UNIVERSITÉ DE NANTES

_____

FACULTÉ DE MÉDECINE

_____

Année : 2020 N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES d'allergologie

par

Hassan EL HANACHE

_____

Présentée et soutenue publiquement le 18 Décembre 2020

_____

Epidémiologie de l'allergie alimentaire du sujet âgé

_____

Président : Monsieur le Professeur Antoine MAGNAN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Martine MORISSET

Remerciements

Je remercie le Pr Antoine Magnan de me faire l'honneur d'être le président du jury.

Je remercie mon directeur de thèse le Dr Marine Morisset, sans qui ce projet n'aurait pas vu le jour, pour m'avoir inculqué son savoir, sa rigueur, sa détermination et sa passion.

Je remercie le Pr Mohamed Hamidou, le Dr Céline Beauvillain et le Dr Luc Colas d'avoir accepté de faire partie du jury.

Je remercie les médecins et cointernes que j'ai eu la chance de rencontrer au long de mon parcours tortueux, qui ont contribués à mon accomplissement professionnel.

Je remercie mes amis, les anciens et indéfectibles comme les plus récents, sur qui je peux toujours compter.

Je remercie ma famille, qui malgré la distance, sera toujours un des piliers de ma vie.

Pour finir, je remercie mes parents pour leur soutien et leur amour inconditionnel.

Table des matières

Préambule 7

I) Introduction 8

A) Epidémiologie 8

1) Prévalence : 9

2) Incidence 9

3) Mortalité 9

B) Histoire naturelle 9

C) Principaux allergènes alimentaires 10

1) Lait 10

2) Œuf de poule 11

3) Arachide 11

4) Fruits à coque 12

5) Blé 12

6) Poissons et fruits de mer 13

a) Poissons 15

b) Fruits de mer 15

c) Anisakis 16

7) Viandes 16

D) Panallergènes 17

1) Allergènes végétaux 17

a) Protéines de transfert lipidique (LTP) 17

b) Protéines Pathogenesis-Related-10 (PR-10) 17

c) Profilines 18

d) Protéines de stockage 18

E) Cofacteurs 18

1) Augmentation de la température corporelle (effort, fièvre) 18

2) Alcool 18

3) Médicaments 19

a) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 19

b) Bêta-bloquant (BB) et inhibiteur d'enzyme de conversion (IEC) 19

c) Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) 19

4) Comorbidités 20

a) Asthme 20

b) Pathologies cardiovasculaires 20

c) Chirurgie bariatrique 20
II) Le sujet âgé : ses particularités physiologiques en lien avec l'allergie alimentaire IgE médiée 21
A) Immunosénescence 22
B) Modification de l'immunité locale du système gastro-intestinal 23
C) Augmentation de la perméabilité intestinale 23
D) Carences 24
Objectifs de thèse 25
III) Observatoire de l'AA du sujet âgé 26
A) Méthodologie 26
1) Population 26
2) Caractéristiques étudiées 26
3) Analyses statistiques 27
B) Résultats 27
1) Caractéristiques générales 27
2) Caractéristiques de l'allergie alimentaire (AA) 29
a) Allergènes 31
b) Evolution 33
3) Allergies alimentaires (AA) liées à des panallergènes 33
4) Cofacteurs 33
5) Sensibilisation aux pneumallergènes et allergies croisées 35
6) Présentation clinique 36
7) Examens complémentaires et tests de provocation (TP) 39
a) Tests cutanés 42
b) IgE spécifiques 42
c) Tests de provocation (TP) 42
d) Cas particulier du sésame 44
8) Facteurs de risques 44
IV) Discussion 45
A) Caractéristiques générales 45
1) Sexe 45
2) Ethnie et changement de zone géographique 45
3) Comorbidités 45
a) Atopie 45
b) Cancer 46
c) Cardiopathies chroniques 46

B) Caractéristiques de l'allergie alimentaire (AA) 46
1) Antécédents d'allergie alimentaire (AA) guérie 47
2) Âge d'apparition des symptômes 47
3) Délai diagnostic 47
4) Allergènes 47
5) Evolution 49
C) Cofacteurs 50
D) Présentation clinique 50
E) Tests de provocation (TP) 51
V) Conclusion et perspectives 52
VI) Bibliographie 54
VII) Annexes 60

Liste des figures

Figure 1 d'après Maître et al. (3) : Réactions indésirables alimentaires 8
Figure 2 d'après Ruethers et al. (36) : Taxonomie des poissons, des crustacés, des mollusques et des sources d'allergènes associées 14
Figure 3 : Âge d'apparition des symptômes d'allergie alimentaire 30
Figure 4 : Âge du diagnostic d'allergie alimentaire 30
Figure 5 : Délai entre le début des symptômes et le diagnostic d'allergie alimentaire 31

Liste des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients 27
Tableau 2. Caractéristiques cliniques des réactions de l'allergie alimentaire 29
Tableau 3a. Caractéristiques du profil de sensibilisation biomoléculaire des patients allergiques au blé 31
Tableau 3b. Caractéristiques du profil de sensibilisation biomoléculaire des patients allergiques aux fruits et légumes 32
Tableau 3c. Caractéristiques du profil de sensibilisation biomoléculaire des patients allergiques à la viande rouge 32
Tableau 3d. Caractéristiques du profil de sensibilisation biomoléculaire des patients allergiques au poisson 33
Tableau 3e. Caractéristiques du profil de sensibilisation biomoléculaire des patients allergiques à la crevette, à la moule et à l'anisakis 33
Tableau 4. Cofacteurs des allergies IgE médiées 34
Tableau 5. Présentation clinique de la réaction index des allergies IgE médiées 37
Tableau 6. Examens complémentaires et tests de provocation des allergies IgE médiées 40
Tableau 7. Description des patients ayant réalisés des tests de provocation orale au blé 43
Tableau 8. Facteurs de risque de réaction sévère de grade ≥ II 44
Tableau 9. Facteurs de risque de développer une neoallergie alimentaire en comparaison au groupe ancienne allergie alimentaire 44

Liste des abréviations

AA : Allergie alimentaire

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

APLV : Allergie aux protéines de lait de vache

BB : Bêta-bloquants

CIM : Classification internationale des maladies

COX : Cyclooxygénase

CPP : Comité de protection des personnes

CTLA-4 : Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4

FDEIA : Food-dependant exercice-induced anaphylaxis

GALT : Gut associated lymphoïd tissue

GTAA : Groupe de travail en allergie alimentaire

HR : Hazard ratio

HTA : Hypertension artérielle

LTP : Lipid transfer protein

IC : Intervalle de confiance

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IgE : Immunoglobuline E

IL : Interleukine

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

OR : Odds ratio

PAI : Projet d'accueil individualisé

PD-1 : Programmed cell death 1

PHRC : Programme hospitalier de recherche clinique

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PR-10 : Pathogenesis-related-10

RAV : Réseau d'AllergoVigilance®

RR : Risque relative

SFA : Société française d'allergologie

Th : T helper

TNF : Tumor necrosis factor

TP : Test de provocation

TPO : Test de provocation orale

Treg : T régulateur

VO2 max : Consommation maximale d'oxygène

WDEIA : Wheat-dependant exercice-induced anaphylaxis

Préambule

L'allergie alimentaire (AA) est une pathologie fréquente qui ne cesse d'augmenter depuis les dernières décennies. Elle est surtout observée chez l'enfant et le jeune adulte et concerne 2 à 5 % de la population. L'AA suscite un intérêt grandissant, et dispose aujourd'hui d'outils diagnostiques fiables. Concernant la prise en charge, elle repose principalement sur l'identification des aliments en cause et des réactions croisées, l'éducation thérapeutique (ETP) du patient pour l'éviction des allergènes en cause et le traitement d'urgence en cas d'exposition accidentelle devant le risque de réaction systémique sévère. Pour réduire ce risque, on observe l'émergence de traitements comme l'immunothérapie spécifique orale (ITO) et les biothérapies anti-IgE (omalizumab). A ce jour, il n'existe pas de véritable traitement curatif.

Les séniors âgés de 60 ans et plus représentaient 25,6% de population française en 2018. Ils constitueront bientôt le tiers de la population, soit 32,8% en 2050 selon les estimations de l'INSEE. Parmi les nombreuses études ciblant l'AA, peu s'intéressent aux sujets âgés, alors que l'AA de l'adulte persiste dans la majorité des cas. Du fait de l'installation de comorbidités et d'une polymédication, on peut supposer qu'elle puisse s'aggraver à cet âge ou se déclarer au cours de cette période de la vie.

I) Introduction

L'hypersensibilité IgE médiée est la forme clinique la plus fréquente d'AA, survenant classiquement dans un délai de quelques minutes à quelques heures. L'anaphylaxie en est la forme sévère, pouvant engager le pronostic vital par son atteinte systémique (cardiovasculaire, respiratoire, digestive) (1).

Il existe d'autres types formes cliniques d'AA comme la dermatite atopique et l'œsophagite à éosinophiles qui sont liées à une réaction mixte IgE médiée et à médiation cellulaire (2). La dermatite atopique est une forme d'expression de l'AA contestée par certains auteurs.

Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) et la proctocolite allergique sont quant à eux des formes non IgE médiées le plus souvent décrites chez l'enfant (fig 1) (2).

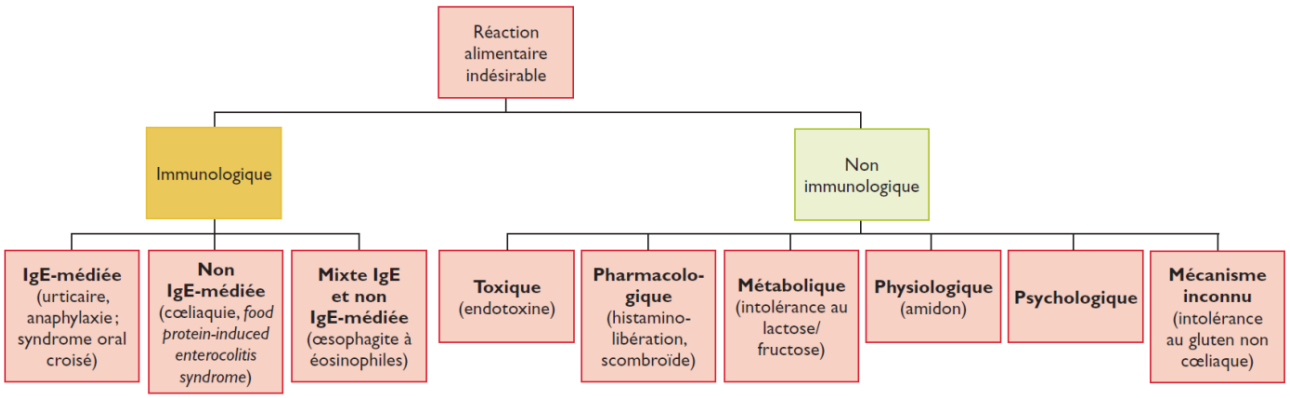

Figure 1 d'après Maître et al. (3) : Réactions indésirables alimentaires

La démarche diagnostique repose sur une histoire clinique précise incluant les aliments ingérés, les symptômes, et la chronologie. Les tests sont ensuite guidés par l'interrogatoire, comportant les prick tests +/- patch tests et le dosage d'IgE sériques spécifiques d'un allergène alimentaire.

Les tests de provocation orale (TPO) sont indiqués principalement pour affirmer l'acquisition d'une tolérance à l'aliment ou éliminer une AA. Ils peuvent également être réalisés pour déterminer le seuil réactogène du sujet vis-à-vis vis d'une quantité allergène absorbée afin éventuellement de proposer un régime moins strict laissant passer les traces ou avant la mise en place d'une immunothérapie spécifique.

A) Epidémiologie

Les maladies allergiques sont considérées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme la 4ème maladie dans le monde après le cancer, les pathologies cardiovasculaires et le sida. L'OMS estime qu'en 2050, la moitié de la population mondiale sera allergique (4).

1) Prévalence :

La prévalence de l'AA est en augmentation depuis les 2 à 3 dernières décennies, et semble toucher de manière plus importante les pays industrialisés (5).

Une étude déjà ancienne, menée en 1998, a étudié la prévalence de l'AA en France sur une population d'âge ≤ 60 ans à l'échelle du 1/1000 (44 000 sujets) à l'aide d'un questionnaire. La prévalence était estimée à 3,24%. La prévalence était estimée à 4,19% chez les enfants de 1 à 3 ans, 2,79% entre 3 à 6 ans, 2,80% de 7 à 15 ans, 3,22% de 16 à 30 ans, à 3,97% de 31 à 60 ans. Il est intéressant de noter que contrairement à ce qu'on aurait pu s'attendre à trouver, la prévalence ne semblait pas diminuer avec l'installation de la maturité (6).

Il n'y a pas eu d'étude épidémiologique à large échelle sur l'AA depuis cette date en France. De plus, il n'y a jamais eu d'étude en France chez les séniors au-delà de 60 ans.

Dans la méta-analyse européenne de Nwaru et al. (7), sur la base d'une auto-déclaration d'AA au cours de la vie, on retient une prévalence de 6% entre 2000 et 2012.

Par comparaison, en 2016 aux Etats-Unis, la prévalence de l'AA de l'adulte diagnostiquée par un médecin a été estimée à 10,8%, soit plus de 26 millions de personnes. La prévalence par auto-déclaration était de 19% (8).

2) Incidence

En France entre 2002 et 2017, le nombre de cas d'anaphylaxie alimentaire sévère (anaphylaxies de grade ≥ II selon la classification de Ring et Messmer) rapportés par le Réseau d'AllergoVigilance® (RAV) était de 1951, dont 48% de sujets entre 16 et 60 ans, et 6 % de personnes de plus de 60 ans. Le très jeune âge semble être une période à risque avec 10% d'enfants de moins de 3 ans (9). Ces cas sont déclarés par certains allergologues, et ne représentent qu'une partie des anaphylaxies alimentaires, la sous-déclaration est certaine et des biais de déclaration sont possibles.

3) Mortalité

Les réactions anaphylactiques mortelles sont plutôt rares. L'Inserm rapporte 1603 cas français (1564 adultes) entre 1979 et 2011, dont 63% d'origine iatrogène, 23% d'origine inconnue et 8 cas avec une origine alimentaire identifiée ; le RAV enregistre 16 décès par AA de 2002 à 2017 (10). Elles sont estimées entre 0,03 et 0,3 décès par million de personnes par an aux Etats-Unis. Le risque semble plus élevé entre 10 et 30 ans. L'asthme est un facteur de risque majeur, touchant 70 à 75% des patients décédés. L'âge semble être plutôt un facteur de risque de décès par anaphylaxie médicamenteuse ou par allergie au venin d'hyménoptères (11).

B) Histoire naturelle

Certaines allergies comme l'allergie à l'arachide ou aux fruits à coque persistent le plus souvent à l'âge adulte (15-20% de guérison spontanée) contrairement à l'allergie au lait et à l'œuf qui guérissent naturellement le plus souvent dans l'enfance (12).

Durant le suivi, une réévaluation avec notamment tests cutanés et/ou mesure des IgE spécifiques est réalisé tous les 6 mois à 2 ans selon l'âge et la sévérité de l'AA, pour envisager un test de réintroduction si les paramètres (évolution de la sensibilisation cutanée et/ou in vitro) sont en faveur de l'installation d'une tolérance. Il faut prendre en compte l'histoire clinique et la gravité des réactions initiales, la survenue de réactions ultérieures et estimer les doses déclenchantes, l'âge, les comorbidités, la valeur initiale des prick tests et des IgE spécifiques et leur évolution cinétique (2).

Les allergènes alimentaires les plus fréquents sont l'arachide, les fruits à coques, le poisson, les crustacés et mollusques, l'œuf, le lait, le blé et le soja (5,13).

En France en 1998, Les allergènes les plus fréquents étaient les *rosaceae* (pomme, pêche, cerise, amande, …) (14%), les légumes (9%), le lait (8%), les crustacés (8%), les fruits impliqués dans des réactions croisées avec le latex (kiwi, avocat, banane, …) (5%), l'œuf (4%), les fruits à coque (3%) et l'arachide (1%). La sensibilisation au pollen était corrélée à l'asthme, la rhinite et l'allergie aux fruits. Les principales manifestations de l'AA étaient la DA chez les sujets de moins de 6 ans, l'asthme chez les sujets de 4 à 6 ans et le choc anaphylactique chez les adultes de plus de 30 ans. Les chocs anaphylactiques étaient corrélés avec la consommation d'alcool ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (6).

Entre 2002 et 2015, le RAV a recensé 951 cas d'anaphylaxies alimentaires chez l'adulte. Les allergènes les plus fréquemment en cause étaient les crustacées (5,9%), le blé (5,8%), les légumineuses (5,6%), les fruits à coques (5%), les fruits croisant avec le latex (4%), le sésame (2,5%), les viandes de mammifère (2,5%) et les mollusques (2,4%) (9).

Dans l'AA, il existe une différence de répartition des allergènes selon l'âge. Le lait et les œufs sont les allergènes les plus fréquents chez le jeune enfant, alors que les crustacés, les mollusques, les fruits et les légumes gagnent en fréquence avec l'âge (6).

De plus, contrairement à l'AA de l'enfant, l'AA de l'adulte semble durable dans le temps (6).

C) Principaux allergènes alimentaires

1) Lait

Les principaux allergènes impliqués dans l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV), dénommées Bos d pour *Bos domesticus*, sont les caséines et les protéines du lactosérum. Les protéines du lactosérum, principalement l'α-lactalbumine (Bos d 4) et la β-lactoglobuline (Bos d 5) représentent 20% des protéines contenues dans le lait de vache, et leur immunogénicité est modifiée par le chauffage. Les caséines (Bos d 8) représentent environ 80% des protéines de lait de vache et leur allergénicité est thermostable.

Dans les cohortes de Caubet et al. (14), les patients allergiques au lait cuit avaient des IgE spécifiques contre la caséine et la β-lactoglobuline plus élevés que les patients tolérant le lait cuit. De plus, le taux d'IgE spécifiques pour la caséine permettait de prédire avec plus de fiabilité la tolérance au lait cuit en comparaison avec les IgE spécifiques pour le lait de vache et pour la β-lactoglobulines.

La caséine est impliquée dans les APLV durables et plus sévères (14–18).

La technique en microarray (19) permet de détecter les épitopes spécifiques du lait et d'identifier les allergies persistantes aux protéines de lait de vache. Les formes d'APLV persistantes sont associées à la présence d'IgE reconnaissant statistiquement plus les α s1-caséines, α s2-caséines, β-caséines, κ-caséines et la β-lactoglobuline (20).

L'évolution de l'APLV est souvent favorable avant d'atteindre l'âge adulte. Dans l'étude de Skripak et al., concernant les formes IgE médiées, la guérison était de 56% à l'âge de 8 ans et 93% à l'âge de 18 ans (21).

2) Œuf de poule

Les allergènes impliqués dans l'allergie à l'œuf sont dénommés Gal d pour *Gallus Domesticus*.

On retrouve parmi les principaux allergènes du blanc d'œuf, Gal d 1 (ovomucoïde) et Gal d 2 (ovalbumine) qui représentent 54% des protéines, Gal d 3 (transferrine) et Gal d 4 (lysozyme). Le jaune d'œuf comporte Gal d 5 (α-livétine ou sérum albumine), allergène majeur impliqué dans les réactions croisées œuf-oiseau.

L'ovomucoïde est thermostable et possède une forte activité allergénique. La sensibilisation à l'ovomucoïde est un marqueur de persistance de l'allergie à l'œuf (22). Les autres allergènes du blanc d'œuf ainsi que l'α-livétine sont thermosensibles expliquant que l'œuf cuit peut être toléré chez certains patients allergiques.

Comme pour le lait, l'allergie à l'œuf apparait souvent durant les premières années de vie, avec une évolution favorable dans l'enfance. Dans l'étude de Savage et al. (23), l'allergie à l'œuf était résolue dans 80% des cas à l'âge de 18 ans. La persistance de l'allergie à l'œuf était associée à un taux d'IgE spécifique contre l'œuf et l'ovomucoïde élevés, à la présence d'une autre manifestation atopique (asthme, rhinite allergique ou eczéma) et à la présence d'autres AA associés.

3) Arachide

L'arachide fait partie de la famille des légumineuses comme les pois, lentilles, haricots, soja, fèves, lupin et fenugrec.

Les allergènes de l'arachide sont dénommés Ara h pour *Arachis hypogaea*. Les allergènes majeurs sont Ara h 1 (globulines 7S), Ara h 2 et Ara h 6 (albumines 2S), et Ara h 3 (globulines 11S) qui sont des protéines de stockage. La cosensibilisation à ces 4 allergènes est corrélée à des réactions plus sévères (24), Ara h 2 étant l'allergène le plus important. Ara h 8 est une protéine de la famille des protéines PR-10, homologue de Bet v 1 qui est l'allergène majeur du pollen de bouleau. Ara h 9 est une protéine de la famille des non-specific lipid transfer protein (LTP) de type 1, surtout impliquée dans les pays d'Europe du sud (25).

L'allergie à l'arachide concerne 1% des habitants des Etats-Unis, et représentait la première cause de mortalité par anaphylaxie d'origine alimentaire (26).

L'évolution est le plus souvent persistante à l'âge adulte. En effet, dans l'étude de Skolnick et al. (27), parmi les patients allergiques à l'arachide, 21,5% étaient devenus tolérants. L'âge médian de tolérance sur cette petite série était de 6 ans. Dans l'étude de Bégin et al. (28) portant sur 202 enfants

allergiques à l'arachide, la résolution spontanée de cette allergie se produisait principalement avant 6 ans (18%), et était très faible après 10 ans (0,2%/an entre 10 et 15 ans).

Cependant, l'allergie à l'arachide peut réapparaitre. Selon Fleischer et al., après un premier TPO, le risque de récurrence est de 8%, surtout en cas d'éviction prolongée (29).

4) Fruits à coque

L'allergie aux fruits à coque apparait vers l'âge de 2 ans, et le nombre de fruits à coque auxquels les patients sont sensibilisés est croissant avec l'âge. L'allergie aux fruits à coque est souvent associée à l'allergie à l'arachide, entre 28% et 68% selon les séries (30) notamment en raison de la présence d'IgE anti-albumines 2S de noisette (Cor a 14), de noix (Jug r 1) ou de noix de cajou (Ana o 3) ; et/ou d'IgE anti-LTP de type 1 de noisette (Cor a 8) ou de noix (Jug r 3).

Il existe 2 types d'allergies aux fruits à coques :

- Celle liée aux protéines de stockage (qui comportent des albumines 2S, des globulines 7S et des globulines 11S) ou aux LTP. Ces protéines sont thermostables et peuvent donner des réactions sévères
- Celle liée aux protéines PR-10 qui sont des protéines thermolabiles et responsables d'un syndrome oral chez des sujets polliniques sensibilisés aux pollens de bétulacées (protéines Bet v 1-like). Par exemple, on retrouve ces protéines dans la noisette (Cor a 1). L'allergie à la noisette liée aux protéines PR-10 se développe plus souvent après la petite enfance. Selon Masthoff et al. (31), les adultes présentant une allergie à la noisette étaient plus souvent allergiques au bouleau que les enfants (82% contre 39%).

Dans une large étude de l'histoire naturelle de l'allergie aux fruits à coque menée chez 101 patients, 9% des patients initialement allergiques aux fruits à coque étaient devenu tolérants. Aucun sujet allergique à plus de deux fruits à coque dans l'enfance n'est devenu tolérant (30).

5) Blé

Le blé est une céréale appartenant à la famille des graminées.

Différents allergènes ont été identifiés dans la farine de blé, *Triticum aestivum*. Les inhibiteurs de l'α-amylase qui sont les allergènes majeurs impliqués dans l'asthme du boulanger et dans l'AA au blé (32). La non-specific LTP de type 1 (Tri a 14) est impliquée dans l'allergie respiratoire et alimentaire au blé dans le bassin méditerranéen, notamment en Italie (32). Les gliadines dont l'ω-5 gliadine (Tri a 19) qui est une protéine de stockage ayant une forte homologie avec celles du seigle (sécaline) et de l'orge (hordéine), sont surtout impliquées dans l'AA.

L'histoire naturelle de l'allergie au blé est moins bien connue chez l'adulte que chez l'enfant.

Dans une large étude rétrospective, l'âge médian de résolution de l'allergie au blé chez l'enfant était de 6,5 ans, et 35% des patients étaient restés allergiques à l'adolescence. Les réactions de ces derniers étaient plus souvent sévères avec 45% d'anaphylaxie. Plus le taux d'IgE spécifiques anti-blé était haut, plus le pourcentage de résolution de l'allergie était faible (33).

Chez l'enfant, le taux d'IgE spécifiques pour l'ω-5 gliadine était un facteur de risque indépendant de la résolution d'une allergie au blé (adjusted hazard ratio (HR) 5,67) (34).

Chez l'adulte, l'allergie au blé sans présence de cofacteur est rare. La forme la plus fréquemment décrite est l'anaphylaxie au blé induite par l'effort (WDEIA*, Wheat-dependant exercice-induced anaphylaxis*) qui touche souvent les adolescents et les adultes, mais peut survenir à tout âge, et semble persister dans la plupart des cas. La WDEIA est la forme la plus fréquente d'anaphylaxie alimentaire liée à l'effort (FDEIA, *food-dependant exercice-induced anaphylaxis*). Les symptômes peuvent survenir en cas d'effort dans l'heure qui précèdent et dans les 4 à 6 heures suivant la consommation de blé. Les autres cofacteurs comme l'alcool et les AINS sont également impliqués dans la WDEIA. La WDEIA est associée au gluten, et plus particulièrement à l'ω-5 gliadine (Tri a 19) et les gluténines de haut poids moléculaire (allergènes majeurs).

Il existe une forme modifiée du gluten particulièrement réactive d'un point de vue allergologique dans les hydrolysats des protéines de blé (HWP, *hydrolyzed wheat gluten protein*), appelé aussi isolat de blé. Ce produit émulsifiant et stabilisant, est utilisé dans de l'industrie agroalimentaire (plats préparés, viandes reconstituées, sauces, …) et en cosmétique (shampoings, savons, crèmes, …). La protéolyse des protéines de gluten induit des néoallergènes. Plus de 2000 cas au Japon et quelques cas en Europe, d'allergie immédiate de contact, d'allergie immédiate alimentaire et de WDEIA ont été attribués à une HWP. Le Glupearl 19S qui est l'HWP présente dans des savons japonais semble incriminée dans la plupart des cas (35).

6) Poissons et fruits de mer

Les poissons sont du phylum des *Chordata*, et les fruits de mer (crustacés et mollusques) des phyla des *Arthropoda* et *Mollusca* (fig 2) (36).

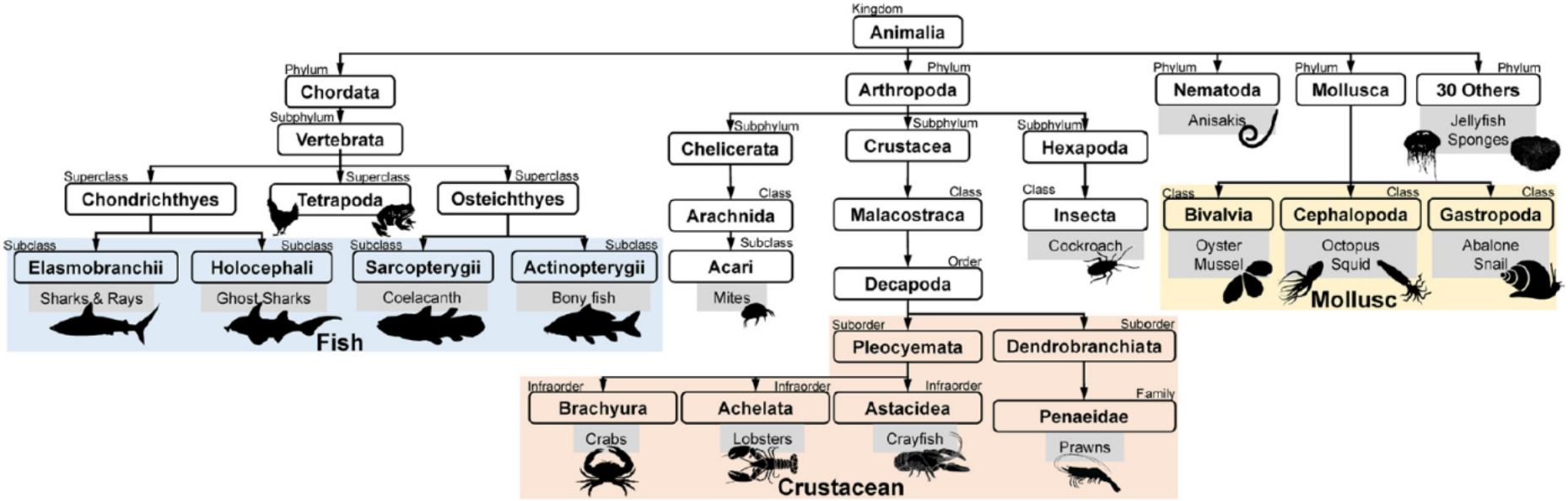

Figure 2 d'après Ruethers et al. (36) : Taxonomie des poissons, des crustacés, des mollusques et des sources d'allergènes associées

La prévalence de l'allergie au poisson et aux fruits de mer semble plus importante à l'âge adulte et durable (13,37).

Aux Etats-Unis, l'allergie rapportée aux fruits de mer, au poisson et aux deux était respectivement de 2%, 0,4% et 0,2%. L'allergie aux produits de la mer était plus importante chez les adultes que chez les enfants (2,8% contre 0,6%) (37).

Il existe une variabilité géographique, avec une prévalence plus élevée d'allergie au poisson et aux fruits de mer dans les pays où leur consommation est plus importante comme les pays scandinaves, le bassin méditerranéen, l'Australie et la Thaïlande.

Dans une méta-analyse à l'échelle mondiale, la prévalence était entre 0% et 7% pour l'allergie au poisson, et 0% et 10,3% pour l'allergie aux fruits de mer (38).

a) Poissons

L'allergène majeur des poissons osseux (morue, carpe, saumon, thon, …) est la β-parvalbumine, et qui est une protéine thermostable contenue dans les muscles. Les β-parvalbumines des différents poissons osseux ont un fort degré d'homologie, ce qui explique le risque élevé d'allergie croisée. Deux dosages unitaires d'IgE anti β-parvalbumine sont actuellement disponibles en France (ImmunoCap Phadia), Gad c 1 pour la morue *Gadus callarias*, et Cyp c 1 pour la carpe *Cyprinus carpio*.

Parmi les allergènes mineurs, on retient notamment l'aldolase et la β-enolase qui sont thermosensibles, ainsi que le collagène (thermorésistant) et la vitellogenine (œuf de poisson) (36).

L'allergène majeur des poissons cartilagineux (raie et requins) est l'α-parvalbumine.

L'homologie de structure entre l'α et la β-parvalbumine est inférieure à 50%, ce qui explique la bonne tolérance des poissons cartilagineux chez les patients allergiques aux poissons à arêtes, comme le montre l'étude de Kalic et al. (39) où la plupart des patients allergiques à la morue et/ou au saumon ont toléré la raie (10/11).

b) Fruits de mer

Le sous-phylum des *Crustacea* fait partie du phylum des *Arthropoda*, et comprend les crevettes, les homards et les crabes (fig 2). Les crustacés sont étroitement liés aux arachnides dont font partie les acariens, et aux insectes dont les cafards.

Le phylum des *Mollusca* est composé de trois classes, les *Cephalopoda* (calamar et poulpe), les *Bivalvia* (palourdes, huîtres, coquilles Saint-Jacques, coques et moules) et les *Gastropoda* (ormeaux, escargots, bulots et limaces) (fig 2).

La tropomyosine est l'allergène majeur des crustacés (Pen a 1 pour la crevette *Penaeus aztecus*) et des mollusques (Tod p 1 pour le calamar *Todarodes pacificus*), présente également chez d'autres invertébrés comme avec les acariens domestiques (Der p 10 pour *Dermatophagoides pteronyssinus*), les insectes et les nématodes comme l'*Anisakis simplex* (Ani s 3), ce qui explique le risque de réactions croisées, avec une possibilité de sensibilisation primaire par les pneumallergènes. C'est une protéine thermostable permettant la contraction musculaire.

L'arginine kinase se trouve dans les crustacés et les mollusques. C'est une protéine thermostable. La chaine légère de la myosine et la *sarcoplasmic calcium-binding protein s*ont d'autres allergènes mineurs principalement décrits dans l'allergie aux crevettes. Ce sont également des protéines thermostables (36).

Les allergènes des fruits de mer en revanche, n'entrainent que très rarement des réactions croisées avec les poissons à l'exception de certains cas d'allergie au saumon de l'Atlantique (*Salmosalar*) et au tilapia du Mozambique (*Oreochromis mossambicus*) impliquant également une sensibilisation IgE médiée aux tropomyosines (36).

c) Anisakis

L'*Anisakis simplex* est un parasite nématode présent dans le monde entier, infestant les poissons de mer et les céphalopodes consommés par les mammifères marins. Ce parasite est détruit par la congélation à moins de -20°C pendant au moins 48h ou par la cuisson à plus de 60°C. La transmission chez l'homme se fait par consommation de poisson cru ou peu cuit. L'anisakiase classique qui provoque des signes digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, …) est à distinguer de l'allergie IgE médiée qui peut se manifester dans un délai de quelques minutes à quelques heures après l'ingestion (36).

Dans une étude japonaise sur les cas d'anaphylaxie, la consommation de poisson était le plus souvent impliquée pendant les 6ème et 7ème décennies de la vie. Parmi les cas d'anaphylaxie après ingestion de poisson, 91% des patients testés avaient des IgE spécifiques anti-anisakis positives alors que les IgE spécifiques contre différents types de poissons étaient négatives (40).

7) Viandes

Dans l'alimentation, l'albumine sérique est contenue dans le lait d'origine animale (serumalbumine bovine Bos d 6), le jaune d'œuf sous forme l'α-livétine (Gal d 5), les volailles et la viande de mammifères (porc, bœuf, cheval, ...). On observe une réactivité croisée avec certains allergènes d'animaux domestiques, surtout le chat et le chien, par le biais de leur albumine sérique respectivement Fel d 2 (*Felix domesticus*) et Can f 3 (*Canis familiaris*). Elles sont responsables d'allergies croisées comme de syndrome porc-chat (AA à la viande de porc et allergie respiratoire au chat) ou le syndrome œuf-oiseau (allergie croisée entre le jaune d'œuf via l'α-livétine et la viande et les plumes de volaille) (41).

L'anaphylaxie à la viande de mammifère liée à l'alpha-Gal (ou syndrome alpha-Gal) est caractérisée par la présence d'IgE spécifiques dirigées contre le déterminant alpha-Gal (galactose-α-1,3-galactose-β-1,4-N-acétylglucosamine), un carbohydrate exprimé par certaines protéines glycosylés et glycolipides produit par la plupart des mammifères sauf chez l'homme et les autres primates à l'exception de certains singes du nouveau Mexique.

On retrouve ce déterminant glycosylé en quantité importante dans les viandes, les produits laitiers, les abats de mammifères (porc, bœuf, mouton, …) et notamment dans les rognons de porc, la gélatine alimentaire mais aussi dans certains traitements comme le Cetuximab (anticorps monoclonal chimérique d'origine murine partiellement humanisé) et les colloïdes de remplissage contenant de la gélatine de bœuf.

La morsure de tique, *Ixodes ricinus*, serait le principal mode de sensibilisation dans nos régions (42). Le délai de réaction retardée, entre 2 et 6 heures après l'ingestion de viandes de mammifères, serait en rapport avec le processus de la digestion et absorption plus lent de ces carbohydrates (43).

En ce qui concerne les volailles, un syndrome poisson-poulet a été découvert récemment, avec 3 allergènes identifiés : Gal d 8, une α-parvalbumine qui présente plus de 50% d'homologie avec les β-parvalbumines de poissons ; Gal d 9, une énolase ; et Gal d 10, une aldolase (44).

Un autre allergène majeur de la viande de poulet, Gal d 7, a été découvert récemment. Il est thermostable et résiste aux enzymes digestives, et présente une réactivité croisée avec les autres volailles (45).

D) Panallergènes

Les panallergènes sont des allergènes responsables de réactions croisées soit entre pneumallergènes, soit entre pneumallergènes et trophallergènes. La présentation clinique peut différer selon la famille d'allergènes en cause.

Classiquement, un premier contact avec un allergène peut engendrer une sensibilisation, avec un risque allergique lors du contact suivant avec ce même allergène. Or, dans l'allergie croisée, un premier contact avec un aliment peut suffire à déclencher une réaction allergique du fait d'une sensibilisation croisée via un allergène, par homologie de structure entre différents allergènes.

Alors que la prévalence des AA primaires semble stable au fil du temps, la prévalence des AA secondaires causées par des réactions croisées d'allergènes alimentaires avec des allergènes respiratoires semble augmenter (46).

1) Allergènes végétaux

a) Protéines de transfert lipidique (LTP)

Les LTP sont des protéines retrouvées dans les pollens de plantes, de nombreux fruits et légumes, dans certaines graines et dans l'arachide et les fruits à coques. Elles sont thermostables et ne sont pas dégradées par la digestion. Elles sont associées à un risque anaphylactique. Pru p 3, la LTP de la pêche, est un allergène représentatif des LTP alimentaires car elle possède une forte homologie notamment au sein du groupe fruits-légumes. Pru p 3 est fréquemment en cause dans l'allergie aux rosacées du bassin méditerranéen (47).

b) Protéines Pathogenesis-Related-10 (PR-10)

Les protéines PR-10 sont des protéines de stress impliquées dans la défense contre les agressions extérieures par les bactéries, virus et champignons. Elles sont principalement retrouvées dans les pollens d'arbres (bétulacées surtout bouleau, noisetier, …), les rosacées (pomme, poire, amande, cerise, fraise, …), les apiacées (céleri, carotte, …) mais aussi les légumineuses (lait de soja). Bet v 1, l'allergène majeur du bouleau, est le chef de file de ces protéines. Elles sont thermosensibles et dégradées par la digestion, elles sont donc rarement responsables de réactions anaphylactiques, mais plutôt associées à un syndrome pollen-aliment avec une allergie respiratoire de type pollinose

(rhinoconjonctivite saisonnière) et une AA sous la forme d'un syndrome oral (réaction oropharyngée principalement à type de prurit). L'allergie aux rosacées en Europe du Nord est le plus souvent causée par Bet v 1 (47).

c) Profilines

Les profilines sont des protéines du cytosquelette. Ce sont des allergènes présents dans les pollens de plantes, dans de nombreux fruits et légumes. Le dosage de Bet v 2 (profiline du bouleau) ou de Phl p 12 (profiline de la phléole) notamment, permettent d'affirmer une sensibilisation aux profilines. Une sensibilisation aux profilines est observée chez les sujets polliniques en particulier les patients allergiques aux pollens de graminées. Cependant, elles sont plus rarement responsables d'AA, où les symptômes sont en général peu sévères du fait de leur sensibilité à la chaleur et à la digestion. On décrit toutefois quelque cas d'œdème laryngé sérieux notamment après ingestion de melon et de pastèque chez des sujets espagnols polliniques fortement sensibilisés aux graminées (48).

d) Protéines de stockage

Les protéines de stockage sont retrouvées dans l'arachide et d'autres légumineuses, les fruits à coque et les graines. Cette famille comporte des albumines 2S (Ara h 2 et Ara h 6), globulines 7S (Ara h 1) et des globulines 11S (Ara h 3). Elles sont résistantes à la chaleur et à la digestion, responsables de réactions sévères.

E) Cofacteurs

Les cofacteurs d'anaphylaxie alimentaire sont des facteurs associés à des réactions plus sévères. Ils peuvent également être nécessaires au déclenchement d'une AA, chez des patients tolérants un allergène en l'absence de cofacteur (FDEIA). Les symptômes apparaissent souvent dans un délai < 4 heures après l'ingestion d'un allergène. Les cofacteurs semblent plus fréquemment présents chez l'adulte (30%) que chez l'enfant (18%) (49). Parmi les cas d'anaphylaxies rapportés par le RAV en 2016, un cofacteur était associé chez 50% des adultes (effort 21% et alcool 11%). Dans le syndrome alpha-Gal, des cofacteurs sont retrouvés dans plus de deux tiers des cas (50).

1) Augmentation de la température corporelle (effort, fièvre)

L'augmentation de la température corporelle induit une augmentation de la perméabilité intestinale via un relâchement des jonctions serrées de l'épithélium, ce qui entraîne une augmentation de la concentration d'allergènes alimentaires dans le sang et donc un risque plus élevée de réaction allergique (51).

L'effort est un cofacteur fréquemment associé à l'anaphylaxie alimentaire, largement décrit dans la FEIDA, et plus particulièrement dans la WEIDA où l'ω-5 gliadine (Tri a 19) est la protéine responsable dans la plupart des cas (35). L'effort est plus souvent en cause dans l'AA de l'adulte que dans celle de l'enfant (35).

2) Alcool

Comme pour l'effort, l'alcool induit un relâchement des jonctions serrées de l'épithélium intestinal ce qui augmente la perméabilité aux protéines alimentaires (51).

3) Médicaments

Du fait de l'installation de diverses pathologies au cours de la vie, les séniors sont souvent polymédiqués. Certains médicaments sont incriminés parmi les facteurs de risque de rupture de tolérance ou d'aggravation des manifestations de l'AA.

Une étude française cas-témoins a été menée pour évaluer les facteurs de risque d'anaphylaxie alimentaire sévère (52). La prise médicamenteuse (AINS, bêtabloqueurs (BB) ou les inhibiteurs d'enzyme de conversion (IEC)/sartans) était associée à un risque de réaction plus sévère avec un odds ratio (OR) de 3,94 (IC 95 % : 2,11-7,34). Les IEC/sartans, l'aspirine, les AINS et les BB avaient des OR respectifs de 13 (IC 95 % : 1,34-310,38), 10,8 (IC 95 % : 3,10-41,3), 8,2 (IC 95 % : 1,37-62,51) et 6,8 (IC 95 % : 1,78-27,78). L'effort potentialise drastiquement le risque médicamenteux avec un OR à 27,5 (IC à 95 % : 3,41-591,09).

a) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Dans une étude espagnole, les AINS étaient retrouvés comme cofacteur d'anaphylaxie alimentaire dans 58% des cas. Les LTP étaient les allergènes les plus souvent impliqués (53).

Les AINS augmentent la perméabilité intestinale et ainsi l'absorption des allergènes alimentaires (51). En effet, par inhibition de la cyclooxygénase (COX), les AINS inhibent la production de prostaglandines qui jouent un rôle important dans la réparation tissulaire et la défense des muqueuses gastrointestinales (51), et favorisent la synthèse des leucotriènes qui amplifient la réaction anaphylactique, notamment par vasodilatation et bronchoconstriction. De plus, les AINS auraient un rôle direct sur l'activation des mastocytes et des basophiles (51).

b) Bêta-bloquant (BB) et inhibiteur d'enzyme de conversion (IEC)

En cas de collapsus, les BB induisent une moins bonne réponse au traitement par adrénaline (54) pour des raisons pharmacologiques du fait du blocage des récepteurs β1 au niveau cardiovasculaire.

Les IEC sont surtout impliqués dans les angio-œdèmes associés à une anomalie de la voie de synthèse et de dégradation de la bradykinine. On rapporte quelques cas associant angio-œdème à bradykine et AA, avec un mécanisme qui se semble pas être IgE médiée (prick tests et IgE spécifiques négatifs aux allergènes alimentaires) (55). Les IEC pourraient alors aggraver ces tableaux particuliers.

De plus, les BB et les IEC jouent un rôle direct sur l'activation mastocytaire par l'inhibition de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) (56).

c) Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)

Les médicaments antiulcéreux comme les IPP augmentent le pH gastrique, ce qui induit une diminution de la protéolyse gastrique par la pepsine. Le risque de sensibilisation et de réaction allergique serait alors plus élevé puisque les protéines arrivent intactes au niveau de la barrière intestinale où elles sont absorbées (57,58).

Une cohorte a été menée chez 152 patients présentant des troubles dyspeptiques. Après 3 mois de traitement par anti-H2 ou IPP, 26% des patients avaient une majoration ou une apparition d'IgE spécifiques contre les principaux allergènes alimentaires. Cette sensibilisation était confirmée par des prick tests positifs à 5 mois de l'arrêt du traitement antiacide. Le risque relatif (RR) de développer des IgE spécifiques alimentaires était de 10,5 (IC 95% : 1,44-76,48) (59).

4) Comorbidités

De manière générale, les comorbidités comme les pathologies respiratoires et cardiovasculaires, et la mastocytose sont associées à un risque d'anaphylaxie plus sévère (51).

a) Asthme

L'asthme ainsi que les autres pathologies respiratoires chroniques sont de facteurs risque d'anaphylaxie (54). De plus, l'asthme est un facteur de risque majeur de décès par anaphylaxie, touchant 70% à 75% des patients (11). Dans une cohorte suédoise, les asthmes létaux de l'enfant et du jeune adulte étaient liés à une anaphylaxie alimentaire dans 29,7% des cas (9 patients sur 37) (60).

b) Pathologies cardiovasculaires

La présence de pathologies cardiovasculaires est associée à un risque anaphylactique plus sévère. En effets, ces pathologies sont associées à une augmentation du nombre de mastocytes cardiaques à des endroits clés comme les artères coronaires et les plaques d'athérosclérose des vaisseaux de l'épicarde. En cas d'anaphylaxie, la libération des médiateurs des mastocytes augmente le risque d'ischémie myocardique par vasospasme, rupture de plaque ou thrombose (syndrome de Kounis (61)) (62). De plus, des traitements comme les BB et les IEC utilisés dans les cardiopathies sont susceptibles d'aggraver les symptômes ou de limiter l'efficacité du traitement de l'anaphylaxie (56).

Chez les sujets âgés, la présence de comorbidités cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques et rythmiques) était associée à un risque d'anaphylaxie mortelle (63).

c) Chirurgie bariatrique

La chirurgie par by-pass gastrique est un cofacteur pouvant induire des anaphylaxies d'origine alimentaire chez des patients présentant initialement un syndrome oral lié aux protéines PR-10 (64).

II) Le sujet âgé : ses particularités physiologiques en lien avec l'allergie alimentaire IgE médiée

Comparativement à celle de l'enfant et du jeune adulte, l'allergie du sujet âgé est un domaine peu étudié.

L'allergie chez le senior est une pathologie avec un potentiel croissant du au vieillissement de la population. D'ici 2030, les personnes âgées de plus de 65 ans représenteront environ 20% de la population mondiale (65).

Le risque anaphylactique est plus élevé chez le sujet âgé du fait des comorbidités (pathologies cardiovasculaires, …) pouvant aggraver la réaction, et des traitements associés (BB, IEC, …) pouvant diminuer l'efficacité des mécanismes compensatoires. De plus, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase et les neuroleptiques peuvent augmenter le risque de complications cardiaques au décours de l'administration d'adrénaline (66).

Actuellement, la prévalence de l'allergie chez le sujet âgé est estimée à 5 à 10 % et semble être en augmentation (67).

Les pathologies telles que l'AA, l'allergie médicamenteuse et l'anaphylaxie sont de plus en plus fréquentes chez les sujets âgés (68). En revanche, selon Campbell et al. (69), l'anaphylaxie d'origine alimentaire est moins fréquente chez les sujets âgés de plus de 50 ans par rapport aux sujets plus jeunes.

Dans le service d'allergologie de l'hôpital Vall d'Hebron, la prévalence de l'AA chez les sujets de plus de 65 ans était de 5%, à 26% chez les sujets entre 40 et 65 ans et 69% chez les sujets âgés de 16 à 36 ans (65). Cela porterait à penser que le fait d'analyser l'AA est sans intérêt.

Toutefois, dans une étude menée par entretien dans une maison de retraite chez 109 sujets âgés en moyenne de 77 ans (70), 40% des patients avaient des IgE spécifiques contre des pneumallergènes et 24,8% contre des trophallergènes. Les prick tests étaient positifs chez 41,7% des 96 patients testés.

Dans une autre étude menée dans une unité d'allergologie italienne chez 137 sujets âgés de plus de 65 ans, un tiers des patients étaient adressés pour suspicion d'AA, et 25% de ces derniers avaient des prick tests positifs à des allergènes alimentaires (71).

Une cohorte américaine de plus de 8000 patients a été menée entre 2005 et 2006 à l'aide de questionnaires et de dosage d'IgE anti-arachide, lait de vache, œuf et crevette. Parmi les 1392 patients ≥ 60 ans, la prévalence de la sensibilisation à un allergène alimentaire était de 13% tandis que la prévalence de l'AA était de 1,3%. L'allergie à la crevette était l'AA la plus fréquente dans cette tranche d'âge (0,7%) (72).

Dans une autre étude américaine de plus de 4000 adultes, la prévalence d'AA autodéclarées à l'aide d'un questionnaire chez les sujets de 60 à 69 ans avait augmenté de manière significative entre 2001 et 2010 (7,7% contre 11,7%, p=0,027). En 2010, l'autodéclaration d'AA diagnostiquée par un médecin était de 7,3% (n=74) chez les 60-69 ans et de 6,9% (n=72) chez les ≥ 70 ans (73).

Dans une étude américaine plus récente de plus de 40 000 adultes, la prévalence des AA convaincantes a été mesurée à l'aide de questionnaires avec une symptomatologie évocatrice de réaction IgE médiée suite à l'ingestion d'un allergène (exclusion des syndrome oraux). La prévalence chez les sujets ≥ 60 ans était de 8,8%, avec 2,6% pour les fruits de mer dont 1,6% pour la crevette et 1.2% pour les mollusques, et 1,9% pour le lait (8).

Dans une étude polonaise menée par entretien chez 301 centenaires, 13,6% des patients déclaraient avoir une allergie. Un tiers des allergènes suspectés étaient des trophallergènes (74).

A) Immunosénescence

La tolérance orale est la réponse physiologique à l'ingestion d'antigènes. Les jonctions serrées de l'épithélium intestinal constituent une barrière au passage de la plupart des antigènes. Dans le GALT (*gut associated lymphoïd tissue*), une fois cette barrière passée, les cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigènes) vont induire la transformation de lymphocytes T naïfs en lymphocytes T régulateurs (Treg) spécifiques de ces antigènes. Les lymphocytes Treg produisent des cytokines anti-inflammatoires et favorisent l'expression de checkpoint inhibiteurs (programmed cell death 1 (PD-1) et cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)) qui exercent un rétrocontrôle négatif sur l'activation des lymphocytes T (75).

L'immunosénescence correspond au remodelage immunitaire lié à l'âge, touchant principalement l'immunité acquise, mais aussi l'immunité innée.

La quantité et la qualité de réponse des lymphocytes T et B change avec l'âge. Cela engendre une réponse inadéquate contre de nouveaux antigènes et aux vaccins, et ainsi une augmentation de la susceptibilité aux infections et aux cancers (75).

La réduction de la réponse à un nouvel antigène est liée à la diminution des lymphocytes T et B naïfs et par conséquence des lymphocytes Treg. Cette diminution est expliquée par l'involution des organes lymphoïdes primaires dont le thymus. Il existe également une dysfonction des lymphocytes Treg qui affecte la réponse immunosuppressive via les checkpoint inhibiteurs (75).

L'augmentation relative du taux de lymphocytes T mémoires est liée à la diminution de la population de lymphocytes naïfs au cours du temps en réponse aux contacts avec des pathogènes entrainant la conversion des lymphocytes naïfs en lymphocytes mémoires (75).

La dysfonction des lymphocytes T helper (Th) et le défaut de la commutation isotypique observés chez le sujet âgé entraînent une altération de la mémoire immunologique et une réponse plus faible aux vaccins (76). Cependant, l'isotype IgE semble moins atteint par le vieillissement. L'immunosénescence n'affecte pas les taux d'IgE totales et spécifiques chez les patients atopiques, ce qui suggère la persistance d'une propension allergique chez le sujet âgé (77).

Il existe une inflammation chronique de bas grade appelée "inflamm-aging". Cette inflammation chronique conduit à l'augmentation de production des cytokines proinflammatoires (interleukine (IL)-1β, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)-α) (75).

Les stimulations antigéniques continues entraînent une mauvaise réponse face aux nouveaux antigènes microbiens rencontrés, ainsi qu'une modification du système immunitaire vers un profil inflammatoire Th2. En effet, la réponse immunitaire Th1 est diminuée en faveur d'une réponse Th2 proallergénique. L'augmentation des cytokines Th2 comme l'IL-4 et l'IL-5 suggèrent une prédominance du profil Th2 chez le sujet âgé (66).

En outre, la charge microbienne induit sur le long terme une activation des macrophages, contribuant ainsi à l'inflamm-aging (75).

Ces changements favorisent donc la rupture de la tolérance aux allergènes.

B) Modification de l'immunité locale du système gastro-intestinal

Le système gastro-intestinal est le plus grand système immunologique, avec une quantité importante de lymphocytes, soit disséminés, soit regroupés dans les plaques de Peyer, qui composent le GALT. Le GALT a une importance majeure dans la mise en place de la tolérance orale, en particulier chez les personnes âgées chez qui la fonction thymique a quasiment disparue, et donc dans la prévention des AA.

L'apport de nouvelles protéines alimentaires pourrait induire une sensibilisation de novo chez les personnes âgées, tandis que la tolérance orale établie chez l'enfant est généralement maintenue (66).

La perte de cellules mémoires tolérogènes résidantes pour certains allergènes entraine un risque de développer une sensibilisation IgE.

La présence d'IgA sécrétoires opsonisantes contre les antigènes alimentaires est un mécanisme clé de l'immunité muqueuse en réduisant la fixation, la pénétration et l'invasion des antigènes à travers la paroi muqueuse. Les IgA sécrétoires fournies initialement par l'allaitement maternel puis synthétisées par l'individu protègent les nouveau-nés contre la pénétration d'antigènes, ce qui entraîne une tolérance transitoire contre les allergènes oraux. Ce mécanisme de défense de première ligne des muqueuses se détériore avec l'âge et les réponses IgA spécifiques aux antigènes induites par voie orale s'affaiblissent (78). Le déficit acquis en IgA sécrétées au niveau muqueux chez les personnes âgées pourrait prédisposer ainsi au développement d'AA.

C) Augmentation de la perméabilité intestinale

Une partie des protéines ingérées lors d'un repas pourrait entrer dans la circulation sanguine par la muqueuse orale, représentant le premier site de contact des protéines alimentaires avec les cellules immunitaires de l'oropharynx. La mastication et la qualité de la salive joueraient alors un rôle non négligeable. Après la digestion par les sucs gastriques, pancréatiques et de l'intestin grêle, les protéines sont ensuite absorbées par les entérocytes de l'intestin grêle (57).

La digestion gastrique (protéolyse et effet de la matrice alimentaire) diminue considérablement le potentiel des protéines alimentaires à lier les IgE, ce qui augmente la dose seuil d'allergènes nécessaire pour provoquer les symptômes chez les patients souffrant d'AA (57).

Il existe une diminution de l'activité digestive de l'estomac chez le sujet âgé, principalement causée par une atrophie gastrique (65). L'atrophie gastrique peut être liée à des pathologies sous-jacentes, à la consommation chronique d'alcool, ou à des prises médicamenteuses comme les antiulcéreux. La diminution de sécrétion d'acide gastrique augmente le pH gastrique qui réduit la protéolyse par défaut d'activation de la pepsine (57).

Ce défaut de digestion entraine un afflux de protéines intactes au niveau de la barrière intestinale et majore donc le risque d'AA.

L'inflamm-aging augmente la perméabilité des jonctions serrées de l'épithélium intestinal par l'action des cytokines proinflammatoires, ce qui augmente le passage des allergènes et contribue aussi au développement de l'AA (66).

D) Carences

Certaines vitamines et oligoéléments jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire.

Sur la base d'enquêtes menées en Europe, aux États-Unis, au Canada et en Inde, jusqu'à 35 % des personnes âgées de 50 ans ou plus présentent une carence prouvée en une ou plusieurs vitamines et oligo-éléments (79).

Le zinc est impliqué dans de nombreux processus comme la transduction du signal, l'apoptose, la prolifération et la différenciation cellulaire du système immunitaire. Le déficit en zinc entraîne une baisse d'activation des lymphocytes T (66). Une carence en zinc a été objectivée chez 19% des sujets de plus de 50 ans (79).

La vitamine D joue un rôle dans le mécanisme de tolérance en inhibant la réponse inflammatoire et en favorisant l'activité des lymphocytes Treg. La carence en vitamine D est courante chez le sujet âgé (66,79). Il semble exister une association entre le déficit en vitamine D et des concentrations élevées en IgE totales et en IgE spécifiques (80).

Ces déficits semblent être des facteurs de risque de développer des AA.

Objectifs de thèse

En résumé, les sujets âgés représentent une proportion importante et croissante de la population. Malgré le peu d'études les concernant, les études épidémiologiques semblent montrer que l'AA est loin d'être un phénomène anecdotique. Les séniors sont exposés à un risque de développer des AA, favorisées par les modifications immunologiques et la présence de cofacteurs. De plus, ils présentent un risque anaphylactique sévère en raison de fréquentes comorbidités et de polymédication. Toutes ces raisons m'ont convaincu de l'intérêt de mener une étude de l'AA au sein de cette population.

Les objectifs principaux de cette étude étaient l'identification des allergènes alimentaires impliqués, des présentations cliniques et de l'évolution ; et la recherche des facteurs de risque influençant la survenue et/ou la gravité des AA des sujets âgés.

III) Observatoire de l'AA du sujet âgé

A) Méthodologie

1) Population

Mon travail personnel a été de mener une étude rétrospective observationnelle multicentrique incluant des sujets âgés ≥ 60 ans, admis en consultation d'allergologie au CHU d'Angers et au CHU de Nantes, avec diagnostic d'AA. Les patients ont été divisés en 2 groupes, « neoAA » pour les AA s'étant installées à partir de 60 ans, et les « anciennes AA » pour les AA s'étant installées avant 60 ans.

Les critères d'inclusion étaient : un diagnostic d'AA IgE médiée et/ou à médiation cellulaire à n'importe quel âge, avec une consultation allergologique à l'âge de 60 ans ou plus pour ce motif.

Le diagnostic d'AA était établi selon un faisceau d'arguments comportant l'histoire clinique avec symptomatologie évocatrice d'AA, la réalisation de tests cutanées (prick tests, patch tests) et biologiques (IgE spécifiques) et/ou par un test de provocation.

J'ai exclu les patients ayant présenté une symptomatologie peu évocatrice d'AA, et les patients ayant des suspicions d'AA non confirmées par les explorations allergologiques (tests cutanés, recherche d'IgE spécifiques et/ou TPO).

2) Caractéristiques étudiées

Les caractéristiques ont été recueillies en 2020, rétrospectivement à partir du dossier médical des patients en s'aidant du listing de l'Unité d'Allergologie et du logiciel Glims du CHU d'Angers, et de l'entrepôt des données de santé eHop du CHU de Nantes de 1995 à 2020. Il n'y a pas eu de recueil via le PMSI du fait de l'absence de codage spécifique pour l'AA.

Les caractéristiques recueillies était le sexe, l'année de naissance, l'habitus incluant la profession, un changement de zone géographique du lieu de vie, la présence d'animaux et de moisissures au domicile, un tabagisme actif, la consommation régulière d'alcool (> 3 unités d'alcool par semaine) et les autres addictions.

Les comorbidités dont les cardiopathies chroniques, l'insuffisance respiratoire obstructive, l'insuffisance rénale chronique, les pathologies auto-immunes et les pathologies tumorales ont été également recueillies de même que les antécédents atopiques (asthme, rhinoconjonctivite chronique allergique, dermatite atopique, œsophagite à éosinophiles), la notion d'AA guérie et la sensibilisation à des pneumallergènes.

Les caractéristiques de l'AA motivant la consultation sont : les aliments en cause, les allergènes impliqués, la présence d'allergies croisées avec le profil biomoléculaire, l'âge et l'année de la première réaction, l'âge et l'année de diagnostic, la durée d'évolution de l'AA, le type d'allergie IgE médiée et/ou retardée, la première réaction déclarée (réaction index) avec le grade de sévérité clinique selon la classification de Ring et Messmer en cas d'hypersensibilité IgE médiée et son délai d'apparition après l'ingestion de l'allergène, l'apparition de nouveaux symptômes liés à l'AA après le diagnostic, l'évolution en terme de gravité dans le temps, les résultats des tests cutanés, des IgE spécifiques, de la

tryptase basale et lors de la réaction, des test de provocation et la proposition éventuelle d'induction de tolérance orale.

L'étude comporte un recueil de cofacteurs lors de la réaction index : alcool, exercice, AINS, mastocytose, IPP, IEC, BB, obésité (IMC > 30) et chirurgie bariatrique.

3) Analyses statistiques

Concernant les caractéristiques des patients, les valeurs des p sont obtenues par test de Student bilatéral pour les variables continues et par test de Khi² pour les variables catégorielles, sauf si spécifié autrement.

Des modèles de régression logistique avec analyses univariées et multivariées ont comparé les patients pour la gravité, et ont comparé les anciennes AA avec neoAA. Les analyses multivariées sont obtenues par la méthode pas à pas.

B) Résultats

73 patients âgés de 60 ans et plus (73 au CHU d'Angers et aucun au CHU de Nantes) ont rempli les critères d'inclusion.

1) Caractéristiques générales

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients

Variable	Total n = 73	Ancienne AA n = 52	NeoAA n = 21	p*
Sexe – n (%)				**0.0738**
M	42 (57.5%)	26 (50%)	16 (76.2%)	
F	31 (42.5%)	26 (50%)	5 (23.8%)	
Tabagisme actif - n (%)				0.944 (b)
Non	23 (31.5%)	17 (32.7%)	6 (28.6%)	
Oui	14 (19.2%)	10 (19.2%)	4 (19%)	
NC	36 (49.3%)	25 (48.1%)	11 (52.4%)	
Catégorie professionnelle - n (%)				0.164 (b)
Agent administratif	4 (5.48%)	4 (7.69%)	-	
Agriculteur	3 (4.11%)	-	3 (14.3%)	
Agroalimentaire	1 (1.37%)	1 (1.92%)	-	
Assistante maternelle	1 (1.37%)	1 (1.92%)	-	
Auxiliaire de vie	1 (1.37%)	1 (1.92%)	-	
Cadre	1 (1.37%)	1 (1.92%)	-	
Conducteur routier	1 (1.37%)	1 (1.92%)	-	
Enseignement	3 (4.11%)	2 (3.85%)	1 (4.76%)	
Femme au foyer	1 (1.37%)	-	1 (4.76%)	
Peintre	1 (1.37%)	-	1 (4.76%)	
Personnel de la police et des armées	2 (2.74%)	2 (3.85%)	-	
Plombier	1 (1.37%)	1 (1.92%)	-	
Profession libérale juridique	1 (1.37%)	1 (1.92%)	-	
Professionnel de la santé	3 (4.11%)	3 (5.77%)	-	
NC	49 (67.1%)	34 (65.4%)	15 (71.4%)	
Animal - n (%)				0.5 (b)

Non	13 (17.8%)	11 (21.2%)	2 (9.52%)	
Oui	28 (38.4%)	20 (38.5%)	8 (38.1%)	
NC	32 (43.8%)	21 (40.4%)	11 (52.4%)	
Chat - n (%)				0.386 (b)
Non	32 (43.8%)	25 (48.1%)	7 (33.3%)	
Oui	7 (9.59%)	4 (7.69%)	3 (14.3%)	
NC	34 (46.6%)	23 (44.2%)	11 (52.4%)	
Chien - n (%)				0.674 (b)
Non	23 (31.5%)	16 (30.8%)	7 (33.3%)	
Oui	16 (21.9%)	13 (25%)	3 (14.3%)	
NC	34 (46.6%)	23 (44.2%)	11 (52.4%)	
Consommation régulière d'alcool - n (%)				0.901 (b)
Non	5 (6.85%)	4 (7.69%)	1 (4.76%)	
Oui	13 (17.8%)	10 (19.2%)	3 (14.3%)	
NC	55 (75.3%)	38 (73.1%)	17 (81%)	
Cardiopathie chronique - n (%)				0.056 (b)
Non	62 (84.9%)	47 (90.4%)	15 (71.4%)	
Oui	6 (8.22%)	2 (3.85%)	4 (19%)	
NC	5 (6.85%)	3 (5.77%)	2 (9.52%)	
Insuffisance respiratoire obstructive - n (%)				0.026 (b)
Non	63 (86.3%)	48 (92.3%)	15 (71.4%)	
Oui	5 (6.85%)	1 (1.92%)	4 (19%)	
NC	5 (6.85%)	3 (5.77%)	2 (9.52%)	
Cancer - n (%)				0.244 (b)
Non	62 (84.9%)	46 (88.5%)	16 (76.2%)	
Oui	7 (9.59%)	3 (5.77%)	4 (19%)	
NC	4 (5.48%)	3 (5.77%)	1 (4.76%)	
Atopie - n (%)				0.233 (b)
Non	41 (56.2%)	26 (50%)	15 (71.4%)	
Oui	28 (38.4%)	23 (44.2%)	5 (23.8%)	
NC	4 (5.48%)	3 (5.77%)	1 (4.76%)	
Dermatite atopique - n (%)				0.597 (b)
Non	65 (89%)	45 (86.5%)	20 (95.2%)	
Oui	4 (5.48%)	4 (7.69%)	-	
NC	4 (5.48%)	3 (5.77%)	1 (4.76%)	
Asthme - n (%)				0.743 (b)
Non	49 (67.1%)	33 (63.5%)	16 (76.2%)	
Oui	20 (27.4%)	16 (30.8%)	4 (19%)	
NC	4 (5.48%)	3 (5.77%)	1 (4.76%)	
Rhinoconjonctivite allergique - n (%)				0.235 (b)
Non	49 (67.1%)	32 (61.5%)	17 (81%)	
Oui	20 (27.4%)	17 (32.7%)	3 (14.3%)	
NC	4 (5.48%)	3 (5.77%)	1 (4.76%)	

AA, allergie alimentaire

*p compare le groupe ancienne AA et neoAA

a : test de Student avec approximation de Welch

b : test exact de Fisher

c : test de Wilcoxon

Deux patients (2,74%) ne déclaraient pas de changement de zone géographique. Cette donnée est inconnue pour les autres patients.

2) Caractéristiques de l'allergie alimentaire (AA)

Les caractéristiques de l'AA en cause sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques des réactions de l'allergie alimentaire

Variable	Total n = 73	Ancienne AA n = 52	NeoAA n = 21	p*
Allergènes principaux - n (%)				0.237 (b)
Poissons osseux	3 (4.11%)	1 (1.92%)	2 (9.52%)	0.196958
Crevette	6 (8.22%)	3 (5.77%)	3 (14.3%)	0.345414 (b)
Moule	1 (1.37%)	1 (1.92%)	-	1 (b)
Anisakis	3 (4.11%)	1 (1.92%)	2 (9.52%)	0.196958 (b)
Viande rouge	14 (19.2%)	8 (15.4%)	6 (28.6%)	0.2069 (b)
Volaille	1 (1.37%)	1 (1.92%)	-	1 (b)
Lait de vache	2 (2.74%)	2 (3.85%)	-	0.495433 (b)
Fruits et légumes	16 (21.9%)	13 (25%)	3 (14.3%)	0.369699 (b)
Blé	15 (20.5%)	13 (25%)	2 (9.52%)	0.204028 (b)
Sésame	4 (5.48%)	4 (7.69%)	-	0.317769 (b)
Légumineuses	2 (2.74%)	1 (1.92%)	1 (4.76%)	1 (b)
Sulfites	4 (5.48%)	3 (5.77%)	1 (4.76%)	1 (b)
Autres	2 (2.74%)	1 (1.92%)	1 (4.76%)	-
Antécédent d'AA guérie - n (%)				0.828 (b)
Non	53 (72.6%)	38 (73.1%)	15 (71.4%)	
Oui	1 (1.37%)	1 (1.92%)	-	
NC	19 (26%)	13 (25%)	6 (28.6%)	
Nouvelle histoire clinique depuis diagnostic - n (%)				0.178 (b)
Non	15 (20.5%)	12 (23.1%)	3 (14.3%)	
Oui	38 (52.1%)	29 (55.8%)	9 (42.9%)	
NC	20 (27.4%)	11 (21.2%)	9 (42.9%)	
Réaction clinique de sévérité identique - n (%)				0.011 (b)
Non	15 (20.5%)	15 (48.4%)	-	
Oui	21 (28.8%)	14 (45.2%)	7 (77.8%)	
NC	2 (2.74%)	2 (6.45%)	2 (9.52%)	
Réaction clinique de sévérité moindre - n (%)				0.129 (b)
Non	29 (39.7%)	22 (71%)	7 (77.8%)	
Oui	7 (9.59%)	7 (22.6%)	-	
NC	2 (2.74%)	2 (6.45%)	2 (9.52%)	
Réaction clinique de sévérité plus importante - n (%)				0.09 (b)
Non	27 (37%)	20 (64.5%)	7 (77.8%)	
Oui	9 (12.3%)	9 (29%)	-	
NC	2 (2.74%)	2 (6.45%)	2 (9.52%)	

AA, allergie alimentaire

*p compare le groupe ancienne AA et neoAA

a : test de Student avec approximation de Welch

b : test exact de Fisher

c : test de Wilcoxon

Tous les patients ont développé une AA à l'âge adulte. Cette AA s'est développée entre 18 ans et 82 ans pour le plus âgé (fig 3).

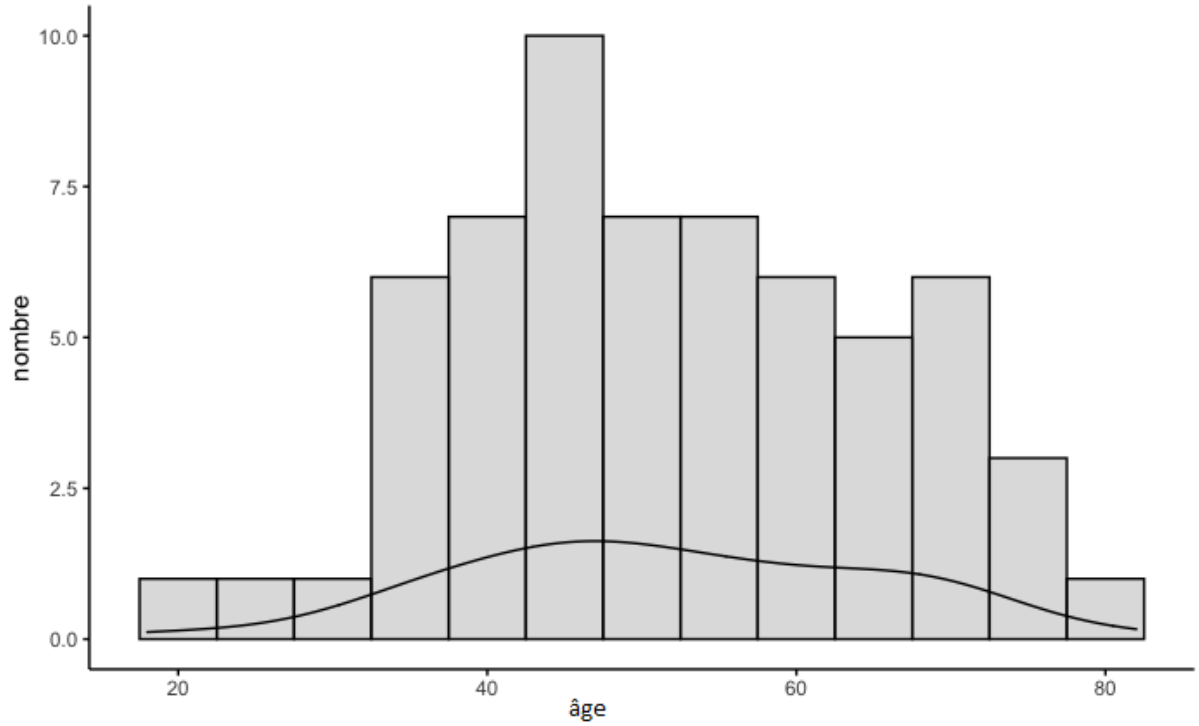

Figure 3 : Âge d'apparition des symptômes d'allergie alimentaire

L'âge lors du diagnostic d'AA est présenté dans la figure 4 et le délai entre le début des symptômes et le diagnostic dans la figure 5.

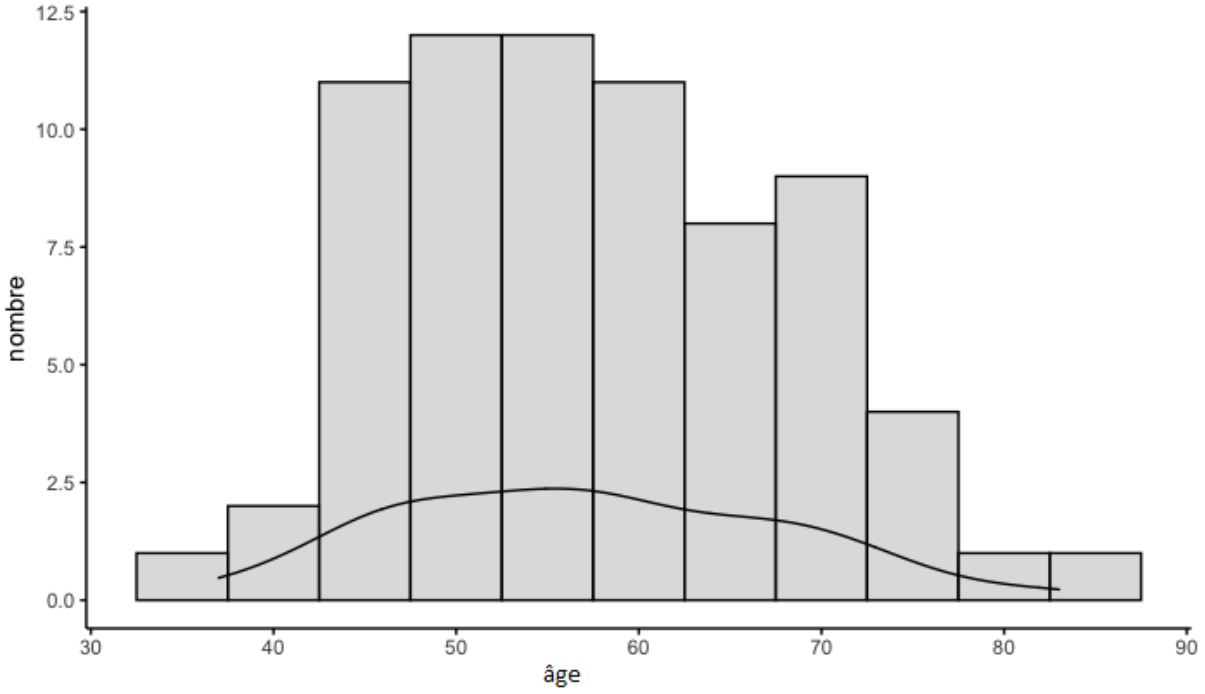

Figure 4 : Âge du diagnostic d'allergie alimentaire

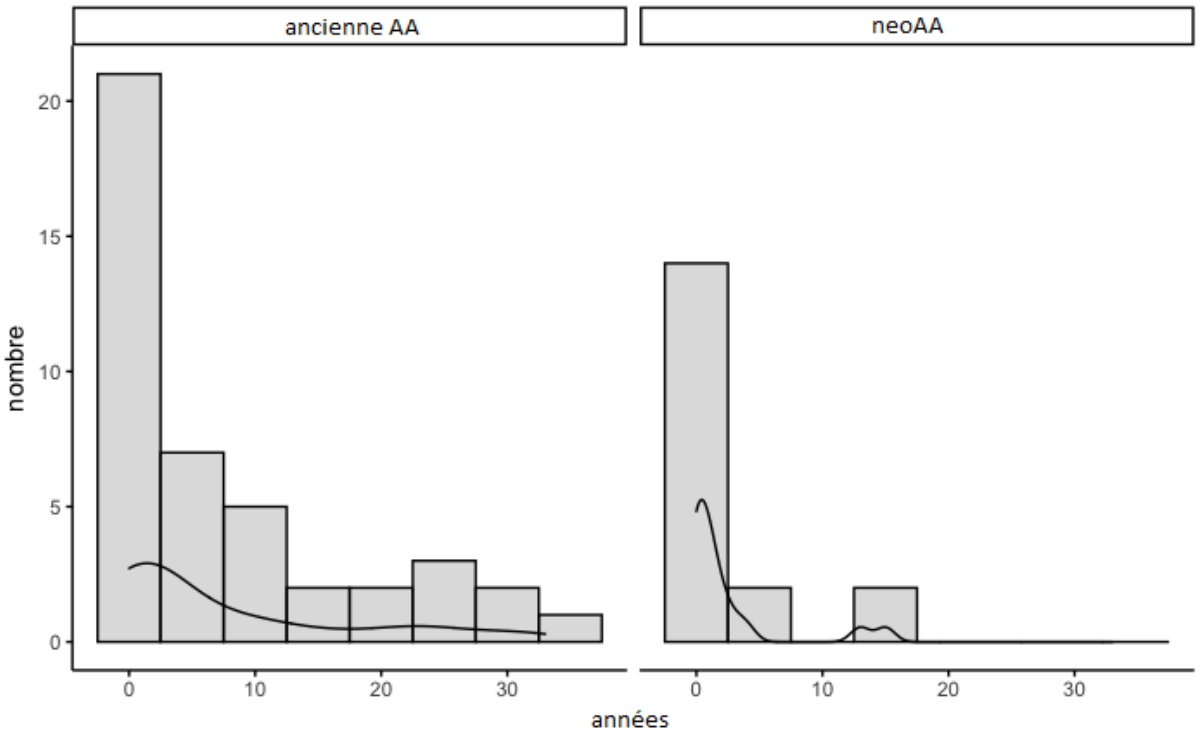

Figure 5 : Délai entre le début des symptômes et le diagnostic d'allergie alimentaire

a) Allergènes

Concernant les allergènes, il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes, avec cependant une tendance en faveur du groupe ancienne AA pour les fruits et légumes et le blé, et une tendance en faveur des viandes rouges pour le groupe neoAA.

Il y a 13 patients (25%) allergiques au blé dans le groupe ancienne AA, dont 9 qui ont une sensibilisation à l'omega5-gliadine, 4 au gluten, et un avec des IgE anti-omega5-gliadine négatifs ; contre 2 (9.52%) dans le groupe neoAA, dont un cas avec une sensibilisation à l'omega5-gliadine et un autre sans IgE anti-omega5-gliadine (tableau 3a). Pour certains patients, nous n'avions pas à l'époque de moyen de rechercher notamment les IgE anti-Tri a 14.

Tableau 3a. Caractéristiques du profil de sensibilisation biomoléculaire des patients allergiques au blé

	Blé (n=15)
Gluten/omega5-gliadine	
Non	2 (13.3%)
Oui	13 (86.7%)

Il y a 13 patients (25%) allergiques aux fruits et légumes dans le groupe ancienne AA, dont 6 aux rosacées, 3 au céleri, un au poivron, un au kiwi, un à l'avocat et un au fruit de la passion ; contre 3

(14,3%) dans le groupe neoAA, dont un à la pomme, un au fenouil et un à la roquette. 43,7% de ces patients (7/16) sont sensibilisés aux pollens de bétulacées et/ou aux protéines Bet v 1-like dont 6 patients allergiques aux rosacées et un patient allergique au céleri (tableau 3b).

Tableau 3b. Caractéristiques du profil de sensibilisation biomoléculaire des patients allergiques aux fruits et légumes

	Fruits et légumes (n=16)
Bouleau/Bet v 1-like	
Non	1 (6.2%)
Oui	7 (43.8%)
NC	8 (50.0%)
LTP	
Non	4 (25.0%)
Oui	1 (6.2%)
NC	10 (62.5%)
Céleri/armoise	
Non	13 (81.2%)
Oui	3 (18.8%)
Latex/fruits	
Non	12 (75.0%)
Oui	4 (25.0%)

Il y a 8 patients (15,4%) allergiques à la viande rouge (viande de mammifère) dans le groupe ancienne AA, dont 4 avec une sensibilisation à l'alpha-Gal (parmi les 4 autres, les IgE-anti alpha-Gal n'ont pas été mesurées et les IgE anti-albumine sérique de porc ont été dosées une fois et étaient négative) ; contre 6 (28,6%) dans le groupe neoAA, ayant tous des IgE anti-alpha-Gal (tableau 3c).

Tableau 3c. Caractéristiques du profil de sensibilisation biomoléculaire des patients allergiques à la viande rouge

	Viande rouge (n=14)
Alpha-Gal	
Oui	10 (71.4%)
NC	4 (28.6%)

Dans le groupe ancienne AA, le patient allergique aux poissons osseux n'a pas eu de dosage d'IgE anti β-parvalbumine ; les 2 patients (9,52%) du groupe neoAA allergiques aux poissons osseux ne sont pas sensibilisés aux β-parvalbumines (tableau 3d). Parmi les 6 patients allergiques aux crevettes, 1 seul patient présente un profil de sensibilisation aux tropomyosines (présence d'IgE anti Pen a 1). Les IgE anti-Pen a 1 sont négatives chez 4 patients, et non mesurées chez un patient (tableau 3e).

Tableau 3d. Caractéristiques du profil de sensibilisation biomoléculaire des patients allergiques au poisson	Poisson (n=3)
Parvalbumine	
Non	2 (66.7%)
NC	1 (33.3%)

Tableau 3e. Caractéristiques du profil de sensibilisation biomoléculaire des patients allergiques à la crevette, à la moule et à l'anisakis	Crevette (n=6)	Moule (n=1)	Anisakis (n=3)
Tropomyosine			
Non	4 (66.7%)	-	1 (33.3%)
Oui	1 (16.7%)	1 (100%)	-
NC	1 (16.7%)	-	2 (66.7%)

b) Evolution

Après le diagnostic d'AA, 38 patients (52,1%) ont présenté au moins une nouvelle réaction liée à leur AA, dont 29 (55,8%) dans le groupe ancienne AA contre 9 (42,9%) dans le groupe neoAA.

Parmi ces patients, 9 (29%) du groupe ancienne AA ont présenté une nouvelle réaction plus grave avec un grade d'hypersensibilité IgE médiée supérieur à la réaction index, et 7 (22,6%) patients du groupe ancienne AA ont présenté une histoire moins sévère.

La nouvelle réaction était de sévérité identique avec le même grade d'hypersensibilité IgE médiée chez 14 (45,2%) patients du groupe ancienne AA, et chez 7 (77.8%) patients du groupe neoAA.

3) Allergies alimentaires (AA) liées à des panallergènes

Les caractéristiques biomoléculaires de ces panallergènes sont colligées dans les tableaux 3a, 3b, 3c, 3d et 3e.

4) Cofacteurs

Les cofacteurs des AA IgE médiées sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4. Cofacteurs des allergies IgE médiées

	Poisson (n=3)	Crevette (n=6)	Moule (n=1)	Anisakis (n=3)	Viande rouge (n=14)	Volaille (n=1)	Lait vache (n=2)	Fruits et légumes (n=16)	Blé (n=15)	Sésame (n=4)	Légumineuses (n=2)	Autres (n=2)	Total (n=69)
Cofacteur													
Non	1 (33.3%)	4 (66.7%)	1 (100%)	-	9 (64.3%)	-	1 (50.0%)	9 (56.2%)	-	2 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	29 (42%)
Oui	2 (66.7%)	2 (33.3%)	-	3 (100%)	5 (35.7%)	1 (100%)	1 (50.0%)	7 (43.8%)	15 (100%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	40 (58%)
Alcool													
Non	3 (100%)	4 (66.7%)	1 (100%)	2 (66.7%)	13 (92.9%)	1 (100%)	2 (100%)	12 (75.0%)	8 (53.3%)	3 (75.0%)	2 (100%)	2 (100%)	53 (76.8%)
Oui	-	2 (33.3%)	-	1 (33.3%)	1 (7.1%)	-	-	4 (25.0%)	7 (46.7%)	1 (25.0%)	-	-	16 (23.2%)
AINS													
Non	3 (100%)	5 (83.3%)	1 (100%)	3 (100%)	13 (92.9%)	1 (100%)	2 (100%)	14 (87.5%)	9 (60.0%)	4 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	59 (85.5%)
Oui	-	1 (16.7%)	-	-	1 (7.1%)	-	-	2 (12.5%)	6 (40.0%)	-	-	-	10 (14.5%)
Exercice													
Non	3 (100%)	5 (83.3%)	1 (100%)	3 (100%)	14 (100%)	1 (100%)	2 (100%)	13 (81.2%)	4 (26.7%)	4 (100%)	1 (50.0%)	2 (100%)	53 (76,8%)
Oui	-	1 (16.7%)	-	-	-	-	-	3 (18.8%)	11 (73.3%)	-	1 (50.0%)	-	16 (23.2%)
IPP													
Non	2 (66.7%)	6 (100%)	1 (100%)	2 (66.7%)	14 (100%)	1 (100%)	1 (50.0%)	16 (100%)	15 (100%)	3 (75.0%)	2 (100%)	2 (100%)	65 (94.2%)
Oui	1 (33.3%)	-	-	1 (33.3%)	-	-	1 (50.0%)	-	-	1 (25.0%)	-	-	4 (5.8%)
IEC													
Non	2 (66.7%)	6 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	13 (92.9%)	1 (100%)	2 (100%)	14 (87.5%)	14 (93.3%)	3 (75.0%)	2 (100%)	1 (50.0%)	62 (89,9%)
Oui	1 (33.3%)	-	-	-	1 (7.1%)	-	-	2 (12.5%)	1 (6.7%)	1 (25.0%)	-	1 (50.0%)	7 (10.1%)
BB													
Non	1 (33.3%)	5 (83.3%)	1 (100%)	2 (66.7%)	13 (92.9%)	-	2 (100%)	16 (100%)	15 (100%)	3 (75.0%)	2 (100%)	1 (50.0%)	61 (88.4%)
Oui	2 (66.7%)	1 (16.7%)	-	1 (33.3%)	1 (7.1%)	1 (100%)	-	-	-	1 (25.0%)	-	1 (50.0%)	8 (11.6%)

AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; BB, béta-bloquants ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IPP, inhibiteurs de la pompe à proton

40 patients (58%) présentaient au moins un cofacteur parmi lesquels une ingestion d'alcool au cours du repas déclenchant (23,2%) et/ou un exercice physique au décours (23,2%) sont le plus souvent retrouvés.

22 patients (31,9%) ont au moins un cofacteur médicamenteux (AINS, BB, IEC et/ou IPP).

Parmi les patients chez qui des cofacteurs sont retrouvés, 9 (22,5%) ont présenté une réaction IgE médiée de grade I, 13 (31%) de grade II, et 16 (38,1%) grade III dont 10 patients allergiques au blé.

Des cofacteurs sont retrouvés chez tous les patients allergiques au blé (n=15) dont 13 avec une sensibilisation au gluten et/ou à l'omega5-gliadine et 2 non sensibilisés à l'omega5-gliadine. L'exercice est retrouvé chez 11 patients (73,3%), l'ingestion d'alcool chez 7 patients (46,7%), une prise d'AINS chez 6 patients (40%).

Parmi les 16 patients allergiques aux fruits et légumes, des cofacteurs sont retrouvés chez 7 patients (43,8%).

Concernant les patients allergiques à la viande rouge, des cofacteurs sont retrouvés chez 5 patients (35,7%). Ces 5 patients ont une allergie à l'alpha-Gal. Les IPP sont retrouvés chez 2 patients du groupe ancienne AA avec un grade I au lait de vache et un grade III au sésame ; et chez 2 patients du groupe neoAA avec un grade III à l'anisakis et un grade II au poisson.

5) Sensibilisation aux pneumallergènes et allergies croisées

Parmi les 16 patients allergiques aux fruits et légumes, 13 sont dans le groupe ancienne AA dont 10 patients atopiques (10 avec une rhinoconjonctivite allergique, et 6 avec un asthme associé). Une allergie au pollen de bouleau (IgE anti-Bet v 1-like) est objectivée chez 5 de ces 10 patients. Deux de ces 10 patients sont sensibilisés aux pollens sans symptôme respiratoire, dont un patient avec un syndrome latex-fruits non sensibilisé aux profilines et un patient allergique à la pomme de profil biomoléculaire inconnu. Un seul des 3 patients du groupe neoAA présente une rhinoconjonctivite allergique au pollen de bétulacées.

Un patient du groupe neoAA est sensibilisé au chat parmi les 14 patients allergiques à la viande rouge. Ce patient est allergique à l'alpha-Gal et ne présente pas de symptomatologie respiratoire atopique.

Parmi les 6 patients allergiques aux crevettes, 2 sont sensibilisés aux acariens dont un issu du groupe ancienne AA avec des IgE anti Pen a 1 positives, et un issu du groupe neoAA sans sensibilisation aux tropomyosines (IgE anti Pen a 1 et Der p 10 négatives). Ces 2 patients ne présentent pas d'asthme ni de rhinoconjonctivite allergique.

La patiente du groupe ancienne AA allergique à la moule est sensibilisée aux acariens (IgE anti-*D. Pteronyssinus* positives) ainsi qu'aux crustacées (IgE anti crabe et crevette positives), la sensibilisation aux tropomyosines est inconnue. Cette patiente présente un asthme et une rhinoconjonctivite chronique.

Un patient du groupe ancienne AA allergique à l'anisakis est sensibilisé aux acariens sans sensibilisation aux tropomyosines. Il présente une rhinoconjonctivite allergique.

6) Présentation clinique

La présentation clinique de la réaction index des AA IgE médiées est décrite dans le tableau 5.

Tableau 5. Présentation clinique de la réaction index des allergies IgE médiées

	Poisson (n=3)	Crevette (n=6)	Moule (n=1)	Anisakis (n=3)	Viande rouge (n=14)	Volaille (n=1)	Lait de vache (n=2)	Fruits et légumes (n=16)	Blé (n=15)	Sésame (n=4)	Légumineuses (n=2)	Autres (n=2)	Total (n=69)
Délai (heure)													
Moyenne (SD)	3.00 (1.41)	0.713 (0.874)	NA (NA)	3.53 (4.05)	2.93 (2.21)	0.500 (NA)	0.175 (0.106)	0.595 (0.756)	1.25 (0.808)	0.138 (0.0750)	NA (NA)	0.500 (NA)	1.49 (1.80)
Médiane [Min, Max]	3.00 [2.00, 4.00]	0.375 [0.100, 2.00]	NA [NA, NA]	2.50 [0.100, 8.00]	3.00 [0.100, 8.00]	0.500 [0.500, 0.500]	0.175 [0.100, 0.250]	0.250 [0.100, 2.00]	1.50 [0.100, 2.00]	0.100 [0.100, 0.250]	NA [NA, NA]	0.500 [0.500, 0.500]	0.500 [0.100, 8.00]
NC	1 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (100%)	-	2 (14.3%)	-	-	6 (37.5%)	2 (13.3%)	-	2 (100%)	1 (50.0%)	17 (24.6%)
Grade IgE médiée													
OAS	-	-	-	-	-	-	-	5 (31.3%)	-	-	-	-	5 (7.25%)
I	2 (66.7%)	3 (50.0%)	1 (100%)	-	3 (21.4%)	-	1 (50.0%)	1 (6.25%)	2 (13.3%)	-	1 (50.0%)	-	14 (20.3%)
II	1 (33.3%)	1 (16.7%)	-	1 (33.3%)	4 (28.6%)	1 (100%)	1 (50.0%)	6 (37.5%)	3 (20.0%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	-	21 (30.4%)
III	-	2 (33.3%)	-	2 (66.7%)	7 (50.0%)	-	-	4 (25.0%)	10 (66.7%)	2 (50.0%)	-	2 (100%)	29 (42%)
Urticaire et/ou angio-œdème visage													
Non	-	-	-	-	1 (7.1%)	-	1 (50.0%)	2 (12.5%)	-	1 (25.0%)	-	1 (50.0%)	6 (8.7%)
Oui	3 (100%)	6 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	13 (92.9%)	1 (100%)	1 (50.0%)	14 (87.5%)	15 (100%)	3 (75.0%)	2 (100%)	1 (50.0%)	63 (91.3%)
Angio-œdème laryngé (dysphagie, dysphonie, dyspnée)													
Non	2 (66.7%)	5 (83.3%)	1 (100%)	1 (33.3%)	12 (85.7%)	-	1 (50.0%)	9 (56.2%)	14 (93.3%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (100%)	50 (72.5%)
Oui	1 (33.3%)	1 (16.7%)	-	2 (66.7%)	2 (14.3%)	1 (100%)	1 (50.0%)	7 (43.8%)	1 (6.7%)	2 (50.0%)	1 (50.0%)	-	19 (26.0%)
Rhinoconjonctivite													
Non	3 (100%)	6 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	14 (100%)	1 (100%)	2 (100%)	14 (87.5%)	15 (100%)	4 (100%)	1 (50.0%)	2 (100%)	66 (95.7%)
Oui	-	-	-	-	-	-	-	2 (12.5%)	-	-	1 (50.0%)	-	3 (4.35%)
Atteinte respiratoire													
Non	2 (66.7%)	4 (66.7%)	1 (100%)	2 (66.7%)	10 (71.4%)	1 (100%)	2 (100%)	14 (87.5%)	12 (80.0%)	3 (75.0%)	2 (100%)	1 (50.0%)	54 (78.3%)

Oui	1 (33.3%)	2 (33.3%)	-	1 (33.3%)	4 (28.6%)	-	-	2 (12.5%)	3 (20.0%)	1 (25.0%)	-	1 (50.0%)	15 (21.7%)
Atteinte digestive													
Non	3 (100%)	5 (83.3%)	1 (100%)	2 (66.7%)	10 (71.4%)	1 (100%)	2 (100%)	16 (100%)	13 (86.7%)	4 (100%)	2 (100%)	1 (50.0%)	60 (87%)
Oui	-	1 (16.7%)	-	1 (33.3%)	4 (28.6%)	-	-	-	2 (13.3%)	-	-	1 (50.0%)	9 (13%)
Détail atteinte digestive													
Douleurs abdominales	-	-	-	1 (33.3%)	1 (7.1%)	-	-	-	-	-	-	-	2 (2.9%)
Nausées	-	-	-	-	1 (7.1%)	-	-	-	1 (6.7%)	-	-	1 (50.0%)	3 (4.35%)
Vomissements et/ou diarrhées	-	1 (16.7%)	-	-	3 (21.4%)	-	-	-	2 (13.3%)	-	-	1 (50.0%)	7 (10.1%)
Malaise sans perte de connaissance													
Non	3 (100%)	3 (50.0%)	1 (100%)	2 (66.7%)	12 (85.7%)	1 (100%)	2 (100%)	15 (93.8%)	14 (93.3%)	3 (75.0%)	2 (100%)	1 (50.0%)	59 (86%)
Oui	-	3 (50.0%)	-	1 (33.3%)	2 (14.3%)	-	-	1 (6.2%)	1 (6.7%)	1 (25.0%)	-	1 (50.0%)	10 (14.5%)
Hypotension artérielle													
Non	3 (100%)	5 (83.3%)	1 (100%)	1 (33.3%)	9 (64.3%)	1 (100%)	2 (100%)	13 (81.2%)	5 (33.3%)	2 (50.0%)	2 (100%)	1 (50.0%)	45 (65.2%)
Oui	-	1 (16.7%)	-	2 (66.7%)	5 (35.7%)	-	-	3 (18.8%)	10 (66.7%)	2 (50.0%)	-	1 (50.0%)	24 (34.8%)

OAS, oral allergy syndrome

On observe principalement des réactions IgE médiées avec une majorité d'anaphylaxies de grade III (42%).

Des délais plus longs de réactions IgE médiées (au-delà des délais classiques de 2h) sont parfois rapportés suite à l'ingestion d'anisakis, de viande rouge avec une moyenne respective de 3h30 et de 3h.

Les 5 patients ayant présenté un syndrome oral sont allergiques aux rosacées via les protéines Bet v 1-like.

Lors de la réaction index, 14 patients (20,3%) ont présenté une hypersensibilité de grade I. Trois sont allergiques à la viande rouge, 3 aux crevettes, 2 au poisson, 2 au blé, un au lait de vache, un à la moule, un à la roquette et un à l'arachide.

Parmi les 21 patients (30,4%) ayant présenté une anaphylaxie de grade II lors de la réaction index, 6 patients sont allergiques aux fruits et légumes, 5 à la viande, 3 au blé, 2 au sésame, un au soja, un au céleri, un au poisson, un à anisakis et un au lait de vache.

Parmi les 29 patients (42%) ayant présenté une anaphylaxie de grade III lors de la réaction index, 10 patients sont allergiques au blé, 7 à la viande rouge dont 6 ont un syndrome alpha-Gal, 2 ont réagi à l'anisakis, 2 aux crevettes, 2 au céleri, 2 au sésame, un à l'avocat, un au poivron, un au miel et un aux cèpes.

Dix patients allergiques aux fruits et légumes ont présenté une réaction anaphylactique (grade ≥ II). Il s'agit principalement de patients avec une allergie croisée latex-fruits et de patients allergiques aux apiacées.

Il n'y a pas de différence significative de sévérité de la réaction index entre le groupe ancienne AA et le groupe neoAA ($p = 0,97$).

7) Examens complémentaires et tests de provocation (TP)

Examens complémentaires et TP sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6. Examens complémentaires et tests de provocation des allergies IgE médiées

	Poisson (n=3)	Crevette (n=6)	Moule (n=1)	Anisakis (n=3)	Viande rouge (n=14)	Volaille (n=1)	Lait de vache (n=2)	Fruits et légumes (n=16)	Blé (n=15)	Sésame (n=4)	Légumineuses (n=2)	Autres (n=2)	Total (n=69)
Prick test													
Négatif	-	1 (16.7%)	-	-	5 (35.7%)	-	-	2 (12.5%)	2 (13.3%)	1 (25.0%)	-	-	12 (17.4%)
Positif	3 (100%)	5 (83.3%)	-	-	8 (57.1%)	1 (100%)	2 (100%)	14 (87.5%)	12 (80.0%)	3 (75.0%)	2 (100%)	2 (100%)	52 (75.4%)
IgE allergène principal													
Négatives	1 (33.3%)	-	-	-	1 (7.1%)	-	-	3 (18.8%)	2 (13.3%)	3 (75.0%)	1 (50.0%)	-	11 (15.9%)
Positives	2 (66.7%)	6 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	13 (92.9%)	1 (100%)	2 (100%)	9 (56.2%)	13 (86.7%)	1 (25.0%)	1 (50.0%)	2 (100%)	54 (78.3%)
NC	-	-	-	-	-	-	-	4 (25.0%)	-	-	-	-	8 (11,6%)
IgE recombinant													
Négatives	2 (66.7%)	4 (66.7%)	-	1 (33.3%)	-	-	-	-	2 (13.3%)	-	-	-	9 (13%)
Positives	-	1 (16.7%)	-	-	-	-	1 (50.0%)	5 (31.2%)	9 (60.0%)	-	-	-	16 (23.2%)
NC	1 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (100%)	2 (66.7%)	14 (100%)	4 (100%)	1 (50.0%)	11 (68.8%)	4 (26.7%)	4 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	48 (69.6%)
Recombinants dosés													
Gad c 1/Cyp c 1	2 (66.7%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (2.9%)
Pen a 1	-	5 (83.3%)	-	1 (33.3%)	-	-	-	-	-	-	-	-	6 (8.7%)
Caséine	-	-	-	-	-	-	1 (50.0%)	-	-	-	-	-	1 (1.4%)
Bet v 1	-	-	-	-	-	-	-	3 (18.8%)	-	-	-	-	3 (4.3%)
Pru p 3	-	-	-	-	-	-	-	1 (6.2%)	-	-	-	-	1 (1.4%)
Hev b 6.01	-	-	-	-	-	-	-	1 (6.2%)	-	-	-	-	1 (1.4%)

Tri a 19	-	-	-	-	-	-	-	-	11 (73.3%)	-	-	-	11 (15.9%)
TP réalisé													
Non	2 (66.7%)	6 (100%)	1 (100%)	3 (100%)	13 (92.9%)	1 (100%)	2 (100%)	12 (75.0%)	10 (66.7%)	3 (75.0%)	1 (50.0%)	2 (100%)	56 (81.2%)
Oui	1 (33.3%)	-	-	-	1 (7.1%)	-	-	4 (25.0%)	5 (33.3%)	1 (25.0%)	1 (50.0%)	-	13 (18.8%)
Grade TP													
0	1 (33.3%)	-	-	-	1 (7.1%)	-	-	1 (6.2%)	5 (33.3%)	-	1 (50.0%)	-	9 (12.3%)
1	-	-	-	-	-	-	-	3 (18.8%)	-	-	-	-	3 (4.1%)
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (25.0%)	-	-	1 (1.4%)

a) Tests cutanés

Un prick test à l'allergène suspect a été réalisé dans 69 cas sur 73, et 53 patients (72,6%) ont un prick test positif. Ils n'ont pas été réalisés chez les 3 patients allergiques à l'anisakis en l'absence de possibilité de tester ce dernier, chez un patient sensibilisé à l'alpha-Gal et un patient avec une hypersensibilité aux sulfites (allergie non IgE-médiée). Deux patients avaient des tests ininterprétables du fait d'un dermographisme (une patiente allergique à la moule et une patiente allergique au blé).

b) IgE spécifiques

Aucun dosage d'IgE spécifiques n'a pas été réalisé chez 7 patients. Il s'agit des 4 patients présentant une hypersensibilité aux sulfites et de 3 patients allergiques aux fruits et légumes présentant un prick test positif.

Les IgE spécifiques contre les allergènes suspects étaient obtenues dans la plupart des cas (IgE sulfites non disponibles par exemple, le mécanisme de l'hypersensibilité étant probablement de nature pharmacologique). En revanche, les profils biomoléculaires étaient réalisés dans moins de la moitié des cas à l'exception de la tropomyosine, la parvalbumine et l'oméga5-gliadine.

Parmi les patients allergiques aux viandes rouges, les IgE anti-alpha-Gal n'ont pas été mesurées dans 4 cas du fait d'observations trop anciennes antérieures à 2009 (le dosage n'était pas encore disponible).

c) Tests de provocation (TP)

Des TP ont été réalisé chez 13 patients, le plus souvent des tests de provocation orale (TPO).

Un patient avec une allergie liée aux protéines PR-10 symptomatique à la pêche crue a toléré la pêche cuite.

Un patient avec une allergie liée aux protéines PR-10 symptomatique à la pomme crue a réalisé un TPO (qui était positif avec un syndrome oral) en vue d'une induction de tolérance orale.

Un patient avec un syndrome d'allergie croisée latex-kiwi a présenté une urticaire de contact au latex.

Un autre patient avec un syndrome latex-fruit (fruit de la passion) a présenté une urticaire de contact au latex.

Un patient allergique à l'arachide n'a pas présenté de réaction à l'ingestion d'une dose cumulée de 1g d'arachide.

Les TPO au blé sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7. Description des patients ayant réalisés des tests de provocation orale au blé

						TPO sans cofacteur		TPO avec cofacteur(s)		
Patient	Réaction index	Tests cutanés	IgE blé	IgE gluten	Oméga5-gliadine	Aliment	Réaction	Aliment	Cofacteur(s)	Réaction
1	Grade III	Blé +, gluten +	0.44 kU/L	0.37 kU/L	-	Pain	Non	Pain	Effort	Non
2	Grade II	Blé -, gluten -	0.53 kU/L	-	<0.1 kU/L	Pain 40g	Non	Pain 40g	Effort	Non
3	Grade III	Blé +, gluten +	1.4 kU/L	2.19 kU/L	40.6 kU/L	Pates	Non	Pates	Effort	Non
4	Grade III	Dermographisme	<0.1 kU/L	<0.1 kU/L	<0.1 kU/L	Pain	Non	Pain	Kétoprofène 100 mg + effort	Non
5	Grade III	Blé +, gluten +	0.49 kU/L	4.03 kU/L	10.9 kU/L	Blé	Non	-	-	-

Un patient allergique au sésame a présenté une réaction anaphylactique de grade II lors du test de provocation à l'huile de sésame.

Un patient allergique à l'alpha-Gal a toléré les viandes rouges (agneau, veau et porc).

Une patiente allergique aux poissons avec négativité des IgE anti-parvalbumine (Gad c 1) n'a pas présenté de réaction après ingestion d'une boite de thon en conserve (les autres poissons, en général plus réactifs, n'ont pas été réintroduits).

d) Cas particulier du sésame

Les prick tests au sésame et les IgE anti-sésame ont été réalisés chez les 4 patients allergiques au sésame. Le prick test est négatif chez un patient, et les IgE anti-sésame sont négatives (IgE sésame en Immunocap phadia < 0,1 kU/L) chez 3 patients. Le patient avec prick test positif et IgE anti-sésame négatives a présenté une anaphylaxie de grade II lors du TPO à l'huile de sésame. Cette réaction est probablement liée à une sensibilisation aux oléosines.

8) Facteurs de risques

Les facteurs de risque de sévérité (hypersensibilité de grade I contre anaphylaxie grade ≥ II) sont présentés dans le tableau 8. Il existe une tendance pour l'allergie au blé (OR 1,78) et le sexe masculin (OR 2,1) statistiquement non significatives. L'allergie aux fruits et légumes (OR 0,5), l'atopie (OR 0,84), l'asthme (OR 0,5) semblent être un moins associée aux réactions sévères bien que non significatifs.

Tableau 8. Facteurs de risque de réaction sévère de grade ≥ II

	Modèle univarié			Modèle multivarié		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Blé	1.784	[0.481;8.649]	0.418	-	-	-
Viande rouge	1.105	[0.281;5.513]	0.892	-	-	-
Fruits et légumes	0.495	[0.147;1.731]	0.258	-	-	-
Sexe masculin	2.105	[0.689;6.745]	0.196	-	-	-
Atopie	0.527	[0.168;1.657]	0.268	0.844	[0.16;6.428]	0.85
Asthme	0.434	[0.126;1.536]	0.184	0.5	[0.059;3.099]	0.476

Les facteurs de risque de développer une neoAA en comparaison au groupe ancienne AA sont présentés dans le tableau 9. Le sexe masculin est plus fréquemment associé au groupe neoAA (OR 4,05 ; p = 0,035). L'atopie est corrélée à une tendance plus faible (OR 0,42) de développer une neoAA.

Tableau 9. Facteurs de risque de développer une neoallergie alimentaire en comparaison au groupe ancienne allergie alimentaire

	Modèle univarié			Modèle multivarié		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Sexe masculin	4.464	[1.379;17.559]	0.019	4.05	[1.181;16.693]	0.035
Atopie	0.347	[0.088;1.128]	0.096	0.421	[0.099;1.536]	0.207
Cofacteur	0.884	[0.299;2.68]	0.824	0.59	[0.17;1.973]	0.392
Grade ≥ II	0.765	[0.241;2.579]	0.653	-	-	-

IV) Discussion

Le recueil a été réalisé à l'aide de mots clés et n'a permis d'inclure aucun patient au CHU de Nantes. Une des explications est que le service d'allergologie du CHU de Nantes est spécialisé dans l'allergie médicamenteuse. De plus, il n'y a pas eu de recueil via le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) car il n'y a malheureusement pas de codage spécifique pour l'AA. Pour réaliser des études plus puissantes, il y a nécessité d'avoir une PMSI traçant l'AA, d'où le travail réalisé sur la classification internationale des maladies (CIM) 11 référençant beaucoup mieux les maladies allergiques, mais non appliqué en France à ce jour (81).

A) Caractéristiques générales

1) Sexe

Il existe un fort déséquilibre du ratio dans notre observatoire chez le sénior avec une prédominance masculine. Dans l'étude de Gupta et al. (8), la prévalence de l'AA de l'adulte était de 13,8% chez la femme contre 7,5% chez l'homme. Cependant, dans l'étude de Liu et al. (72), le sexe masculin était un facteur de risque d'AA (OR 1,87) en population générale. Dans notre étude, le sexe masculin est un facteur de risque significatif de neoAA (OR 4,05), en partie du fait de la proportion plus importante de syndrome alpha-Gal dans ce groupe. Ceci est corroboré par des études montrant la prédominance du sexe masculin dans le syndrome alpha-Gal (82), et pourrait être expliqué par le proportion plus importante de chasseurs chez les hommes, plus exposés aux morsures de tique de ce fait. De plus, la proportion plus importante de syndrome alpha-Gal dans le groupe neoAA pourrait peut-être être aussi due à une consommation plus importante d'abats chez les sujets âgés (83).

2) Ethnie et changement de zone géographique

La caractérisation raciale est interdite en France. Dans notre étude, aucun patient n'avait déclaré un changement de zone géographique du lieu de vie, probablement sous-estimé car peu recherché. Aux Etats-Unis, l'AA touchait plus les sujets noirs (OR 3,06) (72). Dans une autre étude américaine, l'AA touchait plus les sujets non blancs non hispaniques (8). L'hypothèse évoquée concerne le changement de zone géographique avec la sensibilisation à de nouveaux allergènes. Malheureusement, ce paramètre était peu présent dans les dossiers médicaux des patients, d'où l'intérêt d'une étude prospective.

3) Comorbidités

a) Atopie

Les antécédents d'atopie (asthme, DA et rhinoconjonctivite allergique) sont connus pour être des facteurs de risque d'AA (8). Selon l'Inserm, 25 à 30% de la population est atopique. Les patients du groupe ancienne AA présentaient dans 44,2% des cas un antécédent atopique. En revanche, on retrouvait un terrain atopique dans le groupe neoAA seulement dans 23,8% des cas. Le risque d'être atopique chez les sujets âgés ayant présenté une neoAA était plus faible (OR 0,42) par rapport au groupe ancienne AA, bien que non significatif, probablement du fait du faible effectif. Le risque de développer une neoAA ne semble donc pas être expliqué par l'atopie, contrairement aux sujets plus jeunes chez qui l'atopie est un facteur de risque de développer une AA. L'atopie à des origines multigéniques parmi lesquelles on retient notamment la mutation du gène codant pour la filaggrine,

une protéine clé dans les effets de barrière au niveau de la peau et probablement d'autres revêtements, qui est associée au risque de développer une dermatite atopique et certaines AA (84).

b) Cancer

Dans le groupe neoAA, 19% des patients ont déclaré un antécédent de cancer. On retrouve un taux comparable en France en 2008, où 2 millions de personnes de 65 ans et plus en vie ont eu un cancer au cours de leur vie soit 17.86% de cette population (85).

Dans notre série, on observe plus d'atopie (44,2%) et beaucoup moins d'antécédent de cancer (5,77%) dans le groupe ancienne AA. Selon les dernières études, l'atopie protégerait contre le cancer. En effet, certaines cellules de l'immunité seraient impliquées dans l'induction de tolérance immunitaire et dans le cancer. Les cellules dendritiques et les mastocytes jouent un rôle clé dans l'activation des lymphocytes Treg dans l'allergie, mais contribuent également à créer un environnement immunosuppresseur via les check-point inhibiteurs (PD-1 et CTLA-4) favorisant le développement des cancers et leur agressivité (86). Les patients atopiques qui présentent encore des AA après l'âge de 6 ans (âge à partir duquel les AA semblent persister) seraient peut-être « plus atopiques » et peut-être d'autant plus protégés contre le risque de développer un cancer. A l'inverse, les patients présentant un déficit en IgE semblent avoir un risque plus élevé de développer un cancer (87).

c) Cardiopathies chroniques

Dans le groupe neoAA, on observe plus de cardiopathies chroniques (19% contre 3,85%). Il pourrait y avoir un biais de recueil des antécédents chez des sujets suivis depuis de nombreuses années (les antécédents ne sont pas redemandés lors de chaque consultation de suivi). Toutefois, l'existence d'une cardiopathie participe peut-être à l'expression de la survenue d'une neoAA, la sévérité du tableau du fait de la comorbidité motivant la consultation au CHU. Les traitements par BB diminuent la réponse au traitement de l'anaphylaxie (réponse à l'adrénaline). Les traitements par BB et IEC contribuent à l'activation mastocytaire par inhibition de l'AMPc (56).

De plus, dans l'étude de Wilson et al. (88), la présence d'IgE anti-alpha-Gal était un facteur de risque significatif de survenue précoce d'athérome chez des patients porteur de cardiopathies ischémiques en analyse multivariées comprenant les facteurs de risque de cardiopathie ischémique (âge, hypertension artérielle (HTA), diabète et dyslipidémie). Cependant, aucun dossier des patients allergiques à l'alpha-Gal ne mentionnait de cardiopathie chronique.

Notre observatoire a colligé un seul patient présentant des troubles digestifs chroniques alors que la colopathie fonctionnelle est assez fréquente passé 60 ans. Ces troubles digestifs ne représentaient pas le motif de consultation et de ce fait, il y a peut-être eu un biais de recueil, d'où l'intérêt d'une étude prospective. D'autre part, les troubles digestifs chroniques d'origine allergique sont difficiles à objectiver, notamment pour l'entéropathie au gluten non cœliaque. Ils nécessitent des protocoles complexes en double aveugle.

B) Caractéristiques de l'allergie alimentaire (AA)

Tous les patients de cet observatoire ont développé une AA à l'âge adulte. Le plus vieux a déclaré son allergie à 82 ans et présentait un syndrome alpha-Gal.

1) Antécédents d'allergie alimentaire (AA) guérie

Une seule patiente présentait un antécédent d'AA guérie (DA attribuée à une AA dans l'enfance jusque l'âge de 22 ans). Il existe probablement un biais de mémorisation qui sous-estimerait ces antécédents souvent très anciens.

2) Âge d'apparition des symptômes

Tous les patients déclaraient un début de symptomatologie de leur AA à l'âge adulte, peut-être à cause d'un un biais de mémorisation ou d'un défaut de diagnostic dans l'enfance. Ceci est peut-être corrélé au phénomène plus global d'augmentation relativement récent des AA où les modifications de l'environnement et des modes de vie depuis l'enfance ont été particulièrement importantes pour cette génération de patients (5).

3) Délai diagnostic

Le délai diagnostic était plus long dans le groupe ancienne AA que dans le groupe neoAA (moyenne de 7,88 ans contre 2,44 ans) (fig 5), ce qui laisse à penser que les personnes âgées sont soit rapidement adressées devant la gravité du tableau clinique (anaphylaxie dans 2/3 des cas dans le groupe neoAA), soit perdues de vue.

4) Allergènes

Les allergènes alimentaires impliqués chez les seniors adressés au CHU d'Angers reflètent les déclarations d'anaphylaxie alimentaire de l'adulte du RAV (9) pour les crustacés (8,22% contre 5,9%), les mollusques (1,37% contre 2,4%), le sésame (5,48% contre 2,5%). Cependant, parmi ces séniors, il existe une surreprésentation d'allergie aux viandes de mammifères (19,2% contre 2,5%) et au blé (20,5% contre 5,8%). Il existe probablement une sous-représentation de l'allergie à l'arachide (une seule) du fait d'un biais de receuil. L'arachide étant une allergène bien connu du grand public de part sa fréquence chez l'enfant (mais souvent persistante chez l'adulte) et son risque de réaction mortelle (26), une éviction est peut-être parfois réalisée sans suivi allergologique. L'allergie à l'arachide est une allergie relativement récente. Les premieres series d'anaphylaxies mortelles à l'arachide n'ont été publiées que dans les années 80 (89) or ces seniors sont nés bien avant, il n'est donc pas surprenant qu'ils aitent été épargnés dans leur enfance et ultérieurement, l'allergie à l'arachide s'installant le plus souvent au cours de l'enfance et persistant au-delà. En effet, il est exceptionel de nos jours d'observer une allergie à l'arachide au-delà de 50 ans.

Concernant les profils biomoléculaires, nous avons beaucoup de données manquantes. A l'époque pour les dossiers les plus anciens, les allergologues ne disposaient pas des mêmes outils qu'aujourd'hui pour la détection d'IgE spécifiques vis à vis de tout un panel d'allergènes purifiés ou recombinants (ImmunoCAP© et microarray).

Parmi les 15 patients allergiques au blé, seulement 2 ont déclaré une neoAA impliquant l'omega5-gliadine (Tri a 19). Comme cette AA est souvent associée à l'effort, on peut supposer que les efforts physiques au-delà de 60 ans sont moins importants, a fortiori si des comorbidités s'ajoutent. De plus, aucun patient ne déclarait être allergique aux céréales sans gluten (riz, maïs, …).

La majorité des patients allergiques aux fruits et légumes étaient dans le groupe ancienne AA, en parti à cause d'une allergie croisée pollens-fruits présente chez les sujets atopiques. La première hypothèse est que l'allergie pollens-fruits, habituellement connue pour se déclarer chez le grand enfant et chez le jeune adulte atopique, débute plus rarement chez le sujet âgé. L'autre hypothèse est que la symptomatologie étant rarement bruyante, les patients âgés consultent peu un allergologue.

De plus, 7 patients allergiques aux fruits et légumes (43,8%) avaient une sensibilisation aux bétulacées (présence d'IgE anti Bet v 1-like), et un seul patient a présenté une AA en lien avec une sensibilisation aux LTP. La sensibilisation aux LTP semble rare, toutefois, le recueil de sensibilisation aux LTP n'est pas exhaustif (10/16 données manquantes). Il n'y a pas eu de recherche systématique de sensibilisation à Pru p 3 (LTP de la pêche) qui est la LTP la plus étudiée (47) et celle pour laquelle un dosage commercial d'IgE spécifique unitaire en ImmunoCap est disponible depuis le plus longtemps. Dans les plus vieux dossiers, la recherche d'IgE anti-LTP n'était pas accessible (90). Il faut également souligner qu'il y a plus de patients allergiques aux protéines PR-10 qu'aux LTP dans notre région du fait d'un gradient nord-sud (47).

Il existe également de possibles cosensibilisations aux pollens via les profilines sans expression clinique dans la majeure partie des cas.

Un patient présentant initialement un syndrome oral à la pomme via les protéines PR-10 a présenté une anaphylaxie de grade II alors que le cofacteur alcool était associé (seul cofacteur retrouvé). En effet, les cofacteurs pourraient provoquer des manifestations plus sévères, y compris en cas de sensibilisation à des protéines Bet v 1-like ou à des profilines (91). Il existe d'autres cofacteurs comme les IPP qui réduisent la dénaturation stomachale de ces protéines (57).

Un autre patient présentant une allergie au céleri avec un syndrome d'allergie croisée armoise-céleri avec une positivité des IgE anti Bet v 1-like et des profilines (Bet v 2) et LTP (Pru p 3) négatives avait été adressé pour une anaphylaxie de grade III avec mouvement de tryptase alors que le cofacteur alcool était également associé. Il se pose donc la question chez ce patient d'un autre profil de sensibilisation à des protéines de céleri peu explorées jusqu'à ce jour comme les défensines (Art v 1) (92) et les glycoprotéines de haut poids moléculaire (Api g 5) (93).

Dans notre série, 4 patients avaient un syndrome latex-fruits, avec des diagnostics anciens (un en 1998, 2 en 2001 et un en 2007). En effet, l'allergie IgE médiée au latex a considérablement diminué depuis le début des années 2000, notamment grâce à la suppression des gants poudrés (risque de sensibilisation par voie respiratoire) (94).

L'allergie au sésame nécessite des études plus approfondies car il existe peu de données actuellement en France. Lorsque les patients sont sensibilisés à l'oléosine, le diagnostic est difficile du fait de la négativité des prick tests et des IgE spécifiques en ImmunoCap (95). Seul le TPO permet d'établir le diagnostic. C'était le cas pour un de nos patients allergique au sésame (avec prick positif mais IgE spécifique négatives) qui a présenté une réaction anaphylactique de grade II lors du TP à l'huile de sésame. Le sésame peut être consommé à l'insu du patient sous forme d'huile. Or, contrairement à l'huile d'arachide qui est raffinée avant sa commercialisation en France, l'huile de sésame est riche en protéines, notamment en oléosines (95).

Un seul patient allergique aux crevettes avait des IgE anti-tropomyosines positives (Pen a 1), d'où l'intérêt d'avoir à disposition d'autres IgE unitaires pour rechercher des sensibilisations à d'autres allergènes en étude biomoléculaire car la tropomyosine n'est pas toujours en cause (36).

Les patients allergiques à la viande rouge du groupe neoAA étaient majoritaires et présentaient tous un syndrome alpha-Gal. Les sujets âgés mangent peut-être plus de rognons/abats, ce qui majore le risque de survenue ou de sévérité de l'allergie du fait de l'expression plus importante des déterminants alpha-Gal dans les rognons et intestins des mammifères non primates (50). Selon un rapport de FranceAgriMer (83), la consommation des ménages d'abats de mammifères en France était stable durant les dernières années. En 2012, elle était de 43 000 tonnes (contre 46 000 tonnes en 2005), dont 6% dans les plats cuisinés. De plus, la consommation de ces derniers a augmenté de plus de 11% par an depuis 1998, pouvant être source d'allergènes cachés chez les patients présentant un syndrome alpha-Gal.

Un seul patient allergique à la viande rouge était sensibilisé au chat, mais il est peu probable que l'albumine sérique soit en cause car le patient était également sensibilisé à l'alpha-Gal (IgE anti-alpha-Gal 5,41 kU/L). Aucun patient n'était sensibilisé au chien. Il est surprenant qu'aussi peu de patients présentent une sensibilisation au chat car dans le syndrome alpha-Gal, il existe souvent une sensibilisation au chat via la présence de protéines glycosylées dans la salive, indépendamment du syndrome porc-chat (96). La raison est probablement la présence d'un biais de recueil.

Un patient allergique à l'alpha-Gal a toléré les viandes rouges (agneau, veau et porc). Présence d'une forte variabilité inter individuelle expliquant le fait que certains patients tolèrent la viande rouge et ne tolèrent pas les abats. La tolérance aux abats et aux viandes peut se réinstaller à distance de la morsure de tique, comme en témoigne la décroissance des IgE anti alpha-Gal au cours du temps. Cependant il existe un risque de réaction ultérieure en cas de nouvelle morsure de tique.

Concernant les APLV, un des 2 patients avait des IgE anti-caséine, ce qui est cohérant avec les données de la littérature, puisque la caséine est un marqueur de persistance de l'APVL (14–18). Le profil biomoléculaire du 2ème patient est inconnu.

5) Evolution

Plus de la moitié des patients ont présenté une nouvelle histoire clinique après le diagnostic. Il y en avait plus dans le groupe ancienne AA (55,8% contre 42,9% dans le groupe neoAA), probablement en raison du suivi qui était plus long.

Parmi les patients ayant présenté une nouvelle histoire, 29% des patients du groupe ancienne AA avaient présenté une réaction plus grave que la réaction index, et 14 patients ont présenté comme nouvelle réaction une anaphylaxie de grade III. D'où l'intérêt d'avoir un suivi régulier et de surveiller de plus près ces sujets qui vieillissent et chez qui apparaissent des comorbidités et des traitements pouvant contribuer à accroitre la sévérité de l'AA. La prise en charge doit être globale, à l'aide d'un suivi régulier et de séances d'ETP. De plus, une consultation auprès d'une diététicienne (2) corrigera d'éventuelles carences qui pourraient contribuer à aggraver le tableau. Celle-ci est d'autant plus importante que tous les allergènes en cause ne faisaient pas partie de la liste des 14 allergènes d'étiquetage obligatoire en France (notamment les viandes et les gélatines). Il est important d'avoir un étiquetage suffisamment gros et compréhensible pour les séniors qui peuvent avoir des difficultés pour lire les listes d'ingrédients et/ou des troubles cognitifs.

C) Cofacteurs

Au moins un cofacteur était présent dans 58% des cas.

Les BB (11,6%) et les IEC (10,1%) constituaient une part non négligeable de cofacteurs. Comme nous l'avons évoqué précédemment, il est donc indispensable de les rechercher (du fait de la diminution de la réponse de l'adrénaline et de l'activation mastocytaire) (56).

Les IPP étaient consommés chez 5,8% des patients. Un chiffre probablement sous-estimé du fait d'un biais de recueil. Selon un rapport de l'ANSM, en 2015, 15,8 millions de patients, soit près d'un quart de la population française, ont utilisé au moins un médicament IPP obtenu sur prescription médicale. Près de la moitié (7,8 millions) étaient des utilisateurs incidents, c'est-à-dire qu'ils n'avaient pas consommé d'IPP dans l'année précédente. L'âge moyen des utilisateurs incidents d'IPP en 2015 était de 49 ans, et 56% étaient des femmes. La durée moyenne du traitement initial était de 41 jours pour l'ensemble des utilisateurs incidents, et 65 jours chez les plus de 65 ans. La durée de traitement par IPP s'est prolongée au-delà de 6 mois pour près de 310 000 utilisateurs incidents, soit 4%. Cette proportion atteignait 10% chez les plus de 65 ans. C'est un cofacteur important à rechercher devant le risque majoré de sensibilisation et de réaction allergique (56–58).

D) Présentation clinique

Dans cet observatoire, des délais moyens plus longs étaient observés pour les allergies liées à anisakis (5min, 2h30 et 8h), à la viande rouge (moyenne de 3h, minimum de 5min et maximum de 8h), au poisson (2h, 4h et une donnée inconnue) et au blé (moyenne de 1h15). Ces chiffres sont cohérents avec les données de la littérature sauf pour l'allergie au poisson où le délai est classiquement de moins de 2h.

Pour les autres allergènes, le délai était le plus souvent < 1h et maximum de 2h.

Dans cette étude, 42% des patients ont initialement présenté une anaphylaxie de grade III, et 14 patients ont présenté des anaphylaxies grade III après le diagnostic d'AA. Dans l'étude de Landsman-Blumberg et al. (97) menée chez des adultes ayant été pris en charge aux urgences et/ou en hospitalisation pour anaphylaxie d'origine alimentaire, dans l'année qui a suivi cette prise en charge, seulement 54% sont allés chercher un auto-injecteur d'adrénaline et 22% ont consulté un allergologue. De plus, 5% ont de nouveau été pris en charge aux urgences (82%) ou en hospitalisation (18%). Cela montre la nécessité d'une sensibilisation accrue de la population générale et du corps médical quant au risque d'AA sévères, notamment chez les sujets âgés.

E) Tests de provocation (TP)

La patiente allergique à l'arachide n'a pas présenté de réaction à l'ingestion d'une dose cumulée de 1g d'arachide. La dose cumulée administrée au cours de ce TPO est probablement inférieure à la dose réactogène, car inférieure à 2 cacahuètes. Pour exclure une allergie à l'arachide les doses administrées atteignent le plus souvent une dizaine de cacahuètes (98).

Chez les séniors, l'allergie au blé était l'AA la mieux explorée avec la réalisation de TPO chez 5 patients, dont 1 sans cofacteur, 3 avec effort, et 1 avec effort et AINS. Tous les TPO étaient négatifs, mais n'excluent pas pour autant formellement le diagnostic car il est parfois difficile de reproduire les circonstances. Les doses administrées et l'effort associé étaient peut-être sous maximaux, tenant compte des comorbidités ou les traitements habituels (les BB et les IEC pour troubles du rythme ou insuffisance cardiaque doivent parfois être maintenus et limitent la pratique des TPO). En effet, comme le suggère Brockow et al. (99), le diagnostic de WDEIA ne se révèle parfois que dans des circonstances à la limite de la physiologie en réadministrant de fortes doses de gluten ou en combinant le blé avec des efforts physiques où la VO2 max est atteinte (100) ou en associant à une forte dose de blé, une prise d'AINS et d'alcool.

Le TPO, idéalement en double aveugle contre placebo, est le gold standard pour le diagnostic d'AA (2). Cependant, chez le sujet âgé, il est plus difficile de réaliser des TPO tout en respectant les conditions de sécurité nécessaires. En effet, le TPO expose à un risque de réaction sévère (bronchospasme, complication cardiovasculaire, …) pouvant être majoré par les comorbidités (notamment cardiaques et respiratoires) et/ou les traitements (aspirine, BB, IEC, …) de ces patients. Cette spécificité peut expliquer la difficulté de prise en charge diagnostique de l'AA chez le sénior.

V) Conclusion et perspectives

L'étude des AA du sujet âgé présente un intérêt de santé publique majeur. En effet, ces allergies sont sous-estimées car mal identifiées et ne suscitant que trop peu l'attention des patients et des cliniciens. Elles présentent une part non négligeable des AA, avec un risque d'anaphylaxie souvent aggravé par les comorbidités des patients et la présence de cofacteurs médicamenteux.

C'est pourquoi je propose la mise en place d'un observatoire national à l'aide d'un questionnaire destiné aux cliniciens (annexes 1 et 2), pour venir confirmer les tendances qui émergent dans mon étude rétrospective avec un nombre limité de patients, grâce à un recrutement plus important d'observations. Ce questionnaire se basera sur une étude prospective qui aura pour intérêt de collecter toutes les observations sur un mode similaire et ainsi de limiter les biais de recueils que j'ai observés dans mon travail.

Une analyse biomoléculaire détaillée de la réactivité IgE (annexe 3) des patients présentant des réactions sévères à grande échelle permettrait de déterminer les allergènes plus fréquemment pourvoyeurs d'AA persistantes.

Un recueil plus systématique des antécédents et des traitements permettrait d'identifier les éléments contribuant à l'apparition de neoallergies chez le senior qui ne semblent pas liées au terrain atopique. La recherche et la maitrise de certains facteurs comme les carences en vitamines et oligoéléments, les addictions, les anomalies de la barrière intestinale (101) et du microbiote (102) à l'origine de l'aggravation des tableaux cliniques chez le senior permettraient de prévenir des manifestations sévères voire fatales.

Ce recueil permettrait également d'objectiver des facteurs prédisposants à la survenue des AA, y compris passé cet âge où des prédispositions génétiques pourraient expliquer la pérennité de l'expression de l'atopie et notamment de l'AA au-delà de 60 ans.

Ce projet sera soumis au Groupe de travail en AA (GTAA) de la société française d'allergologie (SFA) avec proposition de programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) qui nécessite la mise en place d'une autorisation d'un comité d'éthique et d'un comité de protection des personnes (CPP) du fait des recueils de données secondairement anonymisés.

Seront également discutés la création d'une sérothèque et d'une banque d'ADN, notamment en ce qui concerne le possible lien entre atopie, AA et cancer (103).

Pour limiter les biais, Il serait intéressant de constituer un groupe contrôle à l'aide d'une cohorte de population générale ou d'une cohorte gériatrique déjà constituée.

Mon travail illustre que les études de cohorte avec un suivi de l'expression des maladies allergiques doivent être menés tout au long de la vie et pas seulement chez le jeune enfant (comme la cohorte PARIS (Pollution and Asthma Risk : an Infant Study) qui étudie les environnements intérieur et extérieur des enfants, ou la cohorte MAAS (Manchester Asthma and Allergy Study) portant sur les facteurs de risque de développer une maladie atopique) qui a pour but mieux connaitre les facteurs

qui peuvent avoir une influence sur le développement de l'enfant. Au-delà de l'importance de mettre en place des stratégies pour prévenir l'installation précoce d'AA, l'analyse des facteurs associés à la persistance ou l'expression de neoallergie chez le sujet âgé nous permettrait de mieux comprendre les mécanismes qui prédisposent aux ruptures de tolérance aux antigènes alimentaires ou la persistance des allergies. Analyser ces phénomènes chez le senior, permettrait de mieux comprendre les facteurs génétiques les plus importants puisque chez ces sujets, le background atopie semble particulièrement prégnant, la carrière de l'atopie se poursuivant bien au-delà de 60 ans. Le poids de l'environnement et notamment les expositions professionnelles, les phénomènes épigénétiques, qui contribuent aussi probablement à la persistance ou l'expression de l'allergie au-delà de 60 ans sont probablement également importants à analyser.

L'hypothèse que l'AA persistante au-delà de 60 ans puisse être un facteur de protection vis-à-vis du développement du cancer reste à consolider. Comprendre mieux les liens entre atopie, AA et cancer nous permettra peut-être d'établir d'autres stratégies thérapeutiques à l'avenir.

Concernant la prévention du risque de récidive d'AA, il n'existe pas de projet d'accueil individualisé (PAI) pour les personnes âgées dépendantes en institution. Cela mérite réflexion du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation des AA sévères persistant au cours du temps (comme l'allergie à l'arachide), chez des sujets fragiles comorbides et polymédiqués.

VI) Bibliographie

1. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. févr 2006;117(2):391-7.

2. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. août 2014;69(8):1008-25.

3. Maître S, Maniu CM, Buss G, Ribi C, Spertini F, Maillard MH. Allergie ou intolérance alimentaire ?. Rev Med Suisse. 2014 ;10 :846-53.

4. GA²LEN. Does rhinitis lead to asthma? General practitioner. Brochure 2007.

5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol. janv 2018;141(1):41-58.

6. Kanny G, Moneret-Vautrin D-A, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France☆. J Allergy Clin Immunol. juill 2001;108(1):133-40.

7. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. janv 2014;69(1):62-75.

8. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. JAMA Netw Open. 4 janv 2019;2(1):e185630.

9. Renaudin J-M, Beaumont P, Sabouraud D, Dumond P, Liabeuf V, Tscheiller S, et al. Anaphylaxie alimentaire sévère : données recueillies par le Réseau d'Allergo-Vigilance ® (2002–2017) et allergènes émergents. Rev Fr Allergol. nov 2017;57(7):e3-7.

10. Pouessel G, Renaudin J-M, Deschildre A. Anaphylaxie alimentaire létale : analyse des données françaises. Rev Fr Allergol. nov 2017;57(7):475-80.

11. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. J Allergy Clin Immunol Pract. sept 2017;5(5):1169-78.

12. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. mars 2016;4(2):196-203.

13. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. août 2014;69(8):992-1007.

14. Caubet J-C, Nowak-Węgrzyn A, Moshier E, Godbold J, Wang J, Sampson HA. Utility of casein-specific IgE levels in predicting reactivity to baked milk. J Allergy Clin Immunol. janv 2013;131(1):222-224.e4.

15. Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer ScottH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. août 2008;122(2):342-347.e2.

16. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. J Allergy Clin Immunol. janv 2013;131(1):180-186.e3.

17. Chatchatee P, Jarvinen K-M, Bardina L, Vila L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE and IgG binding epitopes on beta- and kappa-casein in cow's milk allergic patients. Clin Htmlent Glyphamp Asciiamp Exp Allergy. août 2001;31(8):1256-62.

18. Koike Y, Sato S, Yanagida N, Asaumi T, Ogura K, Ohtani K, et al. Predictors of Persistent Milk Allergy in Children: A Retrospective Cohort Study. Int Arch Allergy Immunol. 2018;175(3):177-80.

19. Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, Stanzel S, Merk H-F, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. Allergy. nov 2008;63(11):1521-8.

20. Cerecedo I, Zamora J, Shreffler WG, Lin J, Bardina L, Dieguez MC, et al. Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of milk allergens with a peptide microarray–based immunoassay. J Allergy Clin Immunol. sept 2008;122(3):589-94.

21. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. nov 2007;120(5):1172-7.

22. Benhamou AH, Caubet J-C, Eigenmann PA, Nowak-We˛grzyn A, Marcos CP, Reche M, et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. Allergy. mars 2010;65(3):283-9.

23. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. J Allergy Clin Immunol. déc 2007;120(6):1413-7.

24. Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol. juill 2006;118(1):250-6.

25. Krause S, Reese G, Randow S, Zennaro D, Quaratino D, Palazzo P, et al. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. J Allergy Clin Immunol. oct 2009;124(4):771-778.e5.

26. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. J Allergy Clin Immunol. avr 2007;119(4):1016-8.

27. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol. févr 2001;107(2):367-74.

28. Bégin P, Paradis L, Paradis J, Picard M, Des Roches A. Natural resolution of peanut allergy: A 12-year longitudinal follow-up study. J Allergy Clin Immunol Pract. sept 2013;1(5):528-530.e4.

29. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. Peanut allergy: Recurrence and its management. J Allergy Clin Immunol. nov 2004;114(5):1195-201.

30. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui EC, Wood RA. The natural history of tree nut allergy. J Allergy Clin Immunol. nov 2005;116(5):1087-93.

31. Masthoff LJ, van Hoffen E, de Reus A, Boonacker CW, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG, et al. Hazelnut allergy differs between children and adults in frequency of severity, aetiology and relevance of diagnostic parameters. Clin Exp Allergy. déc 2014;44(12):1539-45.

32. Pastorello EA, Farioli L, Conti A, Pravettoni V, Bonomi S, Iametti S, et al. Wheat IgE-Mediated Food Allergy in European Patients: α-Amylase Inhibitors, Lipid Transfer Proteins and Low-Molecular-Weight Glutenins. Int Arch Allergy Immunol. 2007;144(1):10-22.

33. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. Ann ALLERGY. 2009;102:6.

34. Siripipattanamongkol N, Vichyanond P, Jirapongsananuruk O, Veskitkul J, Visitsunthorn N, Pacharn P. Age of resolution from IgE-mediated wheat allergy. Asian Pac J Allergy Immunol. 2017 Jun;35(2):113-117.

35. Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Clin Exp Allergy. janv 2016;46(1):10-20.

36. Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, Nugraha R, Le TTK, Kalic T, et al. Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. Mol Immunol. août 2018;100:28-57.

37. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. J Allergy Clin Immunol. juill 2004;114(1):159-65.

38. Moonesinghe H, Mackenzie H, Venter C, Kilburn S, Turner P, Weir K, et al. Prevalence of fish and shellfish allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. sept 2016;117(3):264-272.e4.

39. Kalic T, Morel-Codreanu F, Radauer C, Ruethers T, Taki AC, Swoboda I, et al. Patients Allergic to Fish Tolerate Ray Based on the Low Allergenicity of Its Parvalbumin. J Allergy Clin Immunol Pract. févr 2019;7(2):500-508.e11.

40. Morishima R, Motojima S, Tsuneishi D, Kimura T, Nakashita T, Fudouji J, et al. Anisakis is a major cause of anaphylaxis in seaside areas: An epidemiological study in Japan. Allergy. févr 2020;75(2):441-4.

41. Quirce S, Maranon F, Umpierrez A, de las Heras M, Fernandez-Caldas E, Sastre J. Chicken serum albumin (Gal d 5 *) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. Allergy. août 2001;56(8):754-62.

42. Platts-Mills TAE, Li R, Keshavarz B, Smith AR, Wilson JM. Diagnosis and Management of Patients with the α-Gal Syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract. janv 2020;8(1):15-23.e1.

43. Hilger C, Swiontek K, Codreanu-Morel F, Morisset M. L'alpha-Gal en dehors de l'assiette. Rev Fr Allergol. avr 2018;58(3):222-3.

44. Kuehn A, Codreanu-Morel F, Lehners-Weber C, Doyen V, Gomez-André S-A, Bienvenu F, et al. Cross-reactivity to fish and chicken meat - a new clinical syndrome. Allergy. déc 2016;71(12):1772-81.

45. Klug C, Hemmer W, Román-Carrasco P, Focke-Tejkl M, Quirce S, Boyano-Martínez T, et al. Gal d 7—a major allergen in primary chicken meat allergy. J Allergy Clin Immunol. juill 2020;146(1):169-179.e5.

46. Global Atlas of Allergy.pdf.

47. Lavaud F, Fontaine J-F, Perotin J-M, Angelier A-S, Meirhaeghe D, Lebargy F. Manifestations cliniques de l'allergie aux protéines de transfert lipidique. Rev Fr Allergol. sept 2009;49(5):427-32.

48. Alvarado MI, Jimeno L, De La Torre F, Boissy P, Rivas B, Lázaro MJ, et al. Profilin as a severe food allergen in allergic patients overexposed to grass pollen. Allergy. déc 2014;69(12):1610-6.

49. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. Allergy. déc 2014;69(12):1582-7.

50. Morisset M, Richard C, Astier C, Jacquenet S, Croizier A, Beaudouin E, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. Allergy. mai 2012;67(5):699-704.

51. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. Front Immunol. 26 sept 2017;8:1193.

52. Moneret-Vautrin D-A, Latarche C. Médicaments facteurs de risque de sévérité de l'anaphylaxie alimentaire de l'adulte. Étude cas-contrôle. Bull Académie Natl Médecine. 1 févr 2009;193(2):351-63.

53. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. 2012;3.

54. Beaudouin E, Lavaud F. Rôle des cofacteurs dans l'anaphylaxie alimentaire. Rev Fr Allergol. déc 2017;57(8):551-7.

55. Steiner UC, Kölliker L, Weber-Chrysochoou C, Schmid-Grendelmeier P, Probst E, Wuillemin WA, et al. Food as a trigger for abdominal angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. Orphanet J Rare Dis. déc 2018;13(1):90.

56. Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, Ruëff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: Evidence for direct mast cell priming. J Allergy Clin Immunol. févr 2015;135(2):491-9.

57. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. J Allergy Clin Immunol. juin 2008;121(6):1301-8.

58. Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E. Anti-acid medication as a risk factor for food allergy: Anti-acid medication as a risk factor for food allergy. Allergy. avr 2011;66(4):469-77.

59. Untersmayr E, Bakos N, Schöll I, Kundi M, Roth-Walter F, Szalai K, et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. FASEB J. avr 2005;19(6):1-16.

60. Bergström S-E, Boman G, Eriksson L, Formgren H, Foucard T, Hörte L-G, et al. Asthma mortality among Swedish children and young adults, a 10-year study. Respir Med. sept 2008;102(9):1335-41.

61. Kounis NG. Coronary Hypersensitivity Disorder: The Kounis Syndrome. Clin Ther. mai 2013;35(5):563-71.

62. Triggiani M, Montagni M, Parente R, Ridolo E. Anaphylaxis and cardiovascular diseases: a dangerous liaison. Curr Opin Allergy Clin Immunol. août 2014;14(4):309-15.

63. Liew WK, Williamson E, Tang MLK. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. J Allergy Clin Immunol. févr 2009;123(2):434-42.

64. Wolters LJ, Heijstek MW, Holm PW, Elberink HNGO, Van de Ven AAJM. Bariatric surgery: relevant cofactor for systemic food-borne allergic reactions. J Allergy Clin Immunol Pract. févr 2019;7(2):704-7.

65. Cardona V, Guilarte M, Luengo O, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Garriga T. Allergic diseases in the elderly. Clin Transl Allergy. déc 2011;1(1):11.

66. De Martinis M, Sirufo MM, Viscido A, Ginaldi L. Food Allergies and Ageing. Int J Mol Sci. 8 nov 2019;20(22):5580.

67. Milgrom H, Huang H. Allergic Disorders at a Venerable Age: A Mini-Review. Gerontology. 2014;60(2):99-107.

68. Ventura MT, Scichilone N, Gelardi M, Patella V, Ridolo E. Management of allergic disease in the elderly: key considerations, recommendations and emerging therapies. Expert Rev Clin Immunol. 2 nov 2015;11(11):1219-28.

69. Campbell RL, Hagan JB, Li JTC, Vukov SC, Kanthala AR, Smith VD, et al. Anaphylaxis in emergency department patients 50 or 65 years or older. Ann Allergy Asthma Immunol. mai 2011;106(5):401-6.

70. Bakos N, Scholl I, Szalai K, Kundi M, Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. Risk assessment in elderly for sensitization to food and respiratory allergens. Immunol Lett. 2006;7.

71. Ventura MT, D'Amato A, Giannini M, Carretta A, Tummolo RA, Buquicchio R. Incidence of allergic diseases in an elderly population. Immunopharmacol Immunotoxicol. mars 2010;32(1):165-70.

72. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. J Allergy Clin Immunol. oct 2010;126(4):798-806.e14.

73. Verrill L, Bruns R, Luccioli S. Prevalence of self-reported food allergy in U.S. adults: 2001, 2006, and 2010. Allergy Asthma Proc. 1 nov 2015;36(6):458-67.

74. Mossakowska M, Pawlinska-Chmara R, Broczek KM. Asthma, allergy, and respiratory symptoms in centenarians living in Poland. :8.

75. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. Front Immunol. 25 sept 2019;10:2247.

76. Rosenberg C, Bovin NV, Bram LV, Flyvbjerg E, Erlandsen M, Vorup-Jensen T, et al. Age is an important determinant in humoral and T cell responses to immunization with hepatitis B surface antigen. Hum Vaccines Immunother. 13 juill 2013;9(7):1466-76.

77. Mediaty A, Neuber K. Total and specific serum IgE decreases with age in patients with allergic rhinitis, asthma and insect allergy but not in patients with atopic dermatitis. Immun Ageing. 2005;2(1):9.

78. Mabbott NA, Kobayashi A, Sehgal A, Bradford BM, Pattison M, Donaldson DS. Aging and the mucosal immune system in the intestine. Biogerontology. avr 2015;16(2):133-45.

79. Chandra R. Nutrition and the immune system from birth to old age. Eur J Clin Nutr. août 2002;56(S3):S73-6.

80. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - a significant but nonlinear relationship. Allergy. avr 2009;64(4):613-20.

81. CIM 11 [Internet]. Disponible sur: https://icd.who.int/browse11/l-m/en

82. Richard C, Maurice D, Salloignon P, De Lagesnestre R, Epstein M, Bord F, et al. Description d'une série de patients français suspectés d'avoir des IgE anti-alpha-gal. Rev Fr Allergol. avr 2015;55(3):221.

83. FranceAgriMer. Étude sur la valorisation du 5e quartier des filières bovine, ovine et porcine en France [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.franceagrimer.fr/content/download/24724/205306/file/ETU-VIA-2013-

84. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases. N Engl J Med. 6 oct 2011;365(14):1315-27.

85. https://www.e-cancer.fr [Internet]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales

86. Jensen-Jarolim E, Bax HJ, Bianchini R, Crescioli S, Daniels-Wells TR, Dombrowicz D, et al. AllergoOncology: Opposite outcomes of immune tolerance in allergy and cancer. Allergy. févr 2018;73(2):328-40.

87. Ferastraoaru D, Bax HJ, Bergmann C, Capron M, Castells M, Dombrowicz D, et al. AllergoOncology: ultra-low IgE, a potential novel biomarker in cancer—a Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Clin Transl Allergy. déc 2020;10(1):32.

88. Wilson JM, McNamara CA, Platts-Mills TAE. IgE, α-Gal and atherosclerosis. Aging. 5 avr 2019;11(7):1900-2.

89. Sturner WQ, Giannandrea A, Benson PA, Biedrzycki L. Fatal Food-Induced Anaphylaxis. :3.

90. Diaz-Perales A, Garcia-Casado G, Sanchez-Monge R, Garcia-Selles FJ, Barber D, Salcedo G. cDNA cloning and heterologous expression of the major allergens from peach and apple belonging to the lipid-transfer protein family. Clin Exp Allergy. 2002;6.

91. Senders AS, Oropeza AR, Kristensen B, Eller E, Kjaer HF, Bindslev-Jensen C, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis due to almond in a PR-10–sensitized patient. J Allergy Clin Immunol Pract. mars 2018;6(2):683-4.

92. Léonard R, Wopfner N, Pabst M, Stadlmann J, Petersen BO, Duus JØ, et al. A New Allergen from Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) with Homology to Art v 1 from Mugwort. J Biol Chem. 27 août 2010;285(35):27192-200.

93. Lukschal A, Wallmann J, Bublin M, Hofstetter G, Mothes-Luksch N, Breiteneder H, et al. Mimotopes for Api g 5, a Relevant Cross-reactive Allergen, in the Celery-Mugwort-Birch-Spice Syndrome. Allergy Asthma Immunol Res. 2016;8(2):124.

94. Charpin D, Tummino C. L'allergie au latex : qu'en reste-t-il ? Rev Fr Allergol. avr 2013;53(3):185-7.

95. Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Tzen JTC, Morisset M, Guerin L, Kanny G. Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients. Allergy. mars 2006;61(3):349-56.

96. Grönlund H, Adédoyin J, Commins SP, Platts-Mills TAE, van Hage M. The carbohydrate galactose-α-1,3-galactose is a major IgE-binding epitope on cat IgA. J Allergy Clin Immunol. mai 2009;123(5):1189-91.

97. Landsman-Blumberg PB, Wei W, Douglas D, Smith DM, Clark S, Camargo CA. Food-induced Anaphylaxis Among Commercially Insured US Adults: Patient Concordance with Postdischarge Care Guidelines. J Allergy Clin Immunol Pract. nov 2013;1(6):595-601.e1.

98. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guénard L, Beaudouin E, Flabbée J, et al. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges: Thresholds of reactivity in IgE-dependent allergies. Clin Exp Allergy. août 2003;33(8):1046-51.

99. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, et al. Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. avr 2015;135(4):977-984.e4.

100. Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, Brockow K, Bindslev-Jensen C. Wheat-Dependent Cofactor-Augmented Anaphylaxis: A Prospective Study of Exercise, Aspirin, and Alcohol Efficacy as Cofactors. J Allergy Clin Immunol Pract. janv 2019;7(1):114-21.

101. Tran L, Greenwood-Van Meerveld B. Age-Associated Remodeling of the Intestinal Epithelial Barrier. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1 sept 2013;68(9):1045-56.

102. Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, Naidoo A, Szamosi JC, Verschoor CP, et al. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. Cell Host Microbe. avr 2017;21(4):455-466.e4.

103. Jensen-Jarolim E, Bax HJ, Bianchini R, Capron M, Corrigan C, Castells M, et al. AllergoOncology - the impact of allergy in oncology: EAACI position paper. Allergy. juin 2017;72(6):866-87.

VII) Annexes

Annexe 1 : Questionnaire sur les caractéristiques générales

Année de naissance
Sexe
IMC
Profession actuelle ou passée
Habitus
Animaux (si oui lesquels)
Exposition aux moisissures
Plantes
Tabagisme actif (si oui combien de paquet-année)
Consommation de cannabis ou exposition
Consommation régulière d'alcool >3 unités par semaine
Changement de zone géographique du lieu de vie (si oui détailler)
Antécédents
Antécédents principaux
Pathologies cardiaques (si oui lesquelles)
Pathologies pneumologiques (si oui lesquelles)
Pathologies rénales (si oui lesquelles)
Pathologies auto-immunes (si oui lesquelles)
Cancer (localisation, anatomopathologie, localisé ou métastatique, actif ou en rémission)
Atopie
Asthme
Eczéma
Rhinoconjonctivite allergique, Ancienne(s) allergie(s) alimentaire(s) guérie(s)
Allergies médicamenteuses, si oui lesquelles
Troubles digestifs chroniques
Œsophagite à éosinophiles
Gastrite
Ulcère gastroduodénal
Maladie cœliaque
Colopathie fonctionnelle
Diarrhées chroniques
Constipation chronique
Intolérance au lactose
MICI
Diverticulose
Autres
Traitements habituels

Annexe 2 : Questionnaire sur les caractéristiques de l'allergie alimentaire

Allergène(s) en cause
Cru, peu cuit ou cuit
Dose déclenchante estimée en protéines
Autres allergies alimentaires (si oui lesquelles)
Type de réaction
IgE médiée (préciser le grade selon la classification OMS modifiée par Cox[1])
Autre (à détailler)
Age lors de la première réaction
Age lors de la dernière réaction
Age lors du diagnostic
Récidive après le diagnostic (préciser le grade si réaction IgE médiée)
Nombre de réactions (1, 2-5, 6-10 ou >10)
Détail de la réaction la réaction la plus forte avant ET après 60 ans (si plusieurs allergies alimentaires, détailler l'allergène en cause)
Symptômes
Délai
Passage aux urgences
Traitement par adrénaline
Autres traitements administrés (si oui lesquels et par quelle voie)
Durée des symptômes
Cofacteur (alcool, exercice, mastocytose, AINS, IEC, BB, IPP, IMC > 30, chirurgie bariatrique, jeun)
Tryptase (préciser le délai)
Prick tests
Trophallergènes (préciser si extrait ou natif, et si cru ou cuit)
Pneumallergènes
IgE unitaire de l'allergène en cause
TPO à l'aliment suspect
Seuil de réactivité en protéines (dose cumulée et dose déclanchante)
Signes cliniques et grade selon la classification OMS modifiée par COX[1] si IgE médiée, sinon score pathologie autre (SEIPA, …)

[1]Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World Allergy Organization Systemic Allergic Reaction Grading System: Is a Modification Needed? J Allergy Clin Immunol Pract. janv 2017;5(1):58-62.e5

Annexe 3 : Screening systématique des recombinants selon l'allergène en cause

Arachide	Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, +/- Ara h 6 (si Ara h 2 négatif), Ara h 8, Ara h 9
Soja ou autres légumineuses	Gly m 4, Gly m 5, Gly m 6 +/- Ara h 1 Ara h 2 et Ara h 3
Fruits à coque	Cor a 8, Cor a 14
Noisette	Cor a 1, Cor a 8, Cor a 14, Cor a 9
Noix	Jug r 1, Jug r 3, Ber e 1
Noix de cajou/pistache	Ana o 3
Blé	Gluten, Tri a 14, Tri a 19
Graines (sésame, sarrasin, …)	Pru p 3, Cor a 8, Cor a 14
Végétaux	Bet v 1, Pru p 3, Phl p 12
Rosacées et apiacées	Bet v 1-like protéine (Mal d 1, Pru p 1), Mal d 3, Pru p 3
Fruits et légumes crus	Bet v 1, Pru p 3, Phl p 12, Art v 1
Suspicion de syndrome latex-fruits	IgE des protéines du latex (selon le résultat du prick test au latex), Bet v 1, Pru p 3, Phl p 12
Viandes	Porc, bœuf, Fel d 2, alpha-Gal
Poissons	Gad c 1, anisakis
Fruits de mer	Pen a 1
Lait	Lait de vache, lait de chèvre, IgE des protéines du lait
Œuf	Gal d 1, Gal d 2

Annexe 4 : Explorations biologiques complémentaires

Sérothèque
Tryptase basale si anaphylaxie de sévérité ≥2 selon Ring et Messmer
Ferritine, CRP, Zinc, 25-OH-vitamine D
+/- multitests en microarray (ISAC, Faber, ALEX-2) (selon le financement)
+/- Banque ADN (selon le financement)

NOM : EL HANACHE PRENOM : Hassan

Titre de Thèse : Epidémiologie de l'allergie alimentaire du sujet âgé

RESUME (10 lignes)

- L'allergie alimentaire est une pathologie fréquente, en constante augmentation
- depuis les dernières décennies. Les sujets âgés représentent une proportion
- importante et croissante de la population. Cependant, l'allergie alimentaire du
- sénior est méconnue et largement sous-estimée.
- Les séniors sont exposés à un risque de développer des allergies
- alimentaires, favorisé par des modifications immunologiques et la présence de
- cofacteurs. Ils sont à risque d'anaphylaxie sévère devant la présence de
- comorbidités et d'une polymédication.
- Ce premier observatoire français sur l'allergie alimentaire du sénior permet
- d'identifier les allergènes impliqués et les potentiels facteurs de risque de persistance
- ou de l'expression de neoallergie, et d'ouvrir la voie vers une étude prospective
- nationale à plus grande échelle.

MOTS-CLES

ALLERGIE ALIMENTAIRE, ANAPHYLAXIE, SUJET AGE, IMMUNOSENESCENCE, EPIDEMIOLOGIE, COFACTEURS