



**FONDATION**  
Hospices Civils de Lyon

# LES CONFÉRENCES SANTÉ DE LA FONDATION HOSPICES CIVILS DE LYON

---

## **« Serons-nous tous allergiques demain ? »**

**Pr Frédéric BÉRARD - 28 juin 2018**



**FONDATION**  
Hospices Civils de Lyon

# LES CONFÉRENCES SANTÉ DE LA FONDATION HOSPICES CIVILS DE LYON

---

**Bruno LACROIX**

Président de la Fondation HCL



**FONDATION**  
Hospices Civils de Lyon

# LES CONFÉRENCES SANTÉ DE LA FONDATION HOSPICES CIVILS DE LYON

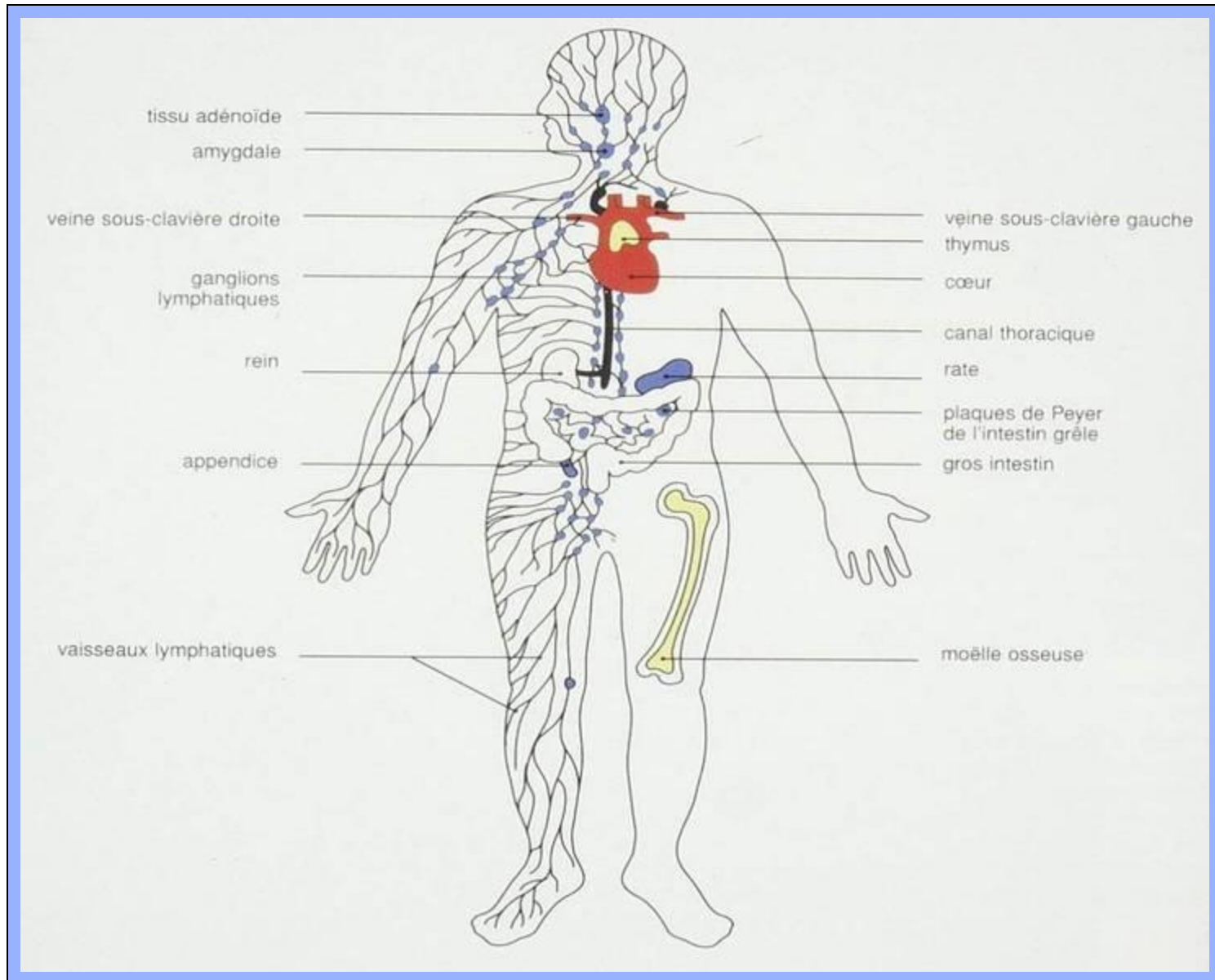
---

## **Pr Frédéric BÉRARD**

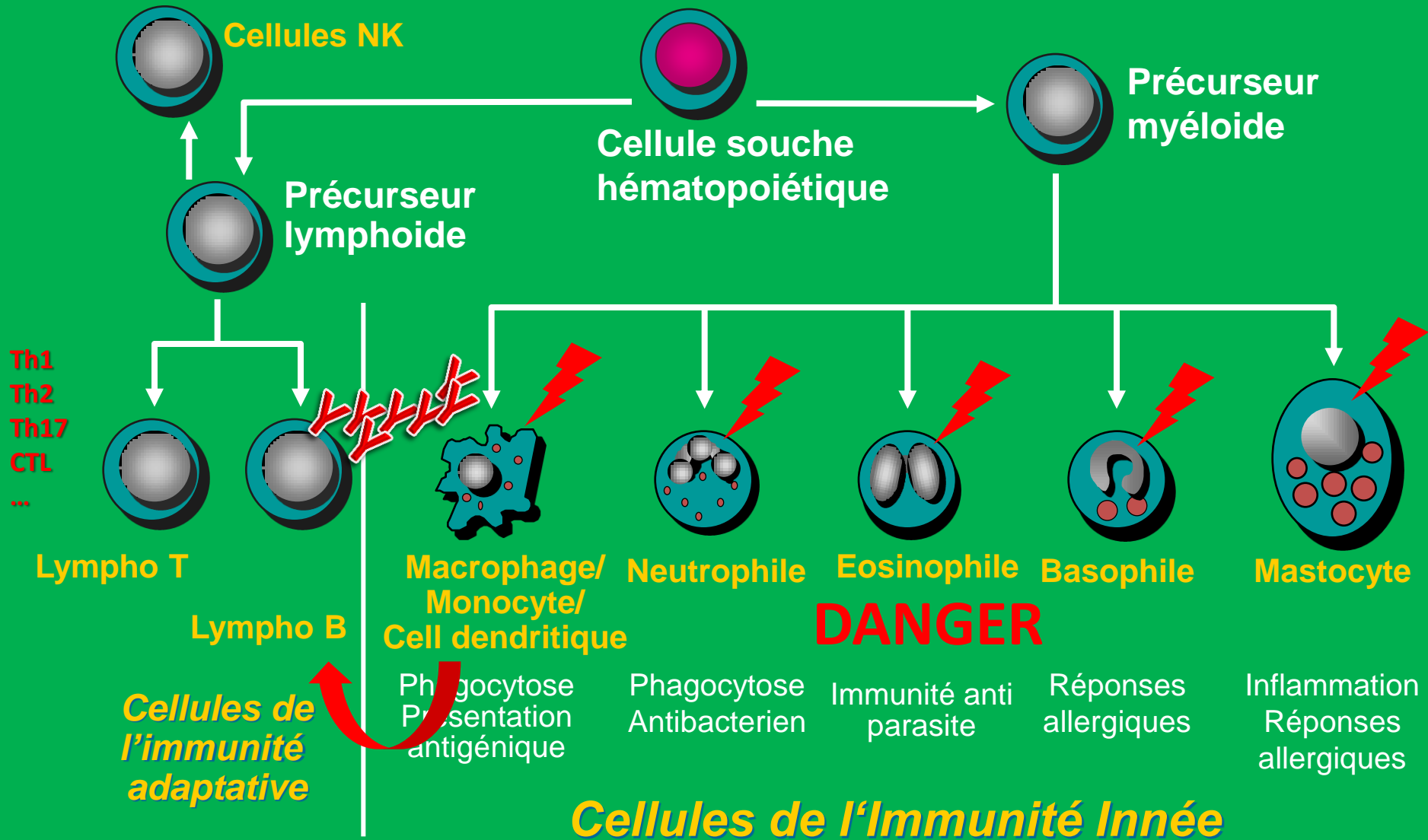
Professeur d'Immunologie clinique  
Chef du Service d'Allergologie  
CH Lyon-Sud

# SYSTEME IMMUNITAIRE

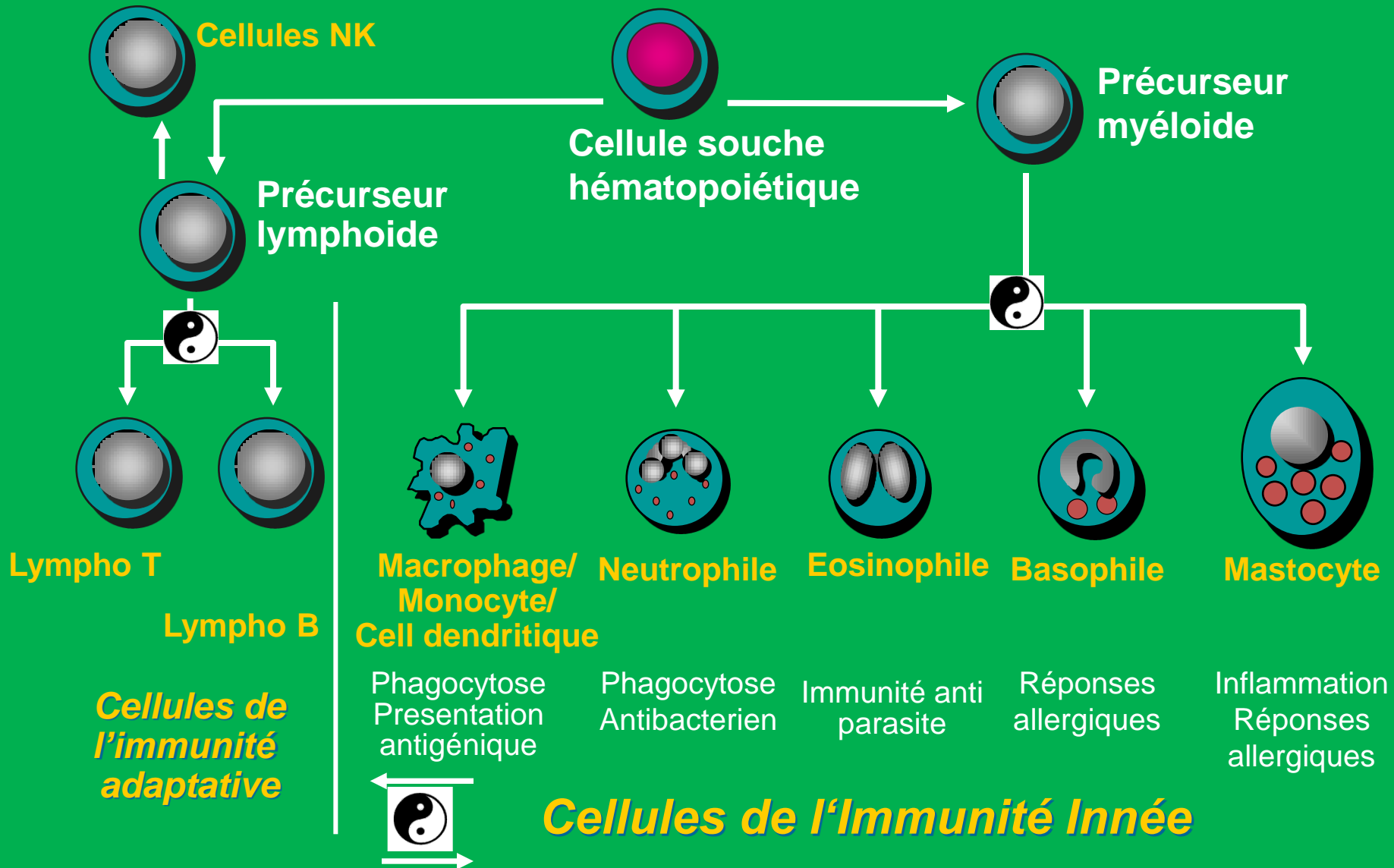
## « Recirculation entre organes lymphoïdes secondaires et tissus périphériques »



# Cellules du système immunitaire



# Cellules du système immunitaire



# Le système immunitaire = maintenir l'intégrité du « soi »

## Inflammation

Déclencher les  
mécanismes de  
défense contre un

**DANGER :**

- infections +++
- cancers
- cicatrisation...



## Contrôle de l'inflammation

Préserver le « soi »

**TOLERANCE**

Interprétation par le SI du danger ou non  
(quelques centaines de récepteurs de danger suffisent)

# Le système immunitaire = maintenir l'intégrité du « soi »

## Inflammation

- Lymphocytes B
- Anticorps
- Lymphocytes T
- Cytokines et autres molécules



## Contrôle de l'inflammation

- Lymphocytes B
- Anticorps
- Lymphocytes T
- Cytokines et autres molécules







Hôpitaux de Lyon



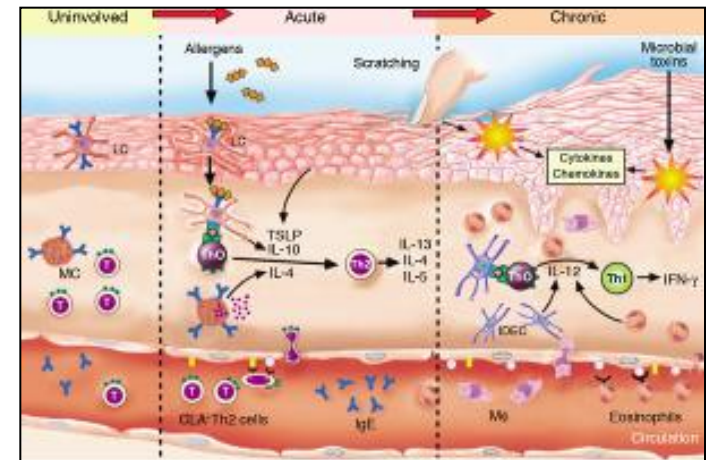
**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

**CIRI**

Centre International de  
Recherche en *Infectiologie*

# Serons nous tous allergiques demain ?



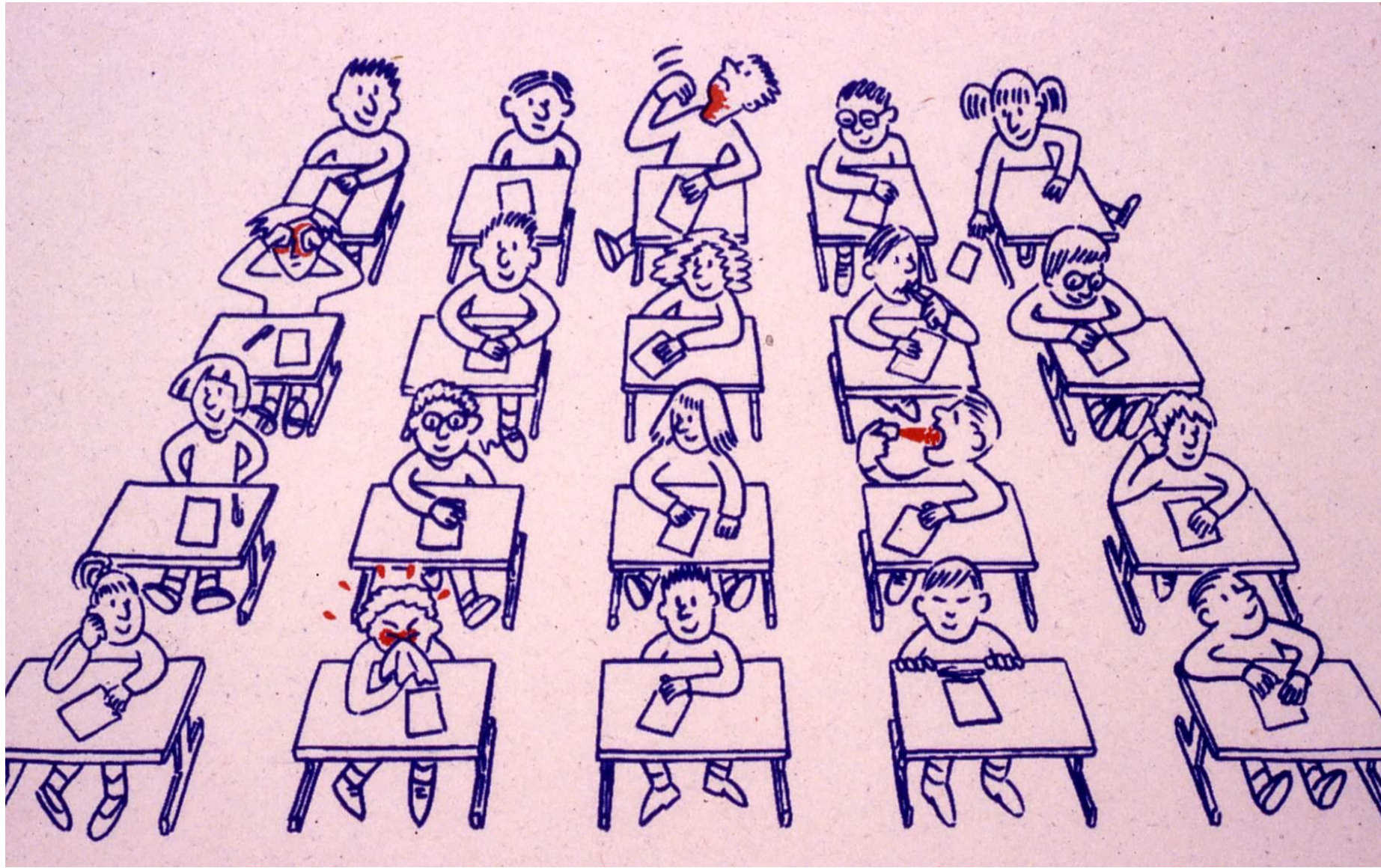
**Pr Frédéric Berard, MD, PhD**

Université Claude Bernard Lyon I - UFR de Médecine Lyon Sud – Charles Merieux

Service d'Immunologie Clinique et Allergologie - CHU Lyon Sud - Hospices Civils de Lyon

Inserm U1111 – CIRI / UMS3444/US8

**Fondation HCL le 28 juin 2018**

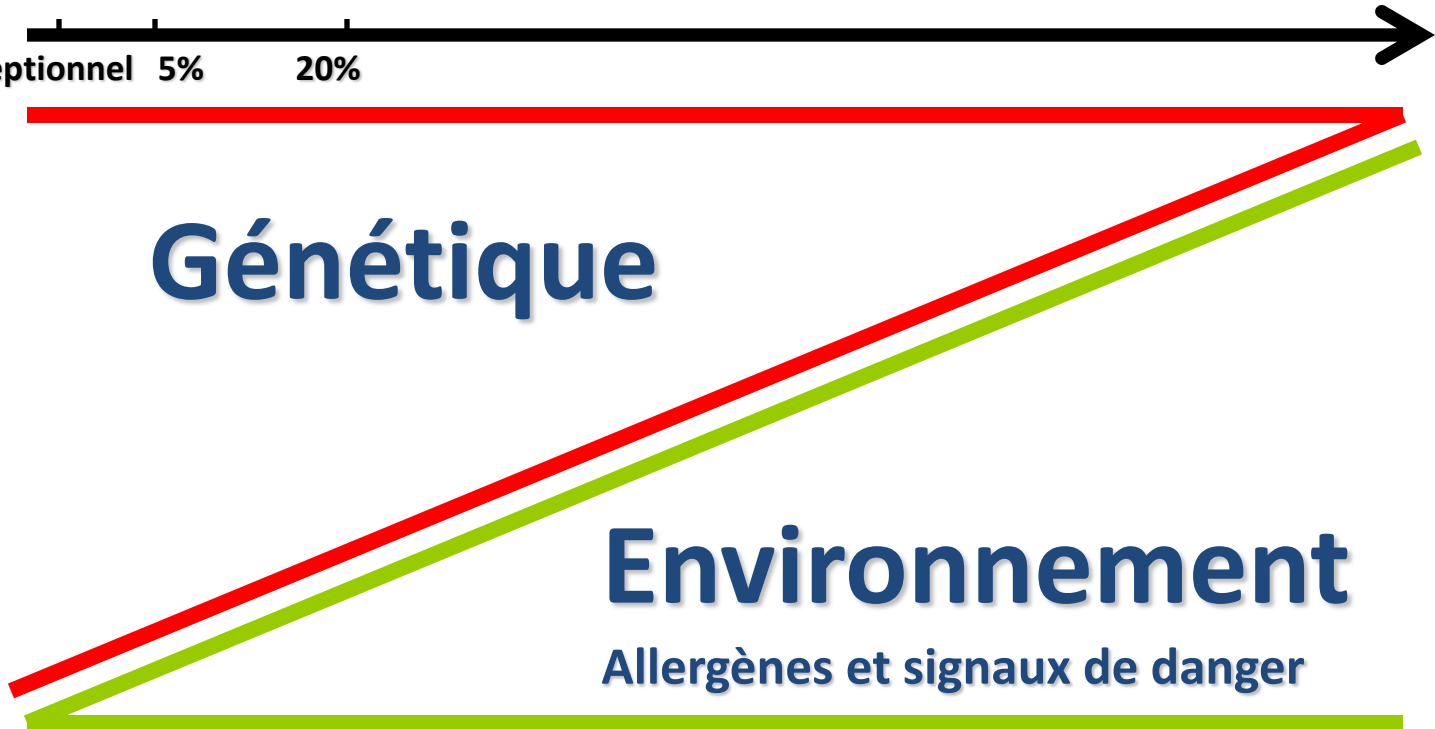


**« EPIDEMIE » DE MALADIES ALLERGIQUES**

# Allergies

XIX<sup>e</sup> siècle    1960    2018

exceptionnel    5%    20%

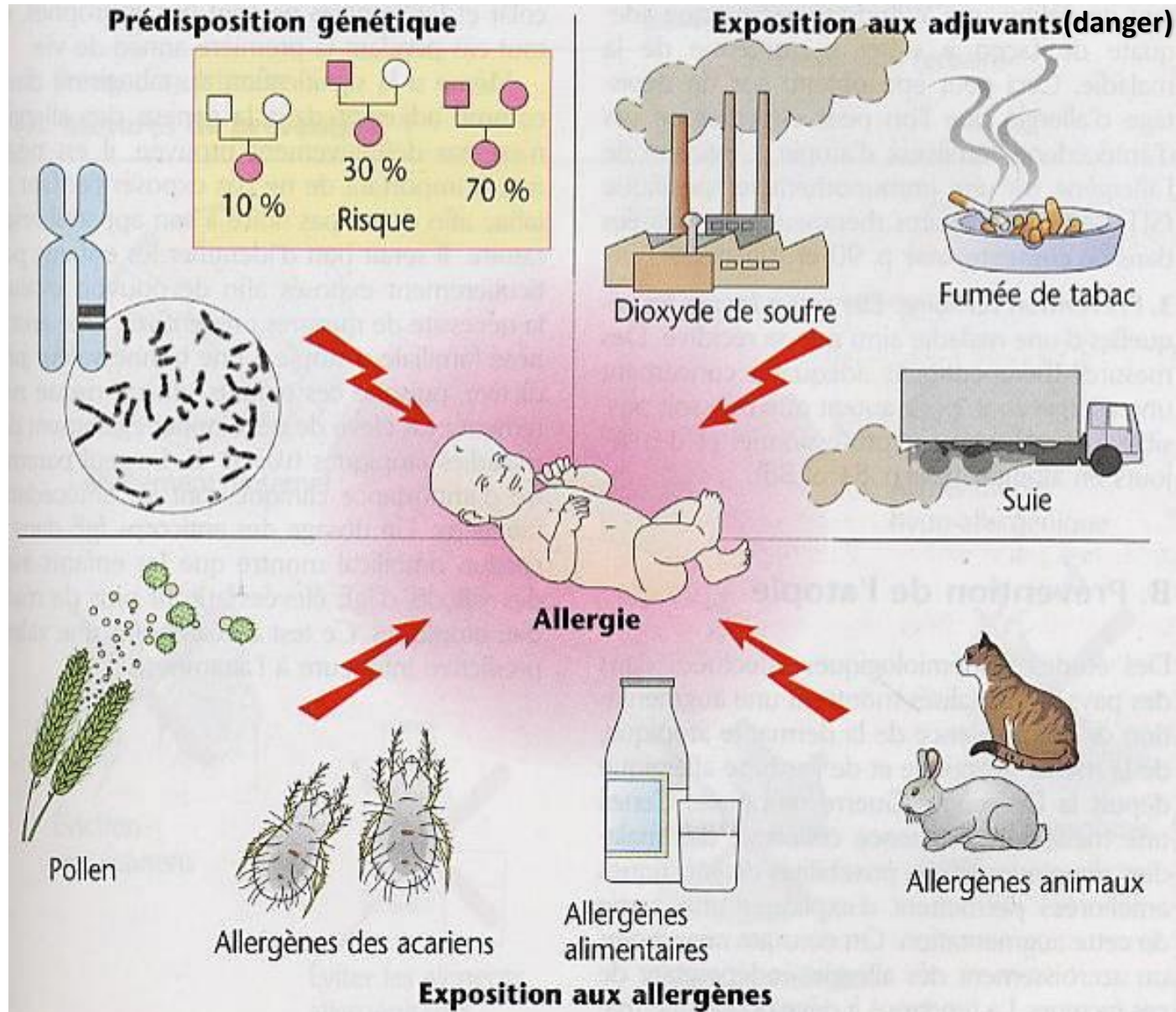


**Génétique**

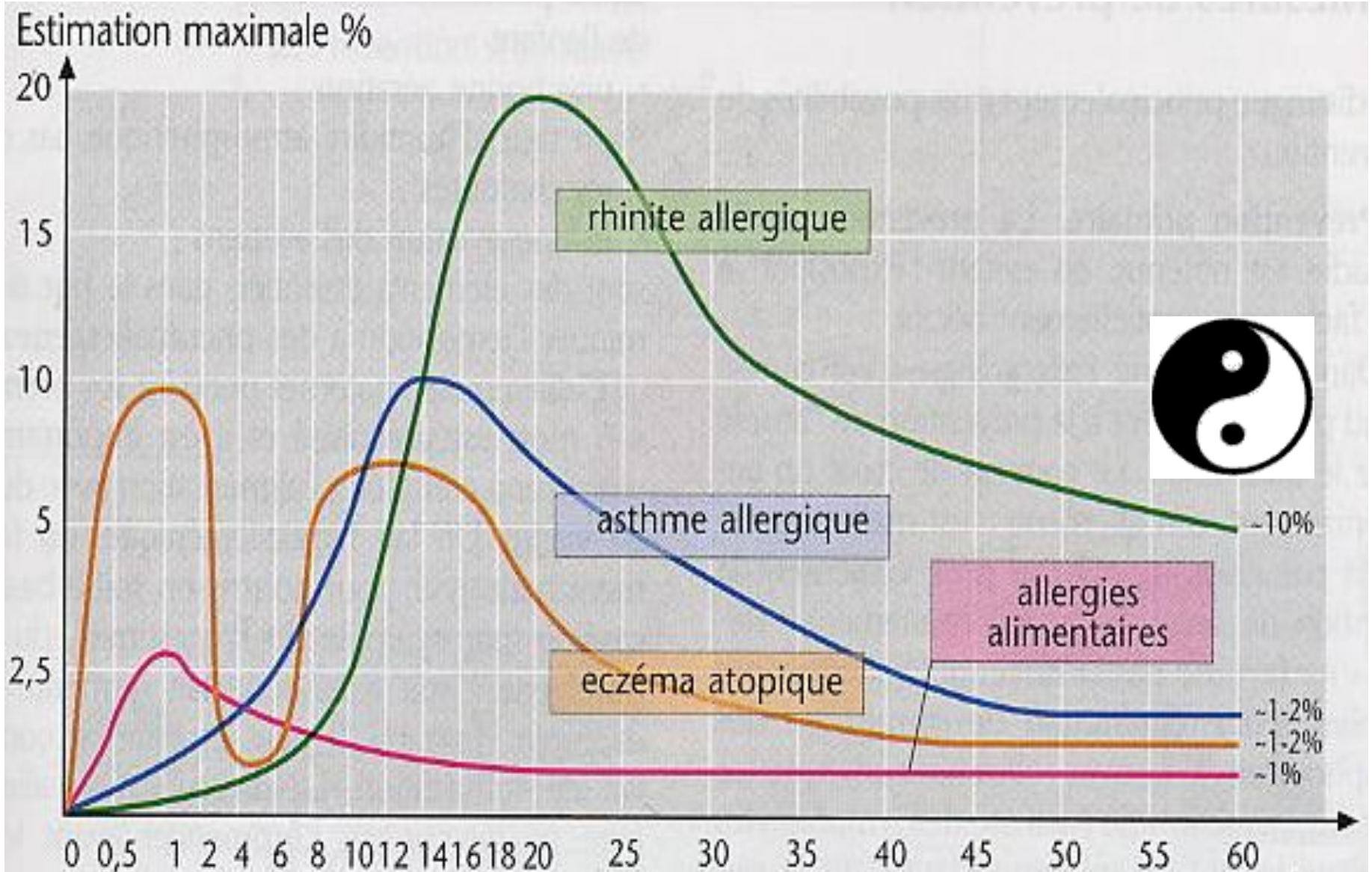
**Environnement**

Allergènes et signaux de danger

# Facteurs de l'allergie



# HISTOIRE NATURELLE DES MALADIES ALLERGIQUES



# Régulation de l'inflammation

- **Systèmes anti-inflammatoires intriqués**
- **Cellules de l'organisme (immunité et autres tissus)**
- **Lymphocytes régulateurs produisent IL-10 et TGF- $\beta$** 
  - Stimulés par la flore saprophyte (cutanée, muqueuse,...)

# Flore résidente VS flore transitoire (influencée par l'environnement)

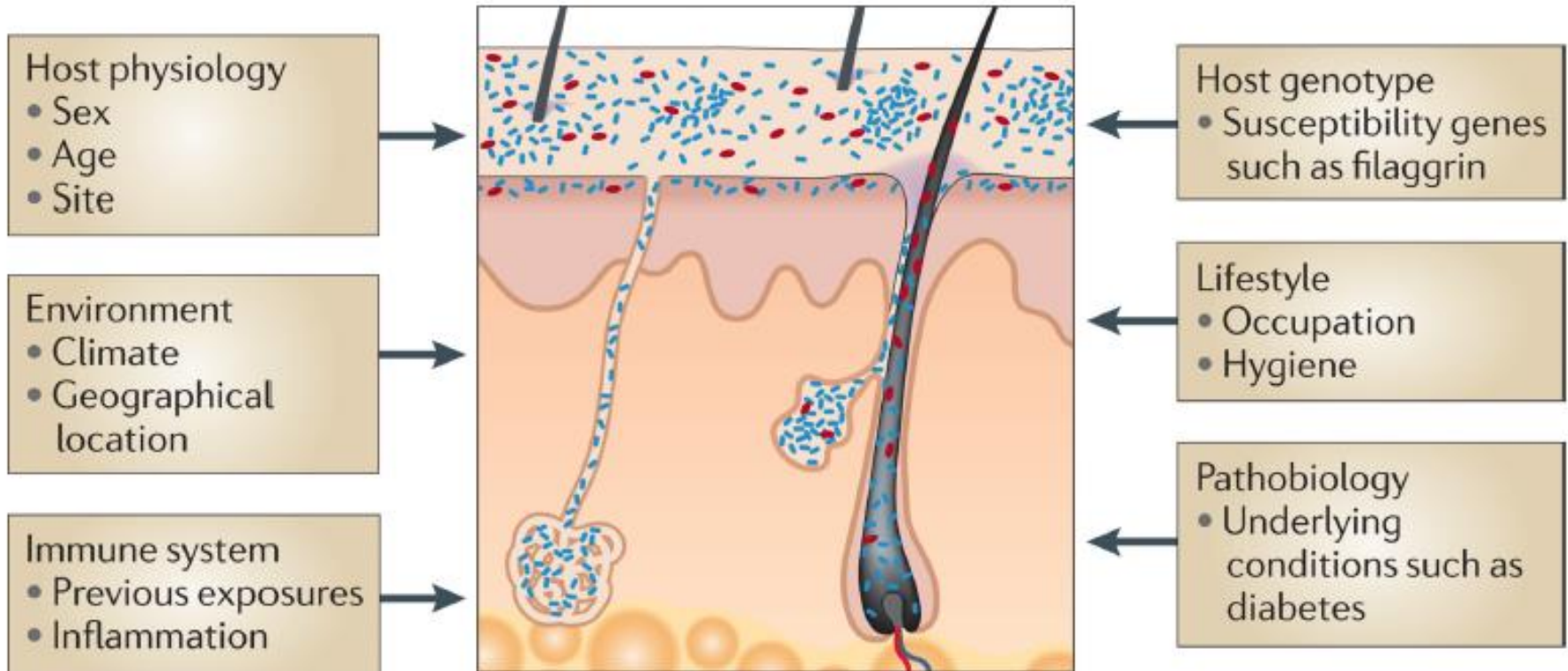
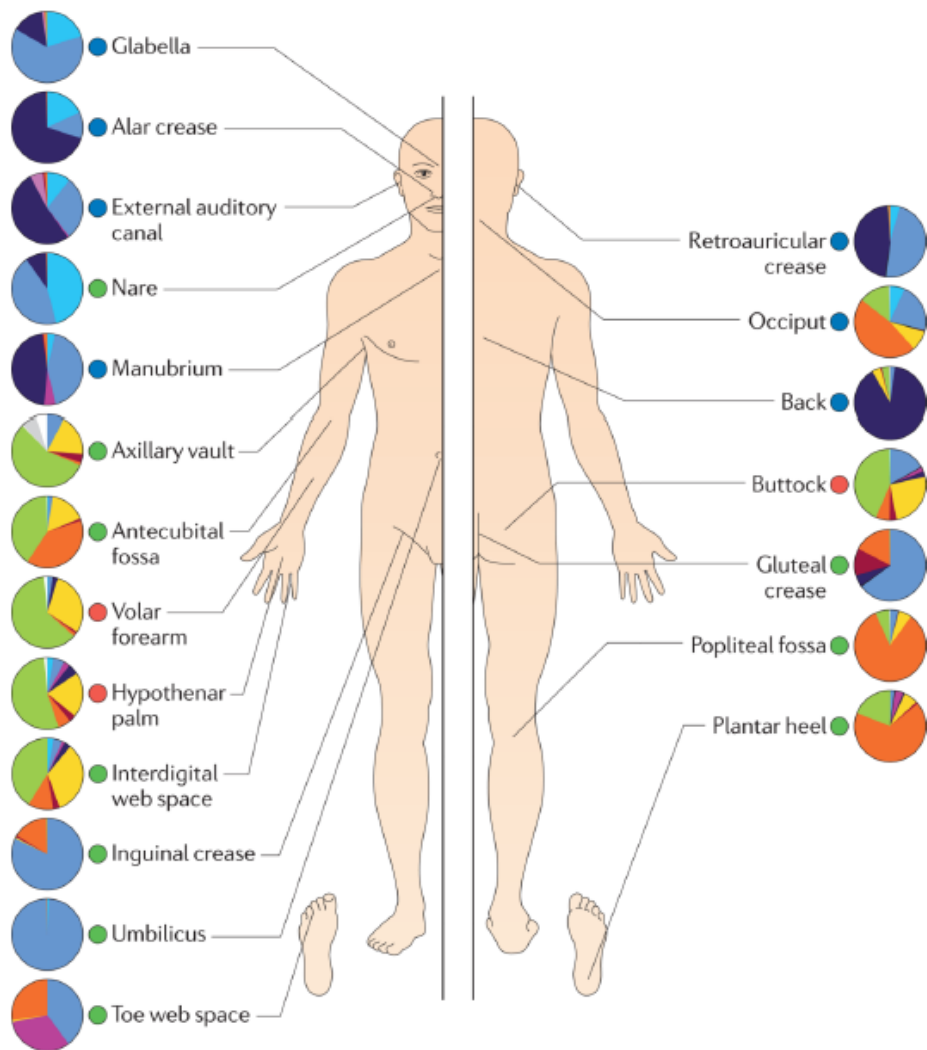


Figure 2. Factors contributing to variation in the skin microbiome





**Actinobacteria**

- Corynebacteriaceae
- Propionibacteriaceae
- Micrococcaceae
- Other Actinobacteria

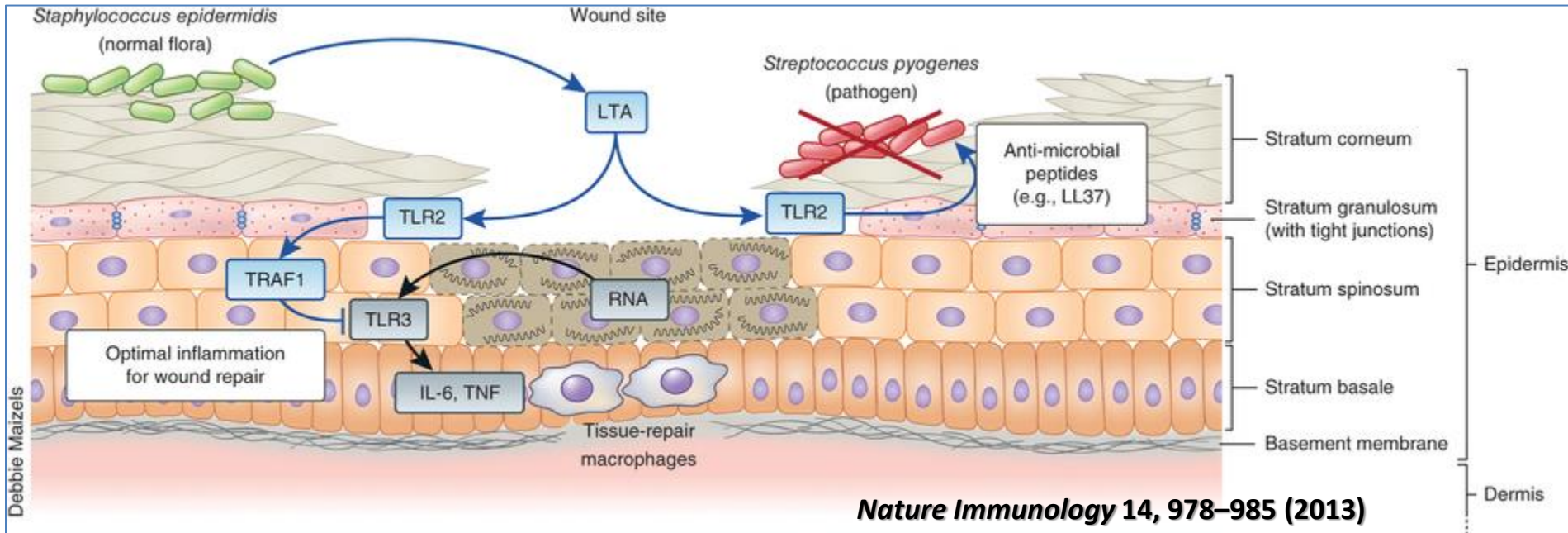
**Bacteroidetes**

- Bacteroidetes
  - Cyanobacteria
- Firmicutes**
- Other Firmicutes
  - Staphylococcaceae

**Proteobacteria**

- Proteobacteria
- Divisions contributing <1%
- Unclassified
- Sebaceous
- Moist
- Dry

# Rôle anti inflammatoire de *S. Epidermidis*



Lai, Y. *et al.* Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3–dependent inflammation after skin injury. *Nat. Med.* 15, 1377–1382 (2009).

Lai, Y. *et al.* Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J. Invest. Dermatol.* 130, 2211–2221 (2010).

# Conséquence

- **Chaque individu a sa propre « empreinte microbienne cutanée »**
- **Cette flore, dont une grande partie varie dans le temps, est influencée par l'environnement**
- **Une partie de cette flore est anti inflammatoire, l'autre partie est pro inflammatoire**

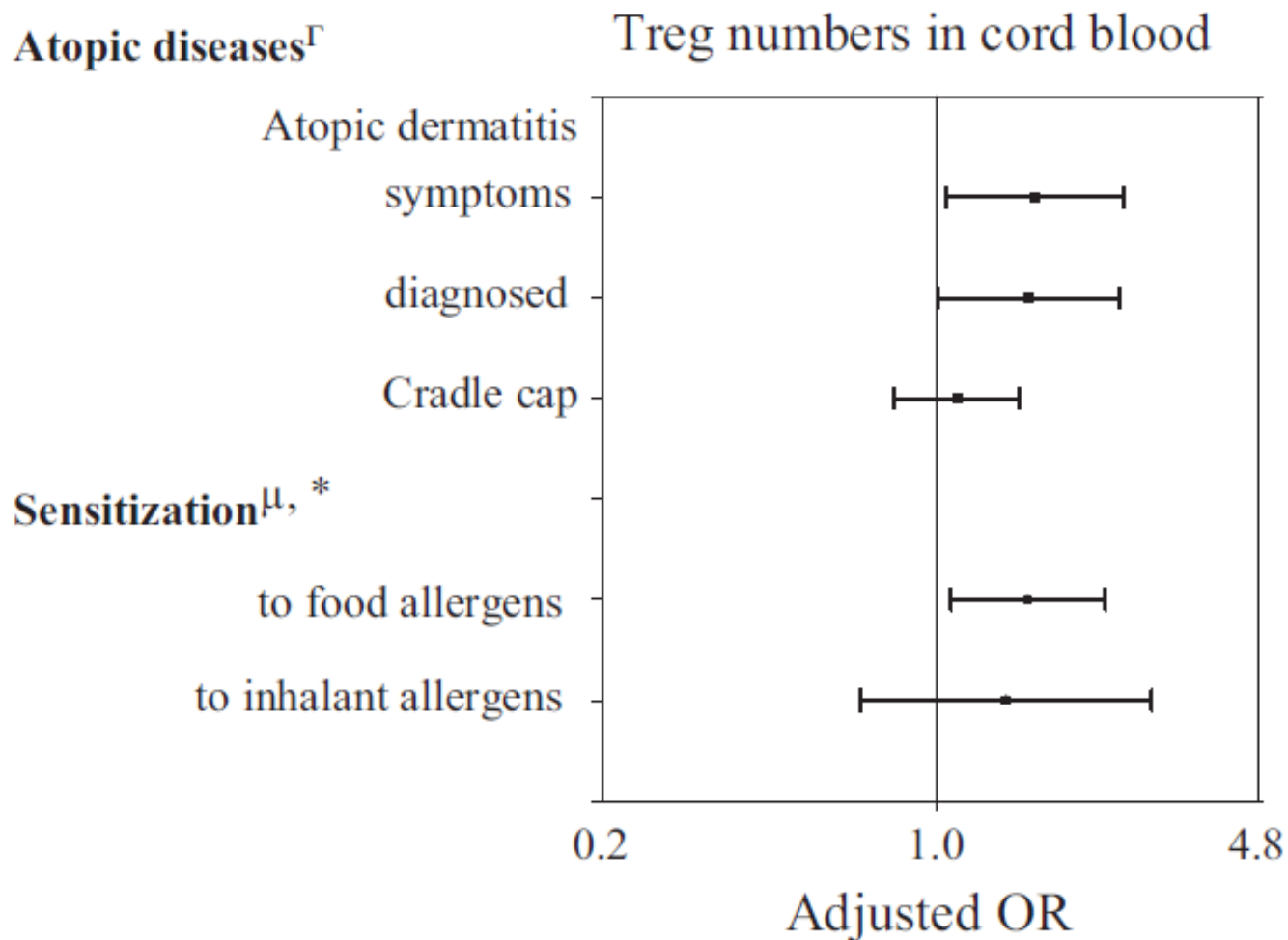


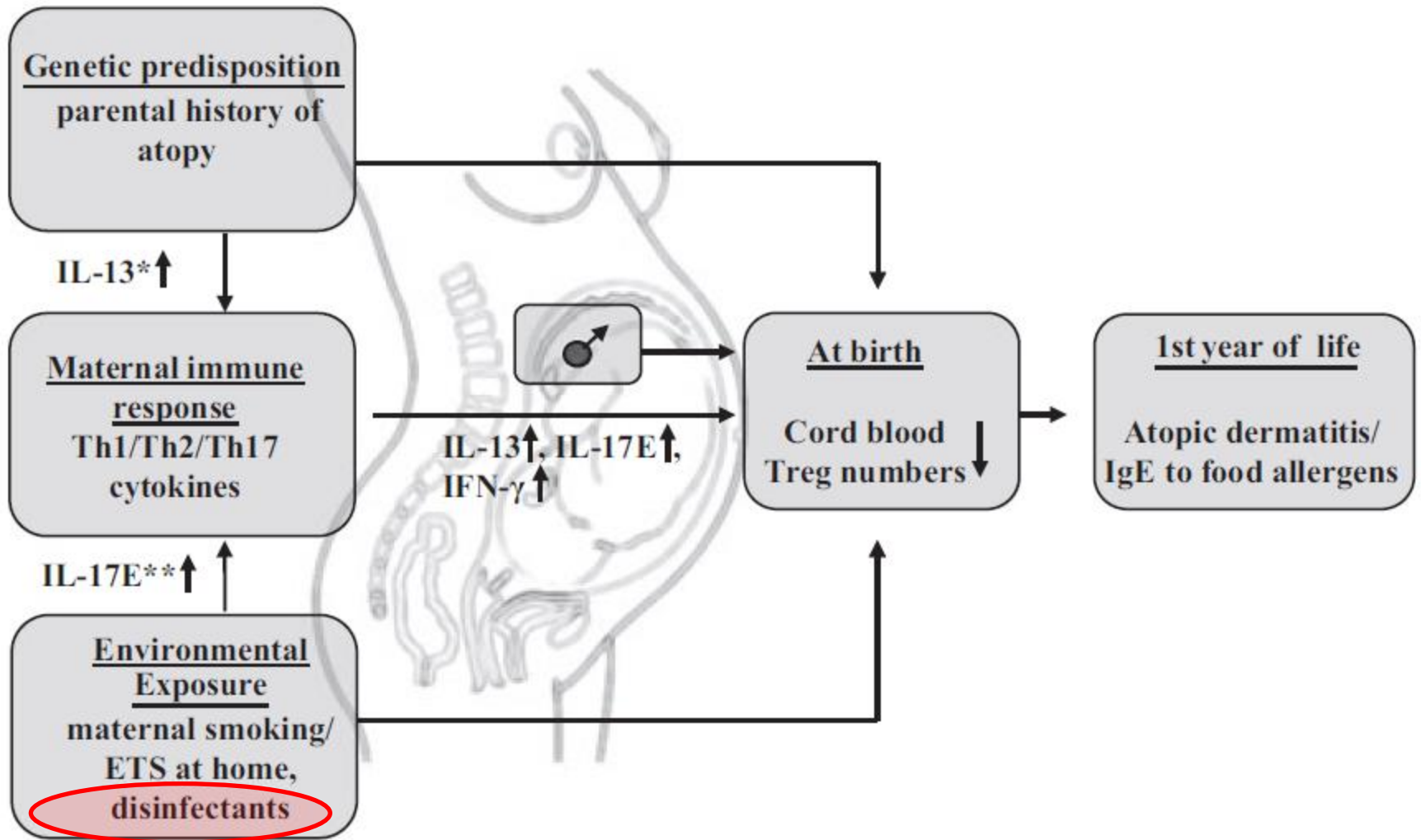
# Régulation de l'inflammation

- Systèmes anti-inflammatoires intriqués
- Cellules de l'organisme (immunité et autres tissus)
- Lymphocytes régulateurs produisent IL-10 et TGF- $\beta$ 
  - Stimulés par la flore saprophyte (cutanée, muqueuse,...)
  - Inhibés / pollen chez l'allergique  
*Ling EM, et al. Lancet. 2004 ;363(9409):608-15.*  
*Grindebacke H et al. Clin Exp Allergy. 2004 ;34 :1364-72.*
  - Inhibés / antigènes *Staph Aureus* dans l'eczéma  
*Liang-Shiou et al. JACI 2004; 113 :756-63*
  - Inhibés par la dégranulation des mastocytes  
*de Vries et al. Am J Transplant. 2009. 9(10):2270-80*

# Cord blood Tregs with stable *FOXP3* expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year

D. Hinz<sup>1,2</sup>, M. Bauer<sup>1</sup>, S. Röder<sup>3</sup>, S. Olek<sup>4</sup>, J. Huehn<sup>5</sup>, U. Sack<sup>6</sup>, M. Borte<sup>7</sup>, J. C. Simon<sup>2</sup>, I. Lehmann<sup>1</sup>, G. Herberth<sup>1</sup> & for the LINA study group





# Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated

Ilkka Hanski<sup>a,1</sup>, Leena von Hertzen<sup>b</sup>, Nanna Fyhrquist<sup>c</sup>, Kaisa Koskinen<sup>d</sup>, Kaisa Torppa<sup>a</sup>, Tiina Laatikainen<sup>e</sup>, Piia Karisola<sup>c</sup>, Petri Auvinen<sup>d</sup>, Lars Paulin<sup>d</sup>, Mika J. Mäkelä<sup>b</sup>, Erkki Vartiainen<sup>e</sup>, Timo U. Kosunen<sup>f</sup>, Harri Alenius<sup>c</sup>, and Tari Haahtela<sup>b,1</sup>

Table 1. Statistics for the six numerically dominant bacterial classes and their association with atopy

Bacterial class	Relative abundance			Generic diversity		
	Percentage	Sign	<i>P</i>	No. of genera	Sign	<i>P</i>
Actinobacteria	56.7	+	0.08	126	+	0.04
Bacilli	15.6	+	0.84	68	+	0.94
Clostridia	4.5	–	0.26	56	–	0.58
Betaproteobacteria	9.6	–	0.13	62	+	0.57
Alphaproteobacteria	3.8	–	0.51	76	+	0.76
Gammaproteobacteria	2.8	–	0.83	52	–	0.0003
No. of study subjects	118		116	118		116

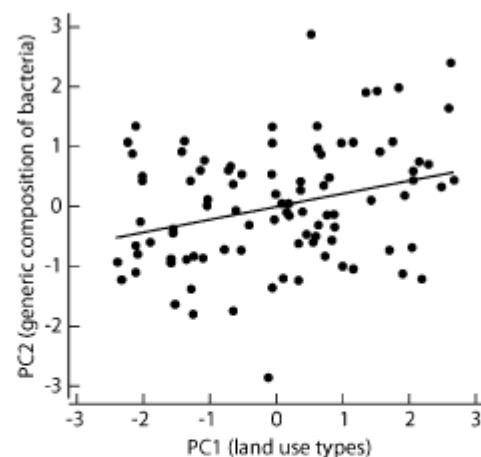
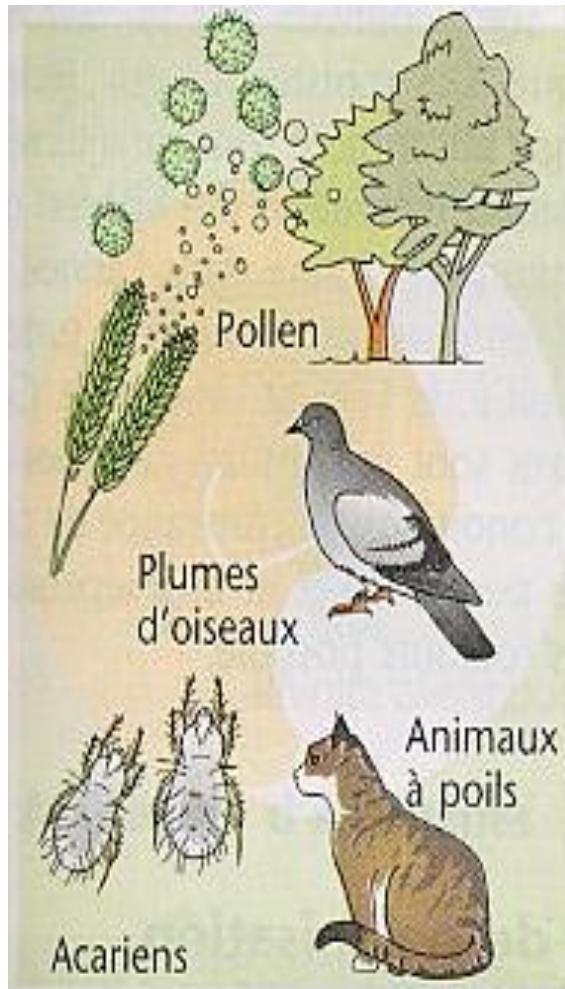


Fig. 1. Relationship between the generic composition of skin microbiota and land use types around the home. The vertical axis shows PC2<sub>bact</sub>, which correlates positively with the generic diversity of proteobacteria and negatively with the diversity of all other bacterial classes (SI Appendix, Table S2). The horizontal axis shows PC1<sub>env</sub>, which summarizes variation in land use types within a 3-km radius of the homes of the study subjects and is positively correlated with forests and agricultural land (SI Appendix, Table S1). Regression:  $F = 9.12$ ,  $df = 1.93$ ,  $P = 0.0033$ .

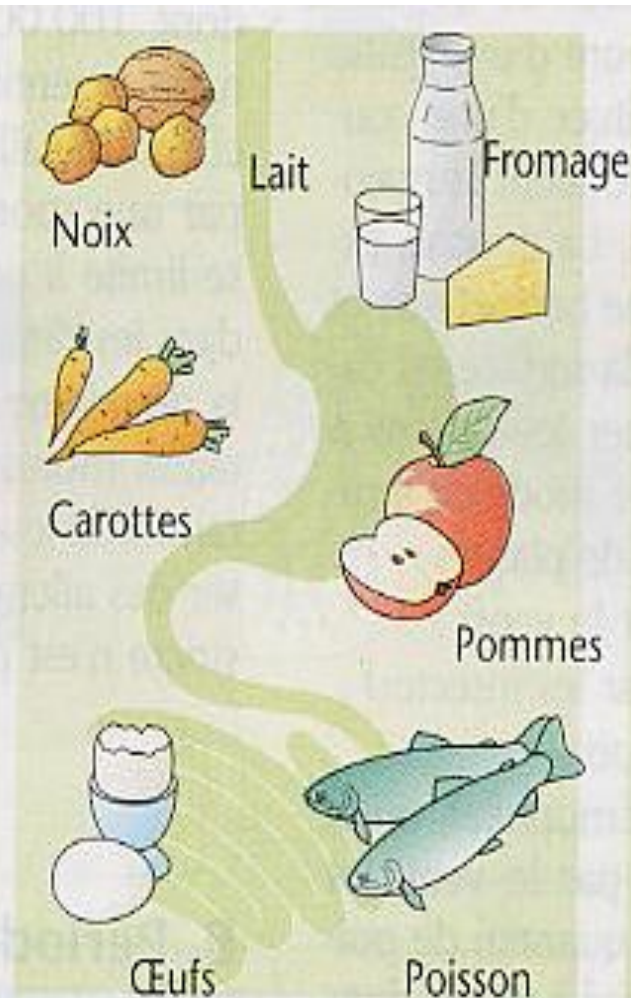
# Les allergènes



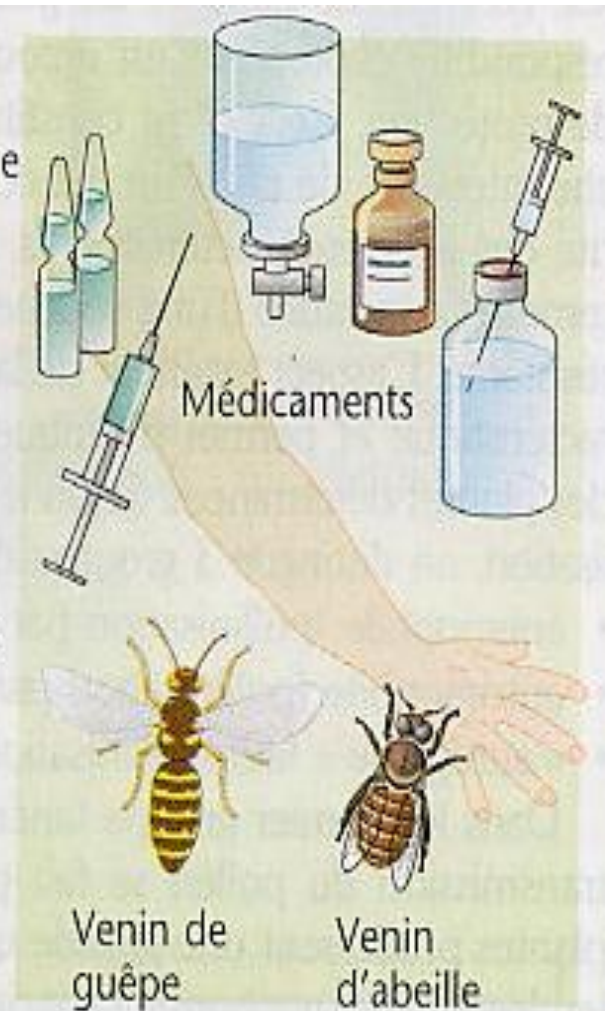
# ALLERGENES



Pneumallergènes



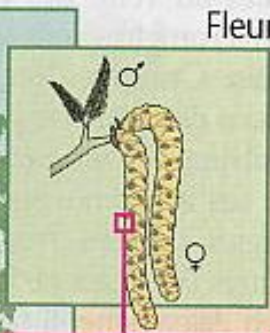
Allergènes d'ingestion



Allergènes injectables



1. Bouleau



Pollen (REM)



2. Alternaria



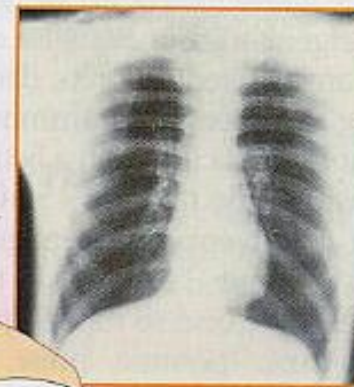
Spores (REM)



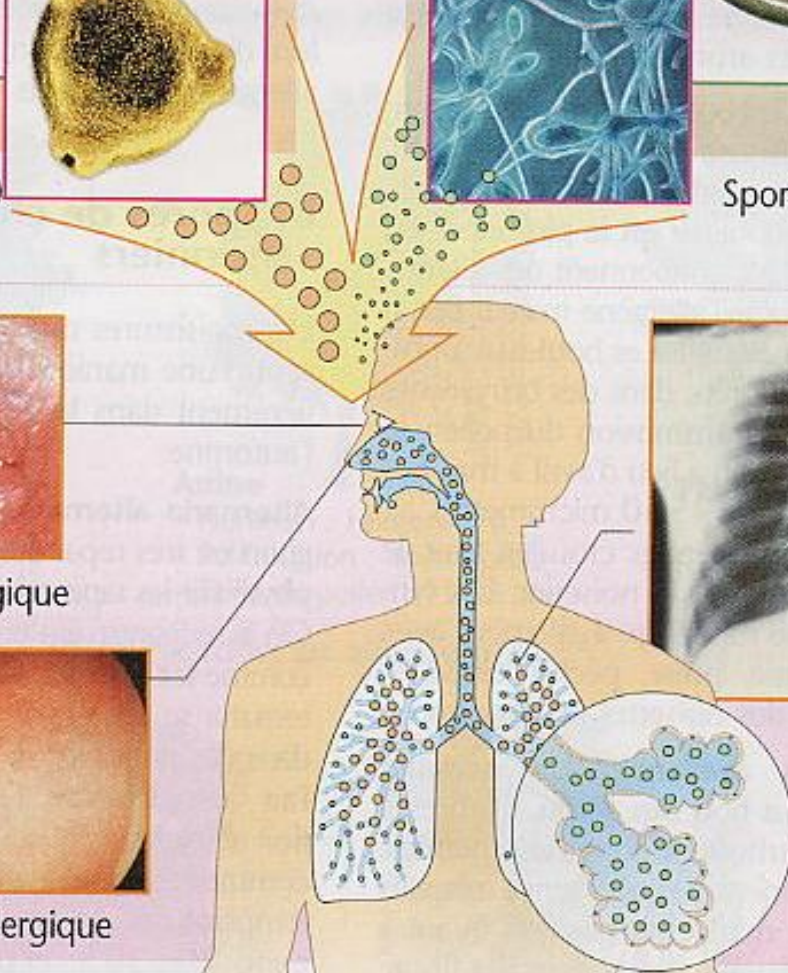
Conjonctivite allergique



Rhinite allergique

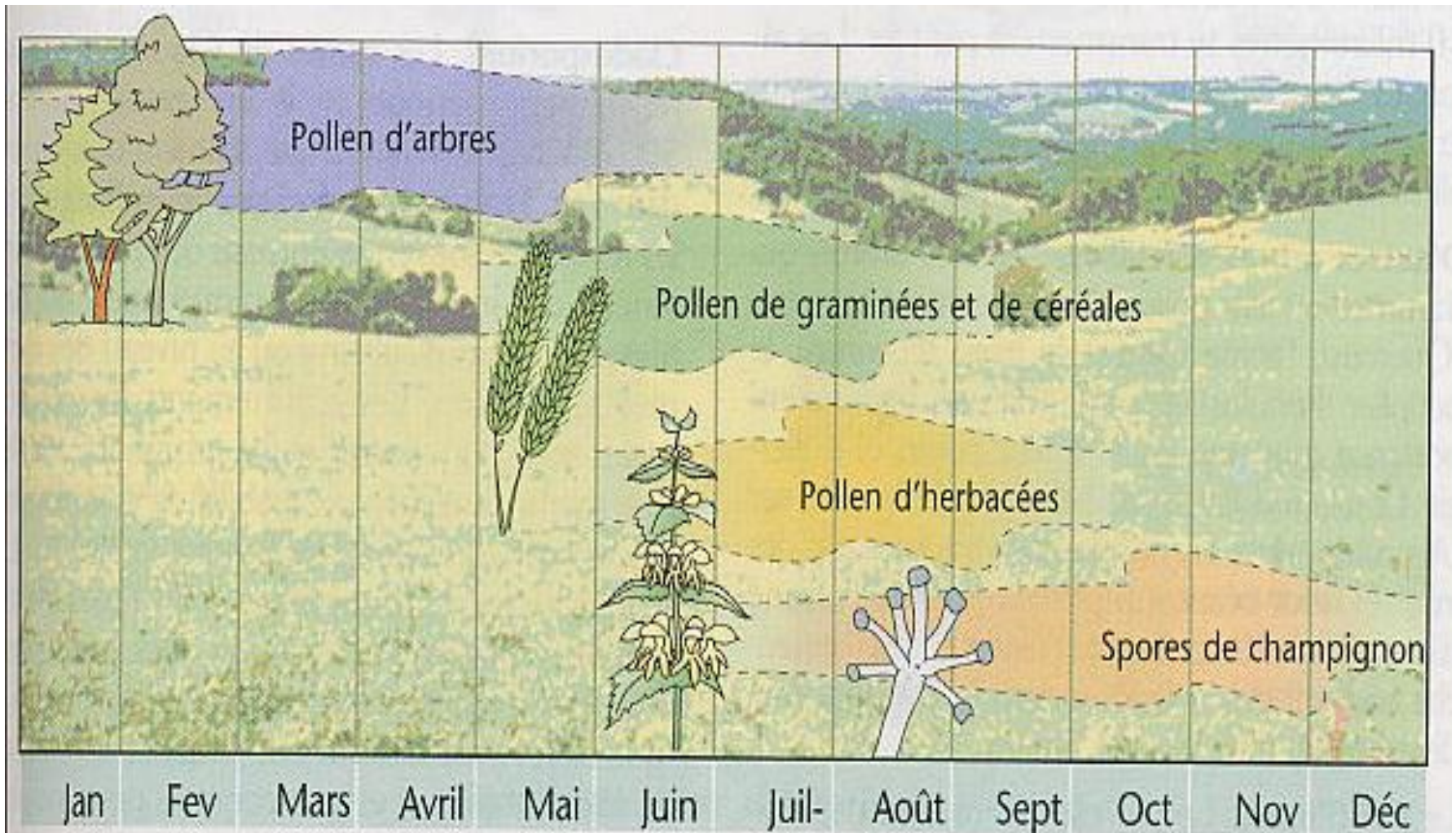


Asthme allergique



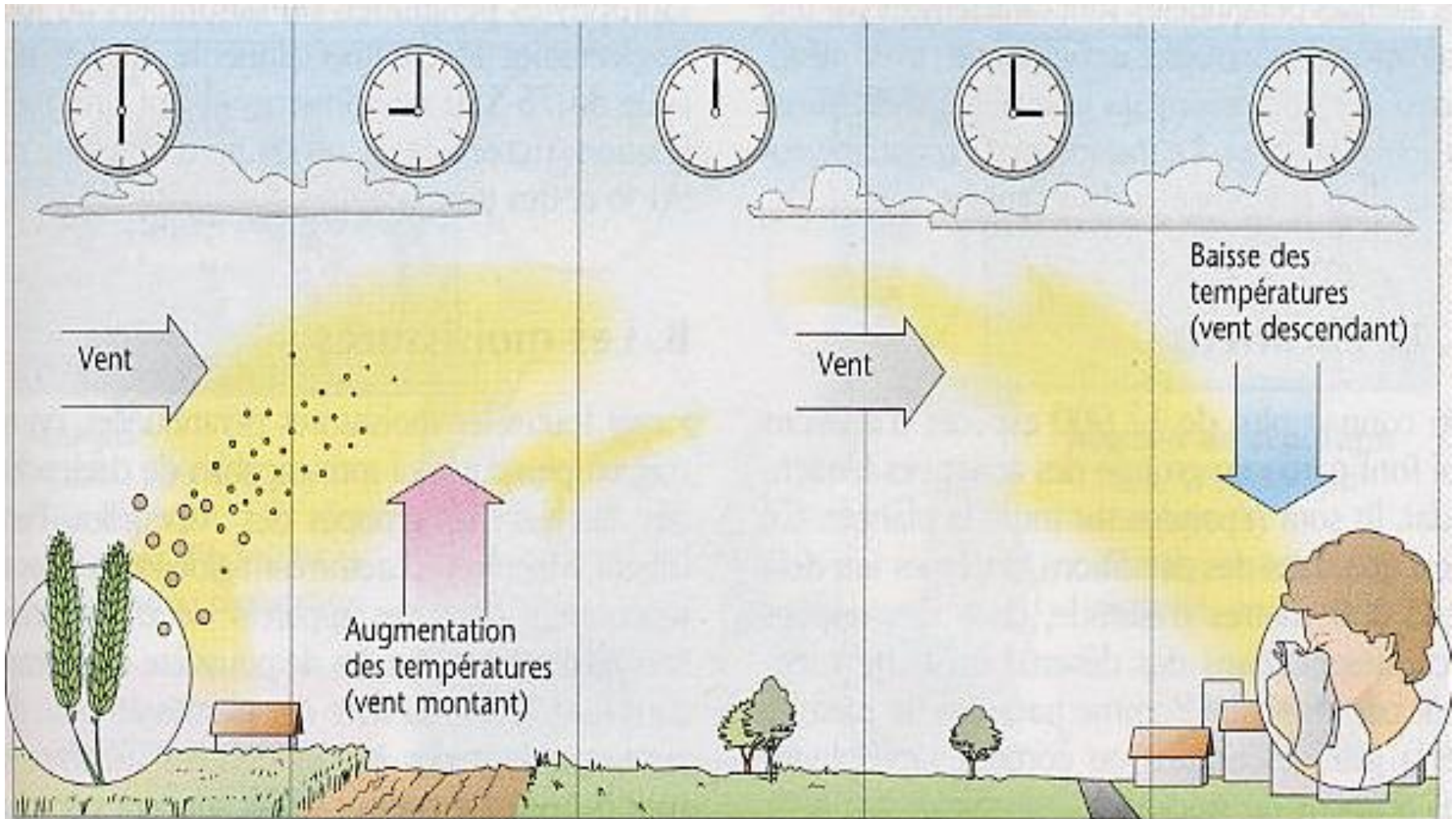
# ALLERGENES SAISONNIERS

Calendrier pollinique



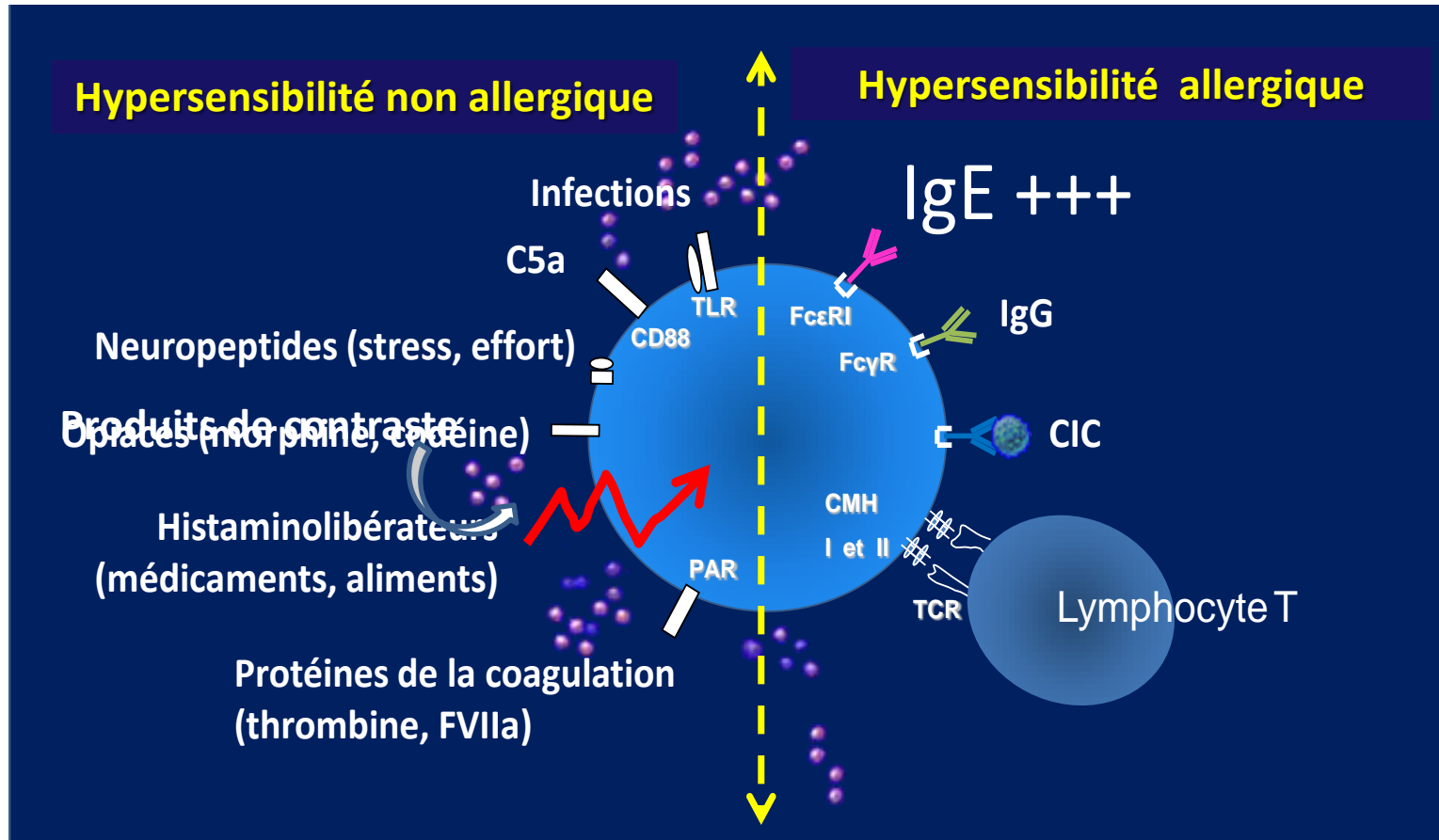
# ALLERGENES

## Exposition au cours de la journée



# **Mécanismes de l'allergie immédiate**

# MASTOCYTE ACTIVÉ

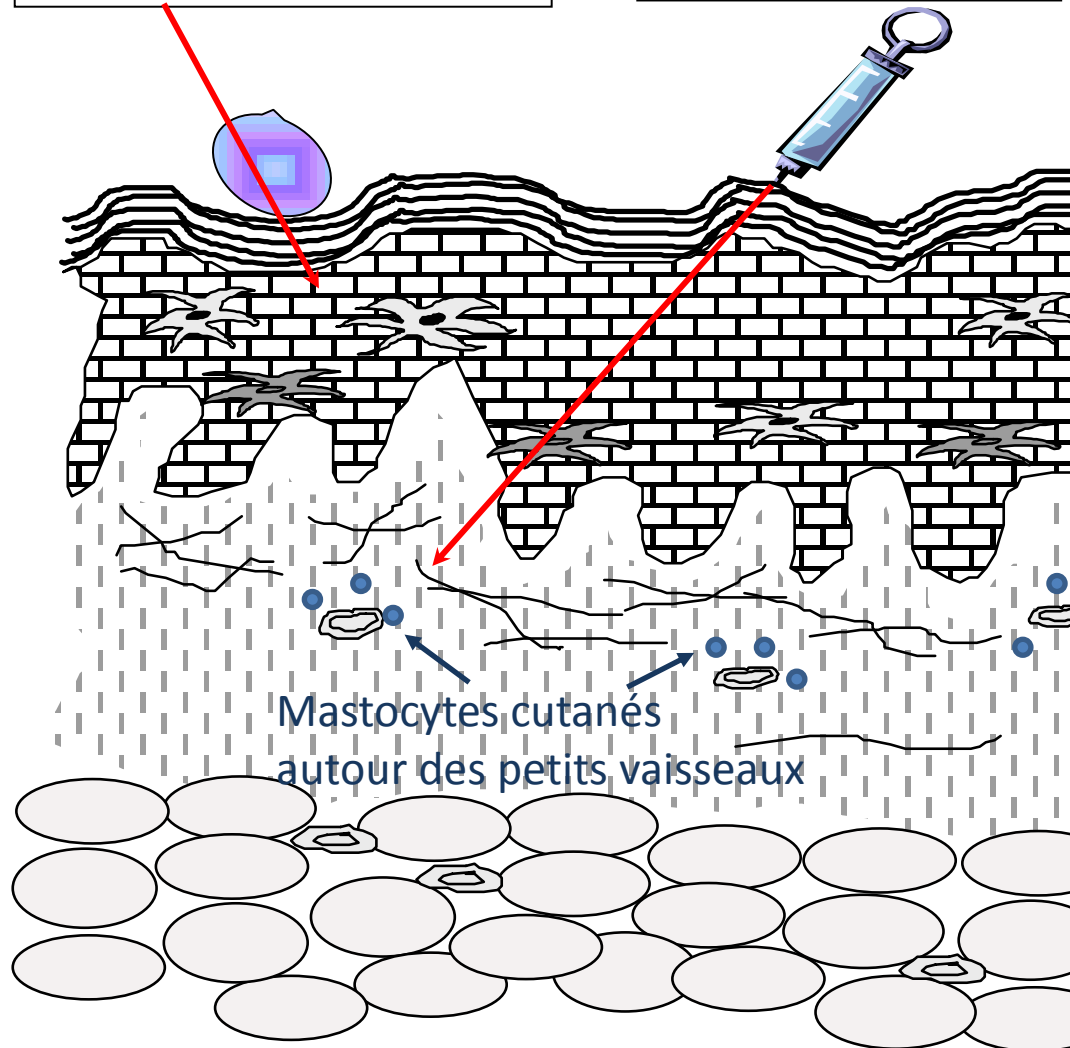


Rhinite ou conjonctivite allergique, asthme, urticaire, anaphylaxie...

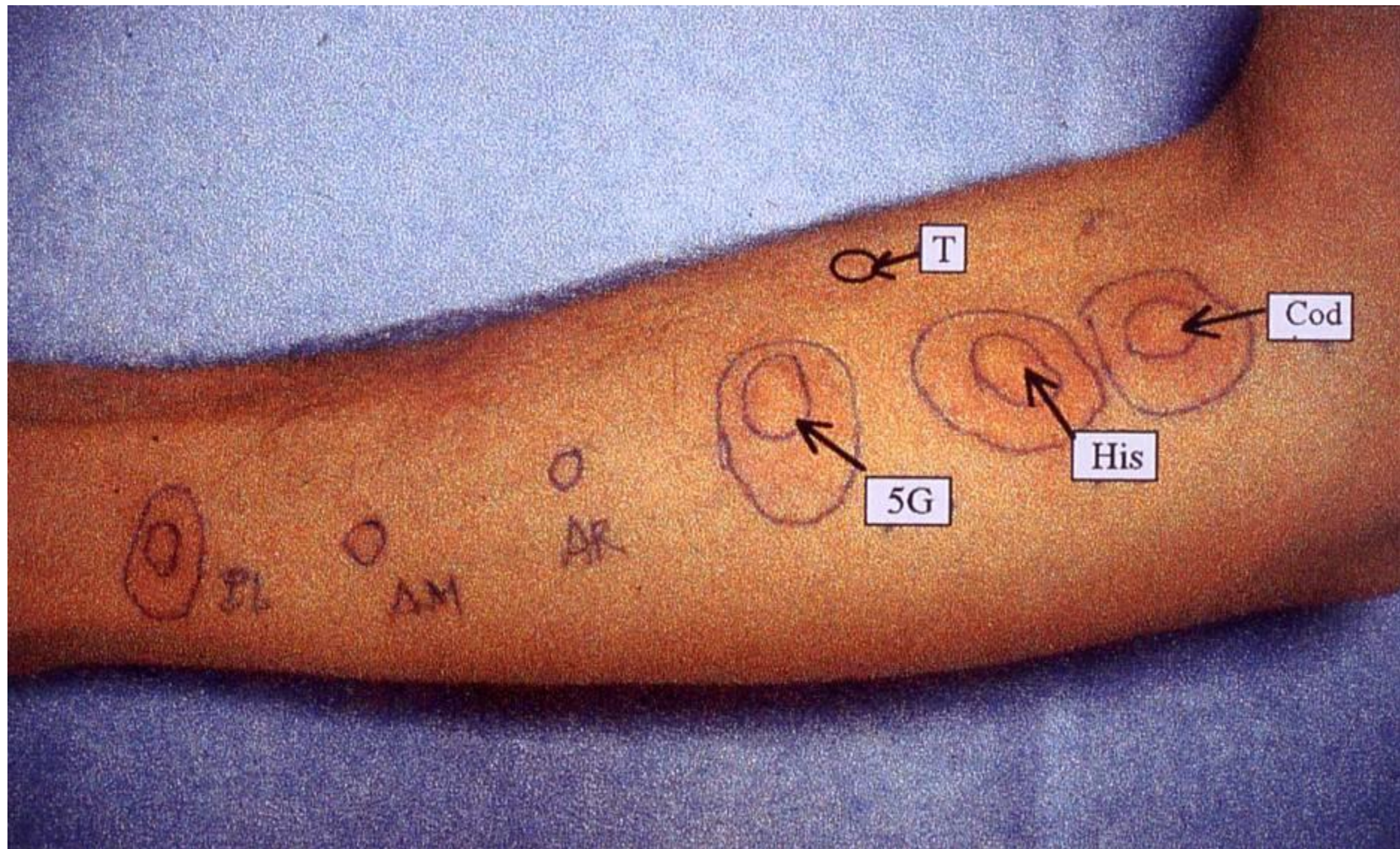
**Tester les patients suspects  
d'allergie**

**Prick-test:** piqûre superficielle au travers d'une goutte d'allergène

**IDR:** injection intradermique de l'allergène de façon stérile







**ACTIVATION ALLERGIQUE ET NON ALLERGIQUE**

**Les pricks tests aux principaux aero-allergènes sont positifs chez 20% de la population**

**Dans la plupart des cas, il n'y a pas d'allergie clinique contre l'allergène positif en test cutané**





48h à 96h



**Irritatif (Ir)**  
**= non allergique**



**Positif (+/++)**



**Positif (+++)**

# Désensibiliser l'allergique

# Principes de la désensibilisation

- **Redonner l'allergène à petites doses**
  - Par voie injectable (de plus en plus rarement)
  - Par voie orale/sublinguale (gouttes ou cp) car la voie muqueuse induit la tolérance
- **Efficace, en général bien tolérée (adaptation de doses)**

# Mécanisme de la désensibilisation

- On induit une tolérance active
- Le patient va garder des IgE dans le sang, mais plus d'allergie car la balance revient à l'équilibre



# **Hypersensibilité au médicament**

# HS au médicament

- 5% de la population
- « Canada Dry » dans 90% des cas (non allergique)
- En corollaire : allergie = « seulement » 10% des cas
  
- Nécessité de consulter si suspicion d'allergie car perte de chance si HS non allergique (si pas d'allergie on peut redonner le médicament associés aux anti histaminiques)



# **Facteurs qui font plutôt penser à une HS non allergique**

- **Antécédent familial d'HS au médicament**
- **Terrain personnel d'urticaire**
- **Réaction souvent décalée / prise (plusieurs heures) et qui ne dure pas (quelques heures ou moins d'une semaine)**
- **Pas de signes de gravité**

# **En cas d'allergie prouvée**

- **On testera des molécules voisines pour rechercher allergie croisée ou non**
  - **Reintroduction des molécules tolérées**
  - **Contre indication des autres**
- **Parfois induction de tolérance (chimiothérapie, traitements indispensables divers)**

## SWORD (Start With One Regular Drop)

Table 1

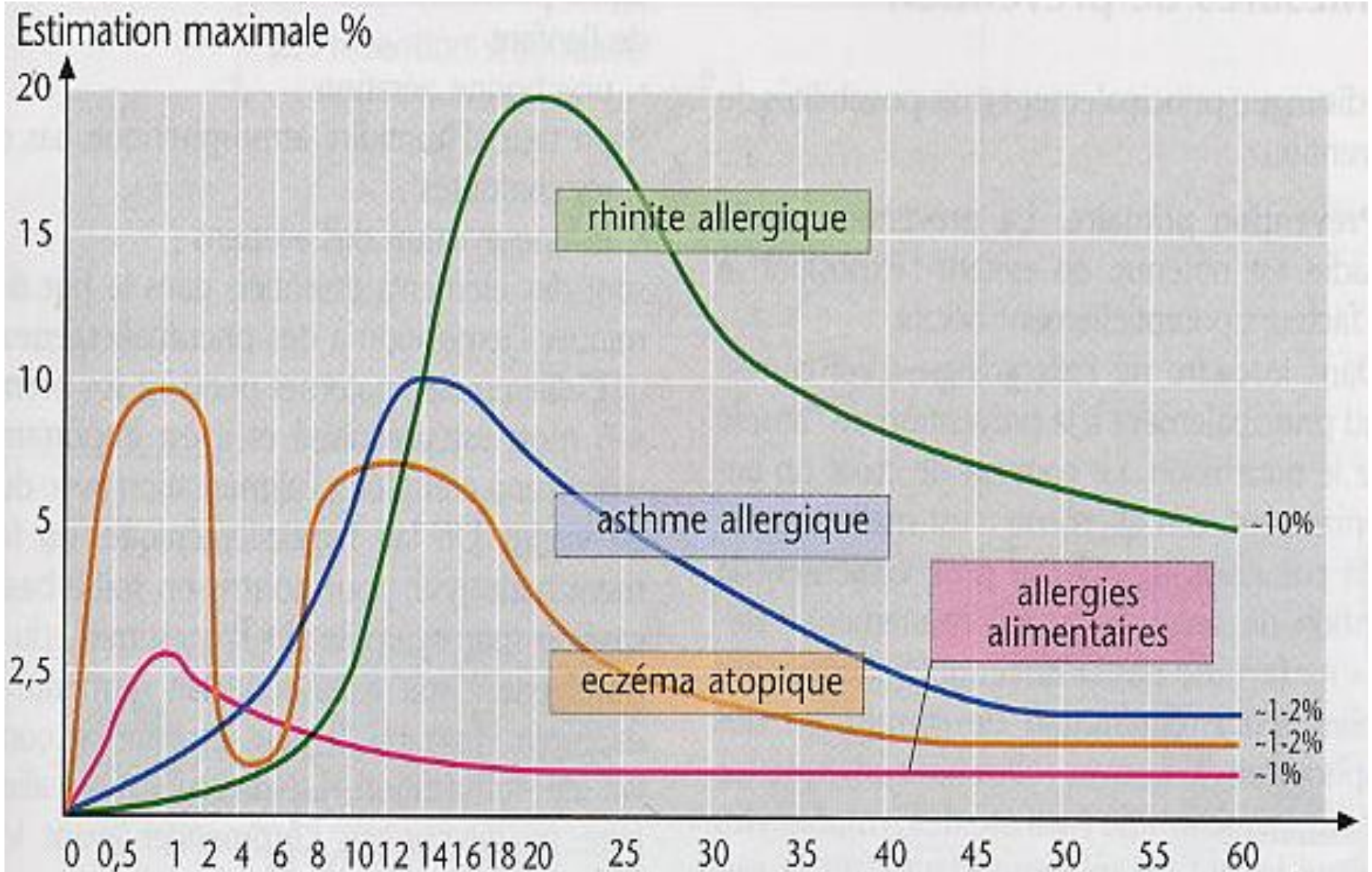
Simplified desensitization protocol for enzymotherapy in adult Pompe disease. Solution concentration 2 mg/ml calculated on the standard dose of 20 mg/kg (1000 mg in 500 ml for our patient).

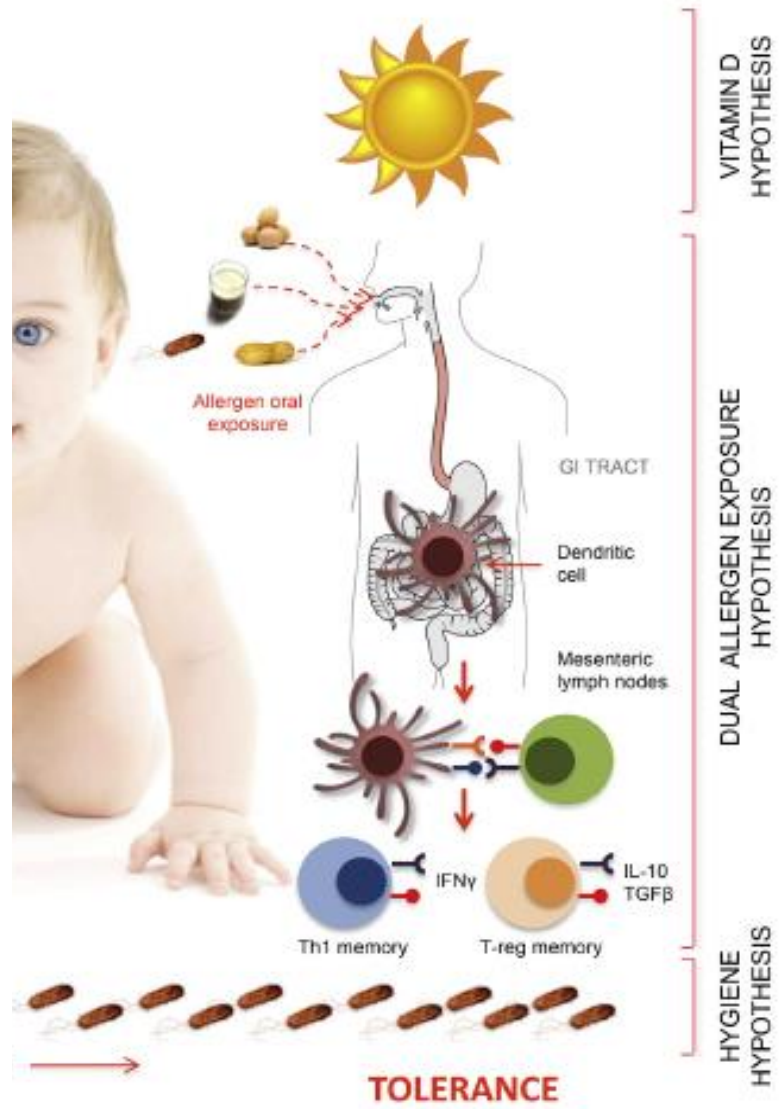
Step	Time	Flow	Rate (ml/H)	Administrated dose (mg)	Cumulative dose (mg)
1	H0	1 drop		50 $\mu$ l = 0,1 mg	0,1
2	0H10	3 drops in 10 min		150 $\mu$ l = 0,33 mg	0,43
3	0H20	10 drops in 10 min		500 $\mu$ l = 1 mg	1,43
4	0H30	1 ml in 10 min	14 ml/H	2 mg	3,43
5	0H40	2 ml in 10 min	14 ml/H	4 mg	7,43
6	0H50	3 ml in 15 min	14 ml/H	6 mg	13,43
7	1H05	4 ml in 15 min	20 ml/H	8 mg	21,43
8	1H20	5 ml in 15 min	20 ml/H	10 mg	31,43
9	1H35	15 ml in 30 min	30 ml/H	30 mg	61,43
10	2H05	20 ml in 30 min	40 ml/H	40 mg	101,43
11	2H35	35 ml in 30 min	70 ml/H	70 mg	171,43
12	3H05	370 ml in 30 min (infusion 3H20)	110 ml/H	740 mg	911,43

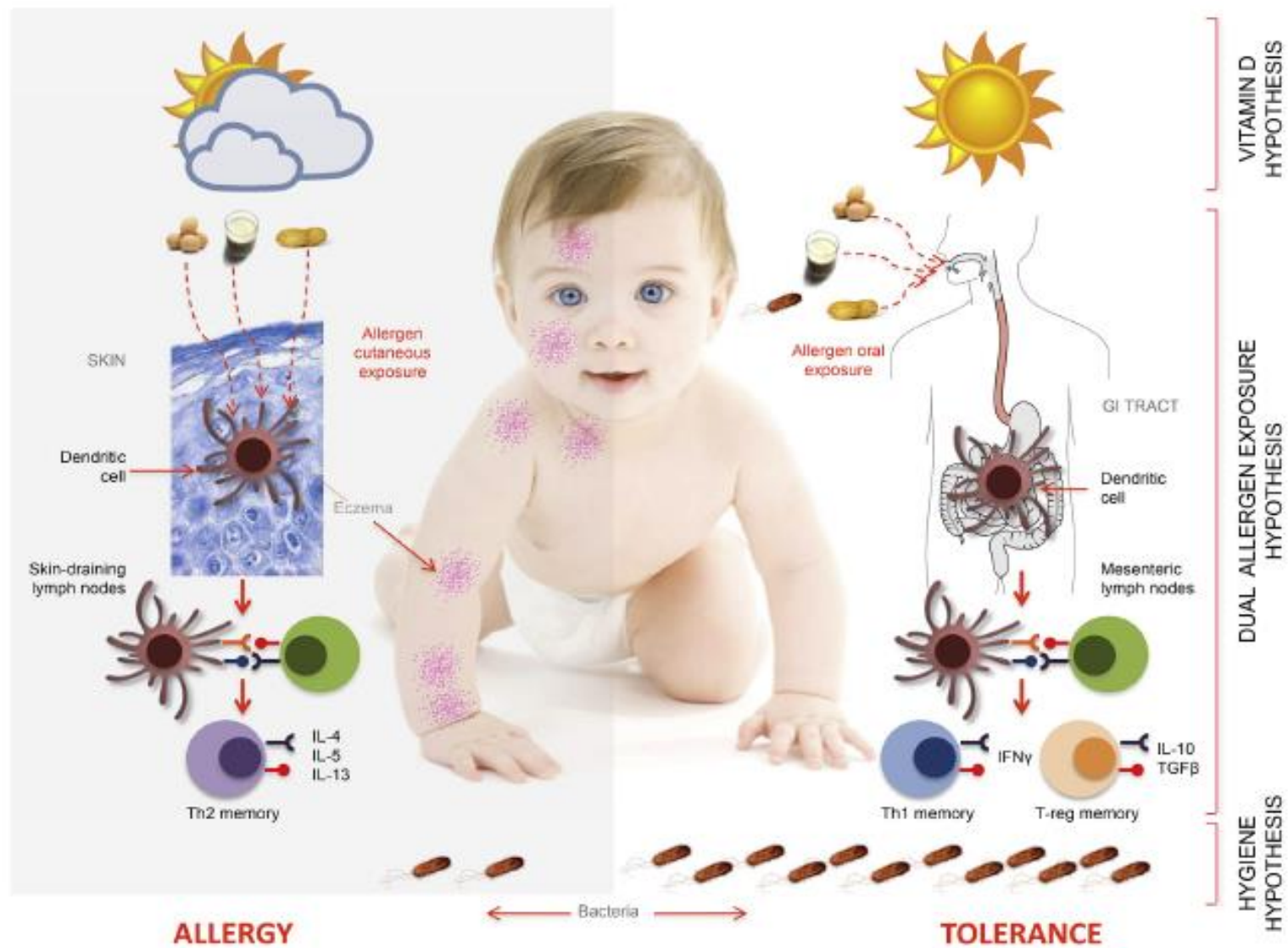
H: hours; min: minutes.

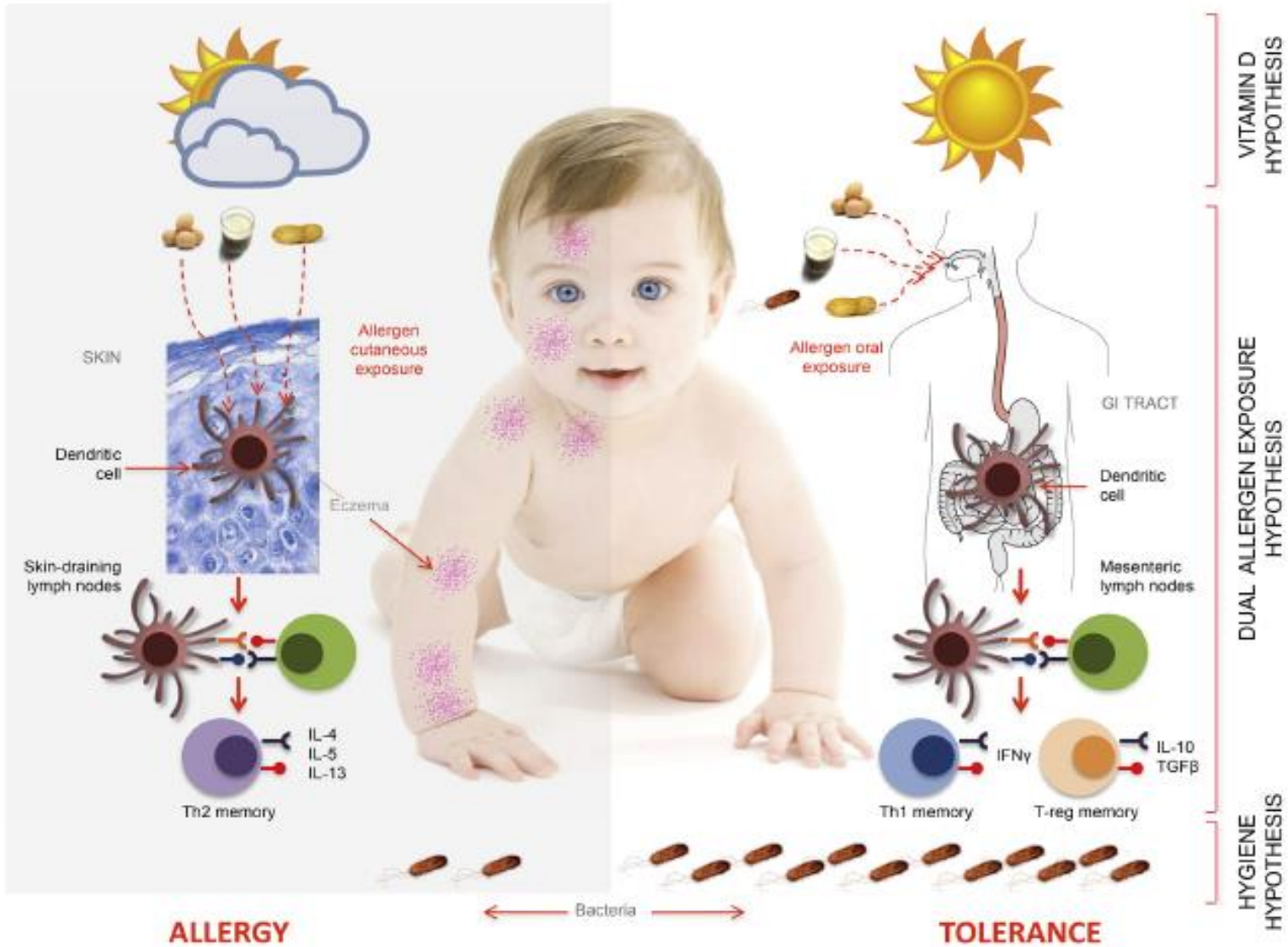
# **Allergie alimentaire**

# HISTOIRE NATURELLE DES MALADIES ALLERGIQUES









**UN ENFANT QUI A DE L'ECZEMA DOIT ETRE RAPIDEMENT TRAITÉ**



# **LES DIFFÉRENTES FAMILLES D'ALLERGÈNES ALIMENTAIRES**

# Changement d'échelle

- **« Mon fils est allergique à l'arachide docteur »**
- **Phrase devenue obsolète en 2014**
  - **Passage d'une vision « macromoléculaire » à moléculaire**
  - **Quelle protéine est responsable de l'allergie chez cet enfant?**
  - **Transformation du diagnostic, du pronostic et de la prise en charge**

# Changement d'échelle

- Quelle échelle?



Centimètre  
cm

Micromètre  
 $\mu\text{m}$

Nanomètre  
nm

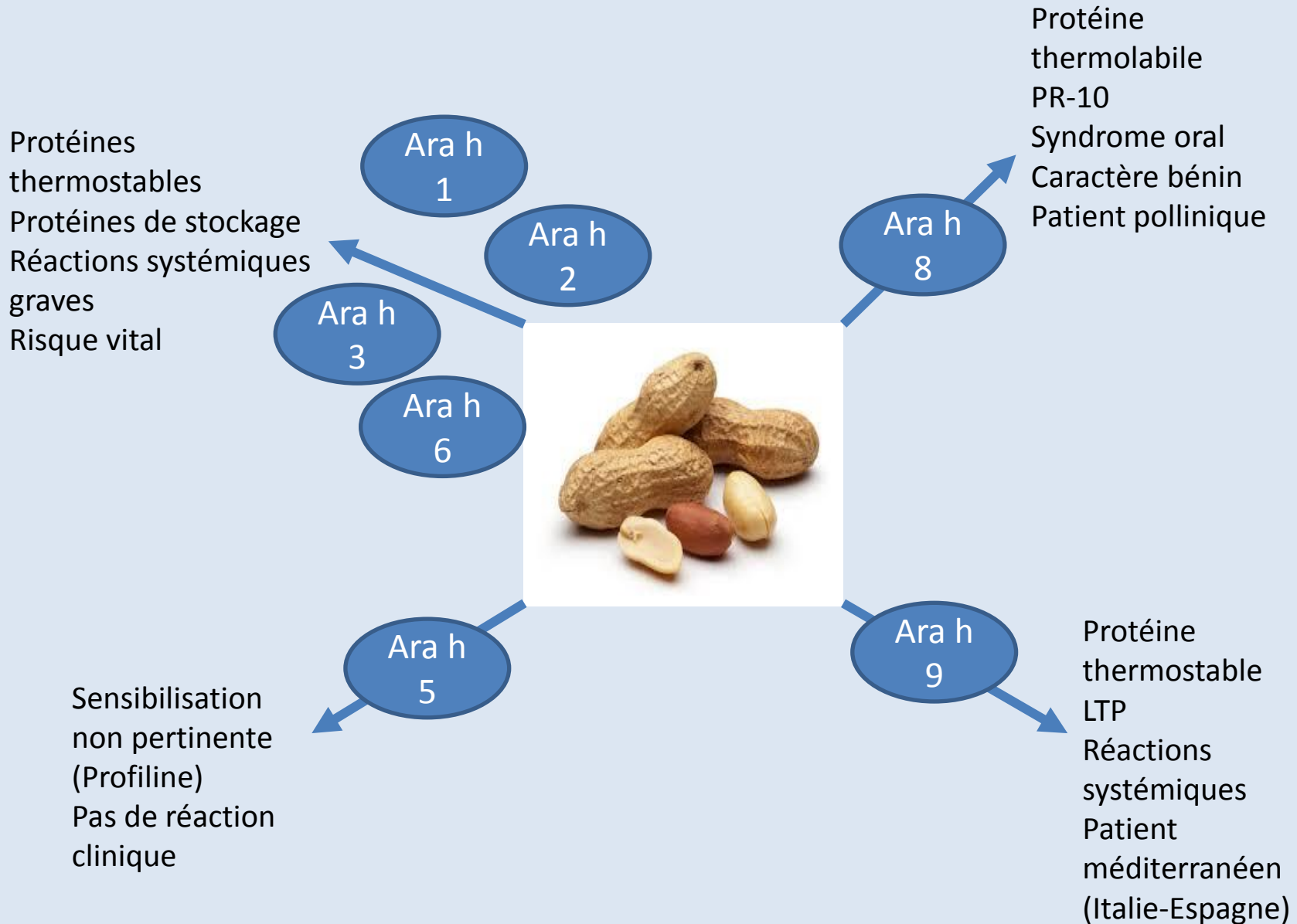
# **Le jeu des 7 familles...**

- **Les allergènes moléculaires sont classés en familles.**
- **Ces familles nous permettent de :**
  - **Prédire la sévérité des réactions allergiques**
  - **D'adapter le régime alimentaire (réactions croisées car structures identiques entre plusieurs allergènes d'une même famille)**
  - **Prédire l'évolution de l'allergie alimentaire**

# **Un aliment contient en effet plusieurs allergènes**

- **Certains allergènes font partie de familles associés aux formes bénignes**
- **D'autres sont associés aux signes de gravité**
- **D'autres à des familles dont on peut prédire que l'allergie persistera indéfiniment**
  
- **L'allergologue est ainsi aujourd'hui capable de prédire la bénignité ou la sévérité future en fonction du « profil » d'IgE**

# Exemple de l'arachide



# **Changement de paradigme dans l'allergie alimentaire**

# 2018

- **Diversification alimentaire progressive chez le nourrisson sans régime préventif**
- **Régime préventif =**
  - augmente le risque d'allergie
  - Augmente le risque d'allergie sévère

**ON NE TOLERE QUE CE QUE L'ON RECONNAIT**

- **Si allergie sans signe de gravité, on induit d'ailleurs fréquemment la tolérance**



# **Pour les allergies sévères aux aliments**

- **Régime d'éviction**
- **Enfants : PAI**
- **Enfants + adultes : trousse d'urgence et éducation thérapeutique**
  
- **Si allergie alimentaire persistante ou accidents sévères malgré régime : induction de tolérance orale**

# Conclusion (1/2)

- **L'allergie correspond à une rupture de tolérance vis-à-vis des antigènes de l'environnement \***
- **Il existe un terrain génétique prédisposant**
- **La fréquence de l'allergie augmente depuis 50 ans, et elle touche aujourd'hui 1 français sur 5**
- **Ceci est dû à plusieurs facteurs, le plus important est notre mode de vie aseptisé et la modification de notre environnement**

**\* MAI = rupture de tolérance aux antigènes du soi = augmentation de fréquence dans les mêmes proportions**

# Conclusion (2/2)

- **L'allergie est une affaire d'éducation**
  - **Du système immunitaire (induction naturelle de la tolérance vs désensibilisation)**
  - **Du patient allergique (éducation thérapeutique)**
  - **Des soignants**
  - **De la population générale : prévention et traitement sans tarder car sinon inflammation chronique et formes sévères plus fréquentes**

**Immunologie clinique et médicament – CHU Lyon Sud**



[www.allergolyon.fr](http://www.allergolyon.fr)  
[ls.immuno@chu-lyon.fr](mailto:ls.immuno@chu-lyon.fr)



**URCI – LS  
Recherche Clinique**



**Inserm U1111 – CIRI**



**FONDATION**  
Hospices Civils de Lyon

# LES CONFÉRENCES SANTÉ DE LA FONDATION HOSPICES CIVILS DE LYON

---

## Questions / Réponses



**FONDATION**  
Hospices Civils de Lyon

# LES CONFÉRENCES SANTÉ DE LA FONDATION HOSPICES CIVILS DE LYON

---

**Sophie MÉRIGOT**

Déléguée générale de la Fondation HCL



**FONDATION**  
Hospices Civils de Lyon



**AVEC VOUS**  
nous pouvons faire  
**encore +**

**+ de confort**

**+ de recherche**

**+ d'accompagnement**

Tél. 07 89 83 03 91

[fondation.hcl@chu-lyon.fr](mailto:fondation.hcl@chu-lyon.fr)

[www.fondationhcl.fr](http://www.fondationhcl.fr)

Retrouvez-nous sur les réseaux sociaux



@FondationHCL

