



RÉSUMÉS DES CONFÉRENCES

Allergies alimentaires de l'enfant

Salma BEN AMEUR

Service de pédiatrie CHU Hédi Chaker Sfax

L'allergie alimentaire (AA) est définie par l'ensemble des réactions immunitaires anormales consécutives à l'exposition à une protéine alimentaire animale ou végétale. Depuis une quinzaine d'années, leur prévalence a non seulement doublé, mais des formes cliniques sévères ou complexes deviennent de plus en plus fréquentes. L'AA est deux à trois fois plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte et représente la première cause d'anaphylaxie. Les allergènes les plus fréquents chez l'enfant : œuf, lait de vache, l'arachide, les oléagineux (noisette, noix, amande), le blé et le poisson.

Des causes à la fois environnementale, génétique, et épigénétique sont impliquées dans le développement de l'AA. Son expression clinique varie en fonction de nombreux facteurs : l'aliment et ses déterminants épitopiques, le mécanisme pathogénique sous-jacent (IGE médiée, non IGE médiée ou mixte), l'âge, l'association à une ou des comorbidités allergiques (asthme, rhinite, dermatite atopique), la présence de facteurs favorisants tels que l'effort physique et la prise concomitante de médicaments ou de toxiques. Le diagnostic repose sur des investigations standardisées comprenant l'anamnèse qui est confortée par des tests cutanés, un dosage des IgE spécifiques et, parfois, un test de provocation par voie orale. Le dosage des allergènes moléculaires contribue à l'identification de marqueurs de sévérité, de persistance ou de guérison de l'AA.

La prise en charge thérapeutique nécessite des évictions dont le niveau est adapté à chaque situation. Le régime peut être strict, parfois, il n'est que partiel, limité à des quantités définies de l'aliment ou à l'aliment cuit. Ce régime d'éviction doit être longuement expliqué (formes masquées, contaminations...) et en proposant des alternatives. Il est aussi essentiel de remettre à la famille un plan d'action clair et précis en cas de réaction allergique par exposition accidentelle. L'évolution naturelle de l'AA dépend de l'aliment en cause. L'acquisition de la tolérance est habituelle pour le lait de vache et l'œuf alors que l'allergie est presque définitive pour certains aliments tel que le poisson.

Actuellement, les résultats des régimes thérapeutiques par induction de tolérance ou immunothérapie en cas d'AA persistante et/ou graves sont encourageants.

La prévention des AA passe par une diversification précoce (4-6 mois), chez tous les enfants à risque ou non d'atopie, sans restriction et même pour les aliments potentiellement allergéniques, tout en respectant les habitudes alimentaires.

EXPLORATION BIOLOGIQUE DE L'ALLERGIE

Professeur Sadok YALAOUI

Laboratoire de biologie médicale Hôpital Abderrahmane Mami, Ariana, Tunisie.

Les allergies sont en constante augmentation, représentant selon l'OMS la quatrième cause de maladies chroniques au monde. L'exploration d'une réaction allergique nécessite une analyse précise des circonstances de survenue, de sa chronologie, de sa nature ; le diagnostic allergologique est en effet complexe, en raison de la non spécificité des symptômes et de la multiplicité des causes. Il repose sur l'interrogatoire minutieux et l'examen clinique, la réalisation des tests cutanés et/ou d'examens biologiques. On peut y ajouter les tests de provocation et de réexposition qui peuvent être utiles. L'exploration biologique est primordialement axée sur les dosages sanguins des IgE spécifiques des allergènes. Ces dosages ont longtemps été tributaires des limites des extraits allergéniques utilisés, dont la composition est très souvent hétérogène et non standardisée.

La caractérisation moléculaire des composants allergéniques et leur classification en familles biochimiques ces dernières années a permis l'évolution du diagnostic in vitro et l'éclosion de l'allergologie dite « moléculaire ». La standardisation des réactifs et la meilleure reproductibilité des tests biologiques ont en effet bénéficié de l'utilisation à plus grande échelle d'allergènes moléculaires natifs ou recombinants. Ceci contribue à un diagnostic plus spécifique par l'amélioration des dosages des IgE spécifiques grâce à des tests utilisant des panels d'allergènes de plus en plus larges, en particulier grâce à l'avènement des biopuces multi-allergéniques. L'allergologie moléculaire aide au dépistage et à la compréhension des réactions croisées et à optimiser la prise en charge des patients, en établissant les risques de réactions sévères et en posant de façon adéquate les indications de l'immunothérapie spécifique.

Malgré tout, le facteur limitant des dosages d'IgE spécifiques reste le nombre d'allergènes et la nécessité de développer des tests à la carte pouvant tester n'importe quel allergène. En outre, certains individus ont des IgE spécifiques sans être allergiques, c'est-à-dire juste une sensibilisation biologique.

Pour cela, les tests cellulaires explorant l'activation ex-vivo des polynucléaires basophiles, trouvent leur place, notamment dans le cas des allergies médicamenteuses pour lesquelles les tests de détection des IgE ne sont pas disponibles, leur standardisation reste toutefois difficile en raison de la nature même des médicaments. Les tests d'activation des basophiles peuvent être appliqués au diagnostic des allergies alimentaires avec une bonne sensibilité, pouvant réduire le recours aux tests de provocation orale, non dénués de risque de même qu'ils peuvent être utiles dans le suivi d'une désensibilisation. Les limites restent le coût, les contraintes techniques et de prélèvement.

ADVANTAGES USING ALLERGEN COMPONENTS IN MODERN ALLERGY DIAGNOSTICS, A SECURE STRATEGY TO IDENTIFY THE SOURCE OF ALLERGY SYMPTOMS.

Felix GASTAGER

Allergy and Autoimmunity Diagnostics, HVD Life Sciences, Vienna, Austria.

In 1967, the first radioimmunoassay by Wide et al. then it all started a year later when IgE was found. The pioneering discovery of IgE was made simultaneously by two independent research teams. One in Denver, Colorado, led by Kimishige and Teruko Ishizaka, the other in Uppsala, Sweden, with S.G.O. Johansson and Hans Bennich.

Since then, Uppsala has been the center that developed methods for measuring IgE antibody levels and their value for doctors. The first RAST test was carried out in the early 1970s, followed by the introduction of ImmunoCAP in the early 1990s. The latter quickly became the "golden standard" due to its unique properties. Today it is the reference method used worldwide. The know-how established over the past 50 years enables Phadia to produce more than 70% of all sIgE tests used in laboratories. ImmunoCAP tests use calibrators in the assays, which can be traced back to the International Reference Reagent (IRR) of the 2nd World Health Organization (WHO) for serum IgE (75/502) via an uninterrupted chain of calibrations. A few years ago, the WHO set up a new reference material. The 3rd International Standard (IS) for Serum (11/234) and the suitability of this new material have been confirmed. ImmunoCAP now uses this material as a reference for its calibrators. The quantitative measurement is granted from the beginning.

Accurate quantification is required for tests that measure very low antibody levels, as is the case with specific IgE tests. These accurate measurements allow clinicians to differentiate between sensitization and allergy, identify risks to patients, monitor the effects of prevention and immunotherapy, and monitor changes in the patient's awareness status over time.

Several attempts have been made to offer alternatives, but due to the unique ImmunoCAP properties and specifications, no success has been achieved for an alternative. Since the beginning of this century, ImmunoCAP tests have been used to introduce further strategies that provide a better understanding of what part of the allergen sources an individual patient is responding to and what this means for their condition. The so-called molecular allergy diagnosis (MA). This has led to widespread understanding using ImmunoCAP technology, which has demonstrated key allergen source proteins that make a strong contribution to the clinical picture in patients.

It is now possible to distinguish patients with a higher positive prediction of successful AIT from those who may fail. In addition, today's tests enable individual states to be explained and patient management support to improve the quality of life of patients regardless of their age. Harmonization of definitions, calibration according to the latest WHO standards and the use of allergenic molecules in molecular allergy diagnosis under strict control by the laboratories. Updated protocols and methods for quality assurance for proficiency tests secure the technological lead and enable the best economic strategy for the daily patient management routine.

Development of test methods and examples for routine use are shown.

PEUT-ON PREVENIR LES ALLERGIES DE L'ENFANT ?

Agnès HAMZAoui

Pavillon B et laboratoire de recherche 19SP02, Hôpital Abderrahmane Mami, Ariana et Faculté de Médecine, Université de Tunis El Manar. Tunisie

L'épidémie mondiale de maladies allergiques touchant enfants et adultes est responsable de morbidité et mortalité importantes. Le nombre important de sujets touchés fait que l'on ne peut se contenter de traiter, prévenir paraît indispensable.

Malgré -à cause ?- l'identification de nombreux facteurs déclenchants allergéniques, et des facteurs aggravants environnementaux microbiens et polluants, les méthodes préventives ont jusqu'à récemment le plus souvent montré peu d'impact. Elles étaient principalement basées sur l'hypothèse que l'éviction des allergènes permettait la protection des enfants. A l'opposé de ce qui était attendu, le risque de formes sévères a augmenté.

En tenant compte de la chronologie du développement du système immunitaire, les recommandations utilisent les fenêtres de tolérance pour l'introduction des allergènes alimentaires. Quelque soit les antécédents familiaux, les régimes des nourrissons devraient comporter dès l'âge de 4-6 mois, progressivement, tous les aliments en petite quantité : lait, œuf, cacahuète même, grande étiologie des allergies alimentaires et anaphylaxie dans les pays occidentaux. Les études réalisées confirment la réduction du risque d'allergie alimentaire chez les petits.

Une autre option est de moduler le système immunitaire par le biais du microbiote digestif. La richesse, l'équilibre et la diversité du microbiote sont associés à une prévalence plus faible de l'atopie. La réduction de l'exposition aux antibiotiques et du recours à la césarienne est les premières solutions proposées pour protéger le microbiote. La présence d'animaux domestiques et la consommation de produits laitiers non pasteurisés diminueraient dans le même sens le risque d'allergie. La modulation directe du microbiote, par la consommation de pré et pro-biotique pendant la grossesse et après la naissance est aussi étudiée, sans que des résultats probants et reproductibles aient été retrouvés. L'adjonction de vitamine D et d'oméga-3 est aussi proposée.

Enfin, agir sur les facteurs aggravants est indispensable : tabac, pollution extérieure, infections virales multiples. La prise en compte de tous ces paramètres a abouti à l'élaboration par la Finlande d'un programme holistique le plan Finlandais 2008-2018 pour la prévention des allergies associant en prévention primaire : l'allaitement maternel, l'introduction d'aliments solides à partir de 4-6 mois, l'absence d'éviction environnementale et alimentaire, l'augmentation des contacts avec l'environnement naturel (aliments, animaux), la limitation de l'usage des antibiotiques aux besoins réels et l'« abolition » du tabagisme. Cette politique appliquée à l'échelle nationale a permis la stabilisation de la prévalence de l'asthme et la réduction des coûts de 25% et une réduction de 40% des allergies alimentaires chez les enfants scolarisés.



La prévention de l'allergie est donc possible, elle nécessite un retour vers un mode de vie plus « naturel », d'où la suite finlandaise « Nature step to respiratory health ».

Références:

IK Rumrich and O Hänninen. Environmental Asthma Reduction Potential Estimates for Selected Mitigation Actions in Finland Using a Life Table Approach. Int. J. Environ. Res. Public Health 2015, 12

Song Y, Khoo S-K, Lee KH, et al. Dual responses of CD14 methylation to distinct environments: a role in asthma and allergy. Eur Respir J 2017; 50: 1701228

Tang HH, Teo SM, Belgrave DC, et al. Trajectories of childhood immune development and respiratory health relevant to asthma and allergy. Elife. 2018;7:e35856.

van der Vlugt LEM, Eger K, Müller C, Ninaber DK, et al. Farm dust reduces viral load in human bronchial epithelial cells by increasing barrier function and antiviral responses, J Allergy Clin Immunol , 141 (5), 1949-1952.e8



CLINIQUE ET EPIDEMIOLOGIE DE LA COVID-19

Rim ABDELMALEK

Service des Maladies Infectieuses ; Hôpital La Rabta, Tunisie



**DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE ET EPIDEMIOLOGIQUE DE L'INFECTION PAR
LE SARS-CoV-2**

Neïla HANNACHI



IMMUNOLOGIE ET IMMUNOPATHOLOGIE DE LA COVID-19

Alain FISHER



VACCINATION ANTI-COVID-19

Mohamed-Ridha BARBOUCHE

Laboratoire de Recherche LR11IPT02, Institut Pasteur de Tunis, Tunisie

La pandémie COVID-19 a été à l'origine d'une exceptionnelle aventure scientifique qui a permis moins d'une année après la déclaration de sa survenue par l'OMS, de disposer de plusieurs vaccins avec une bonne immunogénicité humorale et cellulaire corrélée à une très bonne protection contre les formes sévères de la maladie et peu d'effets secondaires dans les limites des essais cliniques menés. Certains de ces vaccins reposent sur des technologies totalement innovantes, incluant les vaccins à ARN ou les vaccins à vecteur viral recombinant, qui n'ont été jamais ou très rarement utilisés en vaccinologie anti-infectieuse chez l'homme, ils sont commercialisés pour la première fois. Leur développement en un temps exceptionnellement court pour répondre à la situation sans précédent à laquelle l'humanité fait face ainsi que leur utilisation à une très large échelle jamais égalée et dans un contexte d'autorisation d'utilisation d'urgence inhabituel; nous confrontent à de nombreuses difficultés. L'évaluation de leur efficacité effective dans la protection contre la maladie dans les populations à risque notamment ainsi que les éventuels effets secondaires notamment graves restent d'actualité. La multiplication des variants de virus SARS-CoV2 responsable de COVID-19 est un défi supplémentaire sur le plan épidémiologique mais aussi par rapport à la capacité des vaccins disponibles à maintenir des réponses immunes protectrices contre ces variants. Un autre souci majeur est la difficulté d'accès aux vaccins dans un marché mondial sous forte tension, ceci a pris un aspect aigu pour les pays en voie de développement, malgré l'initiative COVAX de l'OMS.

DEFIS CROISES DES VACCINS CONTRE LE SARS-CoV-2 ET LE VIH: LE ROLE DES ANTICORPS POST VACCINAUX

Patrice DEBRE

Département d'immunologie, APHP, Sorbonne université, CIMI(Inserm U1135), hôpital Pitié Salpêtrière et Académie Nationale de Médecine.

Alors qu'un vaccin contre le SARS-CoV-2 a pu être développé en moins d'un an et commercialisé avec efficacité, 40 ans d'efforts de lutte contre le VIH n'ont pas pu élaborer un vaccin utilisé pour la prévention et/ou le traitement de l'infection VIH. Une des différences essentielles entre les deux infections est que la Covid-19 peut être résolutive, un phénomène corrélé, notamment, avec l'apparition d'anticorps neutralisants, qu'une immunisation active par la protéine d'enveloppe Spike et/ ou le peptide de liaison avec le récepteur ACE2 d'entrée virale permet d'obtenir. A l'inverse, si des anticorps neutralisant le VIH sont également observés au cours de cette infection, leur production et/ ou qualité est insuffisante pour la contrôler et, jusqu'à présent, n'a pu être stimulée par vaccin avec une efficacité suffisante. Dans ce cadre, nous rapporterons les principaux obstacles rencontrés par les équipes internationales et les recherches prometteuses obtenues par notre équipe pour mettre au point un vaccin contre l'apparition du déficit immunitaire lié au VIH et, plus récemment, pour l'induction d'anticorps neutralisants à large spectre. Ces performances furent possibles par l'identification et fonction d'un peptide de 6 acides aminés (aussi appelé 3S), situé dans une zone critique hautement conservée de l'enveloppe gp 41 entre HR1 et HR2. 3S a un récepteur cellulaire le gC1R. Ce peptide, par simple contact cellulaire avec les lymphocytes CD4, donc sans intégration virale, induit spécifiquement l'expression d'un ligand des cellules naturelles tueuses (NK). Une vaccination par cet immunogène stimule des anticorps qui bloquent in vitro la cytotoxicité NK contre les lymphocytes CD4. En corrélation, in vivo, chez l'animal (modèle primate non humain), comme chez l'homme dans un essai international de phase IIa, cette immunisation restaure le déficit immunitaire. A côté d'un tel vaccin qui fut le premier au monde à montrer son efficacité contre la pathogénicité du VIH, notamment le déficit immunitaire, nous avons pu déterminer une autre fonction vaccinale du 3S par mutation d'un acide aminé en position critique (3smut). De manière remarquable, 3S mut induit à son tour des anticorps neutralisants à large spectre le VIH in vitro. De tels anticorps neutralisants peuvent être produits par immunisation chez la souris, le lapin et chez l'homme, fait d'importance évoquant leur capacité fonctionnelle, sont essentiellement retrouvés chez des patients non progressifs à long terme. Un essai vaccinal de phase I chez l'homme est en cours de réalisation. Ainsi, rapportant et comparant les différentes méthodes permettant d'obtenir des anticorps inhibant l'infection et/ ou la pathogénicité du SARS-CoV-2 et du VIH, nous indiquerons que le principal obstacle vient moins de notre capacité à vectoriser un immunogène critique, qu'à l'identifier et en démontrer la capacité fonctionnelle par le double effet possible des vaccins : sur la pathogénicité et/ou l'infection.