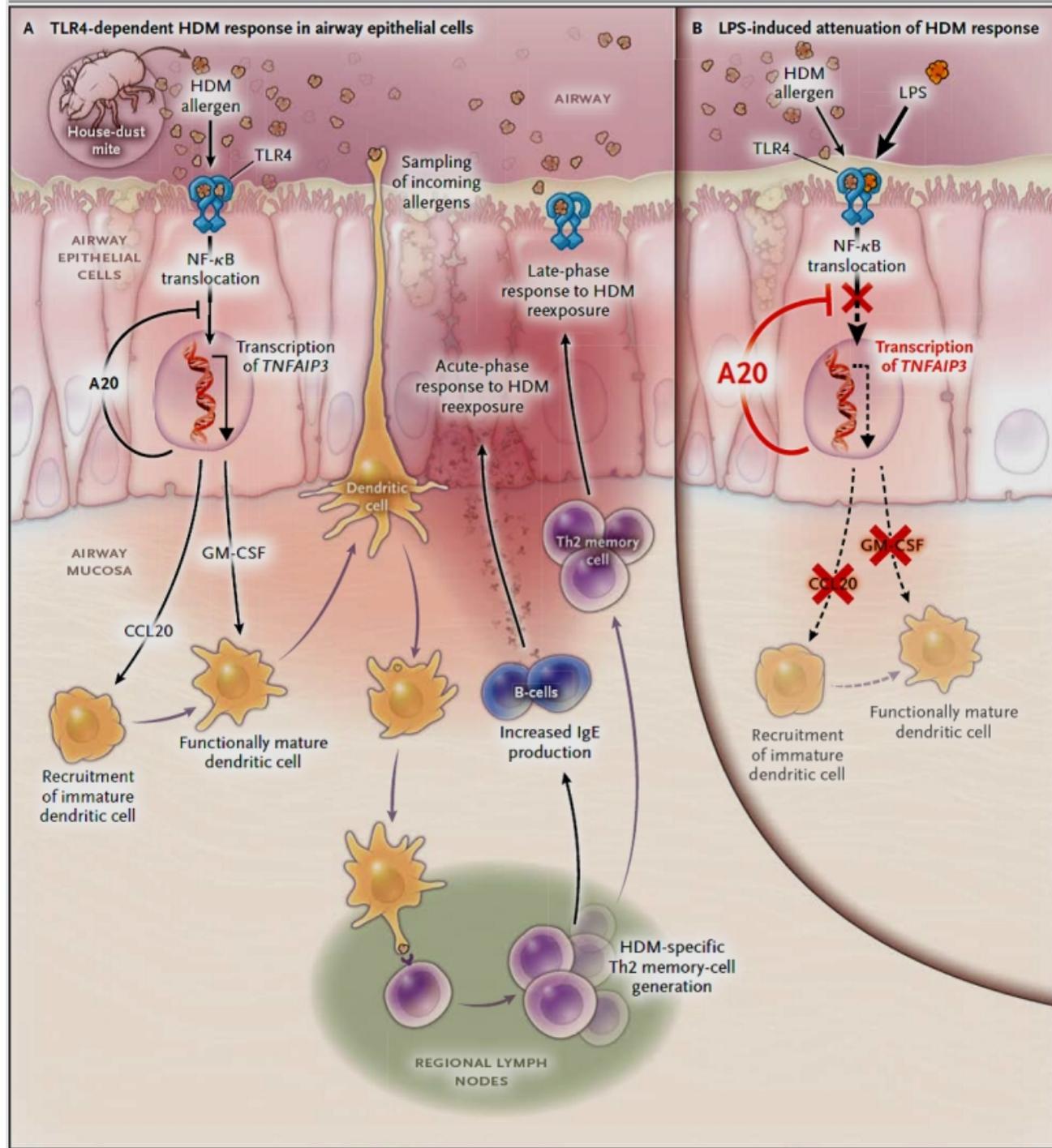
Bactéries les plus significatives: bacteroidetes et firmicutes
 en particulier Prevotellaceae, lachnospiraceae et ruminococcaceae

Symptômes et profil de sensibilisation à 3 ans



Microbial (M) Richness and Allergen (A) Exposure **Durant la 1ere année de vie**





Conclusion



Eviction Allergènes stricte avant immunothérapie

- **non justifiée** si symptômes maîtrisés ou « acceptables » sous tt symptomatique, sans effet secondaire majeur
- la plus **courte** possible
 - Intérêt **Immunothérapie précoce**
- Voie d'exposition
 - voie orale : tolérogène
 - **Eviction allergènes alimentaires** pénétrant par **voie cutanée et respiratoire**
- Intégrité barrières (cutanée, respiratoire, digestives)
- **Eviction Irritants et Polluants**
- **Respect Environnement et sa biodiversité**