

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 047

**ETAT DES CONNAISSANCES SUR L'ALLERGIE
ALIMENTAIRE CHEZ L'HOMME ET CHEZ LE CHIEN**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 6 octobre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

MILLARD Julie

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 047

**ETAT DES CONNAISSANCES SUR L'ALLERGIE
ALIMENTAIRE CHEZ L'HOMME ET CHEZ LE CHIEN**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 6 octobre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

MILLARD Julie

Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (20/03/2023)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr	BECKER	Claire	Professeur
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHANOIT	Gullaume	Professeur
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Pr	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGEANTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

A Monsieur le Professeur Jean-François NICOLAS,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine de Lyon,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,

Pour l'intérêt porté à ce travail,

Mes hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Didier PIN,

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté d'encadrer et de corriger ce travail,

Pour votre soutien, votre confiance et votre accompagnement,

Toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Marion MOSCA,

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté de juger ce travail et de faire partie de ce jury de thèse,

Pour votre bienveillance et votre investissement auprès des étudiants,

Mes plus sincères remerciements.

Table des matières

Liste des figures	9
Liste des tableaux	11
Liste des abréviations	13
Introduction	15
PARTIE 1 : L'ALLERGIE ALIMENTAIRE CHEZ L'HOMME	17
I. L'hypersensibilité allergique.....	19
1. Définition	19
2. Classification des hypersensibilités allergiques.....	21
a. L'hypersensibilité de type I ou hypersensibilité immédiate	21
b. L'hypersensibilité de type II ou réaction de cytotoxicité.....	22
c. L'hypersensibilité de type III ou réaction à complexes immuns.....	22
d. L'hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée.....	23
e. Tableau récapitulatif	24
II. L'allergie alimentaire.....	25
1. Epidémiologie.....	25
2. Classification et mécanismes des allergies alimentaires.....	28
a. Allergie alimentaire IgE dépendante	28
b. Allergie alimentaire d'origine mixte.....	31
c. Allergie alimentaire indépendante des IgE	34
d. Tableau récapitulatif	36
3. Tolérance	37
4. Sensibilisation.....	40
a. Perte de la tolérance	40
b. Facteurs influençant la sensibilisation	41
5. Lien entre dermatite atopique et allergie alimentaire	45
a. Qu'est-ce que la dermatite atopique ?.....	45
b. Son lien avec l'allergie alimentaire	46
c. Vers une sensibilisation à l'allergène alimentaire par voie transcutanée..	48
6. Diagnostic.....	53

a.	L'historique clinique.....	53
b.	Le prick-test.....	53
c.	La sérologie d'IgE spécifiques.....	54
d.	Le test de provocation par voie orale en double aveugle	56
e.	Le régime d'éviction	56
7.	Traitement	57
a.	Traitement causal.....	57
b.	Immunothérapie	57
c.	L'association avec des anticorps monoclonaux	60
8.	Prévention	61
PARTIE 2 : L'ALLERGIE ALIMENTAIRE CHEZ LE CHIEN		65
I.	L'allergie alimentaire chez le chien	67
1.	Une définition difficile.....	67
2.	Epidémiologie.....	68
3.	Allergènes mis en causes.....	69
II.	Etiopathogénie.....	72
1.	Les manifestations cliniques.....	72
2.	Les différents types d'allergies alimentaires	73
a.	Allergie alimentaire dépendante des IgE.....	73
b.	Allergie alimentaire mixte ou non dépendante des IgE	77
3.	Son lien avec la dermatite atopique.....	78
III.	Diagnostic et traitement	80
1.	Le diagnostic de l'allergie alimentaire chez le chien	80
a.	Régime d'éviction et de provocation.....	80
b.	Des tests diagnostiques de laboratoire	81
2.	Les modalités de traitement	83
IV.	Discussion	84
Conclusion		87
Bibliographie.....		89

Liste des figures

Figure 1 : Dichotomie des hypersensibilités	20
Figure 2 : Résumé de la prévalence de l'allergie alimentaire chez les enfants de moins de 5 ans par pays	26
Figure 3 : Mécanisme de l'allergie IgE dépendante	29
Figure 4 : Cercle vicieux de la réaction allergique IgE médiée	29
Figure 5 : Conséquences cliniques et physiologiques d'une allergie IgE dépendante	30
Figure 6 : Mécanisme de l'œsophagite éosinophilique	33
Figure 7 : Mécanisme de tolérance	38
Figure 8 : Mécanisme de perte de tolérance	41
Figure 9 : Rôle de l'IL-33 dans la potentialisation de l'anaphylaxie suite à une sensibilisation par voie cutanée sur un modèle souris.....	50
Figure 10 : Théorie de la double exposition aux allergènes actualisée avec la voie respiratoire comme potentielle voie de sensibilisation	51
Figure 11 : Synthèse des facteurs influençant la sensibilisation allergénique	52
Figure 12 : Recommandations concernant l'introduction de la cacahuète dans le régime alimentaire des enfants selon l'évaluation de leur eczéma et la présence d'allergie aux œufs	64
Figure 13 : Prévalence des HSA à manifestation cutanée chez les chiens selon leurs affections intercurrentes d'après une méta-analyse basée sur 28 études.....	68
Figure 14 : Symptômes cutanées et ophtalmologiques associés à une allergie à la cacahuète chez un chien	75
Figure 15 : Symptômes cutanées chez un chien présentant une réaction anaphylactique suite à l'ingestion de noix.....	76

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des types d'hypersensibilité.....	24
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des différentes allergies alimentaires : maladies, allergènes impliqués et mécanisme immunologique	36
Tableau 3 : Taux d'IgE spécifiques d'allergènes alimentaires prédictifs de la réaction allergique	55

Liste des abréviations

AA : Allergie Alimentaire	ITO : Immunothérapie orale
Ac : Anticorps	ITSL : Immunothérapie sublinguale
Ag : Antigène	MC : Maladie cœliaque
CCL : Ligand de chimiokine	NLM : Nœud lymphatique mésentérique
CCR : Récepteur de chimiokine	OAS : Syndrome Oral
CD : Cellule dendritique	OeE : Œsophagite éosinophilique
CI : Complexe Immun	PAIPA : Proctocolite allergique induite par les protéines alimentaires
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité	PAMPs : Motifs moléculaires associés aux pathogènes
CPA : Cellule présentatrice d'antigène	PIE : Perte insensible en eau = perte d'eau transépidermique
DA : Dermate atopique	PNB : Polynucléaire basophile
EGIDs : Troubles gastro-intestinaux éosinophiliques	PNE : Polynucléaire éosinophile
GI : Gastro-intestinal	PNN : Polynucléaire neutrophile
GM-CSF : Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages	SEIPA : Syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires
HS : Hypersensibilité	TEWL : Perte d'eau transépidermique
HSA : Hypersensibilité alimentaire	TGFβ : Facteur de croissance transformant β
LB : Lymphocyte B	TO : Tolérance orale
LT : Lymphocyte T	TPO : Test de provocation par voie orale
LTc : Lymphocyte T cytotoxique	TPODA : Test de provocation par voie orale en double aveugle
LTh : Lymphocyte T helper	TSLP : Lymphopoïétine stromale thymique
LTreg : Lymphocyte T régulateur	VCAM : Protéine d'adhésion cellulaire vasculaire
Ig : Immunoglobuline	VitD : Vitamine D
IL : Interleukine	WAO : World Allergy Organization
ILC : Cellules lymphoïdes innées	
INFγ : Interféron gamma	
IPEX : Immunodérégulation, Polyendocrinopathie et Entéropathie lié au chromosome X	
ITEP : Immunothérapie épicutanée	

INTRODUCTION

L'allergie alimentaire est une réaction pathologique, du système immunitaire spécifique, à l'ingestion d'un antigène protéique, alimentaire, normalement toléré. Elle nécessite une phase de sensibilisation et se caractérise par une phase de déclenchement incluant des signes cliniques cutanés, digestifs, respiratoires ou circulatoires. Se manifestant dès les premières années de vie, l'allergie alimentaire est principalement présente chez les jeunes enfants et sa prévalence augmente ces dernières années.

L'augmentation de prévalence, associée au risque de développer un choc anaphylactique, en fait un enjeu de santé public significatif dans les pays développés et un sujet de recherche majeur chez l'Homme. Les évolutions sur la compréhension de cette maladie sont récentes et la pathogénie de la maladie est progressivement mieux connue. De nouvelles approches émergent sur les modes de sensibilisation, par voie cutanée ou respiratoire, et sur les recommandations aux familles à risques, avec l'introduction précoce des allergènes alimentaires dans l'alimentation des nourrissons.

Parallèlement, en médecine vétérinaire, chez le chien, le terme d'allergie alimentaire est fréquemment utilisé en clientèle. Pourtant, les données scientifiques sont rares et il s'agit d'une maladie mal définie chez cette espèce. La bibliographie présente principalement l'hypersensibilité alimentaire. Les manifestations cliniques attribuées à cette entité sont ainsi extrêmement variées mais les cas d'anaphylaxie suite à l'ingestion d'aliment chez le chien sont exceptionnels. Si elle est très fréquemment incriminée, constituant un diagnostic « refuge », l'allergie alimentaire est très rarement démontrée, par manque de moyens et manque de connaissances.

Le but de ce travail, articulé en deux parties, est de réaliser un état des connaissances sur l'allergie alimentaire chez l'Homme puis chez le chien et de les confronter en utilisant la pathologie comparée pour mieux comprendre l'allergie alimentaire chez le chien.

PARTIE 1 : L'ALLERGIE ALIMENTAIRE CHEZ L'HOMME

I. L'hypersensibilité allergique

1. Définition (Johansson et al. 2004)

Notre système immunitaire a deux rôles ambivalents : celui de défendre et celui de tolérer. La balance doit être maintenue afin de permettre l'homéostasie. En cas de dysfonctionnement, un déséquilibre apparaît entre réactivité et tolérance, le système immunitaire devenant délétère pour l'organisme.

L'hypersensibilité, que l'on désignera sous le terme « HS », est une notion complexe qui connaît plusieurs définitions. Dans le domaine de l'immunologie, elle désigne une réponse, inadaptée ou délétère, à un antigène (Ag) du système immunitaire spécifique (anticorps [Ac] ou lymphocytes T [LT]). Dans le domaine de l'allergologie, une HS désigne une réponse, inadaptée ou délétère, à une molécule, du système immunitaire, inné ou spécifique. Cette définition, plus large, permet de distinguer les HS allergiques des HS non allergiques.

Afin de statuer et de permettre une compréhension universelle de ces notions, l'Organisation mondiale de l'allergie (World Allergy Organization – WAO) propose une nomenclature basée sur le type de mécanisme initiateur de la réaction (Figure 1). Le terme d'hypersensibilité est utilisé pour décrire des *symptômes ou signes cliniques reproductibles, suite à l'exposition à un stimulus précis, à une dose tolérée par les autres individus.*

L'allergie est une *réaction d'hypersensibilité, initiée par des effecteurs de l'immunité spécifique (Ac ou LT).* Lorsque l'anticorps responsable appartient à la classe des immunoglobines de type E (IgE), on parle d'allergie IgE-dépendante ou IgE-médiée. Les allergies ne dépendant pas des IgE font intervenir d'autres acteurs de l'immunité spécifique : anticorps de type IgG ou IgM ou lymphocytes T.

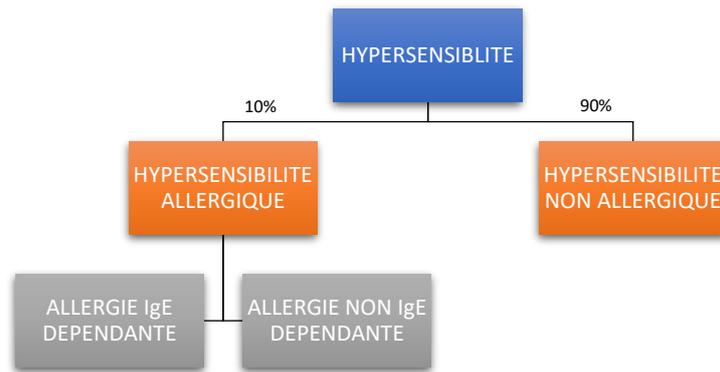


Figure 1 : Dichotomie des hypersensibilités (d'après Johansson et al. 2004)

Note : IgE = Immunoglobuline de type E

Les HS allergiques nécessitent une phase de sensibilisation, qui est silencieuse, c'est-à-dire que l'individu n'exprime pas de signes cliniques. Lors d'un nouveau contact, ou phase de déclenchement, une réaction apparaît, imprévisible et, en général, indépendante de la dose. Cette réaction fait courir un risque important au patient et l'expose au risque de réactions croisées.

Si un autre mécanisme est mis en cause, c'est-à-dire ne faisant pas intervenir d'effecteurs de l'immunité spécifique, on parle alors d'HS non allergiques. Elle peuvent être d'origine toxique, pharmacologique ou être la conséquence d'un déficit enzymatique. Celles-ci ne nécessitent pas de sensibilisation préalable. Les réactions sont prévisibles, stéréotypées, dépendantes de la dose et peu sévères.

2. Classification des hypersensibilités allergiques (Pawankar, Holgate, et Rosenwasser 2009)

Les hypersensibilités allergiques ont été regroupées, pour la première fois, dans la classification de Gell & Coombs, en 1963. Cette classification est basée sur la clinique : d'une part les signes cliniques (par exemple, anaphylaxie ou eczéma) et, d'autre part, le délai d'apparition (par exemple, immédiat ou retardé). Les signes cliniques décrits correspondent à la phase de déclenchement.

« We consider here only the types of allergic reaction which may produce tissue damage of some kind, whether or not the effect in the long run may be beneficial. There are four main pathways or types of reaction by which the animal or individual, 'sensitized' by a previous experience of the allergen, may react and, if the reaction is intense enough, suffer as a result of the allergic state. »

« Nous considérons ici uniquement les types de réactions allergiques produisant des dommages tissulaires quel qu'ils soient et quel qu'en soient les effets à long terme. Il y a quatre principaux types ou voies de réactions par lesquelles les animaux ou les individus, préalablement sensibilisés à l'allergène, peuvent réagir et, si la réaction est suffisamment intense, déclencher une allergie » (traduit de Gell et Coombs 1963)

Même si, au regard des connaissances actuelles, elle nécessite une mise à jour (Descotes et Choquet-Kastylevsky 2001), elle reste une référence pour comprendre les HS.

a. L'hypersensibilité de type I ou hypersensibilité immédiate

Les auteurs décrivent cette réaction de type I comme une réaction anaphylactique ou dépendant d'un effecteur sérique, non identifié, qu'ils appellent réaginine. Elle correspond à la libération de molécules vasoactives.

Elle représente le type de réaction le plus fréquent et le plus important du point de vue clinique.

Elle est médiée par des anticorps, circulants (fixés sur les polynucléaires basophiles [PNB]), et tissulaires (fixés sur les mastocytes des organes barrières [arbre

respiratoire, tube digestif, peau]), les IgE, spécifiques d'un allergène (ou de plusieurs). La fixation à la surface des mastocytes tissulaires et des PNB du sang circulant se fait via le récepteur spécifique FcεRI, dit de haute affinité. Lorsque les IgE reconnaissent l'allergène correspondant, elles activent ces cellules entraînant leur dégranulation et la libération dans la circulation de médiateurs : molécules vasoactives, molécules chimiotactiques, enzymes et cytokines. Celles-ci sont responsables des signes cliniques : anaphylaxie associant diversement une atteinte de la peau et des appareils circulatoire, respiratoire et gastrointestinal.

Le délai de réponse est très rapide, il suffit de quelques minutes après le contact avec l'allergène.

b. L'hypersensibilité de type II ou réaction de cytotoxicité

Elle est médiée par des anticorps, les IgG, principalement, ou les IgM. L'antigène, présent à la surface de certaines cellules, est d'origine externe et s'y est fixé ou est un composant de la membrane cellulaire.

Deux mécanismes se mettent en place lors de la reconnaissance de l'antigène par l'anticorps :

- La cytotoxicité à médiation cellulaire (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – ADCC) : Augmentation de la phagocytose (via les macrophages et les polynucléaires neutrophiles [PNN] ou les polynucléaires éosinophiles [PNE]) et lyse cellulaire (opsonisation) par les cellules NK qui se fixent sur les cellules cibles via leur récepteur Fcγ.
- L'activation du complément permettant la dégradation de la membrane cellulaire et la lyse de la cellule cible.

Cette réaction est semi-retardée (4 à 8 heures).

c. L'hypersensibilité de type III ou réaction à complexes immuns

Cette réaction est liée aux dépôts de complexes immuns (CI), sur les cellules endothéliales ou sur des cellules inflammatoires de la périphérie des capillaires sanguins du tissu cible, constitués d'un antigène et d'un anticorps. Leur fixation sur les

cellules, soit active le complément qui induit leur lyse, soit active les cellules inflammatoires qui libèrent des facteurs pro-inflammatoires. L'inflammation tissulaire permet le recrutement de PNN, de macrophages et de lymphocytes.

On parle de réaction d'Arthus lorsque le phénomène reste localisé au site d'entrée de l'antigène. Si les antigènes diffusent dans la circulation sanguine et que les complexes s'y forment et précipitent, on parle de maladie sérique. Selon le site de dépôts des CI, les lésions ont plus ou moins de conséquences (glomérulonéphrites, arthrites, vasculites...)

Cette réaction est également semi-retardée mais les signes cliniques peuvent mettre jusqu'à 14 jours à apparaître.

d. L'hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée

Cette HS est, à la différence des trois autres types, une réaction à médiation cellulaire, lymphocytaire T, et, donc, retardée (12-96 heures). L'antigène est présenté, soit par une cellule présentatrice d'antigène (CPA), soit par une cellule tissulaire exprimant des molécules du CMH II, aux lymphocytes T spécifiques, préalablement sensibilisés et positionnés dans le tissu. L'activation des LT cytotoxiques (LTc CD8⁺) et des LT helper (LTh CD4⁺) induisent la lyse des cellules cibles, et la sécrétion de cytokines. Ces cytokines ont une action directe et induisent le recrutement de cellules inflammatoires (polynucléaires, macrophages (via l'interféron gamma [IFN γ]), lymphocytes). Ces cellules peuvent à leur tour relarguer des cytokines amplifiant l'inflammation.

e. *Tableau récapitulatif (Tableau 1)*

TYPE	MECANISMES EFFECTEURS	Ag CIBLES	DELAI	EXEMPLES
I	Mastocytes, PNB, IgE, récepteur FcεRI	Pneumoallergènes, trophallergènes, venins, médicaments, Ag parasitaires	Immédiat (5 à 60 min)	Anaphylaxie : urticaire, œdème de Quincke, rhinite, conjonctivite ou asthme allergiques
II	IgG, IgM, récepteur Fcγ, complément	Microbes extracellulaires, globules rouges, plaquettes, PNN	Semi-retardé (4 à 8 heures)	Anémies hémolytiques auto-immunes, thrombocytopénie, neutropénie
III	Complexes Ag-Ac (IgG, IgM, IgA)	Virus, médicaments, Auto-Ag	Semi-retardé	Vascularites, endocardite infectieuse, hépatites B et C
IV	LT CD8+ (effecteurs) LT CD4+ (auxiliaires)	Agents infectieux (parasites, bactéries, virus) intracellulaires, haptènes, protéines, auto-Ag	Retardé (1 à 3 jours)	Eczéma de contact, dermatite atopique, infections virales/bactériennes/parasitaires, maladies inflammatoires chroniques (articulaires, intestinales)

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des types d'hypersensibilité (d'après Gell et Coombs 1963)

II. L'allergie alimentaire

Lorsque l'ingestion d'un aliment provoque un effet indésirable chez un individu, on parle d'hypersensibilité alimentaire (HS). Comme définies précédemment, les HS alimentaires allergiques ou allergies alimentaires sont dues à l'intervention d'effecteurs de l'immunité spécifique. L'allergie alimentaire (AA) est donc une *réaction pathologique du système immunitaire spécifique à l'ingestion d'un antigène protéique alimentaire normalement toléré par les autres individus*.

Toutes autres réactions, ne faisant pas intervenir de mécanisme immunologique, sont des HS alimentaires non allergiques. On parle, plus couramment, d'intolérances alimentaires. On peut donner l'exemple de l'intolérance au lactose pouvant être causée par un déficit enzymatique en lactase. Elles ne seront pas développées dans ce travail.

1. Epidémiologie

L'estimation précise de la prévalence de l'allergie alimentaire est délicat car sa définition diffère selon les études, le diagnostic *gold standard*, le test de provocation par voie orale (TPO), étant réalisé uniquement dans des centres spécialisés.

Une enquête mondiale, menée par la WAO, montre que seuls 9 pays (sur 89) possèdent des données fiables de prévalence de l'AA chez les enfants, déterminées grâce au TPO (Figure 2). Sept d'entre eux rapportent une prévalence comprise entre 1% et 10% chez les enfants de moins de 5 ans. Pour les pays européens, des données sont disponibles pour le Royaume-Uni (prévalence de 4%), le Danemark (3,6%) et la Norvège (6,8%) dans cette classe d'âge (Prescott et al. 2013). L'Australie a la plus haute prévalence d'allergie alimentaire dépendant des IgE avec 10% des nourrissons présentant une allergie, confirmée par un TPO, à un ou plusieurs aliments (parmi lesquels, l'œuf cru, la cacahuète ou le sésame) (Osborne et al. 2011). Il faut noter que, selon les études, les extraits d'allergènes utilisés pour un même aliment peuvent varier.

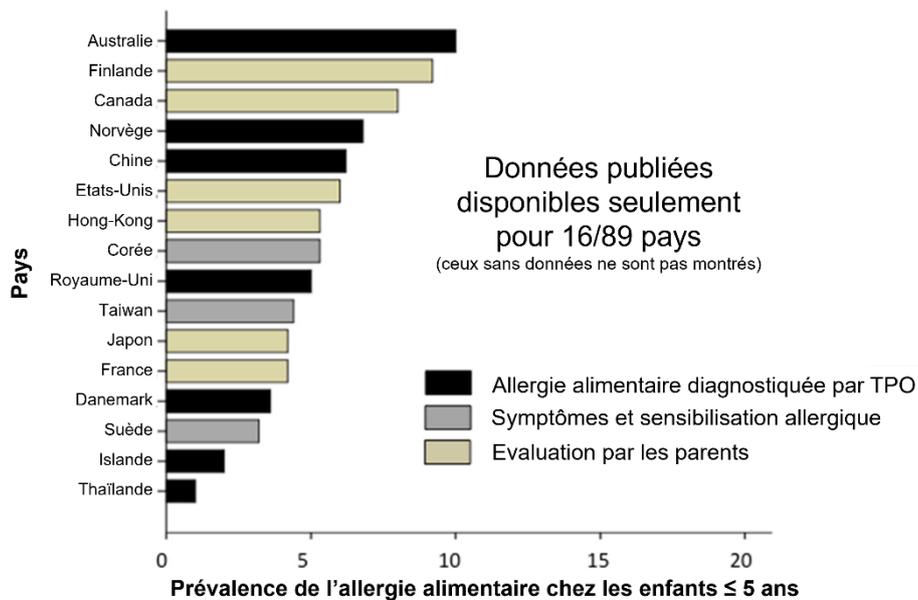


Figure 2 : Résumé de la prévalence de l'allergie alimentaire chez les enfants de moins de 5 ans par pays (traduit de Prescott et al. 2013)

Note : TPO = test de provocation par voie orale

La prévalence semble plus faible chez les enfants de plus de 5 ans (2,5% au Royaume Uni par exemple) mais il existe beaucoup moins d'études dans cette tranche d'âge et avec ce niveau de preuve (TPO) (Prescott et al. 2013).

Les 23 autres pays possédant des données d'évaluation de la prévalence de l'AA se basent sur des méthodes telles que des auto-évaluations par les parents, connues pour surestimer la prévalence (Prescott et al. 2013).

La tendance générale, dans la majorité des études, est à l'augmentation de la prévalence de l'AA ces dernières années, faisant de cette maladie un problème de santé publique significatif. Cette apparente augmentation suggère que des facteurs environnementaux joueraient un rôle dans l'étiologie de la maladie. Comme précédemment, cette tendance est à modérer car principalement basée sur des données indirectes : signalements des parents, enquêtes, taux d'admissions de cas d'anaphylaxie à l'hôpital. Six études fournissant un bon niveau de preuve corroborent, néanmoins, cette notion (Prescott et al. 2013). Par exemple, une étude chinoise a réalisé deux fois le même protocole à 10 ans d'intervalle avec la même méthode diagnostique (TPO) dans une population du même groupe d'âge (0-24 mois), extraite

d'une même clinique. La prévalence de l'AA a plus que doublé, passant de 3,5%, en 1999, à 7,7%, en 2009 (Hu, Chen, et Li 2010).

Le faible nombre de ce type d'étude met en évidence un manque de données de qualité pour généraliser cette tendance et, de manière plus large, pour conclure sur la prévalence réelle de l'allergie alimentaire.

Les allergènes les plus fréquemment en cause chez les enfants de moins de 5 ans sont le lait de vache, l'œuf de poule, la cacahuète et les fruits à coque et les fruits de mer. Des variations régionales existent. En Océanie et en Asie, l'AA à l'œuf semble plus courante que celle au lait. En Amérique et au Moyen-Orient, la tendance est inverse, avec une prédominance de l'AA au lait. Il ne semble pas y avoir de prédominance de l'une sur l'autre en Europe. Les spécificités régionales peuvent s'expliquer par les différences d'habitudes alimentaires. Chez les enfants de plus de 5 ans, s'ajoutent à la liste des allergènes les plus fréquents, la cacahuète et la noix particulièrement en Australie, en Europe de l'Ouest et aux Etats-Unis (Prescott et al. 2013). Cette différence d'évolution des allergènes prédominants selon l'âge sous-entend que certaines allergies alimentaires s'améliorent ou persistent avec le temps selon l'allergène incriminé. En effet, l'allergie à l'œuf de poule et au lait de vache disparaissent fréquemment avec l'âge tandis que celle à la noix ou à la cacahuète tendent à persister à vie (Renz et al. 2018). L'enquête *EuroPrevall* a évalué la fréquence de l'AA au lait de vache chez 2 049 enfants, issus de 9 pays européens, de leur naissance à l'âge de 2 ans. Un an après le diagnostic d'AA au lait de vache, 68,8% des enfants réévalués sont devenus tolérants au lait. Parmi eux, tous les participants atteints d'une AA au lait ne dépendant pas des IgE sont devenus tolérants contre 56,5% de ceux atteints d'une AA au lait dépendant des IgE. (Schoemaker et al. 2015). A l'inverse, l'étude australienne *HealthNuts* montre que seulement 22% des enfants, allergiques à la cacahuète à l'âge d'un an, deviennent tolérants à l'âge de 4 ans (Peters et al. 2015).

2. Classification et mécanismes des allergies alimentaires

a. Allergie alimentaire IgE dépendante (Renz et al. 2018; Yu, Freeland, et Nadeau 2016)

Il s'agit du type d'allergie alimentaire dont le mécanisme est le mieux connu. Son importance relève, notamment, de ses conséquences cliniques graves, voire mortelles.

Suite à un contact sensibilisant (dont le mécanisme sera développé par la suite), une nouvelle exposition à l'antigène entraîne, via sa fixation sur plusieurs IgE, par pontage, l'activation et la dégranulation des mastocytes et des PNB, les médiateurs libérés déclenchant, dans un délai très court, les signes cliniques. Il s'agit, typiquement, d'une hypersensibilité de type I selon la classification de Gell et Coombs (cf. Partie 1 : I2)).

Le pontage de deux IgE par des épitopes d'un allergène provoque l'agrégation des récepteurs FcεRI à la surface des mastocytes et des PNB qui entraîne une cascade de phosphorylations, débutant avec l'intervention de la tyrosine kinase (SYK) et aboutissant à une exocytose immédiate de granules contenant des composés préformés : histamine, sérotonine, tryptase, kallikréines, protéases, protéoglycane (Figure 3). Une deuxième phase peut se produire, après quelques heures, due à la synthèse *de novo* et à la sécrétion d'eicosanoïdes : leucotriènes, prostaglandines, facteur d'activation plaquettaire (PAF), une troisième phase pouvant être due à la synthèse et à la libération de cytokines et de chimiokines. Les médiateurs préformés sont responsables des premières manifestations cliniques, dans les secondes ou les minutes qui suivent l'ingestion de l'aliment : vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, hypersécrétion de mucus et contraction des muscles lisses. La réponse immunitaire, de type 2, va être amplifiée et entretenue par des cytokines sécrétées par les cellules immunitaires : interleukine-4 (IL-4), IL-5 et IL-13 (Figure 4). Celles-ci vont, également, renforcer l'orientation de la réponse immune de type 2 et amplifier la synthèse d'IgE spécifiques, tout en bloquant l'action des lymphocytes T régulateurs (T_{reg}).

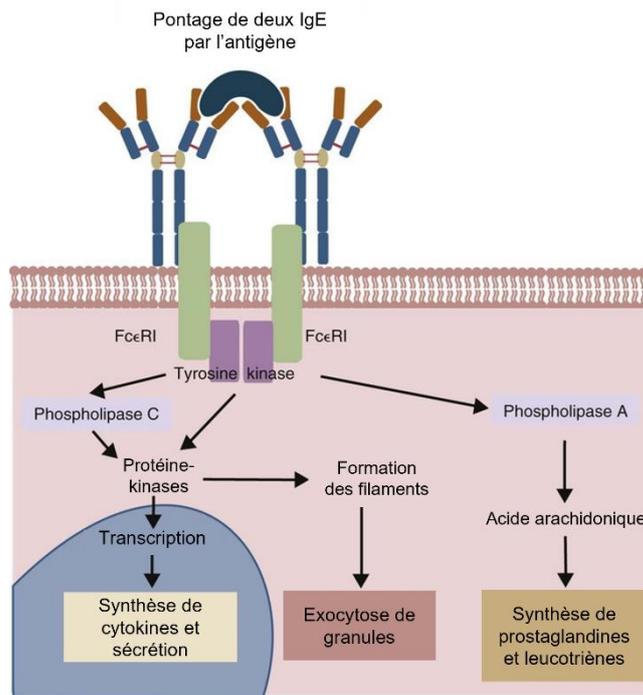


Figure 3 : Mécanisme de l'allergie IgE dépendante (Traduit de Themes 2016)

Note : FcεRI = Récepteur de haute affinité des IgE ; IgE = Immunoglobuline de type E

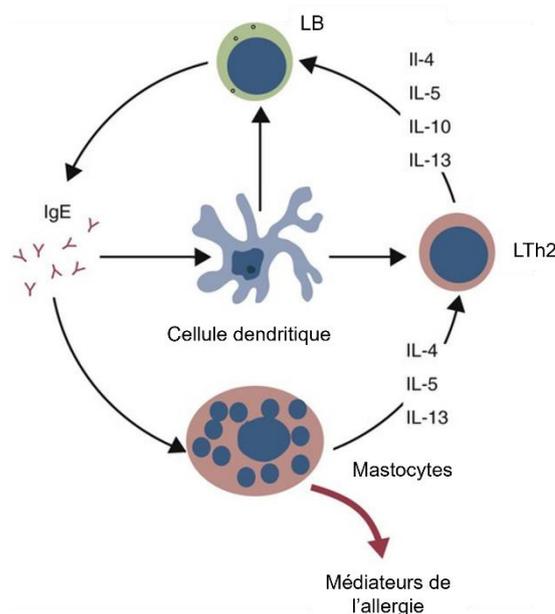


Figure 4 : Cercle vicieux de la réaction allergique IgE médiée (Traduit de Themes 2016)

Note : IgE = Immunoglobuline de type E ; IL = Interleukine ; LB = Lymphocyte B ; LTh2 = Lymphocyte Th2

Les manifestations cliniques, gastrointestinales, cutanées, respiratoires, cardiocirculatoires et autres, sont détaillées dans la Figure 5. L'anaphylaxie est une réaction, potentiellement mortelle, qui implique plusieurs des organes cibles et qui nécessite une prise en charge médicale rapide. Une atteinte de la peau et des muqueuses est très fréquemment décrite (> 90% des cas), suivie d'une atteinte des appareils respiratoire et cardiovasculaire (> 50% des cas) [quelle que soit l'origine de l'anaphylaxie]. En Europe, les principaux aliments responsables d'anaphylaxie chez les enfants sont la cacahuète, la noisette, le lait de vache et le blanc d'œuf de poule, chez les adultes, le blé, le céleri et les fruits de mer. Des différences sont, néanmoins, notables selon les régions avec une prédominance des fruits, comme la pêche, chez les adultes, dans le bassin méditerranéen.

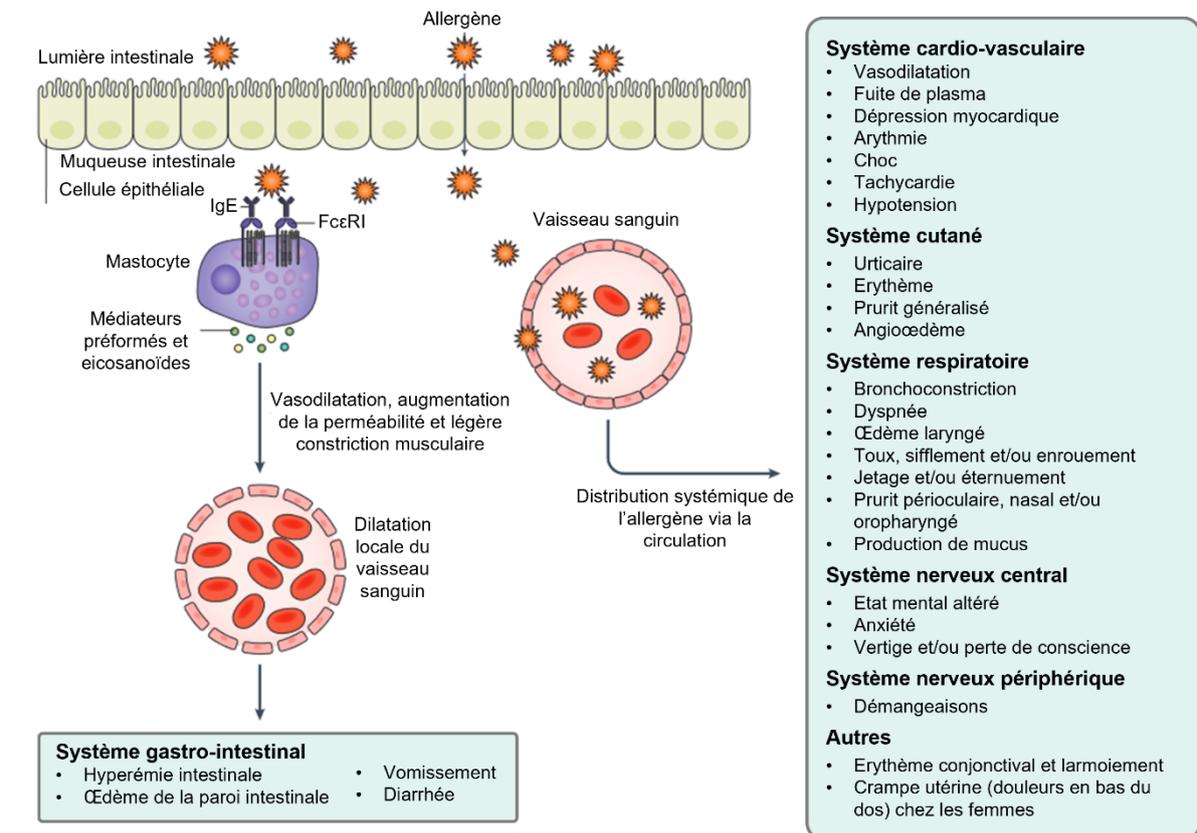


Figure 5 : Conséquences cliniques et physiologiques d'une allergie IgE dépendante (traduit de Renz et al. 2018)

Note : FcεRI = Récepteur de haute affinité des IgE ; IgE = Immunoglobuline de type E

D'autres variantes d'allergies alimentaires IgE dépendantes sont décrites :

- *Le syndrome oral (Oral Allergy Syndrome – OAS)* : Des individus souffrant d'une rhinite allergique, sensibilisés à des épitopes de pollens et ayant des IgE spécifiques de ceux-ci déclenchent une réaction croisée entre le pollen et des fruits ou des légumes. Ce syndrome se traduit, après ingestion du fruit ou du légume, par un prurit oral immédiat, un angioœdème et parfois une douleur abdominale.
- *Production d'IgE spécifiques contre le carbohydrate galactose- α -1,3-galactose* : Des individus se sensibilisent à cet épitope, au cours de leur vie, via une morsure de tique (antigène contenu dans leur salive). La viande rouge contenant du galactose- α -1,3-galactose, son ingestion, jusqu'alors asymptomatique, déclenche une réaction allergique dépendant des IgE atypique : elle peut être sévère mais n'apparaît que plusieurs heures (minimum 4 à 6 heures) après l'ingestion. Ce délai serait dû à l'absorption lente de l'antigène.

b. Allergie alimentaire d'origine mixte (Renz et al. 2018; Furuta et Katzka 2015; Zerbib 2016)

Ce type d'allergie est caractérisée par l'intervention de mécanismes immunologiques impliquant des IgE et d'autres impliquant des cellules du système immunitaire inné et des lymphocytes T. On y retrouve les troubles gastro-intestinaux éosinophiliques (Eosinophilic gastrointestinal disorders – EGIDs) : œsophagite éosinophilique, gastrite éosinophilique, gastroentérite éosinophilique, entérite éosinophilique et colite éosinophilique. Nous allons développer l'exemple de l'œsophagite éosinophilique.

L'œsophagite éosinophilique (OeE) est une inflammation chronique de l'œsophage caractérisée par un infiltrat à prédominance de polynucléaires éosinophiles. La plupart des allergènes responsables proviennent de l'alimentation. La prévalence de l'OeE varie de 1 à 5 pour 10000 avec une nette prédominance masculine (ratio 3:1). Le principal symptôme est la dysphagie. Il peut s'accompagner

de pyrosis, de vomissements, de difficultés d'alimentation et d'un retard de croissance chez l'enfant.

Les régimes d'éviction étant bénéfiques, les allergènes alimentaires jouent un rôle dans la physiopathologie de l'OeE. Les aliments les plus souvent incriminés sont le blé, le lait, les noisettes et les noix, les œufs, le soja, le poisson et les fruits de mer. Cependant, bien que des IgE spécifiques contre des allergènes alimentaires soient retrouvées chez la plupart des patients et que certains présentent des allergies alimentaires dépendant des IgE typiques, la corrélation entre la présence de ces IgE et l'inflammation éosinophilique est faible. Le mécanisme prédominant de l'allergie alimentaire dans le cas de l'OeE ne semble pas dépendre des IgE. En effet, une étude a montré la possibilité d'induire la maladie chez des souris déficientes en IgE et en lymphocyte B. Chez l'Homme, les traitements à base d'anticorps monoclonaux anti-IgE n'ont pas montré d'efficacité. Des études récentes sont en faveur d'une intervention prédominante des IgG4 spécifiques d'allergènes alimentaires.

Une prédisposition génétique est fortement suspectée en raison de la forte prédominance des hommes parmi les personnes atteintes et de la connaissance d'historiques familiaux. Les gènes de cytokines, la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), de chimiokines, le chemokine ligand 26 (CCL26), et de protéases, la calpaïne 14, sont mis en cause (Figure 6). Une altération de l'intégrité de la muqueuse œsophagienne participe également à la physiopathologie de l'OeE, en favorisant la pénétration des antigènes alimentaires et le développement d'une réaction spécifique avec recrutement des polynucléaires éosinophiles.

La pénétration des antigènes et le signal de danger associé entraînent la production de TSLP et d'IL-33 par les cellules de l'épithélium œsophagien (Figure 6). L'IL-13, présente, entraîne la surexpression de CCL26 par l'épithélium, cette chimiokine attirant les polynucléaires éosinophiles. Lors de la présentation des antigènes par les CPA, TSLP et IL-33 orientent la réponse immunitaire vers une inflammation de type 2. Sont alors produites les cytokines IL-3, IL-5 et le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) qui stimulent la production des PNE et leur migration vers l'œsophage. L'IL-4, également présente, permet l'expression d'une protéine d'adhésion cellulaire vasculaire (VCAM) qui facilite le « rolling » et l'extravasation des PNE. Grâce à leur récepteur de chimiokine, le CCR3, ils s'orientent

en remontant le gradient de CCL26 et infiltrent la muqueuse œsophagienne où ils créent les dégâts tissulaires.

Le développement d'une fibrose, plus ou moins marquée, est également observé, dû à la production du facteur de croissance TGF β , cette fibrose entraînant une diminution de la compliance de l'organe pouvant aller jusqu'à la sténose œsophagienne.

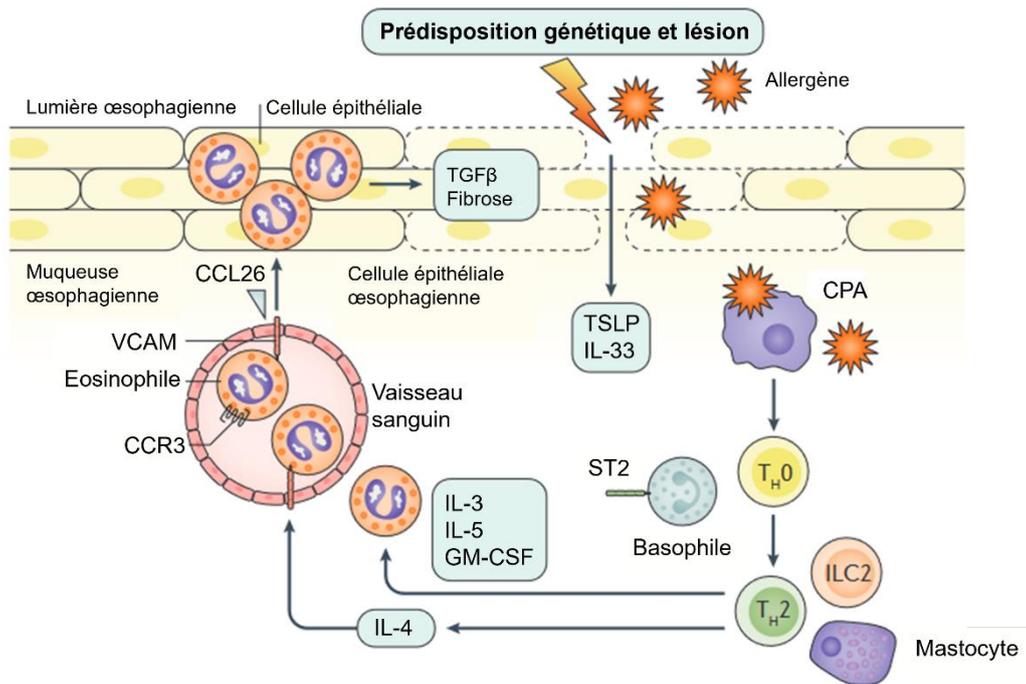


Figure 6 : Mécanisme de l'œsophagite éosinophilique (traduit de Renz et al. 2018)

Note : CCL26 = Chemokine Ligand 26 ; CCR3 = Récepteur aux chémokines CC3 ; CPA = Cellule présentatrice d'antigène ; GM-CSF = Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages ; IL = Interleukine ; ILC2 = Cellule lymphoïde de type 2 ; ST2 = Récepteur de l'interleukine 33 ; TGF β = Facteur de croissance transformant β ; Th0/Th2 = Lymphocyte Th0/Th2 ; TSLP = Lymphopoïétine stromale thymique ; VCAM = Protéine d'adhésion cellulaire vasculaire

La forte présence d'IL-5 et d'IL-13, le rôle de l'épithélium dans l'orientation de la réponse immunitaire (via la production de TSLP) et dans le recrutement des polynucléaires éosinophiles (via l'expression de CCL26) sont des cibles thérapeutiques potentielles, explorées dans le traitement de l'OeE.

c. Allergie alimentaire indépendante des IgE (Caio et al. 2019; Weber 2012; Abrams, Hildebrand, et Chan 2021)

Les allergies alimentaires ne dépendant pas des IgE, les plus connues, affectent le tractus digestif, sans atteinte de l'appareil respiratoire ou de la peau.

On retrouve dans cet ensemble un premier groupe : le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA), la proctocolite allergique induite par les protéines alimentaires (PAIPA) et l'entéropathie induite par les protéines alimentaires. Elles affectent très majoritairement les nourrissons et les enfants en bas-âge et se résolvent souvent spontanément à l'âge de 1 à 5 ans. Les allergènes le plus fréquemment en cause sont le lait, le soja, les céréales et les œufs.

Lors de PAIPA, les nourrissons n'ont pour seul symptôme de l'hématochézie. Le SEIPA se manifeste par des vomissements réfractaires, une pâleur et une léthargie. Ces symptômes apparaissent après l'ingestion d'un aliment déclencheur, parfois dès la première exposition.

L'absence d'implication des IgE est confirmée dans le cas de la PAIPA par des taux d'IgE totales normaux et une absence d'IgE spécifiques d'antigènes alimentaires chez les nourrissons atteints. La physiopathologie de ces maladies est mal comprise, les LT joueraient un rôle dans l'inflammation.

La principale prise en charge consiste à éliminer l'aliment déclencheur de l'alimentation.

La maladie cœliaque est, également, classée dans les allergies alimentaires ne dépendant pas des IgE. La maladie cœliaque (MC) est une maladie chronique de l'intestin grêle caractérisée par une atrophie des villosités de sa muqueuse et déclenchée par l'ingestion de gluten, chez un individu génétiquement prédisposé. Sa prévalence est estimée à 0,5 à 1% de la population générale avec une forte hétérogénéité selon les régions du Monde et une prédominance des femmes (ratio 2 à 3:1). La MC a une prévalence de 1/200 à 1/100 en Europe et aux Etats-Unis avec une augmentation ces dernières années. Elle est exceptionnelle en Afrique sub-

saharienne et au Japon. La prévalence reste sous-estimée en raison de l'absence de diagnostic d'une partie des cas.

Une forte composante génétique a été mise en évidence avec des patients exprimant une molécule du système HLA (antigènes des leucocytes humain – antigènes d'histocompatibilité) de classe II de type DQ2 ou DQ8. Cette prédisposition génétique n'est, cependant, pas une condition suffisante à l'expression de la maladie. En effet, les individus HLA-DQ2/HLA-DQ8 sont fréquents dans la population générale (25-35%) et seulement 3% des individus HLA-compatibles développeront la maladie.

La survenue de la maladie dépend également de l'exposition orale au gluten. Les gliadines, un des composants du gluten, sont des protéines complexes non totalement digestibles par l'Homme. Les fragments restants interagissent avec le chemokine récepteur 3 (CCR3) situé au pôle apical des cellules épithéliales de l'intestin grêle. L'interaction déclenche la sécrétion de zonuline qui augmente la perméabilité de l'épithélium et la translocation des peptides de gliadine du lumen à la *lamina propria*. Une réaction immunitaire innée se met en place, avec la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et le recrutement de PNN, qui entraîne l'apoptose de cellules intestinales et de macrophages permettant la libération d'une enzyme ubiquitaire : la transglutaminase tissulaire. Celle-ci forme un complexe avec la gliadine dont elle déamide, partiellement, les peptides. Les complexes transglutaminase-gliadine déamidée sont reconnus par les CPA porteuses de l'HLA-DQ2 ou de l'HLA-DQ8 et présentés aux lymphocytes, T et B, spécifiques naïfs. L'activation et la maturation des lymphocytes B spécifiques entraîne la production d'anticorps IgM, IgG et IgA anti-transglutaminase tissulaire et anti-gliadine. En parallèle, les lymphocytes T CD4⁺ produisent des cytokines pro-inflammatoires (interféron γ [IFN γ] et tumor nécrosis factor α [TNF- α]). Les conséquences sont une augmentation supplémentaire de la perméabilité épithéliale et un recrutement de lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques, spécifiques, et d'autres cellules immunes (PNN, macrophages, monocytes). Ces cellules vont induire les lésions entérocytaires aboutissant à l'atrophie des villosités et à l'hyperplasie des cryptes.

Les conséquences cliniques sont variées et peu spécifiques. Les signes digestifs sont des diarrhées chroniques, des ballonnements, une constipation. La malabsorption entraîne des conséquences biologiques tels qu'une anémie par carence en fer, folate et vitamine B12 ou un déficit en calcium.

Il n'existe aucun traitement de cette maladie, seul un régime d'éviction du gluten permet de diminuer voir de contrôler les symptômes.

d. Tableau récapitulatif (Tableau 2)

	Maladie	Antigène	Mécanismes
AA dépendant des IgE	Anaphylaxie	Lait, œuf, blé, poisson/crustacés, cacahuète/noix, bœuf, soja, poulet	<ul style="list-style-type: none"> • Orientation et amplification de la réponse immunitaire de type 2 et diminution de l'action des LT_{reg} • La rencontre de l'Ag stimule la sécrétion de cytokines de la réponse immunitaire de type 2 (IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13) • Stimulation de la commutation des LB spécifiques en plasmocytes producteurs d'IgE spécifiques • Les IgE se fixent sur les récepteurs FcεRI à la surface des mastocytes • Les Ag alimentaires induisent le pontage des IgE • Dégranulation des mastocytes avec la libération d'histamine et de médiateurs de l'inflammation comprenant des protéases, la production <i>de novo</i> de dérivés de l'acide arachidonique et la production <i>de novo</i> de cytokines (IL-4, IL-13).
	Syndrome oral	Epitopes de pollen	Réaction croisée avec les épitopes protéiques de fruits et de légumes
	Allergie à la viande rouge	galactose-α-1,3-galactose	Les antigènes sont transmis par la salive de tiques suite à une morsure sur les mammifères.
AA d'origine mixte	Troubles gastro-intestinaux éosinophiliques (dont l'OeE)	Lait, œuf, blé, poisson/crustacés, cacahuète/noix, soja	<ul style="list-style-type: none"> • Exposition répétée à l'allergène et captation par les CPA entraînant une rupture de la tolérance • Déclenchement de la réponse immunitaire innée caractérisée par la production épithéliale d'IL-1, IL-25, GM-CSF, IL-33 et TSLP favorisant le recrutement et l'activation des LTh2 • Production accrue d'IL-13. L'IL-13 entraîne la production de CCL26 par les cellules épithéliales, recrutant les PNE et l'expression de la calpaïne 14, renforçant la déficience de la barrière épithéliale œsophagienne • Défaut d'expression du gène SPINK7 entraînant une déficience de la barrière épithéliale œsophagienne • Eosinophilie et lésions tissulaires
AA ne dépendant pas des IgE	SEIPA	Lait, soja, riz, avoine, œuf	Données préliminaires impliquant les PNN, les cellules NK, les monocytes, les PNE, l'absence d'IgG4 et une perméabilité intestinale augmentée dans le développement de la maladie
	PAIPA	Lait, soja, blé, œuf	Données préliminaires impliquant une inflammation éosinophilique
	EIPA	Lait, soja, blé, œuf	Données préliminaires impliquant les LT CD8 ⁺ spécifiques
	Maladie cœliaque	Gliadines	<ul style="list-style-type: none"> • La transglutaminase tissulaire déamide les peptides de gliadine, augmentant leur affinité avec les CPA porteuses du HLA-DQ, qui présentent ensuite ces peptides aux LT CD4⁺ • Les LT, par la production de cytokines pro-inflammatoires, entraînent des lésions de la muqueuse intestinale et ainsi une augmentation de sa perméabilité • Les LB spécifiques de la maladie produisent des auto-anticorps anti-transglutaminase tissulaire et anti-gliadine. • Prédisposition génétique avec les gènes HLA classe II de type DQ2 ou DQ8

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des différentes allergies alimentaires : maladies, allergènes impliqués et mécanisme immunologique (traduit de Azouz et Rothenberg 2019)

Note : Ag = Antigène ; CCL26 = Chemokine Ligand 26 ; CPA = Cellule présentatrice d'antigène ; GM-CSF = Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages ; IgE = Immunoglobuline de type E ; IL = Interleukine ; LB = Lymphocyte B ; LT = Lymphocyte T ; LT_{reg} = Lymphocyte T régulateur ; PNE = Polynucléaire éosinophile ; LTh2 = Lymphocyte Th2 ; TSLP = Lymphopoïétine stromale thymique

3. Tolérance (Renz et al. 2018; Yu, Freeland, et Nadeau 2016; Berin et Sampson 2013)

Chez un individu sain, l'ingestion d'aliments et leur passage à travers l'épithélium intestinal entraîne la mise en place d'une tolérance par l'activation de lymphocytes régulateurs T_{reg}. (Figure 7).

Le passage des protéines alimentaires de la lumière intestinale jusqu'aux CPA (ici principalement les cellules dendritiques) peut se faire de plusieurs façons :

- le transport paracellulaire,
- la transcytose à travers les cellules épithéliales ou les cellules M (*microfold cells*) surplombant les plaques de Peyer,
- l'intervention de cellules dendritiques CD103⁺ (CD CD103⁺) qui prélèvent directement les antigènes dans la lumière intestinale en projetant leur dendrites au-delà des jonctions serrées (entre deux cellules épithéliales) ou à travers les cellules M (via un pore de transcytose),
- l'intervention des cellules CX₃CR1⁺ qui sont, principalement, des macrophages spécialisés. Elles expriment le récepteur aux chimiokines CX₃ 1 (CX₃CR1) et ont la possibilité d'étendre des dendrites au-delà des jonctions serrées (entre deux cellules épithéliales) pour prélever les antigènes dans la lumière intestinale. Elles transfèrent ensuite l'antigène capturé aux CD via des jonctions gap. Ces macrophages synthétiseraient, également, de l'IL-10 entraînant une prolifération des LT_{reg}.

Les CD migrent vers les nœuds lymphatiques mésentériques satellites où ils présentent l'antigène aux lymphocytes spécifiques, T CD4⁺, T CD8⁺, T_{reg} et B, naïfs. Elles sécrètent du facteur de croissance transformant TGFβ (*transforming growth factor-β*) et de l'acide rétinoïque qui favorisent la différenciation des LT_{reg}. L'acide rétinoïque entraîne aussi l'expression de l'intégrine α4β7 par les LT_{reg} permettant à eux-ci de se concentrer au niveau de l'intestin afin d'y réguler la réponse immunitaire.

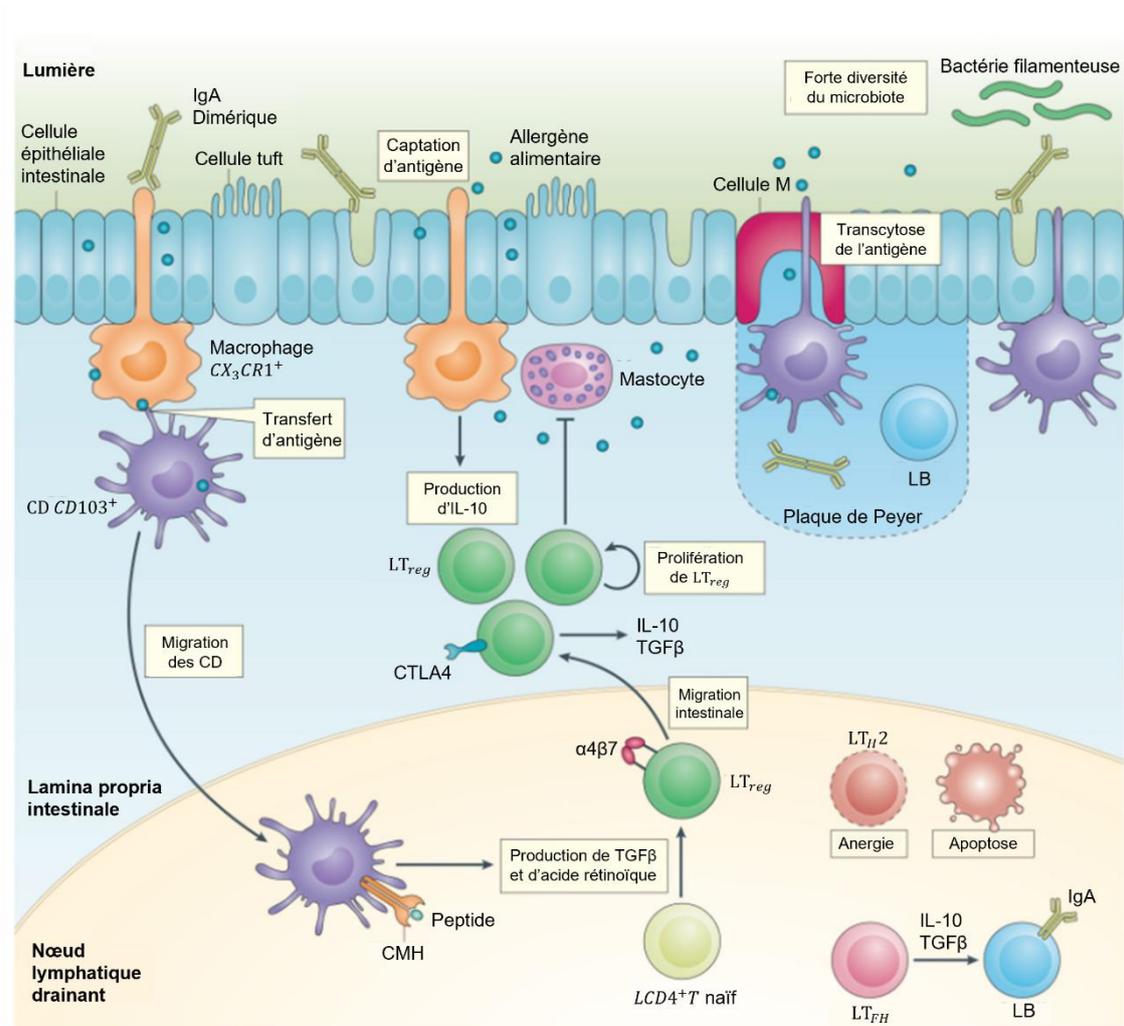


Figure 7 : Mécanisme de tolérance (traduit de Yu, Freeland, et Nadeau 2016)

Note : CD = Cellule dendritique ; CMH = Complexe majeur d'histocompatibilité ; CTLA4 = Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 soit « Antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique » ; IgA = Immunoglobuline de type A ; IL = interleukine ; LB = Lymphocyte B ; $LTCD4^+$ = Lymphocyte T $CD4^+$; LT_{reg} = Lymphocyte T régulateur ; $LTh2$ = Lymphocyte Th2 ; LT_{FH} = lymphocyte T folliculaires helper ; $TGF\beta$ = Facteur de croissance transformant β

Les organes lymphoïdes secondaires, notamment les nœuds lymphatiques mésentériques, semblent indispensables à l'établissement de cette tolérance orale (TO). En effet, l'étude de Worbs et al. (2006) montre, qu'après administration orale, la reconnaissance initiale de l'antigène est restreinte au système immunitaire intestinal, en particulier aux nœuds lymphatiques mésentériques (NLM). De plus, des souris, déficientes en récepteurs aux chimiokines CC 7 (CCR7), indispensables aux CD pour

migrer vers les NLM, ne développent pas de TO aux antigènes alimentaires. Les mêmes constatations sont faites chez des souris ayant subi une lymphadénectomie mésentérique (Worbs et al. 2006) ou chez des souris traitées immunologiquement, empêchant le développement des NLM (Spahn et al. 2002). Cette dernière étude montre, également, qu'en présence des NLM, les plaques de Peyer ne sont pas nécessaires à l'induction de la TO. Des études supplémentaires sont nécessaires pour définir plus précisément le rôle de chacun des organes lymphoïdes secondaires dans la TO.

Les LT_{reg} sont également des acteurs indispensables à l'établissement de la tolérance, notamment ceux produisant la protéine FOXP3 (LT_{reg} FOXP3⁺), responsable de l'induction et du maintien du phénotype T_{reg} . En effet, expérimentalement, des souris appauvries en LT_{reg} FOXP3⁺ perdent la TO précédemment établie (Hadis et al. 2011). De plus, une mutation du locus *FOXP3*, inactivant sa fonction, a été mise en évidence dans une variante du syndrome IPEX (syndrome d'immunodérégulation, de polyendocrinopathie et d'entéropathie lié au chromosome X), caractérisé par des allergies alimentaires et de l'eczéma sévères (Torgerson et al. 2007).

4. Sensibilisation

a. Perte de la tolérance (Renz et al. 2018; Yu, Freeland, et Nadeau 2016)

La perte de tolérance se caractérise par une transition entre l'induction des LT_{reg} par les cellules dendritiques $CD103^+$ et la production de cellules effectrices de l'inflammation de type 2 (Figure 8). Ce basculement est déclenché par une série de facteurs encore très mal compris. Intervendraient des molécules produites par des micro-organismes, commensaux ou pathogènes (motifs moléculaires associés aux pathogènes [PAMPs]), des lésions de l'épithélium intestinal ou l'exposition aux allergènes par d'autres voies telles que la peau ou l'arbre respiratoire. Nous les détaillerons par la suite.

Ces facteurs entraînent l'émission de signaux de danger : TSLP, IL-25 et IL-33, par l'épithélium lésé. Sous l'effet de ces signaux, les CD acquièrent un phénotype orientant la réponse immunitaire vers une inflammation de type 2. Ce phénotype comprend, notamment, l'expression du ligand OX40. Les cytokines pro-allergiques, IL-4 et IL-13, produites par les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2), cellules ne possédant pas de récepteurs spécifiques à l'antigène, et les $LTh2$, pérennisent l'inflammation de type 2, entraînent la commutation isotypique des lymphocytes B spécifiques en plasmocytes producteurs d'IgE spécifiques et promeuvent la prolifération des mastocytes.

Les cytokines IL-4 et IL-13 suppriment les fonctions tolérogènes des LT_{reg} et les reprogramment, induisant leur capacité à produire, eux-mêmes, de l'IL-4 tout en maintenant l'expression de la protéine FOXP3, et les convertissant en cellules effectrices de l'allergie.

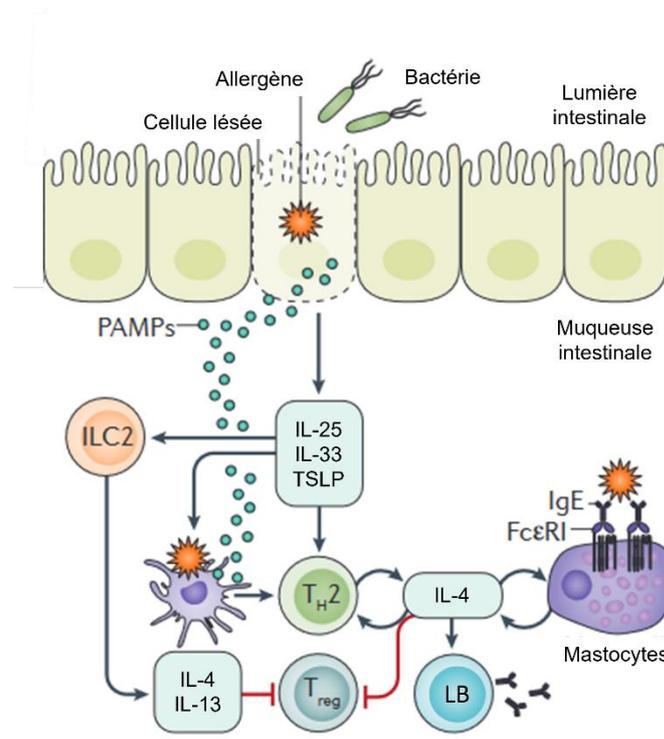


Figure 8 : Mécanisme de perte de tolérance (traduit de Renz et al. 2018)

Note : FcεRI = Récepteur de haute affinité des IgE ; IgE = Immunoglobuline de type E ; IL = Interleukine ; ILC2 = Cellule lymphoïde de type 2 ; LB = Lymphocyte B ; PAMPs = motifs moléculaires associés aux pathogènes ; Th2 = Lymphocyte Th2 ; T_{reg} = Lymphocyte T régulateur ; TSLP = Lymphopoïétine stromale thymique

b. Facteurs influençant la sensibilisation

Génétique

Des facteurs génétiques sont probablement en cause dans le développement de l'allergie alimentaire. Dans le cas de l'allergie aux cacahuètes, un enfant a 7 fois plus de risque de la développer s'il a un parent ou un frère ou une sœur allergique à la cacahuète (Hourihane, Dean, et Warner 1996). Dans le cas de jumeaux, l'héritabilité de l'allergie à la cacahuète est estimée entre 82% à 87% (Sicherer et al. 2000). Ces facteurs génétiques ne sont pas encore bien identifiés et des recherches supplémentaires sont nécessaires. En revanche, des avancées majeures sont réalisées en génétique dans d'autres domaines de l'allergie notamment sur l'asthme et la dermatite atopique coexistant souvent avec l'AA.

L'augmentation récente de la prévalence de l'allergie ne peut pas s'expliquer, pertinemment, par des facteurs génétiques. Des facteurs environnementaux sont, selon toute vraisemblance, impliqués dans la sensibilisation allergique et le développement d'allergies alimentaires.

Microbiote

La composition et la diversité du microbiote intestinal semble influencer la tolérance aux allergènes alimentaires.

Sur des modèles murins expérimentaux, l'altération du microbiote par la prise d'antibiotiques contribue à la sensibilisation allergique (Stefka et al. 2014). De plus, l'introduction d'un gnotobiotique (colonie connue de micro-organismes obtenue expérimentalement), enrichi avec des espèces de *Clostridium spp.*, chez des souris exemptes de germes, protège de la sensibilisation allergique, déclenchée expérimentalement par l'administration intragastrique d'allergènes de cacahuètes et de la toxine cholérique, et promeut la formation de LT FOXP3⁺ (Stefka et al. 2014). D'autres modèles suggèrent que le transfert de bactéries commensales d'un animal présentant une allergie alimentaire à un individu sain, tolérant, confère, à ce dernier, la sensibilisation à l'allergène, par la production d'IgE spécifiques et le déclenchement d'une réaction anaphylactique après provocation orale (Noval Rivas et al. 2013).

Chez l'Homme, le microbiote intestinal qui se met en place dès la naissance influence le développement du système immunitaire et le risque de sensibilisation allergénique durant l'enfance (Gensollen et al. 2016). Certaines études avancent qu'une grande diversité du microbiote protège contre l'allergie alimentaire (Renz et al. 2018). Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour comprendre le rôle précis de chaque espèce bactérienne du microbiote, dans l'induction ou le maintien de la tolérance car les changements observés sont variables selon les études et le lien de causalité n'est pas clairement établi (Yu, Freeland, et Nadeau 2016).

La composition du microbiote semble être influencée par des facteurs tels que le mode de naissance (voie basse ou césarienne), l'environnement (rural ou urbain), le régime alimentaire, la prise d'antibiotiques et les infections, notamment virales (Benedé et al. 2016). Treize études étudient l'influence d'un accouchement par césarienne comparé à une naissance par voie basse où le nourrisson est en contact avec le microbiote

vaginal de la mère. La naissance par césarienne augmenterait le risque de développer une sensibilisation allergénique ou une AA. Six d'entre elles observent une différence significative mais seulement deux sont basées sur un diagnostic clinique d'AA (Marrs et al. 2013). En parallèle, une étude Norvégienne établit que l'accouchement par césarienne est un facteur de risque significatif de développer une allergie au lait de vache, seulement chez les enfants avec des mères atopiques (Eggesbø et al. 2003).

Vitamine D (VitD)

Des études récentes suggèrent qu'un taux sérique élevé de vitamine D, qui a un rôle immunomodulateur, est inversement associé au risque d'AA (Yu, Freeland, et Nadeau 2016). Inversement, un déficit en VitD participerait au développement d'AA. Par exemple, plusieurs études dénombrent des AA, des prescriptions d'adrénaline auto-injectable et des hospitalisations pour anaphylaxie causée par l'ingestion d'un aliment plus nombreuses chez les enfants vivant dans des régions septentrionales que chez ceux vivant en zones tropicales, plus ensoleillées. La même comparaison a été faite chez des enfants nés en automne et en hiver par rapport à ceux nés au printemps et en été (Renz et al. 2018). Ces paramètres de corrélation étant imparfaits, une étude australienne a relié directement le taux sanguin de VitD au risque d'allergie alimentaire, cette dernière étant diagnostiquée par TPO (Allen et al. 2013). Dans cette publication, les nourrissons (de moins d'un an) avec un déficit en VitD ($< 0,5$ nmol/L) ont 11 fois plus de risque de souffrir d'une allergie à la cacahuète et 3 fois plus de risque de souffrir d'une allergie à l'œuf de poule. De plus, parmi les enfants sensibilisés à des allergènes alimentaires, ceux présentant un déficit en VitD ont 6 fois plus de risque de développer une AA. Ces résultats sont indépendants de la présence d'eczéma et ne sont retrouvés que chez les enfants dont les parents sont nés en Australie.

Le mécanisme immunologique précis par lequel la vitamine D protégerait de l'AA est inconnu. Une étude suggère qu'un déficit en VitD, pendant une période critique du développement de l'enfant, augmente le risque d'anomalies du microbiote intestinal et le risque d'infections gastro-intestinales pouvant compromettre l'intégrité de la barrière épithéliale gastro-intestinale qui joue un rôle majeur dans le maintien de la tolérance (Vassallo et Camargo 2010). D'autres parlent de l'influence de la VitD sur la régulation de la différenciation des LT, l'induction des LTreg ou l'orientation de la réponse immunitaire vers le type 2 (Renz et al. 2018).

Les preuves en faveur du lien entre la VitD et l'AA restent controversées et les données sont encore limitées pour pouvoir conclure à une corrélation significative.

Sensibilisation transcutanée

Il s'agit de l'hypothèse la plus étayée à l'heure actuelle. La majorité des enfants souffrant d'AA ont une passif de dermatite atopique suggérant que la peau, notamment lorsqu'elle est enflammée, joue un rôle dans la sensibilisation allergénique (Renz et al. 2018). Nous allons développer ces notions dans la prochaine partie.

5. Lien entre dermatite atopique et allergie alimentaire

a. Qu'est-ce que la dermatite atopique ? (INSERM 2017; Torres et al. 2019)

La dermatite atopique (DA) est la maladie inflammatoire chronique de la peau, la plus commune. Elle est caractérisée par une altération de la barrière cutanée et une pénétration allergénique accrue. Elle affecte plus de 20% des enfants dans les pays industrialisés et jusqu'à 3% des adultes (Tsakok et al. 2016).

De nature allergique, elle est souvent associée à d'autres maladies du même type comme l'asthme ou la rhinite allergique. Son origine est multifactorielle, déterminée par des facteurs génétiques et environnementaux. Les anomalies génétiques sont probablement concentrées sur plusieurs gènes dont l'identification est toujours en cours. Néanmoins, les recherches se concentrent particulièrement sur le gène de la filaggrine, protéine nécessaire à la constitution de la couche cornée et à la résistance de la barrière cutanée. En parallèle, des facteurs environnementaux, tels que l'exposition à certaines substances irritantes (savons, tissus rêches), les lavages excessifs de la peau ou un habitat chaud, humide et mal ventilé, en favorisant la sudation ou le contact avec des acariens, peuvent déclencher ou aggraver les symptômes.

La pathogénie de la DA est complexe et découle d'un dysfonctionnement de la barrière cutanée et du système immunitaire, systémique et cutanée, accompagné d'une dysbiose cutanée. Elle se caractérise par une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire retardée (classe IV de la classification de Gell et Coombs). Le défaut d'intégrité de la barrière cutanée permet aux allergènes de l'environnement de pénétrer dans l'épiderme, la réaction du système immunitaire à cette agression déclenche les symptômes.

Se développant durant l'enfance, à partir de 3 mois, et pouvant persister à l'âge adulte, cette maladie évolue sous la forme d'épisodes aigus, de durée variable, entrecoupés de période de rémission. Son tableau clinique est variable selon sa sévérité et l'âge des individus. Le principal signe clinique est l'eczéma, accompagné de prurit. Les lésions cutanées vont de l'érythème léger à des lésions chroniques, principalement dues au prurit, comme une lichénification, des excoriations et une peau sèche

(xérose). La répartition des lésions est spécifique de l'âge du malade. Les nourrissons présentent des atteintes du visage, de la tête et des extrémités. En grandissant, les lésions se localisent plutôt dans les plis (cou, coudes, creux poplités, chevilles).

b. Son lien avec l'allergie alimentaire

La dermatite atopique et l'allergie alimentaire dépendant des IgE coexistent souvent : un à deux tiers des personnes atteintes de DA souffrent également d'AA (Rancé 2008).

Des mutations de deux gènes, impliqués dans la régulation de la barrière cutanée, sont associés indépendamment à la dermatite atopique et à l'allergie alimentaire :

- Le gène *SPINK5* d'un inhibiteur des protéases à sérine de type Kazal 5 (protéine LEKTI).

Plusieurs mutations du gène ont été identifiées dans le syndrome de Netherton, maladie autosomale récessive, caractérisée par une érythrodermie ichtyosiforme et une trichorrhexie invaginata (anomalie capillaire). La protéine LEKTI jouant un rôle dans la kératinisation de la peau, son dysfonctionnement entraîne une altération de la barrière cutanée, retrouvée également chez des patients atteints de DA. Ces mutations sont liées à la DA mais aussi à sa sévérité chez les enfants. Elles sont également indépendamment associées à l'AA dans la même population d'étude (Kusunoki et al. 2005).

- Le gène *FLG* (locus 1q21) de la filaggrine, protéine facilitant la différenciation terminale de l'épiderme permettant la formation de la barrière cutanée.

Les personnes porteuses de mutations de ce gène ont plus de risques de développer une DA (Weidinger et al. 2006), précoce et durable (Barker et al. 2007) et probablement sévère (Morar et al. 2007). Ces mutations augmentent également le risque de se sensibiliser à des allergènes, de développer une rhinite allergique ou un asthme concomitant à un eczéma (van den Oord et Sheikh 2009). Deux mutations sont principalement en cause entraînant une perte de fonction complète de la

filaggrine : les allèles R501X et 2282del4, qui sont portées par environ 9% de la population Européenne (Palmer et al. 2006). Même si ces mutations prédisposent à la DA, environ 60% des individus porteurs ne sont pas touchés par la DA et les patients atteints de DA n'ont pas tous une mutation du gène *FLG* (Mehta et Fulmali 2022).

En parallèle, une étude a montré un lien significatif entre ces mutations et l'allergie à la cacahuète dépendant des IgE (Brown et al. 2011). Une exposition environnementale à la cacahuète, de très jeunes enfants (< 1 an), porteurs d'une mutation du gène *FLG*, est associée à un risque accru de sensibilisation allergique et d'AA à cet allergène (Brough et al. 2014). Venkataraman et al. (2014) vont plus loin en démontrant une corrélation entre ces mutations et l'AA (tous allergènes confondus) chez les enfants de 10 ans et 18 ans. Ce résultat n'est, cependant pas retrouvé, chez les très jeunes enfants. Les AA des plus jeunes sont principalement dues à l'œuf de poule et au lait de vache et s'améliorent avec l'âge, tandis que les AA à la cacahuète ou aux fruits de mer persistent dans le temps. Les mutations du gène *FLG* seraient donc liées à des formes plus durables d'AA. Cette étude met, également, en évidence une corrélation entre les mutations de la filaggrine, l'eczéma et la sensibilisation à un allergène alimentaire dans les premières années de vie. Cela suggère qu'un dysfonctionnement de la barrière cutanée, secondaire à un défaut de filaggrine et à l'inflammation cutanée de l'eczéma, permet une sensibilisation aux allergènes alimentaires, augmentant les chances de développer une allergie alimentaire par la suite.

Flohr et al. 2014 avancent, néanmoins, que les nourrissons (3 mois d'âge) souffrant de DA précoce et sévère sont, significativement, plus susceptibles d'être sensibilisés à un allergène alimentaire, indépendamment de leur statut *FLG*. S'ils n'ont pas établi de corrélation avec ce gène, le lien entre eczéma et sensibilisation à un allergène alimentaire se retrouve dans les deux études. De plus, chez les adultes, les mutations du gène *FLG* ne sont pas associées à une sensibilisation à un allergène alimentaire sans présence concomitante de DA (Thyssen et al. 2015). Des recherches supplémentaires sont nécessaires sur ce sujet.

c. Vers une sensibilisation à l'allergène alimentaire par voie transcutanée ?

L'atteinte de l'intégrité de la barrière cutanée, d'origine génétique ou environnementale, aggravée par l'inflammation de type 2 de l'eczéma, semble tenir un rôle majeur dans la sensibilisation à un allergène alimentaire. La DA est le principal facteur de risque cutané pour la sensibilisation alimentaire chez les jeunes enfants (Flohr et al. 2014). L'étude de Flohr et al. étant réalisée sur des enfants allaités, nourris exclusivement de lait maternel, faible en protéines, les résultats sont en faveur d'une sensibilisation allergique par voie cutanée. Tsakok et al. 2016 établissent, également, une corrélation entre la DA, la sensibilisation à un allergène alimentaire et l'AA. Cette dernière est, de plus, associée à des DA sévères et chroniques. Dans les cas où la DA et l'AA sont diagnostiquées, la DA précéderait l'AA supportant l'hypothèse que la sensibilisation se réalise à travers la peau affectée par l'eczéma.

Des exemples de suspicion de sensibilisation cutanée sont visibles notamment avec l'allergie à la cacahuète. Les enfants souffrant de DA sévère dans les 6 premiers mois de leur vie et traités avec de l'huile d'arachide pour peau sèche, sont plus à même de déclencher une allergie aux cacahuètes dans les 5 premières années de leur vie. En effet, parmi les enfants souffrant de DA et d'AA à la cacahuète, 90% ont été exposés à des topiques contenant de l'huile d'arachide dans les 6 premiers mois de leur vie (Lack et al. 2003). De plus, de hauts niveaux d'extraits protéiques de cacahuète dans la poussière des foyers sont associés à un risque élevé de sensibilisation et, probablement, d'allergie à la cacahuète chez les enfants atteints de DA. Le risque est augmenté chez les enfants avec une DA sévère (Brough et al. 2015). Le niveau de protéines de cacahuète dans la poussière des aires de jeux pour enfants est associé un risque élevé d'allergie à la cacahuète chez les enfants atteints d'une mutation du gène FLG neutralisant sa fonction, contrairement aux enfants avec un génotype normal (Brough et al. 2014).

Il a été clairement démontré dans des études chez l'animal que la sensibilisation transcutanée est possible pour les allergènes alimentaires et qu'elle induit une allergie IgE médiée. Une des études précurseurs dans ce domaine montre que l'application cutanée d'ovalbumine (protéine du blanc d'œuf) sur des souris BALB/c entraîne une

augmentation des IgE spécifiques anti-ovalbumine (Saloga et al. 1994). Les modèles souris mimant une altération de la barrière cutanée sont créés, expérimentalement, par délamination de la couche cornée à l'aide de cellophane adhésive ou par l'utilisation de souris porteuses d'une mutation du gène *FLG*, inactivant la synthèse de filaggrine. Dans le premier cas, une expérience a montré que la sensibilisation par applications d'un allergène sur une peau altérée oriente la réponse immunitaire cutanée vers une inflammation de type 2 (Strid et al. 2004). Dans le deuxième cas, il a été montré que l'application cutanée d'allergène sur une peau déficiente en filaggrine entraîne une inflammation et déclenche la production d'IgE spécifiques, traduisant la sensibilisation à l'allergène (Fallon et al. 2009). De plus, des éléments de la pathogénie de cette sensibilisation ont été identifiés. La sensibilisation cutanée d'une souris, par l'application d'ovalbumine sur une peau, préalablement enflammée par la délamination de la couche cornée, entraîne une prolifération de mastocytes dans la paroi intestinale et une anaphylaxie dépendant des IgE après une ingestion de l'allergène. Les IgE sont nécessaires mais pas suffisants pour entraîner l'anaphylaxie (Bartnikas et al. 2013). Sur ce même modèle, Galand et al. (2016) démontrent que la peau de souris, enflammée par la délamination de la couche cornée, ou celle de l'homme, enflammée par le grattage, produit de l'IL-33, localement qui diffuse par voie sanguine et agit sur les mastocytes de la paroi intestinale, les pré-activant (Figure 9). Dans le modèle souris, l'absence ou le blocage de l'IL-33 diminuent, significativement, la réaction anaphylactique déclenchée par l'ingestion de l'allergène alimentaire. L'IL-33 agit sur les mastocytes en les pré-activant, renforçant, ainsi, leur dégranulation dépendant des IgE. L'IL-33 serait, donc, un lien important entre la sensibilisation cutanée à un allergène alimentaire et la réaction anaphylactique causée par celui-ci chez les patients atteints d'altération de la barrière cutanée comme la DA. Une autre étude sur des souris supporte cette hypothèse et avance que l'application répétée d'un extrait protéique de cacahuète, même sur une peau non endommagée, entraîne, également, une réponse immunitaire de type 2, via l'induction d'IL-33, et la sensibilisation à l'allergène (Tordesillas et al. 2014).

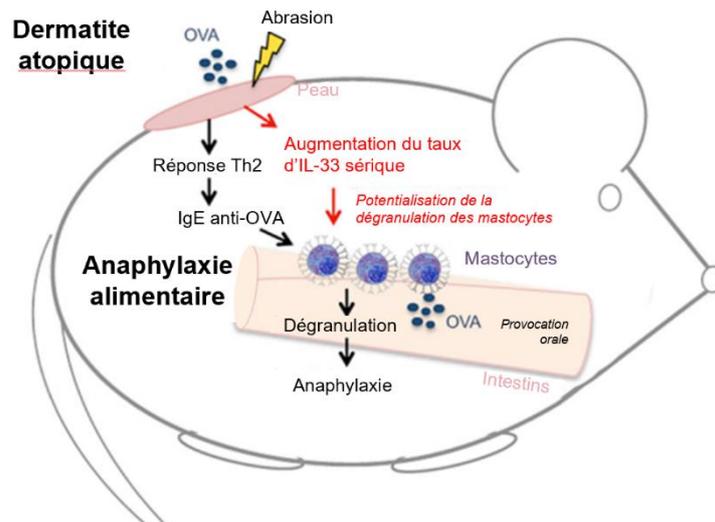


Figure 9 : Rôle de l'IL-33 dans la potentialisation de l'anaphylaxie suite à une sensibilisation par voie cutanée sur un modèle souris (traduit de Galand et al. 2016)

Note : IgE = Immunoglobuline de type E ; IL = interleukine ; OVA = ovalbumine (protéine du blanc d'œuf)

Il est important de préciser, néanmoins, que même si la majorité des enfants atteints d'AA présente un historique de DA, cela n'est pas systématique. Afin d'évaluer l'intégrité de la barrière cutanée, chez des sujets sains ou atopiques, est utilisée la mesure de la perte insensible en eau ou perte d'eau transépidermique (PIE), une mesure non-invasive, *in vivo*, de la perte d'eau à travers la couche cornée. Augmentée chez les patients atteints de DA, elle peut être élevée sur des peaux non lésées témoignant d'une altération de la fonction de la barrière cutanée due, notamment, à des lavages trop fréquents ou à l'utilisation de produits irritants. Une augmentation de la perméabilité de la barrière cutanée, objectivée par une augmentation de la PIE, facilite la pénétration des allergènes et, par conséquent, la sensibilisation allergénique (G. du Toit et al. 2016).

Deux publications mineures suggèrent que l'application régulière d'émollients, dès la naissance, dans le but de renforcer la barrière cutanée, réduit le risque de développer une DA et, par conséquent, une AA. Une différence significative n'a été retrouvée que dans une des deux études, il s'agit néanmoins d'une piste à explorer pour proposer des solutions thérapeutiques face à cette hypothèse (Morita 2015;

Simpson et al. 2014). Toutefois, très récemment, des études ont montré, sur de grands effectifs, que cette méthode de prévention de la DA et de l'AA n'est pas efficace (Chalmers et al. 2020), suggérant que l'effet de l'application d'un émollient chez les nourrissons dépend de la nature de l'émollient et de la fréquence des applications (Sindher et al. 2020; Perkin et al. 2021).

L'ensemble de ces éléments aboutit à la théorie de la double exposition aux allergènes selon laquelle la voie orale est, fondamentalement, tolérogène, et que la sensibilisation allergénique aux aliments s'effectue, dans un très grand nombre de cas, par voie transcutanée, ou, ceci ayant été montré très récemment, par voie respiratoire (Dolence et al. 2018; Kulis et al. 2021) (Figure 10). Cette hypothèse explique la corrélation entre un eczéma précoce, sévère, chez les nourrissons et le développement de leurs allergies alimentaires.

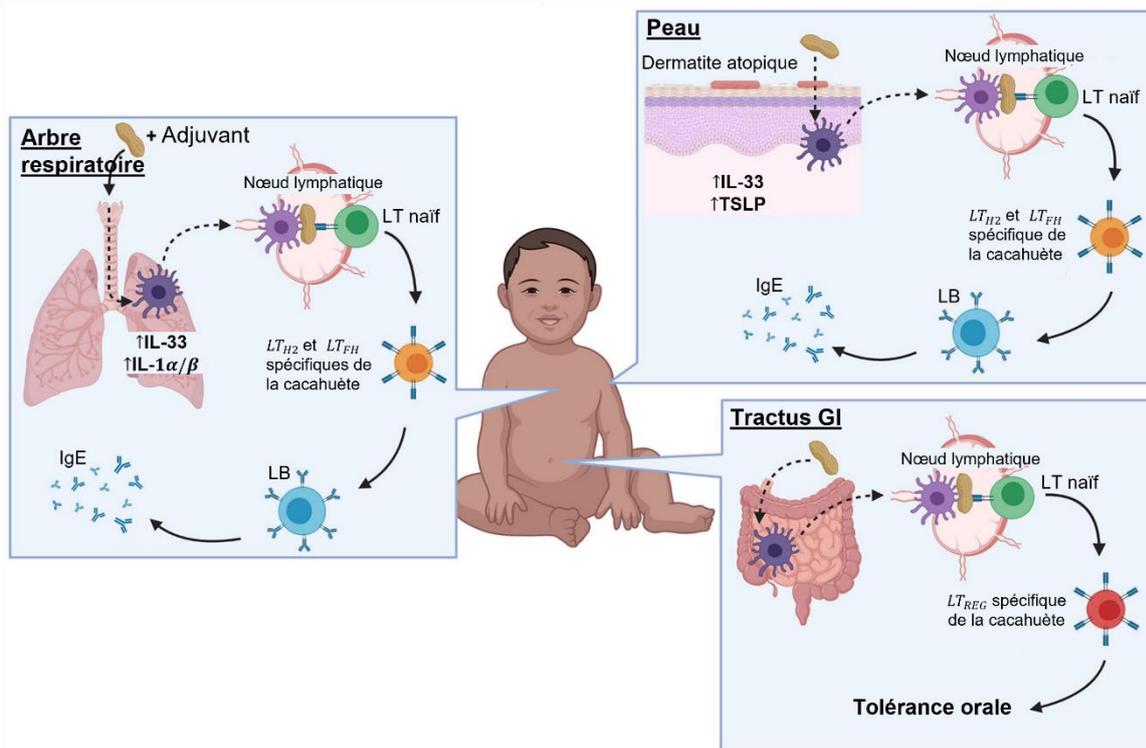


Figure 10 : Théorie de la double exposition aux allergènes actualisée avec la voie respiratoire comme potentielle voie de sensibilisation (traduit de Kulis et al. 2021)

Note : GI = gastro-intestinal ; IgE = Immunoglobuline de type E ; IL = interleukine ; LB = Lymphocyte B ; LT = Lymphocyte T ; LT_{reg} = Lymphocyte T régulateur ; LTh2 = Lymphocyte Th2 ; LT_{FH} = lymphocyte T folliculaires helper

Pour conclure, les hypothèses concernant la sensibilisation allergénique sont résumées Figure 11.

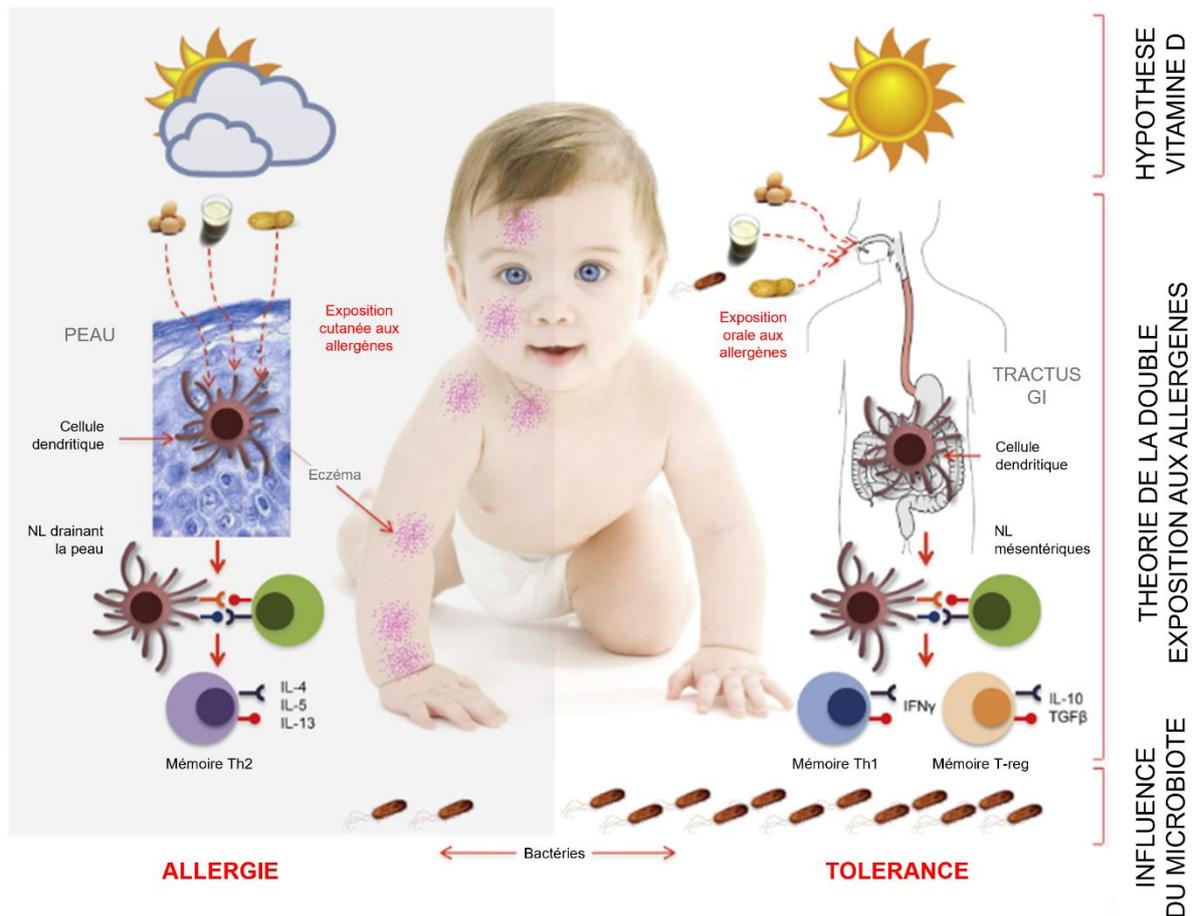


Figure 11 : Synthèse des facteurs influençant la sensibilisation allergénique (traduit de G. du Toit et al. 2016)

Note : *Fc ϵ RI* = Récepteur de haute affinité des *IgE* ; *GI* = gastro-intestinal ; *IgE* = Immunoglobuline de type E ; *IL* = interleukine ; *NL* = Nœud lymphatique ; *IFN γ* = interféron γ ; *TGF β* = Facteur de croissance transformant β

6. Diagnostic

Nous nous concentrons sur le diagnostic des allergies alimentaires, c'est-à-dire dépendant des IgE. Les allergies indépendantes des IgE ou d'origine mixte sont un vrai défi diagnostique dû au délai plus long d'apparition des symptômes et au manque de tests de laboratoires spécifiques. Pour ces affections, le diagnostic repose donc sur l'histoire clinique caractéristique, l'exclusion d'autres affections, des régimes d'éviction et des tests de provocation par voie orale.

Pour les allergies dépendant des IgE, le test de référence (*gold standard*) pour le diagnostic est le test de provocation par voie orale en double aveugle (TPODA). L'historique clinique et les autres tests de laboratoire sont insuffisants pour diagnostiquer une AA.

a. L'historique clinique

L'obtention de l'historique clinique du patient est capitale pour orienter les examens et définir la nécessité de performer un TPODA. Il s'agit de la première étape de la démarche diagnostique avec l'examen clinique. Les AA dépendant des IgE se distinguent en plusieurs phénotypes distincts et les questions des médecins doivent permettre de les caractériser. Par exemple, il est important de connaître les caractéristiques de l'aliment suspect (forme consommée, cuisson,...), la quantité nécessaire aux déclenchements des symptômes, le type des symptômes, leur délai d'apparition et d'autres facteurs, comme l'exercice ou la prise de médicaments, concomitants à la réaction.

b. Le prick-test

Des tests cutanés, les prick-tests, sont une méthode rapide pour évaluer la présence d'IgE spécifiques à la surface des mastocytes cutanés et détecter une sensibilisation à un allergène alimentaire. Ils ne peuvent, en revanche, pas établir le diagnostic d'AA. Ils ont une faible spécificité. Ils doivent être effectués uniquement avec les allergènes alimentaires suggérés par l'historique du patient pour éviter les faux positifs. De plus, les extraits d'allergènes, les méthodes de réalisation et de

lecture ne sont pas standardisés et entraînent une forte variabilité entre les études. Le test utilise des extraits protéiques de l'allergène qui ne correspondent pas, forcément, à la forme rencontrée par l'épithélium intestinal, notamment quand l'aliment est cuit et digéré.

Réalisés principalement sur les faces antérieures des avant-bras, une effraction épidermique est réalisée à l'aide d'une aiguille, plastique ou métallique, à travers une goutte d'extrait allergénique déposée préalablement sur la peau. La goutte est souvent composée d'extraits commerciaux d'aliment standardisés mais des aliments frais peuvent être utilisés, la technique est alors de piquer dans ceux-ci puis d'introduire immédiatement la même aiguille dans la peau. Une très faible quantité d'allergène pénètre dans la peau, réduisant le risque d'anaphylaxie mais ne l'excluant pas totalement. La lecture du résultat est réalisée 15 min après la procédure. Les papules visibles sont mesurées et comparées à des témoins positifs et négatifs. Selon les auteurs, un test peut être considéré comme positif si son diamètre est supérieur à 3 mm ou au diamètre du témoin négatif. Le diamètre de la réaction semble corrélé à la probabilité que le patient soit atteint d'AA : plus le diamètre est large, plus le patient a de risque d'être allergique à l'allergène testé et donc d'avoir un TPO positif. Par exemple, un prick-test avec de la cacahuète déclenchant l'apparition d'un papule de plus de 8 mm de diamètre a un pouvoir prédictif positif de 95% (Roberts, Lack, et the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team 2005). A l'inverse, un prick-test négatif est très fortement évocateur d'une absence de sensibilisation à l'allergène. Associé à un seuil indétectable d'IgE spécifiques sériques, un prick-test négatif exclut l'allergie dépendant des IgE avec plus de 95% de certitude (Sampson et al. 2014).

c. La sérologie d'IgE spécifiques

Les sérologies des IgE spécifiques d'allergènes alimentaires sont fréquemment réalisées. Comme pour les prick-tests, elles permettent de suspecter une sensibilisation allergénique mais pas le diagnostic d'allergie alimentaire (Reinwald et al. 2022). La quantité d'IgE spécifiques dans le sérum est corrélée à la probabilité que l'individu déclenche une réaction allergique à l'allergène testé et le pouvoir prédictif de plusieurs allergènes a été déterminé (Tableau 3). Toutefois, ces valeurs dépendent de l'âge et de la population étudiée. De plus, certains aliments (comme le sésame chez

l'adulte) peuvent entraîner des faux négatifs dus à leur caractère lipophile ou insoluble. Enfin, des réactions croisées existent entre des aliments et des pollens (cas du syndrome oral cf. II)2)a)). Dans ce cas, les IgE spécifiques sont initialement dirigées vers les épitopes de pollen. Cela peut ainsi aboutir à des faux positifs, également visibles avec les prick-tests (Renz et al. 2018). Finalement, environ 50% à 75% des patients avec des IgE spécifiques d'un allergène alimentaire tolèrent cet aliment (Lack 2008).

Allergène	Taux sérique d'anticorps (kU _A /l*)	Valeur prédictive positive (%)
Enfants (2-18 ans)		
Œuf de poule	7	98
Lait de vache	15	95
Cacahuète (général)	14	100
Cacahuètes (antigène Ara h 2)	5	96
Poisson	20	100
Noix	≈15	≈95
Noisette (antigène Cor a 9)	1	90
Noisette (antigène Cor a 14)	5	90
Soja	30	73
Blé	26	74
Nourrissons (< 2 ans)		
Œuf de poule	2	95
Lait de vache	5	95

Tableau 3 : Taux d'IgE spécifiques d'allergènes alimentaires prédictifs de la réaction allergique (traduit de Renz et al. 2018)

Note : kU_A/l = kilounités d'anticorps spécifiques par litre

d. Le test de provocation par voie orale en double aveugle

Le test de provocation par voie orale en double aveugle (TPODA), méthode de référence pour diagnostiquer l'AA, présente les désavantages d'être coûteux, long et praticable uniquement dans des centres spécialisés permettant d'assurer une surveillance rapprochée pour gérer les potentielles réactions anaphylactiques. Il est admis qu'un TPO en simple aveugle ou ouvert est diagnostique dans certains cas : quand les symptômes déclenchés par le test sont cohérents avec l'historique clinique du patient et que les tests cutanés et la sérologie sont positifs ou quand le TPO est négatif, ne déclenchant aucun symptôme. La réalisation du TPODA a été standardisée en 2008. Les aliments suspectés sont retirés de l'alimentation du patient 7 à 14 jours avant, ainsi que tous éléments pouvant perturber les résultats comme la prise d'antihistaminiques. Le placebo et l'aliment sont présentés sous une même forme. Pour des raisons de sécurité, le test est initié avec des quantités très faibles puis croissantes de l'allergène jusqu'au déclenchement des symptômes ou jusqu'à l'ingestion de la dose maximale. Si aucun symptôme n'est visible après la prise de l'ensemble des doses, le test est considéré comme négatif. Le temps entre chaque dose varie de 15 à 30 minutes selon l'allergie et les symptômes.

En raison du risque non négligeable de réaction anaphylactique, des études sont en cours pour essayer de réaliser *in vitro* des diagnostics d'AA ou de mettre au point des tests capables de prédire la sévérité de la réaction allergique pendant le TPO. L'utilisation des protéines recombinantes ou le test d'activation des basophiles sont des pistes étudiées (Yu, Freeland, et Nadeau 2016).

e. Le régime d'éviction

Le régime d'éviction consiste à retirer du régime alimentaire du patient des aliments sur la base de l'historique clinique. Ils peuvent permettre d'identifier l'allergène en cause, notamment dans le cas d'allergies indépendantes des IgE ou d'origine mixte. Si les symptômes disparaissent après le retrait de plusieurs aliments du régime alimentaire quotidien, ils sont réintroduits, un par un, pour identifier plus précisément le responsable. Toutefois, même si la durée de ces régimes doit être suffisamment longue pour permettre le diagnostic, ils ne doivent pas dépasser 2 à 4 semaines pour

éviter des carences, surtout si un grand nombre d'aliments est retiré du régime quotidien.

7. Traitement

a. Traitement causal

Actuellement, il n'existe pas de traitement définitif pour l'allergie alimentaire. L'éviction stricte de l'allergène en cause et la gestion médicale des symptômes causées par une ingestion accidentelle de l'allergène sont les seuls traitements causaux adoptés systématiquement. Les patients à risque de réactions sévères (choc anaphylactique) doivent s'équiper en permanence de stylos auto-injecteur d'adrénaline. L'adrénaline traite l'œdème, l'urticaire, les bronchospasmes, l'hypotension et les symptômes gastro-intestinaux en quelques minutes. Au niveau des tissus cibles, elle réverse les effets des médiateurs libérés par les mastocytes en agissant sur les récepteurs adrénergiques β_1 (effets cardiaques inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope positifs) et β_2 (bronchodilatation). Son effet est optimisé si elle est prise rapidement après l'exposition à l'allergène (moins de 6 minutes). En deuxième ligne, le traitement s'accompagne d'aérosol de salbutamol, d'antihistaminiques et de corticoïdes.

b. Immunothérapie (Reinwald et al. 2022; Yu, Freeland, et Nadeau 2016; Renz et al. 2018)

Le traitement causal ayant ses limites avec un risque non négligeable de réactions anaphylactiques, le développement d'immunothérapie pour désensibiliser les individus est un secteur de recherche en plein essor. Bien connu dans le traitement des allergies aux venins d'hyménoptères ou des rhinites et conjonctivites allergiques dues à des aéroallergènes, l'immunothérapie est encore en développement pour l'AA, en particulier pour l'AA à la cacahuète, et est, pour le moment, principalement utilisée dans le cadre d'études cliniques. Il est important de distinguer la désensibilisation, correspondant à une diminution partielle ou totale de la réactivité du système immunitaire à un allergène, de la tolérance, correspondant à un état permanent. Une

fois la tolérance atteinte, le patient peut consommer l'aliment en cause, de manière aléatoire au cours de sa vie, sans déclencher de réaction allergique.

L'immunothérapie de désensibilisation, spécifique d'allergène, peut être administrée par plusieurs voies : orale, sublinguale ou épicutanée. Elle a pour but d'augmenter le seuil de tolérance d'un individu à un allergène. Le protocole consiste en une administration répétée de l'allergène alimentaire, à des doses suffisamment faibles pour ne pas déclencher de réactions (donc plus faibles que les doses identifiées lors du TPO). Les doses sont progressivement augmentées ou une dose fixe est donnée tout le long de l'étude selon les protocoles. Il n'existe pas de biomarqueurs ou de tests capables de déterminer de manière quantitative, avec une sensibilité et une spécificité suffisamment élevées, si la désensibilisation est réussie, le résultat est déterminée par des observations cliniques.

Dans le cas des immunothérapies sublinguales spécifiques d'allergène (ITSL), l'extrait d'allergène est dissous sous la langue pendant quelques minutes puis avalé. Les doses initiales sont de l'ordre du milligramme. Les résultats d'une étude récente, effectuant des ITSL sur 3 à 5 ans, avec l'allergène de cacahuète, sur des enfants de 1 à 11 ans, montrent une réponse partielle (67%) mais cliniquement significative de désensibilisation c'est-à-dire une augmentation de la dose tolérée au TPODA (750 mg ou plus). Vingt-cinq pour cent (12 patients sur 48) ne déclenchent pas de réactions à la dose maximale du TPODA (soit 5000 mg) et 10 d'entre eux présentent les mêmes résultats, 2 à 4 semaines plus tard, sans exposition à l'allergène sur cette période. Un seul cas, retiré de l'étude, a nécessité l'administration d'antihistaminiques, aucun n'a nécessité d'adrénaline (Kim et al. 2019). Une autre étude, randomisée, en double aveugle, contre placebo, trouve des résultats similaires avec des ITSL effectué sur 44 semaines sur 40 patients de 12 à 37 ans. Soixante-dix pour cent des 20 sujets ayant reçu le traitement tolèrent une dose de 5 grammes ou une dose 10 fois supérieure à leur dose tolérée initialement, comparé à 15% chez le groupe placebo (20 sujets). La médiane de la quantité de poudre de cacahuètes tolérée dans le groupe traitement a augmenté de 3,5 mg à 496 mg (soit l'équivalent de 2 cacahuètes) (Fleischer et al. 2013).

Les immunothérapies épicutanées (ITEP) utilisent un patch adhésif, déposé sur la peau, contenant des quantités d'extraits d'allergène de l'ordre du microgramme. Cette méthode semble témoigner d'une efficacité moindre mais d'une meilleure tolérance pour les patients car moins contraignante. Dans une étude utilisant le patch *Viaskin™ Peanut* à doses différentes (100 µg et 250 µg) ou un placebo, pendant 52 semaines, sur 74 participants, âgés de 4 à 25 ans, 12% du groupe placebo, 46% du groupe 100 µg et 48% du groupe 250 µg tolèrent une dose de 5044 mg ou une dose 10 fois supérieure à leur dose tolérée initialement lors du TPODA. Aucune réaction allergique sévère n'a été observée. Les résultats sont donc modestes avec un bénéfice uniquement dans le groupe de patients âgés de 4 à 11 ans (Jones et al. 2017). Un essai clinique en phase 3 a été publié cette année (2023) : multicentrique, en double aveugle, randomisé, contre placebo, impliquant des enfants de 1 à 3 ans avec une allergie à la cacahuète confirmé par TPODA. Soixante-sept pour cent des enfants du groupe traitement et 33% du groupe placebo tolèrent une dose supérieure de cacahuètes. Des réactions anaphylactiques sont observées dans 7,7% du groupe traitement et dans 3,4% du groupe placebo. Des traitements contre l'anaphylaxie ont été nécessaires dans 1,6% du groupe traitement uniquement (Greenhawt et al. 2023, 3). Même si les résultats sont plus encourageants, ils remettent en cause l'innocuité de cette technique. Des études supplémentaires sont nécessaires.

L'immunothérapie orale spécifique d'allergène (ITO) est une approche prometteuse. Dans ce cas, l'allergène est ingéré, avec des quantités de l'ordre du milligramme, tous les jours sur plusieurs mois. Il s'agit de la méthode avec la plus haute dose d'allergène administrée permettant au patient de, non seulement être capable de tolérer des doses suffisantes pour éviter des réactions mortelles, mais également d'être capable d'ingérer plusieurs grammes de l'allergène. Comparées aux ITSL ou aux ITEP, les ITO sont donc plus efficaces mais moins bien tolérées car induisant plus d'effets secondaires. En 2018, le premier essai clinique de phase 3, international, randomisé, en double aveugle, contre placebo, a présenté les résultats du test de AR101, un médicament contenant de la poudre d'allergène de cacahuètes, administré par voie orale, chez des patients allergiques, âgés de 4 à 55 ans. Cette étude a entraîné la commercialisation du produit aux USA et en France. Soixante-sept virgule deux pour cent du groupe traité avec AR101 ont toléré une dose supérieure ou

égale à 600mg de protéine de cacahuètes, comparé à 4% du groupe placebo. En revanche, durant l'étude, des réactions allergiques systémiques et des effets secondaires graves ont été observés, respectivement dans 14,2% et 6% du groupe traité contrairement à 3,2% et 2% du groupe placebo. Cela a entraîné un retrait de l'étude de 11% du groupe traité et de 2,4% du groupe placebo. De l'adrénaline a été administrée à 14% des personnes du groupe traité et à 6,5% de celles du groupe placebo (PALISADE Group of Clinical Investigators et al. 2018).

En conclusion, même si des bénéfices sont visibles, des études sur le long terme pour évaluer le maintien d'une tolérance sont nécessaires. De plus, le risque de déclencher des réactions allergiques systémiques et des réactions locales mineures est plus élevé chez les patients suivant une immunothérapie que chez ceux suivant strictement un régime d'éviction (Nurmatov et al. 2017).

c. L'association avec des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux, notamment les anticorps anti-IgE, se développent en association avec les ITO pour tenter de réduire les réactions allergiques sévères et d'assurer la sécurité de la désensibilisation. L'anticorps monoclonal omalizumab se lie à la région Fc des IgE bloquant la fixation sur les récepteurs FcεRI et prévenant la dégranulation des mastocytes et des PNB. Il est administré, avant l'ITO, pendant plusieurs semaines à plusieurs mois et continué pendant la phase d'initiation du protocole d'immunothérapie. Des résultats prometteurs avec une réduction significative des effets secondaires ont été obtenus mais il manque encore des données pour établir des protocoles et évaluer leur efficacité.

Finalement, la compréhension progressive des mécanismes impliqués dans la réaction allergique donne de nouvelles cibles thérapeutiques. En plus de l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-immunoglobulines, émergent des études sur les anticorps monoclonaux anti cytokines ou antirécepteurs de cytokines avec des cibles telles que l'IL-33, l'IL-4 ou l'IL-13. Ce domaine de recherche est très récent avec de nombreuses études en cours qui apporteront de meilleurs niveaux de preuve. Les recommandations vont donc probablement évoluer dans les prochaines années.

8. Prévention (Chan et al. 2018)

Les mesures de prévention de l'allergie alimentaire ont énormément évolué ces dernières années avec les connaissances de la pathogénie de la maladie et les découvertes sur les voies de sensibilisation aux allergènes. Une transition s'est donc effectuée entre les anciennes recommandations, visant à retarder l'introduction des aliments allergisants dans l'alimentation durant l'enfance, et les nouvelles en faveur d'une introduction précoce.

Afin d'identifier les mesures de prévention, la première étape est de définir les personnes à risque. Cette définition a, elle aussi, évolué avec les nouveaux modes de pensée. Les précédentes recommandations définissaient les personnes à haut risque de développer une allergie alimentaire comme celles possédant un proche du premier degré atteint d'une maladie allergique (dermatite atopique, allergie alimentaire, asthme ou rhinite allergique). Les recommandations plus récentes définissent les personnes à haut risque comme celles atteintes d'un eczéma sévère ou d'une allergie à l'œuf et les personnes à risque comme celles atteintes d'un eczéma léger à modéré. Ce changement est lié à la théorie de la double exposition aux allergènes (cf. II)5)c)).

Les anciennes recommandations ont été définies, en 2000, par la Société Américaine des Pédiatres. Basées sur l'opinion d'experts plutôt que sur des études cliniques prospectives, elles recommandaient de retarder l'introduction de la cacahuète, et de tout aliment en contenant, jusqu'à l'âge de 3 ans. En 2008, leurs prérogatives évoluent, ils reviennent sur leur décision en statuant que l'introduction d'aliments allergisants ne doit pas être retardée. Néanmoins, aucune recommandation sur l'âge d'introduction n'est précisée car les données sont insuffisantes. En 2013, l'Académie Américaine de l'Allergie, de l'Asthme et de l'Immunologie ainsi que la Société Canadienne Pédiatrique introduisent de nouvelles propositions : l'introduction des aliments solides ne doit pas être retardée au-delà de l'âge de 6 mois et les aliments allergisants doivent être donnés régulièrement une fois introduits. Ils découragent, également, les tests précoces (prick-tests et sérologie d'IgE spécifiques), avant

l'introduction des allergènes, qui entraînent des faux positifs et un retard dans l'introduction de certains aliments.

Tout d'abord, plusieurs études observationnelles supportent cette introduction précoce des aliments. Une étude compare deux populations d'enfants juifs, l'une vivant au Royaume-Uni, l'autre en Israël. La prévalence de l'allergie à la cacahuète, ainsi que les habitudes de consommation des deux populations, sont déterminées grâce à des questionnaires. La prévalence de l'allergie alimentaire est de 1,85% au Royaume-Uni et de 0,17% en Israël. Cette différence de prévalence est attribuée au fait que la cacahuète est introduite plus tôt et consommée plus régulièrement en Israël qu'au Royaume-Uni durant la première année de vie (G. D. Toit et al. 2008). D'autres études présentent des résultats similaires avec l'œuf de poule ou le lait de vache, où l'introduction précoce de ces aliments (à 4-6 mois pour l'œuf et jusqu'à 14 jours pour le lait) est associée à un risque plus faible de déclencher une allergie alimentaire à ces aliments. Plus récemment, des essais cliniques randomisés ont été effectués pour soutenir cette hypothèse. L'étude *LEAP (The Learning Early about Peanut Allergy)* a réparti, de manière aléatoire, 640 nourrissons à haut risque (soit atteints d'un eczéma sévère ou d'une allergie à l'œuf), au Royaume Uni, en deux groupes, l'un consommant des cacahuètes précocement (entre 4 à 11 mois), l'autre les évitant jusqu'à l'âge de 5 ans. Les résultats montrent que l'introduction précoce et la consommation régulière (3 fois par semaine) de cacahuètes chez ces nourrissons à haut risque réduisent de 86% le risque de développer une allergie à la cacahuète dans les cinq premières années de vie (G. D. Toit et al. 2015). Un complément de l'étude a retesté ses participants, après 12 mois sans consommation de cacahuètes, et a montré que les bénéfices de l'introduction précoce semblent persister dans le temps et permettent le maintien d'une tolérance durable (Du Toit et al. 2016). Dans un autre essai clinique, 147 nourrissons japonais souffrant d'eczéma ont été aléatoirement répartis soit dans un groupe consommant, quotidiennement, dès l'âge de 6 mois de la poudre d'œuf chauffée soit dans un groupe placebo, en parallèle d'un traitement important contre l'eczéma. A l'âge d'un an, le groupe ayant consommé la poudre d'œuf a un risque diminué de 78% de développer une allergie à l'œuf par rapport au groupe placebo (Natsume et al. 2017). Cependant, dans le cas de l'œuf, plusieurs études ont des résultats conflictuels et ne retrouvent pas de diminution significative du risque de déclencher une allergie à

l'œuf. De plus, plusieurs protocoles impliquant de la poudre d'œuf cru pasteurisée, ont déclenché des réactions anaphylactiques sévères chez des nourrissons, soulignant le manque de sécurité de l'introduction précoce (Chan et al. 2018). Enfin, une méta-analyse récente se basant sur 5 essais cliniques, incluant 1915 patients, conclue avec « un niveau de preuve modéré » que l'introduction d'œuf, entre l'âge de 4 et 6 mois, réduit le risque d'allergie à l'œuf. En se basant sur 2 études, incluant 1550 patients, elle conclue, également, avec une « un niveau de preuve modéré » que l'introduction de cacahuètes, entre l'âge de 4 et 11 mois, réduit le risque d'allergie à la cacahuète.

Ces résultats amènent l'Institut National de l'Allergie et des Maladies Infectieuses à publier de nouvelles recommandations quant à la prévention de l'allergie à la cacahuète, en 2017 (Figure 12). Il est recommandé d'introduire, chez les enfants à haut risque, des aliments contenant de la cacahuète dès l'âge de 4 à 6 mois (Togias et al. 2017). Il est conseillé de procéder à la transition vers l'alimentation solide, avant l'introduction de la cacahuète. Il est, également, recommandé pour les enfants les plus à risque, d'évaluer, via un prick-test ou une sérologie IgE, la sensibilisation à l'allergène de cacahuète avant son introduction. Selon les résultats, l'introduction devra être réalisée dans un cadre médical contrôlé. Pour les enfants souffrant d'un eczéma léger à modéré, il est conseillé de réaliser l'introduction vers 6 mois, à leur domicile, sans que soit nécessaire de tester leur sensibilisation préalablement. Aucune recommandation n'est donnée pour les enfants sains (non atteint d'eczéma ou d'allergie alimentaire). Les aliments contenant des cacahuètes doivent être consommés régulièrement (au moins 3 fois par semaine) pour maintenir la tolérance. Bien entendu, chez les enfants allergiques à la cacahuète, suite à un TPO, un régime d'éviction est recommandé. Ces recommandations concernent, uniquement, la cacahuète et il n'est pas recommandé de tester la sensibilisation à d'autres allergènes chez les enfants, car les tests possèdent une faible valeur prédictive positive et risquent d'entraîner de mauvais diagnostics et des restrictions alimentaires non souhaitables.

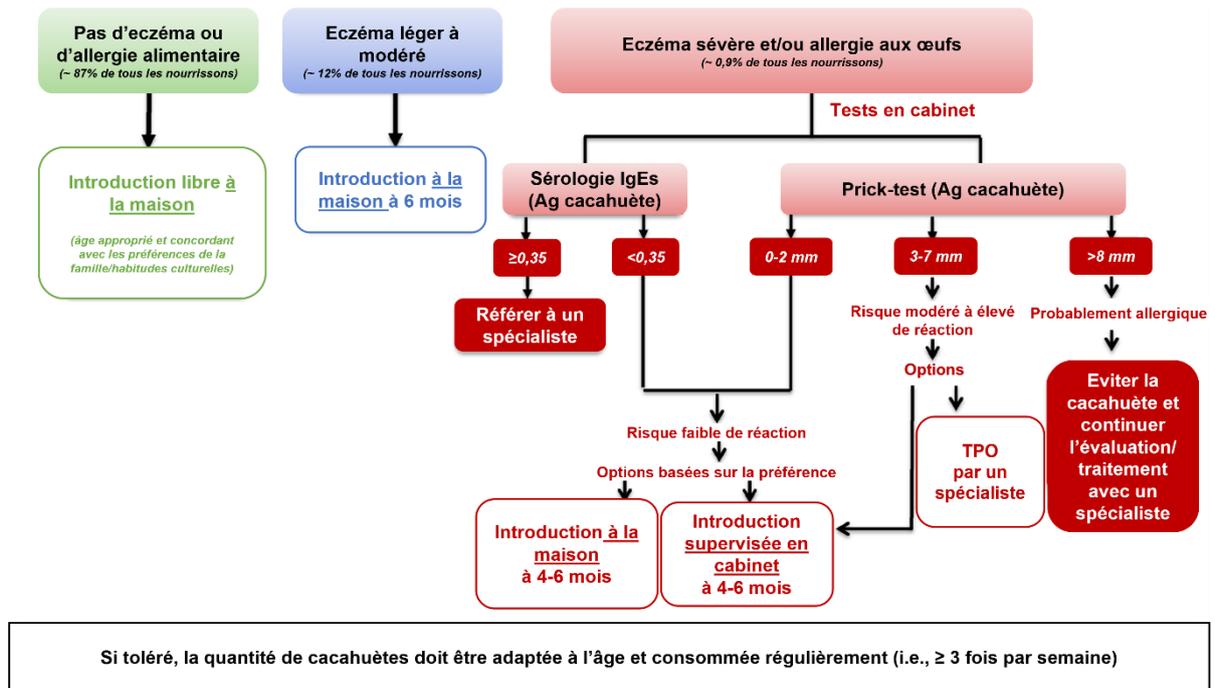


Figure 12 : Recommandations concernant l'introduction de la cacahuète dans le régime alimentaire des enfants selon l'évaluation de leur eczéma et la présence d'allergie aux œufs (traduit de Chan et al. 2018)

Note : Ag = antigène ; IgEs = Immunoglobuline de type E spécifique ; TPO = test de provocation par voie orale

PARTIE 2 : L'ALLERGIE ALIMENTAIRE CHEZ LE CHIEN

I. L'allergie alimentaire chez le chien

1. Une définition difficile

S'il l'on reprend les termes fournis par la WAO (cf. Partie 1 : I)), l'hypersensibilité alimentaire désigne « *toutes les manifestations cliniques dues à l'ingestion d'un aliment, qu'il y ait l'intervention d'une réponse immunitaire spécifique ou non.* » (Prélaud 2008). Les allergies alimentaires sont, quant-à-elles, des hypersensibilités allergiques impliquant l'immunité acquise. Tous les autres types de réactions sont des hypersensibilités non allergiques dues à des réactions pharmacologiques, toxiques ou métaboliques. Nous parlons, alors, d'intolérance alimentaire. Pour les réactions métaboliques, l'exemple est l'intolérance au lactose. Les causes pharmacologiques incluent l'ingestion d'histamine, contenue dans certains poissons, ou l'ingestion de chocolat chez le chien. Enfin, l'ingestion de toxines issues de bactéries ou de champignons dans un aliment contaminé entraîne des entérites. Ces réactions sont peu fréquentes chez les chiens consommant strictement de l'alimentation destinée aux animaux de compagnie (*petfood*) et se retrouvent plutôt sur ceux nourris avec de la viande crue ou une alimentation ménagère (R. S. Mueller et Unterer 2018).

Néanmoins, il existe un manque d'homogénéité dans la définition de l'allergie alimentaire chez le chien. La plupart des travaux utilisent le terme anglais « *adverse food reaction* » que nous pouvons tenter de traduire en « réaction indésirable à la nourriture » et qui correspondrait à l'hypersensibilité alimentaire (HSA). Ce terme, très large et peu pertinent, ne permet pas de différencier les phénomènes impliquant des effecteurs spécifiques de l'immunité. Cela rend difficile l'obtention de données se limitant strictement à l'allergie alimentaire.

2. Epidémiologie

Comme la définition de l'allergie alimentaire est peu précise chez le chien, la détermination de sa prévalence reste, pour le moment, compliquée et aucune valeur fiable n'est disponible.

Les pourcentages disponibles regroupent l'hypersensibilité alimentaire dans son ensemble. La prévalence dépend du diagnostic réalisé. Elle est faible parmi les chiens présentés chez leurs vétérinaires sans motif particulier (1 à 2%) (Olivry et Mueller 2017) (Figure 13). Néanmoins, les estimations varient entre 25% et 49%, chez les chiens souffrant de dermatite atopique et entre 8% et 62%, chez les chiens présentant du prurit (Jackson 2023). Une seconde méta-analyse sur l'HSA propose une prévalence comprise entre 7,6 et 25% chez des chiens présentant des signes cliniques de dermatite allergique (R. S. Mueller et Unterer 2018).

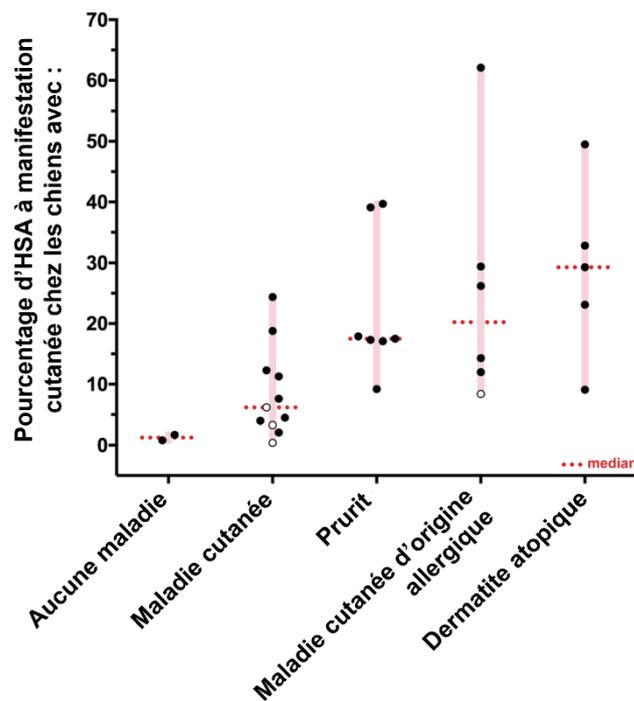


Figure 13 : Prévalence des HSA à manifestation cutanée chez les chiens selon leurs affections intercurrentes d'après une méta-analyse basée sur 28 études (traduit de Olivry et Mueller 2017)

Un effet de l'âge semble suspecté, basé sur trois études, avec une surreprésentation des chiens jeunes (< 1 an) et vieux (>6 ans), Certaines races semblent également plus représentées (Berger Allemand, West Highland white terriers, Boxers, Rhodesian ridgebacks et Carlins) (R. S. Mueller et Unterer 2018).

Dans la plupart des cas, la présentation clinique est celle de la dermatite atopique, aggravée par l'ingestion de certains aliments. De plus, les données sont fréquemment basées sur des rapports des propriétaires, connus pour surestimer la prévalence. Des réactions d'hypersensibilité, confirmées, entraînent la réalisation d'un régime d'éviction et de provocation, nécessitant une forte compliance des propriétaires et compliquant le recueil de données. Par exemple, dans la méta-analyse de Olivry et Mueller (2017), seuls 4 études sur 28 ont inclus ce régime à l'ensemble des animaux de l'étude.

L'ensemble de ces données est à manipuler avec précaution à cause de la forte variabilité des méthodes et des critères diagnostiques. La prévalence exacte de l'allergie alimentaire reste inconnue à ce jour.

3. Allergènes mis en causes

Les données sur les allergènes alimentaires déclenchant des symptômes concernent, également, les hypersensibilités alimentaires dans leur ensemble sans diagnostic précis d'allergie alimentaire.

Dans une méta-analyse recensant les allergènes responsables d'hypersensibilité alimentaire entraînant des symptômes cutanés, les allergènes les plus fréquemment rapportés sont le bœuf (34% sur 102 chiens), les produits laitiers (17% sur 51 chiens), le poulet (15% sur 45 chiens), le blé (13% sur 38 chiens) et l'agneau (14,5%). Plus anecdotiques (2 à 6%) sont les réactions cutanées à l'ingestion de soja, de maïs, d'œuf, de porc, de poisson et de riz. Très rarement (un cas décrit), des réactions impliquent l'ingestion d'orge, de lapin, de chocolat, d'haricot rouge et de tomate (Ralf S. Mueller, Olivry, et Prélaud 2016). Néanmoins, dans plusieurs études, les tests de provocation aux allergènes individuels ne sont pas réalisés et lorsqu'ils le sont, les protocoles ne sont pas standardisés. De plus, les allergènes cités sont uniquement

ceux associés à une détérioration des signes cliniques lors de la provocation orale. Les allergènes entraînant un résultat négatif à la provocation n'étant pas nommés, les prévalences peuvent être fortement biaisées. Peu d'études fournissent l'historique des précédents régimes alimentaires des chiens inclus. Par conséquent, aucune comparaison n'est possible entre les aliments supposés allergisants et les aliments précédemment ingérés par l'animal. Enfin, les allergènes présentés ne sont que le reflet des habitudes alimentaires des chiens ces dernières années et des changements dans les prévalences seront observés si des nouvelles habitudes émergent.

En allant plus loin, les composants moléculaires des allergènes alimentaires impliqués dans une réponse dépendant des IgE sont peu identifiés chez le chien. Ces données permettraient d'aider au diagnostic et de discriminer les réactions croisées. Actuellement, chez des chiens présentant une HSA avec des symptômes cutanés au lait, au bœuf ou à l'agneau, des IgE dirigées contre l'IgG bovine (Bos d7), l'albumine sérique bovine (Bos d6) et la phosphoglutaminase ont été identifiés. D'autres protéines, non identifiées, de masse moléculaire 27, 31, 33, 37 et 42 kDa ont été trouvées. Dans ce cas, le diagnostic de l'hypersensibilité a été réalisé à partir de l'historique clinique et d'un régime d'éviction puis de provocation (Martín et al. 2004). Pour les œufs, des IgE spécifiques de l'ovomucoïde (Gal d1), l'ovalbumine (Gal d2) et l'ovotransferrine (Gal d3) ont été identifiés dans le même contexte à l'exception que l'ensemble des chiens de l'étude n'a pas subi de test de provocation (Shimakura et al. 2016). Une étude récente a comparé trois groupes de chien : ceux consommant un régime sans poulet, sans hypersensibilité clinique à l'aliment et sans sérologie IgE spécifique positive, ceux atteints de dermatite atopique et possédant une sérologie IgE spécifique positive (chiens sensibilisés) et ceux avec une hypersensibilité clinique confirmée par un test de provocation (chiens allergiques). A l'aide de test ELISA, sept allergènes issus du poulet ont été identifiés avec la production d'IgE spécifiques chez les chiens sensibilisés et allergiques. Trois d'entre eux sont des allergènes reconnus chez l'Homme. Tous sont communs à d'autres aliments comme le poisson, les viandes ou les plantes pouvant entraîner des réactions croisées (Jackson 2023).

La présence d'IgE spécifiques ne démontrant qu'une sensibilisation et non une allergie, ces résultats sont à considérer avec beaucoup de circonspection, notamment en l'absence de test de provocation standardisé systématique. De plus, cela suppose que les IgE interviennent dans la pathogénie de l'allergie ce qui n'est pas forcément le cas des allergies indépendantes des IgE ou des intolérances alimentaires n'impliquant pas le système immunitaire acquis.

II. Etiopathogénie

1. Les manifestations cliniques

Dans le cas d'hypersensibilité alimentaire chez le chien, une multitude de symptômes cutanés et gastro-intestinaux sont décrits. Il n'y a pas de lien prouvé entre l'HSA et des symptômes respiratoires chez les animaux de compagnie (Pali-Schöll et al. 2017).

Chez le chien, les symptômes les plus fréquents sont cutanés et sont souvent similaires et indifférenciables de ceux d'une dermatite atopique. Le signe clinique majeur est le prurit, localisé ou généralisé. Dans une méta-analyse, le prurit est rapporté dans 94% des cas et 13 publications sur 16 rapportent une prévalence du prurit supérieure à 90% (Olivry et Mueller 2019). Les otites externes et les pyodermites chroniques sont également associées aux HSA (Pali-Schöll et al. 2017). D'autres publications décrivent, dans les cas chroniques, de l'alopecie, de la lichénification, de l'hyperpigmentation et des excoriations, lésions secondaires au prurit et aux infections secondaires, touchant, notamment, les zones interdigitées, les plis, la tête et la région périnéale (R. S. Mueller et Unterer 2018).

Les signes gastro-intestinaux incluent les vomissements, la diarrhée, une perte de poids ou un inconfort intestinal. Les vomissements et la diarrhée sont rapportés dans 20% des cas d'HSA chez les chiens.

Six à 44% des chiens avec une HSA ont présenté des signes cutanés et gastro-intestinaux concomitants (R. S. Mueller et Unterer 2018). Selon les auteurs, l'importance relative des signes cutanés ou gastro-intestinaux varie. Les premiers prédominent quand l'étude est conduite par des dermatologues : 71% des chiens présentent des signes cutanés, seuls, 3% présentent uniquement des signes gastro-intestinaux et 27% présentent les deux. Quand les études sont menées par des internistes, 73% des chiens montrent uniquement des signes digestifs, 8% uniquement

des signes cutanés et 19% les deux (Ralf S. Mueller et Olivry 2018). Cela montre un manque d'homogénéité dans les méthodes diagnostiques.

Plus rarement, des cas d'urticaire causés par l'alimentation (cinq), de vascularites (trois) et de syndrome oral (un) ont été décrits. Nous les développerons par la suite.

2. Les différents types d'allergies alimentaires

a. Allergie alimentaire dépendante des IgE

Les données sur la pathogénie de l'AA chez le chien sont très minces. Dans certains modèles expérimentaux canins, la sensibilisation à un allergène et la réalisation de TPO amènent à la production d'IgE spécifiques, suggérant qu'ils jouent un rôle dans le mécanisme de l'AA (Pali-Schöll et al. 2017). De plus, certains sont spécifiquement identifiés (cf. Partie 2 : I3)).

L'allergie médiée par les IgE se caractérise chez l'homme par une multitude de symptômes liés à la libération de médiateurs par les mastocytes et les PNB que l'on nomme anaphylaxie (cf. Partie I). Chez les chiens, l'organe cible principal est le foie amenant à des symptômes gastro-intestinaux comme des diarrhées et des vomissements (plus de 90% des cas). Les signes cardio-vasculaires sont un peu moins fréquents, suivi des symptômes cutanées (entre 57 à 68% des cas), puis des atteintes du système respiratoire ou nerveux. Néanmoins, la plus forte densité de mastocytes et le plus haut taux d'histamine, mesurés après déclenchement expérimental d'une anaphylaxie, ont été obtenus dans le foie et dans la peau suggérant que la peau devrait être plus souvent, si ce n'est toujours, affectée dans le cas d'anaphylaxie, comme chez l'homme. Cette différence peut être due, en partie, à des mauvais diagnostics d'anaphylaxie notamment en l'absence de signes cutanés car le diagnostic différentiel est très large et les critères pour la définir ne sont pas clairement établis en médecine vétérinaire. Les principaux facteurs de déclenchement d'une urticaire ou d'une anaphylaxie sont définies, chez le chien, par le résultat d'études et de cas cliniques. Nous y retrouvons les vaccins, les produits anesthésiants,

l'alimentation, les venins, les médicaments, les glucocorticoïdes, les transfusions, les plantes et les produits de contraste (Rostaher, Hofer-Inteeworn, et al. 2017).

Une étude prospective (Rostaher, Hofer-Inteeworn, et al. 2017) récence 24 cas d'anaphylaxie ou d'urticaire chez des chiens. L'incidence annuelle de ces cas est de 0,12% au sein de l'hôpital vétérinaire qui a fait l'étude. Pour 33% des cas, le diagnostic était une urticaire, isolée, sans anaphylaxie. Soixante-sept pour cent présentaient une réaction anaphylactique avec de l'urticaire. Pour ces derniers, 50% avaient présenté, en premier, des signes cutanés (urticaire et angioœdème) tandis que l'autre moitié présentait, d'abord, des signes digestifs (vomissements/diarrhées). Dans 3 cas, l'apparition des signes cutanés et digestifs était concomitante. Les premiers symptômes relevant de l'observation des propriétaires, le taux d'urticaire peut être sous-estimé. Les signes gastrointestinaux étaient très fréquents et apparaissaient dans 14 des 16 cas d'anaphylaxie, confirmant ce qui a pu être dit précédemment. La cause de l'anaphylaxie et/ou de l'urticaire a pu être définie dans 17 cas : 9 étaient dus à une piqûre ou à une morsure d'arthropodes, 5 cas à un aliment, 2 cas à un médicament et 1 cas au froid. Cela a été confirmé par des tests spécifiques aux allergènes dans 10 cas et par des observations suite à un TPO dans 7 cas.

D'autres cas de réactions anaphylactiques suite à l'ingestion d'un aliment sont décrits chez le chien :

- Un chien Schnauzer de 9 ans, a présenté une anaphylaxie avec de la diarrhée, des vomissements et une urticaire sévère, d'apparition aiguë, le jour de l'ingestion de cacahuètes, ne répondant pas aux glucocorticoïdes à dose anti-inflammatoire (Figure 14). L'urticaire a été confirmé par biopsie cutanée et examen histologique. Une hospitalisation et l'administration d'antihistaminiques et d'immunosuppresseurs a permis une résolution des symptômes. Aucun TPO ou tests spécifiques à l'allergène n'a été réalisé. Aucune récurrence n'a été observée dans les 3 mois qui ont suivi l'éviction de l'allergène (Kang et Park 2012).



Figure 14 : Symptômes cutanées et ophtalmologiques associés à une allergie à la cacahuète chez un chien (Kang et Park 2012)

Note : Ce chien présente des papules (lésions en relief) érythémateuses bien démarquées au niveau des plis axillaires (B et D) et à l'intérieur des cuisses (C). Une hyperémie conjonctivale est également notable (A).

- Une chienne Braque hongrois de 5 ans, a présenté une anaphylaxie avec de la diarrhée, des vomissements, une détresse respiratoire, une urticaire généralisée et un angioœdème des paupières et des lèvres, d'apparition aiguë (Figure 15). La chienne avait ingéré 100g de noix, trois heures avant l'apparition des symptômes. Elle en avait déjà consommé, en plus petite quantité, dans le passé. Une hospitalisation et la réalisation de traitements symptomatiques, antihistaminiques et des glucocorticoïdes ont permis une résolution des symptômes en quatre jours. Deux semaines plus tard, des tests cutanées (prick-tests et tests intradermiques) ont été réalisés avec des extraits de noix et de noisettes. Le prick-test était positif pour la noix, les tests intradermiques positifs pour la noix et la noisette. Des IgE spécifiques de ces deux allergènes ont également été mis en évidence. Aucun TPO n'est effectué. Il a été préconisé

au propriétaire de ne plus donner de noix et de noisettes à son chien, aucune récurrence n'a été constatée pendant les 18 mois suivants (Rostaher, Fischer, et al. 2017).

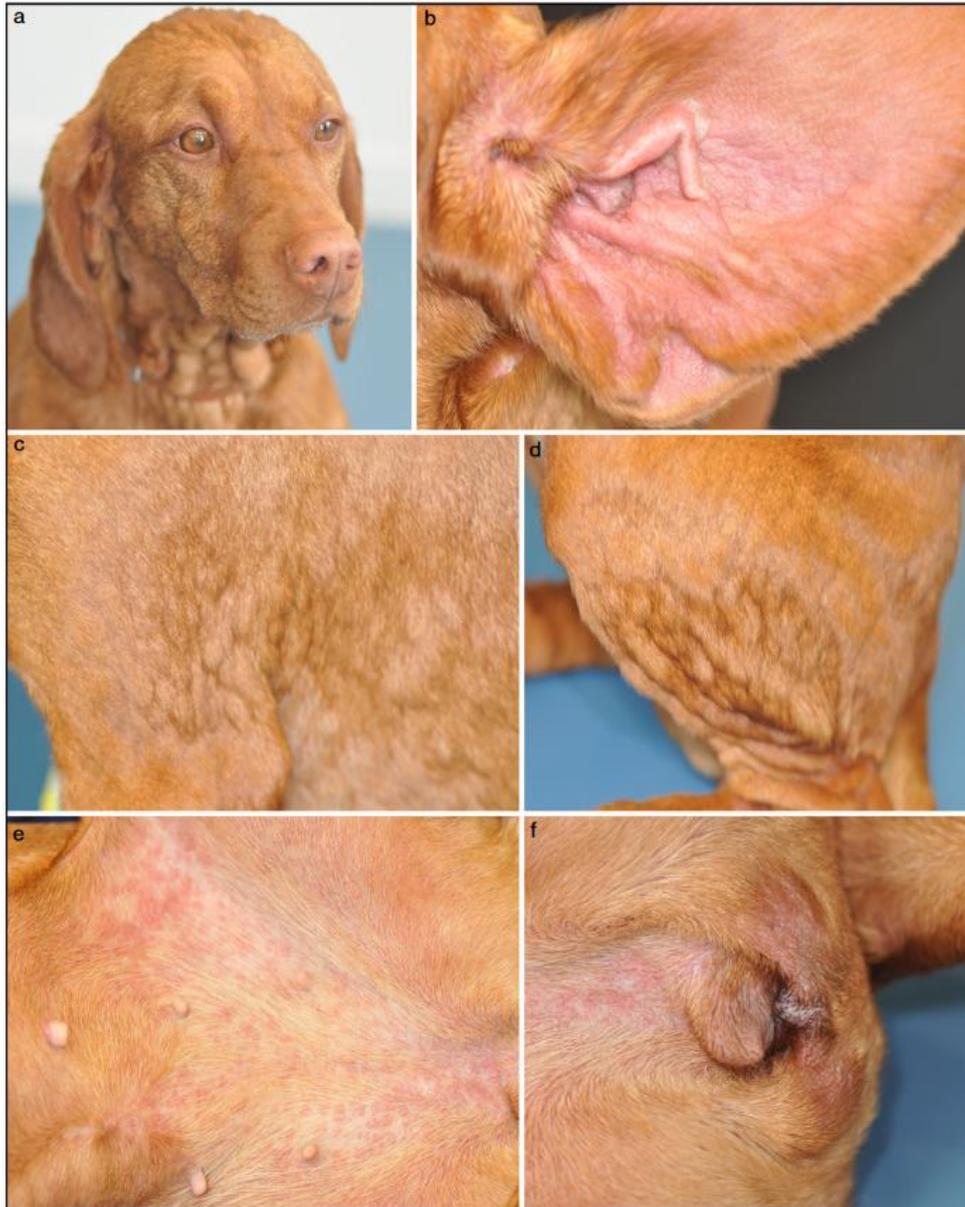


Figure 15 : Symptômes cutanées chez un chien présentant une réaction anaphylactique suite à l'ingestion de noix (Rostaher, Fischer, et al. 2017)

Note : Ce chien présente des papules sur l'ensemble du corps : la tête et le cou (a), les épaules et le thorax (c) et sur les postérieurs (d). Des plus petites papules érythémateuses sont également présentes en région inguinale et périanale (e, f). Les pavillons auriculaires sont œdématiés et épaissis (b).

Enfin, un cas de syndrome oral a été décrit, au Japon, chez un chien de 6 ans souffrant de dermatite chronique, présentant de l'érythème, de l'eczéma et un prurit sévère d'avril à octobre, saison de pollinisation du cèdre japonais *Cryptomeria japonica*. Des IgE spécifiques du cèdre et de la tomate ont été mis en évidence chez ce chien. Le chien étant nourri avec un régime spécifique dans le cadre de sa dermatite atopique, depuis 3 ans, il a été considéré qu'il n'avait jamais été exposé à la tomate auparavant. Un TPO, réalisé avec 10g de tomate fraîche, a entraîné l'apparition, en 15 minutes, d'une salivation excessive, de lèvres gercées et gonflées et de tremblements de la langue. Trente minutes après la provocation, un érythème associé à du prurit de l'abdomen et des oreilles sont apparus. Ce résultat témoigne d'une réaction croisée entre l'allergène du pollen et celui de la tomate provoquant un syndrome oral, similaire à celui de l'Homme, chez un chien allergique au pollen de cèdre japonais (Fujimura et al. 2002).

Il est à noter que ces cas sont rares, même s'ils sont, probablement, sous-diagnostiqués. Dans ces cas, la comparaison avec ce qui existe en médecine humaine est facile et ils seraient des témoins de « vraies » AA chez le chien. Néanmoins, il est difficile d'affirmer que le mécanisme impliqué dans les deux espèces est le même.

b. Allergie alimentaire mixte ou non dépendante des IgE

La plupart des cas d'hypersensibilité alimentaire présente des signes cliniques dans un délai de 4h à 14 jours après l'ingestion de l'aliment suspect. Ainsi, d'autres mécanismes notamment à médiation cellulaire sont suspectés (Pali-Schöll et al. 2017). L'hypersensibilité alimentaire regroupant les phénomènes allergiques et non allergiques, il est difficile de savoir si cette conclusion permet vraiment de soupçonner un mécanisme n'impliquant pas les IgE ou tout simplement un mécanisme n'impliquant pas le système immunitaire acquis. L'utilisation du terme « *adverse food reactions* » ou « réactions indésirables à la nourriture » désignant une hypersensibilité alimentaire reste donc préféré chez le chien en l'absence de preuves sur le mécanisme immunologique de ces réactions. Des recherches sont nécessaires pour mettre en évidence la pathogénie de ces « réactions indésirables à la nourriture » et permettre de différencier réellement les entités qui les composent.

Une entité distincte peut néanmoins être classée dans la catégorie des allergies alimentaires non dépendante des IgE en faisant un parallèle avec la maladie cœliaque chez l'Homme. Il s'agit de l'entéropathie par sensibilité au gluten chez les Setters irlandais. Le mécanisme n'est pas clairement identifié chez le chien. La transmission semble autosomale récessive et les chiens affectés présentent une perte de poids et une diarrhée chronique suite à l'ingestion d'un régime contenant du gluten. Les lésions intestinales incluent notamment une atrophie des villosités intestinales et une infiltration de la lamina propria par des lymphocytes et des cellules caliciformes. Une amélioration clinique est observée lors d'un régime d'éviction du gluten (Day 2005).

3. Son lien avec la dermatite atopique

Le lien entre dermatite atopique et allergie alimentaire chez le chien est très confus. Parfois définie comme cause, parfois comme symptôme de l'allergie alimentaire, parfois indifférenciée, la dermatite atopique est souvent impliquée dans les publications sur l'allergie alimentaire ou, plus globalement, sur l'hypersensibilité alimentaire chez le chien.

Le terme « *food-induced atopic dermatitis* », traduit par « dermatite atopique induite par l'aliment », est souvent utilisé. La dermatite atopique évolue par vague avec des épisodes aigus alternant avec des périodes de rémission. Des aliments semblent déclencher ces poussées inflammatoires tout comme des facteurs environnementaux. Par conséquent, certaines « réactions indésirables à la nourriture » peuvent se manifester sous la forme clinique d'une dermatite atopique chez des animaux déjà atteints de la maladie, rendant la distinction et le diagnostic de ces deux notions très compliqués (Picco et al. 2008). Cela explique la forte fréquence des cas d'hypersensibilité alimentaire chez les chiens souffrant de dermatite atopique avec pour manifestations cliniques les symptômes cutanés de cette maladie chronique de la peau (cf. Partie 2 : I)2)). Une étude prospective chez 90 chiots West Highland White Terrier, une race connue pour sa prédisposition génétique à la dermatite atopique, montre, qu'au cours de leurs trois premières années de vie, 52% développent des signes cliniques d'une dermatite atopique, dont 17% développent une hypersensibilité

alimentaire liée à la dermatite atopique. Ce diagnostic est réalisé à l'aide d'un régime d'éviction, puis de provocation, pendant lequel les symptômes de dermatite atopique s'améliorent, suite à l'éviction, puis rechutent à la réintroduction de l'alimentation initiale (Favrot et al. 2020).

En médecine humaine, les enfants souffrant de dermatite atopique sont plus à risque de développer une allergie alimentaire IgE médiée, se manifestant par une anaphylaxie. Ce constat est présent dans l'étude prospective (Rostaher, Hofer-Inteeworn, et al. 2017) recensant 24 cas d'anaphylaxie ou d'urticaire chez des chiens. Les chiens avec un historique de DA semblent plus à risque de développer de l'urticaire ou de l'anaphylaxie, indépendamment de leurs causes (11 cas sur 24). Il serait intéressant de réaliser ce constat à plus grande échelle car il s'agit d'une des rares données se concentrant uniquement sur l'allergie alimentaire et non sur l'HSA.

Des modèles expérimentaux de chiens atopiques, définis comme des individus présentant des taux sériques élevés d'IgE, sont utilisés pour mimer les allergies alimentaires dépendant des IgE de l'Homme. La sensibilisation est réalisée par plusieurs injections, sous-cutanées, de l'allergène associé à de l'hydroxyde d'aluminium, selon un protocole précis, concomitamment avec une vaccination antivirale classique, à des chiots. Une induction d'une allergie au lait de vache, au bœuf, au blé, au soja, à la cacahuète et à la noix est démontrée par la production d'IgE spécifiques et un TPO positif (Teuber et al. 2002; Buchanan et Frick 2002; Day 2005; Helm, Ermel, et Frick 2003). Ces études montrent donc que le modèle chien est tout autant pertinent que le modèle souris dans l'étude de l'allergie alimentaire. Elles démontrent qu'une fois sensibilisé, le chien est capable de présenter des manifestations cliniques d'une allergie alimentaire, se caractérisant, suite à un TPO, comme chez l'Homme, par des vomissements, de la diarrhée, du prurit, de l'angioœdème, une conjonctivite ou une anaphylaxie. Néanmoins, la voie de sensibilisation utilisée n'est pas physiologique et ne permet pas une corrélation entre la dermatite atopique et la sensibilisation allergénique comme cela a pu être montré chez l'Homme. Ainsi, une caractérisation précise des mécanismes impliqués dans le développement de l'allergie alimentaire chez les chiens est nécessaire.

III. Diagnostic et traitement

1. Le diagnostic de l'allergie alimentaire chez le chien

a. Régime d'éviction et de provocation

Il s'agit, actuellement, du seul test fiable pour diagnostiquer l'allergie alimentaire chez le chien. La sélection du régime approprié se base sur l'obtention de commémoratifs riches de la part du propriétaire. Le régime d'éviction ne doit contenir, idéalement, aucun aliment précédemment consommé, de nouvelles sources de protéines devant, donc, être trouvées. La réalisation est, par conséquent, compliquée, d'autant plus qu'il existe un risque de réactions croisées entre les protéines. Actuellement, le plus courant est l'utilisation de régimes à base de protéines hydrolysées. Ces derniers permettent d'éviter la nécessité de devoir chercher des sources de protéines inédites car l'hydrolyse des protéines, jusqu'à un poids moléculaire inférieur à 5 kDa, ne permet pas, théoriquement, le pontage des IgE à la surface des mastocytes. La qualité de l'aliment dépend donc du degré d'hydrolyse (Jackson 2023).

Il est à noter que, dans le cas de l'alimentation animale disponible sur le marché, des résidus d'aliments non indiqués dans la liste des ingrédients semblent fréquemment présents : 33 à 38% des aliments libellés « hypoallergénique », c'est-à-dire, proposant une liste d'ingrédients limitée ou des sources de protéines « inédites ». Les aliments à base de protéines hydrolysées ne contiennent, en revanche, aucun contaminant (Olivry et Mueller 2018).

Pour éviter ce problème, une alternative est la ration ménagère avec une seule source de protéine que l'animal n'a jamais mangée. Il est néanmoins difficile de réaliser un régime équilibré à long terme. Un taux élevé d'abandon est constaté (27 à 52%) en raison des contraintes, temporelles et financières, qui s'exercent sur le propriétaire (Jackson 2023).

La durée du régime est de plusieurs semaines. Chez le chien, une méta-analyse montre que les symptômes liés à l'hypersensibilité alimentaire disparaissent dans 85% des cas après 5 semaines de régime d'éviction et dans 95% des cas après 8 semaines de régime d'éviction (Olivry, Mueller, et Prélaud 2015). Les symptômes gastro-

intestinaux se résolvent plus rapidement que les symptômes cutanés (Pali-Schöll et al. 2017).

Si une amélioration clinique est visible avec le régime d'éviction, un test de provocation doit être réalisé à la recherche d'une rechute des signes cliniques. Le temps moyen de cette rechute varie selon les études. Certaines constatent 44% à 60,9% de rechute dans les 12 heures tandis qu'une étude rétrospective rapporte seulement 9% de rechute dans les 24 heures. La variabilité peut s'expliquer, notamment, par les méthodes d'observation utilisées (par les propriétaires ou non) ou par les modalités des tests de provocation (type d'antigène et quantité utilisés). Une autre hypothèse est que les réactions retardées suggèrent un mécanisme mixte ou indépendant des IgE.

De manière générale, l'interprétation de ces tests est compliquée. Comme nous avons pu l'aborder, dans la plupart des maladies chroniques de la peau, des poussées inflammatoires, entrecoupées de périodes d'accalmie, rendent difficile le lien de causalité entre le régime et les variations des signes cliniques. De plus, une amélioration clinique apparente pendant un régime peut être due à des traitements topiques concurrents, un changement dans l'environnement, un effet saisonnier... Un effet placebo, notamment si l'effet du régime est jugé par le propriétaire, n'est pas exclu.

b. Des tests diagnostiques de laboratoire

Chez les chiens, les intradermoréactions aux allergènes alimentaires ou les dosages d'IgE spécifiques ne sont pas fiables et, par conséquent, non recommandés.

La répétabilité, la sensibilité et la spécificité des dosages des IgE spécifiques d'allergènes alimentaires sont insatisfaisants (Pali-Schöll et al. 2017). Plusieurs explications existent : méthodologie inadaptée et non standardisée, allergènes ne correspondant pas à ceux rencontrés dans l'alimentation des animaux, absence d'implication des IgE dans la pathogénie de l'AA chez le chien, hétérogénéité de la population, valeur prédictive positive de l'hypersensibilité clinique faible... (Pali-Schöll et al. 2017; Jackson 2023)

Les mêmes constatations sont réalisées avec les intradermoréactions. Les résultats peuvent être concordants chez des chiens de laboratoire, sensibilisés à certains aliments spécifiques. Néanmoins, en pratique, chez des chiens en clientèle, certains,

présentant une DA non associée à des symptômes d'hypersensibilité alimentaire, ont des résultats positifs à plusieurs allergènes alimentaires tandis que d'autres, avec des symptômes d'hypersensibilité alimentaire, n'ont pas de résultats positifs (Ralf S. Mueller et Olivry 2017). De nombreux autres exemples du même type remettent en cause la fiabilité de ces tests (Pali-Schöll et al. 2017).

Deux études évaluent la pertinence de l'utilisation de tests épicutanées ou patch-tests. Ils fourniraient une bonne valeur prédictive négative, notamment pour les sources de protéines, se révélant utiles dans le choix des ingrédients du régime d'éviction (Ralf S. Mueller et Olivry 2017; R. S. Mueller et Unterer 2018; Jackson 2023). Une étude récente, combinant un prick-test et un patch-test, suggère que cela améliore la valeur prédictive négative ((Possebom et al. 2022). Néanmoins, les patch-tests sont peu adaptés aux animaux de compagnie qui les tolèrent difficilement car les tests doivent rester au contact de la peau pendant, au moins, 48 heures. Les patch-tests sont utilisés, chez l'Homme, dans le diagnostic de la dermatite de contact par allergie, retardée, faisant intervenir l'immunité à médiation cellulaire.

Certains auteurs japonais proposent l'utilisation du test de prolifération lymphocytaire (TPL) qui permet, également, l'exploration d'une hypersensibilité de type IV, à médiation cellulaire (lymphocytes T). En prenant l'exemple de l'étude de Ishida et al. (2004), 11 chiens avec une hypersensibilité alimentaire, diagnostiquée par un régime d'éviction et des TPO, ont subi divers examens comme des intradermoréactions, des dosages des IgE spécifiques et le TPL. Les allergènes identifiés comme positifs lors de ces tests sont comparés aux allergènes mis en cause par les TPO. Dans 82% des cas, les résultats sont concordants avec les résultats du TPL contrairement aux intradermoréactions (11%) et aux IgE spécifiques (31%). La réponse lymphoblastique varie avec l'exposition aux allergènes, elle est élevée pendant la provocation avec l'allergène mais diminue significativement lors du régime d'éviction. Les études semblent montrer que le TPL serait plus pertinent que le dosage des IgE spécifiques, car capable de discriminer les chiens allergiques des chiens sains, les résultats étant confirmés par des régimes d'éviction avec, parfois, des tests de provocation. Toutefois, il ne peut pas remplacer le régime d'éviction dans le diagnostic de l'hypersensibilité alimentaire chez le chien (R. S. Mueller et Unterer 2018). De plus, il est techniquement compliqué à réaliser, les échantillons sanguins devant être pris en charge très

rapidement, impossible à faire par les laboratoires de ville (Ralf S. Mueller et Olivry 2017).

Ces deux derniers tests suggéreraient un mécanisme à médiation cellulaire dans la pathogénie de l'hypersensibilité alimentaire.

2. Les modalités de traitement

La majorité des chiens avec un diagnostic d'hypersensibilité alimentaire sont maintenus avec un régime d'éviction après le diagnostic. Le traitement occasionnel des indiscretions alimentaires est réalisé, médicalement, par l'utilisation d'anti-inflammatoires à court terme. Peu d'études à long terme permettent d'évaluer la pertinence de ces régimes et le maintien ou non d'une réaction d'hypersensibilité. Certaines observations cliniques seraient en faveur du développement progressive d'une tolérance contre les allergènes initialement incriminés (Jackson 2023).

L'immunothérapie, par voie sublinguale, est bien tolérée chez les chiens et serait efficace pour réduire la sévérité des réactions à l'aliment après 6 mois de thérapie chez 5 chiens (Maina et Cox 2016). D'autres études sont nécessaires pour attester de la pertinence de l'immunothérapie chez le chien.

IV. Discussion

L'allergie alimentaire chez l'Homme est une réaction pathologique, du système immunitaire spécifique, à l'ingestion d'un antigène protéique, alimentaire, normalement toléré par les autres individus. Bien caractérisée, elle est principalement représentée par l'AA dépendant des IgE. Chez le chien, la définition est beaucoup plus ambiguë et, la plupart du temps, elle inclut des cas ne faisant pas intervenir les IgE et pas, même, le système immunitaire spécifique. Précisons que les affections digestives chroniques du chien, à type de vomissements ou de diarrhée, bien que très fréquentes, sont exceptionnellement rattachées à une allergie alimentaire. L'origine alimentaire de certains cas est établie sur la foi de tests d'éviction, plus rarement de provocation, mais sans que des effecteurs spécifiques ne soient jamais mis en évidence. Nous entendons, donc, par HSA et AA, les manifestations cutanées induites par un aliment.

Il est important de bien différencier l'HSA de l'AA. La définition très large chez le chien et la confusion entre HSA et AA font suspecter, dans les études, que les AA seraient indépendantes des IgE, chez le chien, attribuant à ces entités des signes cliniques cutanés se déclarant jusqu'à 14 jours après l'ingestion de l'aliment suspect. En comparaison avec ce qui existe chez l'Homme, il semble difficile de trouver une explication immunologique à ce type de réaction retardée impliquant deux systèmes différents, la peau et le tractus digestif, qui est, fondamentalement, tolérogène. Il n'existe pas d'exemple d'aliment qui, ingéré et ne déclenchant aucune réaction locale, digestive ni sanguine, donc toléré, arrive jusque dans la peau et l'épiderme et active des lymphocytes T spécifiques.

Le terme d'AA ne devrait être utilisé que dans le cas d'une allergie IgE médiée dont les cas rapportés sont rares. En effet, il n'existe que peu de cas, chez le chien, décrivant des symptômes similaires à l'Homme, notamment une réaction anaphylactique, une urticaire, des troubles gastro-intestinaux, apparaissant dans les minutes qui suivent l'ingestion d'un aliment. Les seuls cas décrits dans la littérature ont été présentés dans ce travail.

Cette faible proportion de cas d'AA « vraie » chez le chien pourrait s'expliquer par le mécanisme de sensibilisation prouvé chez l'Homme avec la théorie de la double, à la triple, exposition aux allergènes. La voie orale est, fondamentalement, tolérogène, la sensibilisation allergénique aux aliments s'effectue, dans un très grand nombre de cas, par voie transcutanée, ou par voie respiratoire. Il n'y a pas d'éléments suggérant que le chien ne suive pas le même modèle, le fonctionnement des modèles expérimentaux murins étant lui-même transposé à l'Homme. Or, les chiens sont peu en contact cutanée avec leur alimentation en raison de leur physiologie et de leur mode de vie. Les chiots tètent leur mère de leur naissance à l'âge de 6 à 8 semaines, âge auquel ils sont sevrés. Ils ingèrent, alors, soit l'aliment de leur mère, soit un aliment, spécialement faits pour les chiots, qui contient, *grosso modo*, les mêmes ingrédients que ceux des adultes. La tolérance aux protéines alimentaires est, donc, acquise, précocement, chez la très grande majorité des chiens et pour la majorité d'entre elles. Ensuite, ils ingèrent, en général, les mêmes aliments, leur vie durant, limitant les sources d'allergènes et les possibilités de sensibilisation. De plus, même très jeunes, le contact avec des allergènes alimentaires, issus de la nourriture de leur mère, est limité en raison de l'existence du pelage. Enfin, les principaux allergènes alimentaires chez l'enfant, le lait de vache, l'œuf de poule, la cacahuète, les fruits à coques et le soja ne sont pas consommés par les chiots, pas plus que par la très grande majorité des chiens. Ces raisons peuvent expliquer la faible prévalence de l'allergie alimentaire, dépendant des IgE, chez le chien. S'ajoute à cela la difficulté du diagnostic de l'urticaire et de l'anaphylaxie, chez le chien, du fait de leur rareté et du manque de connaissances sur ces affections.

L'existence de maladies intercurrentes, telles que la dermatite atopique, ne doit pas entraîner de confusions. Les symptômes attribués à des poussées inflammatoires de la maladie, poussées d'eczéma, et ceux d'une allergie alimentaire, urticaire, troubles digestifs, respiratoires, anaphylaxie, sont deux choses distinctes. L'étroit lien entre ces deux maladies est mieux compris chez l'Homme et ces connaissances doivent être mises à profit dans le domaine vétérinaire.

Le diagnostic de l'AA chez le chien doit, aussi, pouvoir se calquer sur ce qui existe chez l'Homme. Il faut, en premier lieu, une clinique compatible avec une AA,

c'est-à-dire, les signes d'une allergie dépendant des IgE. Puis, pour le diagnostic, le TPO doit suffire, sans nécessité de pratiquer un régime d'éviction comprenant de très nombreux biais dans sa réalisation et son interprétation. La principale contrainte dans la réalisation de ce test est la faible compliance des propriétaires. A l'heure actuelle, la provocation, suivant un régime d'éviction, est peu réalisée.

Les faibles sensibilité et spécificité des tests de laboratoire (tests cutanés et sérologies IgE) chez le chien s'expliquent par la mauvaise définition de l'allergie alimentaire dans les études. La plupart de celles-ci n'étudie pas la corrélation de ces tests avec la clinique de l'animal sur des chiens démontrant des symptômes d'une allergie alimentaire « vraie », c'est-à-dire, de l'urticaire ou de l'anaphylaxie.

Pour l'ensemble des éléments d'étude de l'allergie alimentaire, il serait donc judicieux de repartir de ce qui existe chez l'Homme puis d'essayer de l'appliquer chez le chien pour éviter une inclusion de chiens ne présentant pas le tableau typique de la maladie, entraînant un diagnostic erroné et une confusion générale dans la définition de cette maladie chez cette espèce.

CONCLUSION

L'allergie alimentaire est une préoccupation actuelle, sa prévalence ayant augmenté ces dernières années. Les connaissances dans le domaine sont en constante évolution, permettant de mieux comprendre sa pathogénie, son diagnostic ainsi que les modes de prévention et de traitement. Chez l'Homme, elle se manifeste par des signes cliniques variés, allant de l'atteinte du tractus digestif, de la peau ou des poumons, à la forme la plus grave, le choc anaphylactique. Plusieurs mécanismes immunologiques peuvent entraîner des manifestations à un allergène alimentaire : les allergies alimentaires dépendantes des IgE, les plus connues, celles ne dépendant pas des IgE et celles aux mécanismes mixtes. L'environnement et le mode de vie semblent aussi contribuer au développement de cette maladie. Des hypothèses telles que l'influence du microbiote ou la théorie de la double exposition aux allergènes, expliquant le lien entre allergie alimentaire et dermatite atopique, sont des avancées majeures permettant de développer des nouvelles mesures de prévention et de traitement.

En se basant sur ces données, la médecine vétérinaire essaie d'avancer pour comprendre cette affection chez le chien. Due à l'absence d'une définition claire de l'allergie alimentaire dans cette espèce, la prévalence de cette allergie est difficilement estimable. Très associée au prurit et à la dermatite atopique dans les publications, la pathogénie de cette maladie n'est pas suffisamment comprise ou explorée. En raison des contraintes expérimentales et de l'absence de tests diagnostiques fiables, le diagnostic actuel repose sur un régime d'éviction suivi d'une provocation à l'allergène suspecté. Les allergies alimentaires dépendantes des IgE n'ont pas encore été clairement démontrées chez le chien, des cas d'urticaire et d'anaphylaxie n'étant que très rarement rapportés. Des mécanismes faisant intervenir d'autres acteurs de l'immunité sont supposés mais non identifiés.

Ce travail a permis de souligner les différences de connaissances et de prises en charge de l'allergie alimentaire chez l'Homme et chez le chien. La médecine vétérinaire manque des bases nécessaires pour aborder cette allergie et doit mieux utiliser la pathologie comparée qui est la clé pour comprendre cette maladie chez nos animaux de compagnie.

BIBLIOGRAPHIE

Abrams, Elissa M, Kyla J Hildebrand, et Edmond S Chan. 2021. « L'évaluation et la prise en charge des allergies alimentaires non induites par les IgE ». *Paediatrics & Child Health* 26 (3): 177-81. <https://doi.org/10.1093/pch/pxaa132>.

Allen, Katrina J., Jennifer J. Koplin, Anne-Louise Ponsonby, Lyle C. Gurrin, Melissa Wake, Peter Vuillermin, Pamela Martin, et al. 2013. « Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131 (4): 1109-1116.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.017>.

Barker, Jonathan N. W. N., Colin N. A. Palmer, Yiwei Zhao, Haihui Liao, Peter R. Hull, Simon P. Lee, Michael H. Allen, et al. 2007. « Null Mutations in the Filaggrin Gene (FLG) Determine Major Susceptibility to Early-Onset Atopic Dermatitis That Persists into Adulthood ». *Journal of Investigative Dermatology* 127 (3): 564-67. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700587>.

Bartnikas, Lisa M., Michael F. Gurish, Oliver T. Burton, Sabine Leisten, Erin Janssen, Hans C. Oettgen, Jacqueline Beaupré, et al. 2013. « Epicutaneous Sensitization Results in IgE-Dependent Intestinal Mast Cell Expansion and Food-Induced Anaphylaxis ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131 (2): 451-460.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.032>.

Benedé, Sara, Ana Belen Blázquez, David Chiang, Leticia Tordesillas, et M. Cecilia Berin. 2016. « The rise of food allergy: Environmental factors and emerging treatments ». *EBioMedicine* 7 (avril): 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.012>.

Berin, M. Cecilia, et Hugh A. Sampson. 2013. « Mucosal Immunology of Food Allergy ». *Current Biology: CB* 23 (9): R389-400. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.02.043>.

Brough, Helen A., Andrew H. Liu, Scott Sicherer, Kerry Makinson, Abdel Douiri, Sara J. Brown, Alick C. Stephens, et al. 2015. « Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135 (1): 164-170.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.007>.

Brough, Helen A., Angela Simpson, Kerry Makinson, Jenny Hankinson, Sara Brown, Abdel Douiri, Danielle C.M. Belgrave, et al. 2014. « Peanut allergy: Effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 134 (4): 867-875.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.011>.

Brown, Sara J., Yuka Asai, Heather J. Cordell, Linda E. Campbell, Yiwei Zhao, Haihui Liao, Kate Northstone, et al. 2011. « Loss-of-Function Variants in the Filaggrin Gene Are a Significant Risk Factor for Peanut Allergy ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127 (3): 661-67. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.031>.

Buchanan, Bob B., et Oscar L. Frick. 2002. « The Dog as a Model for Food Allergy ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 964 (1): 173-83. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04142.x>.

Caio, Giacomo, Umberto Volta, Anna Sapone, Daniel A. Leffler, Roberto De Giorgio, Carlo Catassi, et Alessio Fasano. 2019. « Celiac disease: a comprehensive current review ». *BMC Medicine* 17 (juillet): 142. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>.

- Chalmers, Joanne R, Rachel H Haines, Lucy E Bradshaw, Alan A Montgomery, Kim S Thomas, Sara J Brown, Matthew J Ridd, et al. 2020. « Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial ». *Lancet (London, England)* 395 (10228): 962-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32984-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32984-8).
- Chan, Edmond S., Elissa M. Abrams, Kyla J. Hildebrand, et Wade Watson. 2018. « Early introduction of foods to prevent food allergy ». *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 14 (2): 57. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0286-1>.
- Day, Michael J. 2005. « The canine model of dietary hypersensitivity ». *Proceedings of the Nutrition Society* 64 (4): 458-64. <https://doi.org/10.1079/PNS2005455>.
- Descotes, Jacques, et Geneviève Choquet-Kastylevsky. 2001. « Gell and Coombs's classification: is it still valid? ». *Toxicology* 158 (1): 43-49. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00400-5](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00400-5).
- Dolence, Joseph J., Takao Kobayashi, Koji Iijima, James Krempski, Li Y. Drake, Alexander L. Dent, et Hirohito Kita. 2018. « Airway Exposure Initiates Peanut Allergy by Involving the IL-1 Pathway and T Follicular Helper Cells in Mice ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 142 (4): 1144-1158.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.020>.
- Du Toit, George, Peter H. Sayre, Graham Roberts, Michelle L. Sever, Kaitie Lawson, Henry T. Bahnson, Helen A. Brough, et al. 2016. « Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption ». *The New England Journal of Medicine* 374 (15): 1435-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514209>.
- Eggesbø, Merete, Grete Botten, Hein Stigum, Per Nafstad, et Per Magnus. 2003. « Is Delivery by Cesarean Section a Risk Factor for Food Allergy? ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 112 (2): 420-26. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1610>.
- Fallon, Padraic G, Takashi Sasaki, Aileen Sandilands, Linda E Campbell, Sean P Saunders, Niamh E Mangan, John J Callanan, et al. 2009. « A Homozygous Frameshift Mutation in the Mouse Flg Gene Facilitates Enhanced Percutaneous Allergen Priming ». *Nature Genetics* 41 (5): 602-8. <https://doi.org/10.1038/ng.358>.
- Favrot, Claude, Nina Fischer, Thierry Olivry, Lena Zwickl, Sabrina Audergon, et Ana Rostaher. 2020. « Atopic Dermatitis in West Highland White Terriers – Part I: Natural History of Atopic Dermatitis in the First Three Years of Life ». *Veterinary Dermatology* 31 (2): 106-e16. <https://doi.org/10.1111/vde.12801>.
- Fleischer, David M., A. Wesley Burks, Brian P. Vickery, Amy M. Scurlock, Robert A. Wood, Stacie M. Jones, Scott H. Sicherer, et al. 2013. « Sublingual Immunotherapy for Peanut Allergy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131 (1): 119-127.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.11.011>.
- Flohr, Carsten, Michael Perkin, Kirsty Logan, Tom Marrs, Suzana Radulovic, Linda E. Campbell, Stephanie F. MacCallum, W.H. Irwin McLean, et Gideon Lack. 2014. « Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants ». *The Journal of investigative dermatology* 134 (2): 345-50. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.298>.
- Fujimura, Masato, Keitaro Ohmori, Kenichi Masuda, Hajime Tsujimoto, et Masahiro Sakaguchi. 2002. « Oral Allergy Syndrome Induced by Tomato in a Dog with Japanese Cedar

(Cryptomeria Japonica) Pollinosis. » *Journal of Veterinary Medical Science* 64 (11): 1069-70. <https://doi.org/10.1292/jvms.64.1069>.

Furuta, Glenn T., et David A. Katzka. 2015. « Eosinophilic Esophagitis ». *The New England journal of medicine* 373 (17): 1640-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1502863>.

Galand, Claire, Juan Manuel Leyva-Castillo, Juhan Yoon, Alex Han, Margaret S. Lee, Andrew McKenzie, Michael Stassen, Michiko K. Oyoshi, Fred D. Finkelman, et Raif S. Geha. 2016. « IL-33 promotes food anaphylaxis in epicutaneously-sensitized mice by targeting mast cells ». *The Journal of allergy and clinical immunology* 138 (5): 1356-66. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.056>.

Gell, PGH, et RRA Coombs. 1963. « The classification of allergic reactions underlying disease. » p.317-337. *Blackwell Science, Oxford*.

Gensollen, Thomas, Shankar S. Iyer, Dennis L. Kasper, et Richard S. Blumberg. 2016. « How colonization by microbiota in early life shapes the immune system ». *Science (New York, N.Y.)* 352 (6285): 539-44. <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>.

Greenhawt, Matthew, Sayantani B. Sindher, Julie Wang, Michael O'Sullivan, George du Toit, Edwin H. Kim, Deborah Albright, et al. 2023. « Phase 3 Trial of Epicutaneous Immunotherapy in Toddlers with Peanut Allergy ». *New England Journal of Medicine* 388 (19): 1755-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212895>.

Hadis, Usriansyah, Benjamin Wahl, Olga Schulz, Matthias Hardtke-Wolenski, Angela Schippers, Norbert Wagner, Werner Müller, Tim Sparwasser, Reinhold Förster, et Oliver Pabst. 2011. « Intestinal Tolerance Requires Gut Homing and Expansion of FoxP3+ Regulatory T Cells in the Lamina Propria ». *Immunity* 34 (2): 237-46. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.01.016>.

Helm, Ricki M., Richard W. Ermel, et Oscar L. Frick. 2003. « Nonmurine Animal Models of Food Allergy ». *Environmental Health Perspectives* 111 (2): 239-44. <https://doi.org/10.1289/ehp.5705>.

Hourihane, J. O., T. P. Dean, et J. O. Warner. 1996. « Peanut Allergy in Relation to Heredity, Maternal Diet, and Other Atopic Diseases: Results of a Questionnaire Survey, Skin Prick Testing, and Food Challenges ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 313 (7056): 518-21. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7056.518>.

Hu, Yan, Jing Chen, et Haiqi Li. 2010. « Comparison of Food Allergy Prevalence among Chinese Infants in Chongqing, 2009 versus 1999 ». *Pediatrics International* 52 (5): 820-24. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03166.x>.

INSERM. 2017. « Dermatite atopique (eczéma atopique) - Inserm, La science pour la santé ». Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/dermatite-atopique-eczema-atopique/>.

Ishida, Rinei, Kenichi Masuda, Keigo Kurata, Koichi Ohno, et Hajime Tsujimoto. 2004. « Lymphocyte Blastogenic Responses to Inciting Food Allergens in Dogs with Food Hypersensitivity ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18 (1): 25-30. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<25:lbrtif>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<25:lbrtif>2.0.co;2).

Jackson, Hilary A. 2023. « Food Allergy in Dogs and Cats; Current Perspectives on Etiology, Diagnosis, and Management ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 261 (S1): S23-29. <https://doi.org/10.2460/javma.22.12.0548>.

- Johansson, S. G. O., Thomas Bieber, Ronald Dahl, Peter S. Friedmann, Bobby Q. Lanier, Richard F. Lockey, Cassim Motala, et al. 2004. « Revised Nomenclature for Allergy for Global Use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113 (5): 832-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.591>.
- Jones, Stacie M., Scott H. Sicherer, A. Wesley Burks, Donald Y. M. Leung, Robert W. Lindblad, Peter Dawson, Alice K. Henning, et al. 2017. « Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults ». *The Journal of allergy and clinical immunology* 139 (4): 1242-1252.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.017>.
- Kang, Min-Hee, et Hee-Myung Park. 2012. « Putative peanut allergy-induced urticaria in a dog ». *The Canadian Veterinary Journal* 53 (11): 1203-6.
- Kim, Edwin H., Luanna Yang, Ping Ye, Rishu Guo, Quefeng Li, Michael D. Kulis, et A. Wesley Burks. 2019. « Long-term sublingual immunotherapy for peanut allergy in children: Clinical and immunologic evidence of desensitization ». *The Journal of allergy and clinical immunology* 144 (5): 1320-1326.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.030>.
- Kulis, Michael D., Johanna M. Smeekens, Robert M. Immormino, et Timothy P. Moran. 2021. « The airway as a route of sensitization to peanut: an update to the dual allergen exposure hypothesis ». *The Journal of allergy and clinical immunology* 148 (3): 689-93. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.035>.
- Kusunoki, Takashi, Ikuo Okafuji, Takakazu Yoshioka, Megumu Saito, Ryuta Nishikomori, Toshio Heike, Manabu Sugai, Akira Shimizu, et Tatsutoshi Nakahata. 2005. « SPINK5 Polymorphism Is Associated with Disease Severity and Food Allergy in Children with Atopic Dermatitis ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115 (3): 636-38. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1114>.
- Lack, Gideon. 2008. « Epidemiologic Risks for Food Allergy ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 121 (6): 1331-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.032>.
- Lack, Gideon, Deborah Fox, Kate Northstone, et Jean Golding. 2003. « Factors Associated with the Development of Peanut Allergy in Childhood ». *New England Journal of Medicine* 348 (11): 977-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013536>.
- Maina, Elisa, et Eric Cox. 2016. « A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial of the Efficacy, Quality of Life and Safety of Food Allergen-Specific Sublingual Immunotherapy in Client Owned Dogs with Adverse Food Reactions: A Small Pilot Study ». *Veterinary Dermatology* 27 (5): 361-e91. <https://doi.org/10.1111/vde.12358>.
- Marrs, Tom, Kenneth D. Bruce, Kirsty Logan, Damian W. Rivett, Michael R. Perkin, Gideon Lack, et Carsten Flohr. 2013. « Is There an Association between Microbial Exposure and Food Allergy? A Systematic Review ». *Pediatric Allergy and Immunology* 24 (4): 311-320.e8. <https://doi.org/10.1111/pai.12064>.
- Martín, Aurea, María-Paz Sierra, José L. González, et María-Angeles Arévalo. 2004. « Identification of Allergens Responsible for Canine Cutaneous Adverse Food Reactions to Lamb, Beef and Cow's Milk ». *Veterinary Dermatology* 15 (6): 349-56. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2004.00404.x>.
- Mehta, Yash, et Darshna G Fulmali. 2022. « Relationship Between Atopic Dermatitis and Food Allergy in Children ». *Cureus* 14 (12): e33160. <https://doi.org/10.7759/cureus.33160>.

- Morar, Nilesh, William O.C.M. Cookson, John I. Harper, et Miriam F. Moffatt. 2007. « Filaggrin Mutations in Children with Severe Atopic Dermatitis ». *Journal of Investigative Dermatology* 127 (7): 1667-72. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700739>.
- Morita, Kumiko. 2015. « Application of Moisturizer to Neonates Prevents Development of Atopic Dermatitis ». *World Allergy Organization Journal* 8 (janvier). <https://doi.org/10.1186/1939-4551-8-S1-A252>.
- Mueller, R. S., et S. Unterer. 2018. « Adverse food reactions: Pathogenesis, clinical signs, diagnosis and alternatives to elimination diets ». *The Veterinary Journal* 236 (juin): 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.04.014>.
- Mueller, Ralf S., et Thierry Olivry. 2017. « Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (4): can we diagnose adverse food reactions in dogs and cats with in vivo or in vitro tests? » *BMC Veterinary Research* 13 (1): 275. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1142-0>.
- Mueller, Ralf S., et Thierry Olivry. 2018. « Critically Appraised Topic on Adverse Food Reactions of Companion Animals (6): Prevalence of Noncutaneous Manifestations of Adverse Food Reactions in Dogs and Cats ». *BMC Veterinary Research* 14 (1): 341. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1656-0>.
- Mueller, Ralf S., Thierry Olivry, et Pascal Prélaud. 2016. « Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (2): common food allergen sources in dogs and cats ». *BMC Veterinary Research* 12 (janvier): 9. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0633-8>.
- Natsume, Osamu, Shigenori Kabashima, Junko Nakazato, Kiwako Yamamoto-Hanada, Masami Narita, Mai Kondo, Mayako Saito, et al. 2017. « Two-Step Egg Introduction for Prevention of Egg Allergy in High-Risk Infants with Eczema (PETIT): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *Lancet (London, England)* 389 (10066): 276-86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31418-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31418-0).
- Noval Rivas, Magali, Oliver T. Burton, Petra Wise, Yu-qian Zhang, Suejy A. Hobson, Maria Garcia Lloret, Christel Chehoud, et al. 2013. « A Microbiota Signature Associated with Experimental Food Allergy Promotes Allergic Sensitization and Anaphylaxis ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131 (1): 201-12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.026>.
- Nurmatov, U., S. Dhami, S. Arasi, G. B. Pajno, M. Fernandez-Rivas, A. Muraro, G. Roberts, et al. 2017. « Allergen Immunotherapy for IgE-Mediated Food Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Allergy* 72 (8): 1133-47. <https://doi.org/10.1111/all.13124>.
- Olivry, Thierry, et Ralf S. Mueller. 2017. « Critically Appraised Topic on Adverse Food Reactions of Companion Animals (3): Prevalence of Cutaneous Adverse Food Reactions in Dogs and Cats ». *BMC Veterinary Research* 13 (1): 51. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0973-z>.
- Olivry, Thierry, et Ralf S. Mueller. 2018. « Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (5): discrepancies between ingredients and labeling in commercial pet foods ». *BMC Veterinary Research* 14 (1): 24. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1346-y>.
- Olivry, Thierry, et Ralf S. Mueller. 2019. « Critically Appraised Topic on Adverse Food Reactions of Companion Animals (7): Signalment and Cutaneous Manifestations of Dogs and Cats with Adverse Food Reactions ». *BMC Veterinary Research* 15 (1): 140. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1880-2>.

- Olivry, Thierry, Ralf S. Mueller, et Pascal Prélaud. 2015. « Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (1): duration of elimination diets ». *BMC Veterinary Research* 11 (août): 225. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0541-3>.
- Oord, Rosanne A H M van den, et Aziz Sheikh. 2009. « Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis ». *The BMJ* 339 (juillet): b2433. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2433>.
- Osborne, Nicholas J., Jennifer J. Koplin, Pamela E. Martin, Lyle C. Gurrin, Adrian J. Lowe, Melanie C. Matheson, Anne-Louise Ponsonby, et al. 2011. « Prevalence of Challenge-Proven IgE-Mediated Food Allergy Using Population-Based Sampling and Predetermined Challenge Criteria in Infants ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127 (3): 668-676.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.039>.
- PALISADE Group of Clinical Investigators, Brian P. Vickery, Andrea Vereda, Thomas B. Casale, Kirsten Beyer, George du Toit, Jonathan O. Hourihane, et al. 2018. « AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy ». *The New England Journal of Medicine* 379 (21): 1991-2001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812856>.
- Pali-Schöll, I., M. De Lucia, H. Jackson, J. Janda, R. S. Mueller, et E. Jensen-Jarolim. 2017. « Comparing Immediate-Type Food Allergy in Humans and Companion Animals—Revealing Unmet Needs ». *Allergy* 72 (11): 1643-56. <https://doi.org/10.1111/all.13179>.
- Palmer, Colin N. A., Alan D. Irvine, Ana Terron-Kwiatkowski, Yiwei Zhao, Haihui Liao, Simon P. Lee, David R. Goudie, et al. 2006. « Common Loss-of-Function Variants of the Epidermal Barrier Protein Filaggrin Are a Major Predisposing Factor for Atopic Dermatitis ». *Nature Genetics* 38 (4): 441-46. <https://doi.org/10.1038/ng1767>.
- Pawankar, Ruby, Stephen T. Holgate, et Lanny J. Rosenwasser, éd. 2009. In *Allergy Frontiers: Classification and Pathomechanisms (Vol.2)*, 1-14. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-4-431-88315-9>.
- Perkin, Michael R., Kirsty Logan, Tom Marrs, Suzana Radulovic, Joanna Craven, Robert J. Boyle, Joanne R. Chalmers, et al. 2021. « Association of frequent moisturizer use in early infancy with the development of food allergy ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 147 (3): 967-976.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.044>.
- Peters, Rachel L., Katrina J. Allen, Shyamali C. Dharmage, Jennifer J. Koplin, Thanh Dang, Kate P. Tilbrook, Adrian Lowe, Mimi L. K. Tang, et Lyle C. Gurrin. 2015. « Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135 (5): 1257-1266.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.002>.
- Picco, F., E. Zini, C. Nett, C. Naegeli, B. Bigler, S. Rüfenacht, P. Roosje, et al. 2008. « A Prospective Study on Canine Atopic Dermatitis and Food-Induced Allergic Dermatitis in Switzerland ». *Veterinary Dermatology* 19 (3): 150-55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2008.00669.x>.
- Possebom, Juliane, Ariane Cruz, Vanessa Cunningham Gmyterco, et Marconi Rodrigues de Farias. 2022. « Combined Prick and Patch Tests for Diagnosis of Food Hypersensitivity in Dogs with Chronic Pruritus ». *Veterinary Dermatology* 33 (2): 124-e36. <https://doi.org/10.1111/vde.13055>.

- Prélaud, Pascal, éd. 2008. « 6 - Allergies alimentaires ». In *Allergologie canine (Deuxième Édition)*, 109-30. Paris: Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-05143-2.50006-2>.
- Prescott, Susan L, Ruby Pawankar, Katrina J Allen, Dianne E Campbell, John KH Sinn, Alessandro Fiocchi, Motohiro Ebisawa, Hugh A Sampson, Kirsten Beyer, et Bee-Wah Lee. 2013. « A global survey of changing patterns of food allergy burden in children ». *The World Allergy Organization Journal* 6 (1): 21. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-21>.
- Rancé, Fabienne. 2008. « Food Allergy in Children Suffering from Atopic Eczema ». *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 19 (3): 279-84; quiz 285. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00719.x>.
- Reinwald, Simone, Jennifer M Rolland, Robyn E O’Hehir, et Menno C van Zelm. 2022. « Peanut oral immunotherapy: current trends in clinical trials ». *Immunotherapy Advances* 2 (1): Itac004. <https://doi.org/10.1093/immadv/ltac004>.
- Renz, Harald, Katrina J. Allen, Scott H. Sicherer, Hugh A. Sampson, Gideon Lack, Kirsten Beyer, et Hans C. Oettgen. 2018. « Food Allergy ». *Nature Reviews. Disease Primers* 4 (janvier): 17098. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.98>.
- Roberts, Graham, Gideon Lack, et the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. 2005. « Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115 (6): 1291-96. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.038>.
- Rostaher, Ana, Nina Maria Fischer, Claudia Kümmerle-Fraune, Nicolas Couturier, Sandrine Jacquenet, et Claude Favrot. 2017. « Probable walnut-induced anaphylactic reaction in a dog ». *Veterinary Dermatology* 28 (2): 251-e66. <https://doi.org/10.1111/vde.12406>.
- Rostaher, Ana, Natalie Hofer-Inteeworn, Claudia Kümmerle-Fraune, Nina Maria Fischer, et Claude Favrot. 2017. « Triggers, Risk Factors and Clinico-Pathological Features of Urticaria in Dogs – a Prospective Observational Study of 24 Cases ». In *Advances in Veterinary Dermatology*, 39-46. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119278368.ch2.4>.
- Saloga, J., H. Renz, G. L. Larsen, et E. W. Gelfand. 1994. « Increased Airways Responsiveness in Mice Depends on Local Challenge with Antigen ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 149 (1): 65-70. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.1.8111600>.
- Sampson, Hugh A., Seema Aceves, S. Allan Bock, John James, Stacie Jones, David Lang, Kari Nadeau, et al. 2014. « Food Allergy: A Practice Parameter Update—2014 ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 134 (5): 1016-1025.e43. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.013>.
- Schoemaker, A. A., A. B. Sprickelman, K. E. Grimshaw, G. Roberts, L. Grabenhenrich, L. Rosenfeld, S. Siegert, et al. 2015. « Incidence and Natural History of Challenge-Proven Cow’s Milk Allergy in European Children – EuroPrevall Birth Cohort ». *Allergy* 70 (8): 963-72. <https://doi.org/10.1111/all.12630>.
- Shimakura, Hidekatsu, Jumpei Uchiyama, Taku Saito, Kazuki Miyaji, Masato Fujimura, Kenichi Masuda, Noriaki Okamoto, Douglas J. DeBoer, et Masahiro Sakaguchi. 2016. « IgE reactivity to hen egg white allergens in dogs with cutaneous adverse food reactions ». *Veterinary Immunology and Immunopathology* 177 (septembre): 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2016.06.003>.

Sicherer, S. H., T. J. Furlong, H. H. Maes, R. J. Desnick, H. A. Sampson, et B. D. Gelb. 2000. « Genetics of Peanut Allergy: A Twin Study ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 106 (1 Pt 1): 53-56. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.108105>.

Simpson, Eric L., Joanne R. Chalmers, Jon M. Hanifin, Kim S. Thomas, Michael J. Cork, W.H. Irwin McLean, Sara J. Brown, Zunqiu Chen, Yiyi Chen, et Hywel C. Williams. 2014. « Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 134 (4): 818-23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.005>.

Sindher, Sayantani, Shifaa S. Alkotob, Melanie N. Shojinaga, Helen A. Brough, Henry T. Bahnson, Susan Chan, Gideon Lack, Donald Y. M. Leung, et Kari C. Nadeau. 2020. « Pilot study measuring transepidermal water loss (TEWL) in children suggests trilipid cream is more effective than a paraffin-based emollient ». *Allergy* 75 (10): 2662-64. <https://doi.org/10.1111/all.14275>.

Spahn, Thomas W., Howard L. Weiner, Paul D. Rennert, Norbert Lügering, Adriano Fontana, Wolfram Domschke, et Torsten Kucharzik. 2002. « Mesenteric Lymph Nodes Are Critical for the Induction of High-Dose Oral Tolerance in the Absence of Peyer's Patches ». *European Journal of Immunology* 32 (4): 1109-13. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200204\)32:4<1109::AID-IMMU1109>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200204)32:4<1109::AID-IMMU1109>3.0.CO;2-K).

Stefka, Andrew T., Taylor Feehley, Prabhanshu Tripathi, Ju Qiu, Kathy McCoy, Sarkis K. Mazmanian, Melissa Y. Tjota, et al. 2014. « Commensal bacteria protect against food allergen sensitization ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111 (36): 13145-50. <https://doi.org/10.1073/pnas.1412008111>.

Strid, Jessica, Jonathan Hourihane, Ian Kimber, Robin Callard, et Stephan Strobel. 2004. « Disruption of the Stratum Corneum Allows Potent Epicutaneous Immunization with Protein Antigens Resulting in a Dominant Systemic Th2 Response ». *European Journal of Immunology* 34 (8): 2100-2109. <https://doi.org/10.1002/eji.200425196>.

Teuber, Suzanne S., Gregorio Del Val, Susumu Morigasaki, Hye Rim Jung, Pamela H. Eisele, Oscar L. Frick, et Bob B. Buchanan. 2002. « The Atopic Dog as a Model of Peanut and Tree Nut Food Allergy ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 110 (6): 921-27. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.130056>.

Thyssen, Jacob P., Line Tang, Lise Lotte N. Husemoen, Steen Stender, Pal B. Szecsi, Torkil Menné, Jeanne D. Johansen, et Allan Linneberg. 2015. « Filaggrin Gene Mutations Are Not Associated with Food and Aeroallergen Sensitization without Concomitant Atopic Dermatitis in Adults ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135 (5): 1375-1378.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.001>.

Togias, Alkis, Susan F. Cooper, Maria L. Acebal, Amal Assa'ad, James R. Baker Jr, Lisa A. Beck, Julie Block, et al. 2017. « Addendum Guidelines for the Prevention of Peanut Allergy in the United States ». *Pediatric Dermatology* 34 (1): 5-12. <https://doi.org/10.1111/pde.13092>.

Toit, George Du, Yitzhak Katz, Peter Sasieni, David Meshor, Soheila J. Maleki, Helen R. Fisher, Adam T. Fox, et al. 2008. « Early Consumption of Peanuts in Infancy Is Associated with a Low Prevalence of Peanut Allergy ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 122 (5): 984-91. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.039>.

Toit, George Du, Graham Roberts, Peter H. Sayre, Henry T. Bahnson, Suzana Radulovic, Alexandra F. Santos, Helen A. Brough, et al. 2015. « Randomized Trial of Peanut Consumption

in Infants at Risk for Peanut Allergy ». *The New England journal of medicine* 372 (9): 803-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414850>.

Toit, George du, Teresa Tsakok, Simon Lack, et Gideon Lack. 2016. « Prevention of Food Allergy ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137 (4): 998-1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.005>.

Tordesillas, Leticia, Ritobrata Goswami, Sara Benedé, Galina Grishina, David Dunkin, Kirsi M. Järvinen, Soheila J. Maleki, Hugh A. Sampson, et M. Cecilia Berin. 2014. « Skin Exposure Promotes a Th2-Dependent Sensitization to Peanut Allergens ». *The Journal of Clinical Investigation* 124 (11): 4965-75. <https://doi.org/10.1172/JCI175660>.

Torgerson, Troy R, Avriel Linane, Nicolette Moes, Stephanie Anover, Véronique Mateo, Frédéric Rieux-Laucat, Olivier Hermine, et al. 2007. « Severe Food Allergy as a Variant of IPEX Syndrome Caused by a Deletion in a Noncoding Region of the FOXP3 Gene ». *Gastroenterology* 132 (5): 1705-17. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.02.044>.

Torres, Tiago, Eduarda Osório Ferreira, Margarida Gonçalo, Pedro Mendes-Bastos, Manuela Selores, et Paulo Filipe. 2019. « Update on Atopic Dermatitis ». *Acta Médica Portuguesa* 32 (9): 606-13. <https://doi.org/10.20344/amp.11963>.

Tsakok, Teresa, Tom Marrs, Mahrose Mohsin, Susannah Baron, George du Toit, Stephen Till, et Carsten Flohr. 2016. « Does Atopic Dermatitis Cause Food Allergy? A Systematic Review ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137 (4): 1071-78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.049>.

Vassallo, Milo F., et Carlos A. Camargo. 2010. « Potential Mechanisms for the Hypothesized Link between Sunshine, Vitamin D, and Food Allergy in Children ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126 (2): 217-22. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.011>.

Venkataraman, Devasmitha, Nelís Soto-Ramírez, Ramesh J Kurukulaaratchy, John W Holloway, Wilfried Karmaus, Susan L Ewart, S Hasan Arshad, et Mich Erlewyn-Lajeunesse. 2014. « Filaggrin loss-of function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence ». *The Journal of allergy and clinical immunology* 134 (4): 876-882.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.033>.

Weber, Anne-Laure. 2012. « La maladie coeliaque : physiopathologie et traitement. "Guide" de conseils pour le pharmacien d'officine. » p.12-19. Other, Université de Lorraine. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733878>.

Weidinger, Stephan, Thomas Illig, Hansjörg Baurecht, Alan D. Irvine, Elke Rodriguez, Amalia Diaz-Lacava, Norman Klopp, et al. 2006. « Loss-of-Function Variations within the Filaggrin Gene Predispose for Atopic Dermatitis with Allergic Sensitizations ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118 (1): 214-19. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.05.004>.

Worbs, Tim, Ulrike Bode, Sheng Yan, Matthias W. Hoffmann, Gabriele Hintzen, Günter Bernhardt, Reinhold Förster, et Oliver Pabst. 2006. « Oral Tolerance Originates in the Intestinal Immune System and Relies on Antigen Carriage by Dendritic Cells ». *The Journal of Experimental Medicine* 203 (3): 519-27. <https://doi.org/10.1084/jem.20052016>.

Yu, Wong, Deborah M. Hussey Freeland, et Kari C. Nadeau. 2016. « Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy ». *Nature reviews. Immunology* 16 (12): 751-65. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.111>.

Zerbib, Frank. 2016. « L'œsophagite à éosinophiles ». *Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie*, POST'U, 113-18.

ETAT DES CONNAISSANCES SUR L'ALLERGIE ALIMENTAIRE CHEZ L'HOMME ET CHEZ LE CHIEN

Auteur

MILLARD Julie

Résumé

L'allergie alimentaire est réaction pathologique, du système immunitaire spécifique, à l'ingestion d'un antigène protéique, alimentaire, normalement toléré. Elle nécessite une phase de sensibilisation et se caractérise par une phase de déclenchement avec des signes cliniques cutanés, digestifs, respiratoires ou circulatoires. Se manifestant dès les premières années de vie, l'allergie alimentaire est principalement présente chez les jeunes enfants et sa prévalence augmente ces dernières années, en faisant un enjeu de santé public majeur. Les évolutions sur la compréhension de cette maladie sont récentes et la pathogénie de la maladie est mieux comprise. De nouvelles approches émergent sur les modes de sensibilisation, par voie cutanée ou respiratoire, et sur les recommandations aux familles à risques, avec l'introduction précoce de certains allergènes alimentaires dans l'alimentation.

Parallèlement, chez le chien, l'allergie alimentaire est mal définie. La bibliographie explore principalement l'hypersensibilité alimentaire, représentant une réponse, inadaptée ou délétère, du système immunitaire, innée ou spécifique, à un aliment. Les manifestations cliniques attribuées à cette entité sont ainsi extrêmement variées mais les cas d'anaphylaxie suite à l'ingestion d'aliment chez le chien sont exceptionnels. Si elle est très fréquemment incriminée, constituant un diagnostic « refuge », l'allergie alimentaire est très rarement démontrée, par manque de moyens et manque de connaissances. La médecine vétérinaire manque de bases nécessaires pour aborder cette allergie et doit mieux utiliser la pathologie comparée pour comprendre cette maladie chez le chien.

Mots-clés

ALLERGIE ALIMENTAIRE, HYPERSENSIBILITE, ANAPHYLAXIE, TROPHALLERGENE, IgE

Jury

Président du jury : Pr **NICOLAS Jean-François**

Directeur de thèse : Pr **PIN Didier**

2ème assesseur : Dr **MOSCA Marion**