

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



ELSEVIER
MASSON



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie 54 (2014) 127–133

L'induction de tolérance orale dans l'allergie aux rosacées

Induction of oral tolerance in allergy to Rosaceae

M. Bouvier^{a,*}, X. Van Der Brempt^c, A. Nosbaum^a, J.-M. Cordier^d, C. Cherih^a, A. Frappaz^a,
C. Berion^a, S. Grande^a, P. Pralong^a, J.-F. Nicolas^a, F. Bérard^a

^a Service d'allergologie et d'immunologie clinique, centre hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre-Bénite, France

^b Cabinet d'allergologie, 69007 Lyon, France

^c Cabinet d'allergologie, Namur, Belgique

^d Cabinet d'allergologie, 74300 Cluse, France

Disponible sur Internet le 6 mars 2014

Résumé

Le syndrome oral est une manifestation fréquente de l'allergie alimentaire aux rosacées s'intégrant plus largement dans une allergie croisée avec le bouleau. Jusqu'à aujourd'hui, le traitement reposait sur une éviction totale de ces fruits crus. Nous présentons ici une nouvelle approche thérapeutique, permettant d'initier une induction de tolérance orale (ITO) aux rosacées chez l'adulte et l'enfant par l'intermédiaire de la pomme « Golden » crue avec la peau mise en place dans le service d'allergologie de l'hôpital Lyon-Sud et les résultats d'une étude réalisée grâce à cette technique portant sur 52 patients effectuées par des allergologues de ville formés à cette technique.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Syndrome oral ; Pomme ; Rosacées ; Induction ; Tolérance

Abstract

The oral allergy syndrome is a frequent sign of food allergy to Rosaceae, which is very often associated with cross-reactivity to birch pollen. Until recently, treatment of this syndrome depended on total avoidance of raw Rosaceae fruits. Here we present a new therapeutic approach developed at the Allergy Service of the Lyon-South Hospital. This therapy is based on using raw un-peeled Golden Delicious apples to induce oral tolerance (IOT) to Rosaceae in adults and children. We report the results of a study based on this approach including 52 patients which was carried out by local allergists who had been trained how to use this therapy.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Oral allergy syndrome; Rosaceae; Tolerance induction; Apples

1. Introduction

La fréquence des allergies alimentaires est estimée à 3,5 % de la population adulte française [1]. Les rosacées (pomme, pêche, poire, cerise et abricot) sont responsables de plus de 30 % de ces allergies chez l'adulte plaçant cette famille d'aliments en première position, devant les aliments du groupe Latex (banane, kiwi et avocat) [2].

Les manifestations anaphylactiques généralisées restent rares en France où l'on rencontre essentiellement un syndrome oral (SO) appelé également syndrome de Lessof correspondant à des troubles atteignant l'extrémité supérieure du tube digestif [3] : prurit bucco-pharyngé, œdème des lèvres et déglutition difficile survenant dans les 15 minutes après la consommation de l'aliment [4,5]. Ce SO est très rarement associé à une anaphylaxie. Ce tableau évolue en parallèle d'une pollinose [6] par allergie au bouleau [7] se traduisant par une rhinite sévère selon la classification ARIA [8] ou un asthme associé.

En effet, l'allergène majeur Bet v 1, auquel près de 95 % des patients allergiques au bouleau sont sensibilisés, présente une forte homologie de structure avec un des allergènes majeurs de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : michel.bouvier@wanadoo.fr (M. Bouvier).

la pomme (Mal d 1), par appartenance commune au groupe des protéines PR-10 [9].

Il y a encore peu de temps, l'arsenal thérapeutique à notre disposition dans ces situations était pauvre, la désensibilisation au bouleau n'ayant que peu d'impact selon les études récentes sur ce syndrome oral [10–12], le traitement restait basé sur l'éviction et les traitements symptomatiques, amenant à une réduction des symptômes mais non à leurs disparitions [13,14]. Depuis 4 ans, une nouvelle technique, mise au point dans le service d'allergologie et d'immunologie de l'hôpital Lyon-Sud, a permis de modifier l'approche thérapeutique du SO, proposant sur la re-consommation de pomme crue avec la peau suivant des quantités définies selon un protocole de tolérance orale (ITO). Deux travaux en ce sens ont été présentés aux Congrès francophone d'allergologie de 2011 (cohorte de 18 patients) [15] et 2013. Nous publions ici les résultats de cette seconde étude prospective enrichie portant sur 52 patients.

L'objectif de ce travail est de présenter, d'une part, la technique des dilutions progressives utilisées pour la réalisation des pricks-tests alimentaires natifs et, d'autre part, un protocole actualisé d'ITO à la pomme « Golden » crue selon une méthode lente, faite en hôpital de jour ou en cabinet de ville. Il s'adresse aux médecins allergologues et personnels paramédicaux des hôpitaux publics et privés mais aussi à ceux exerçant en cabinet de ville. Ce protocole s'applique à ce jour aux adultes et aux enfants de plus de 8 ans.

2. Matériel et méthode

Une Cohorte de 52 patients adultes et enfants allergiques au bouleau et présentant un SO aux rosacées avec le plus souvent une éviction totale de ces fruits crus ont été inclus entre le 1^{er} mai 2012 et le 1^{er} février 2013 dans cette étude d'une durée de 48 semaines. Différents temps ont été nécessaires entraînant au total 6 consultations plus une présence d'une journée sous surveillance médicale pour l'initiation de l'induction de tolérance par voie orale (ITO) aboutissant à la prise régulière de 64 g de pomme.

2.1. Temps pré-ITO

Deux consultations pré-ITO ont été réalisées.

Lors de la première consultation était réalisé le bilan allergologique standard, pricks-tests pomme « Golden » native avec peau (technique du prick-prick) et batterie pneumallergène. Dans ces syndromes, les pricks-tests pour le bouleau et la pomme revenaient positifs ; une mesure d'IgE spécifiques était demandée (rBet v 1 ; rBet v 2 ; rPru p 3 ; pomme), sans mesure des IgG4 car il n'existe pas à ce jour de données suffisantes pour recommander leur dosage [16].

Lors de la deuxième consultation, le patient était revu avec ses résultats. Il s'agissait de la visite « pré-inclusion » ; une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) était réalisée, les modalités de réalisation du protocole d'ITO étaient expliquées au patient et/ou à ses parents ainsi que les éventuels effets secondaires. Le formulaire de consentement éclairé était recueilli.

2.2. Initialisation de l'ITO

À faire en milieu hospitalier ou au cabinet médical par des praticiens formés, sans couverture antihistaminique dans 1 premier temps.

2.2.1. Accueil du patient

Le petit déjeuner était « habituel » au domicile à 7 h 30. L'arrivée du patient était fixée à 8 h 30 dans le service ou au cabinet médical. Même si aucune voie d'abord périphérique n'était à poser dans ce protocole, une vérification et préparation du chariot d'urgence par l'infirmière ou le médecin à ce moment était nécessaire. Au fauteuil, était pris le pouls, la tension artérielle (TA) et mesuré le débit expiratoire de pointe (DEP). Au total, les constantes étaient vérifiées à au moins 4 reprises (à l'arrivée du patient, avant de donner le premier gobelet, 20 minutes après avoir donné la dernière dose correspondant à 16 g de pomme, avant la collation et à tout moment si le malade présentait une réaction qui faisait penser à une réaction d'hypersensibilité).

2.2.2. Préparation des dilutions

À 8 h 45, les dilutions étaient réalisées dans la salle de préparation des pricks avec le matériel nécessaire, à savoir, 1 pomme « Golden » crue avec la peau, 1 balance, 1 mixeur, 1 seringue de 50 mL, 1 seringue de 10 mL, 9 seringues de 1 mL, 1 couteau, 5 gobelets de 200 mL, 1 assiette en carton, 1 plateau (Fig. 1). Cette préparation rigoureuse devait suivre différentes étapes :

- quatre fois de suite 9 mL d'eau était prélevés préalablement à l'aide de la seringue de 10 mL et placés dans 4 gobelets jetable de 200 mL correspondant aux dilutions à 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} , chaque verre était pré-étiqueté avec le nom du malade et la concentration ;
- la balance était tarée avec une assiette en carton ;
- la pomme « Golden » à réintroduire était déposée sur une assiette en carton : 10 g de pomme était pesés avec la peau, puis récupérés et mixés avec 90 mL d'eau : l'ensemble était broyé pendant 30 s ;
- la solution dans le mixeur était appelée « solution mère » (SM) : concentration de 10 g de pomme/100 mL ;
- 11 mL de la solution mère étaient prélevés du mixeur avec la seringue à gavage de 50 mL et placé dans un gobelet de 200 mL pré étiqueté SM ;
- 1 mL de la SM (arrondi à 0,1 g, soit 100 mg) était prélevé avec une seringue de 1 mL et mis dans un gobelet de 200 mL pré-étiqueté au nom du patient à la dilution de 10^{-1} dans lequel avait été préalablement déposé les 9 mL d'eau : concentration finale : 10 mg/mL ;
- pour préparer la solution au $1/100^{\circ}$ (10^{-2}), on prenait 1 mL du gobelet précédent (10^{-1}) avec une seringue de 1 mL, et on le déposait dans un 3^o gobelet de 200 mL pré-étiqueté au nom du patient dans lequel on avait préalablement mis les 9 mL d'eau : concentration finale : 1 mg/mL ;
- la même technique était utilisée pour préparer les solutions à 10^{-3} et 10^{-4} ;

Initialisation du protocole d'induction de tolérance à la pomme

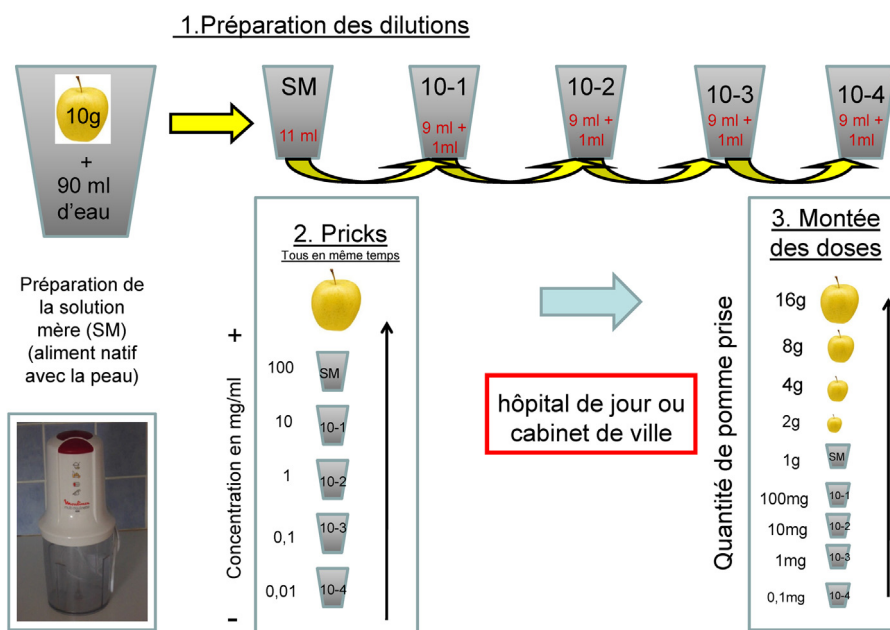


Fig. 1. Initialisation du protocole d'induction de tolérance à la pomme.

- les différents gobelets étiquetés avec le nom du malade et la concentration étaient ensuite déposés sur un plateau étiqueté avec le nom du malade et disposé dans la salle de réintroduction avec un minuteur.

2.2.3. Réalisation des pricks-tests et début de l'ITO

Ils étaient réalisés à partir de 9 heures avec l'aliment natif, la SM, les différentes dilutions (Fig. 1). La lecture était effectuée 20 minutes après. À 9 h 30, soit au moins 2 heures après la prise du petit déjeuner, début de l'ITO ; à la concentration correspondant au premier prick-test négatif. La réalisation de tests de provocation labiaux n'était pas nécessaire. Le patient buvait le premier gobelet (Fig. 1) en entier, soit 10 mL, puis on donnait les doses de pomme crue progressivement croissantes toutes les 20 minutes, jusqu'à 4 g, puis on espaçait de 30 minutes pour les doses à 8 et 16 g de l'aliment natif, pour une dose cumulée de 30 g (en réalité 31,1 g). La prise des doses de pomme était accompagnée d'une petite quantité d'eau plate (2 gorgées). Soixante minutes après la dernière prise de pomme était donné une collation (exemple : 300 g de pomme de terre cuite à l'eau). Trois heures après la collation, le patient regagnait son domicile. Une ordonnance avec un antihistaminique et un β_2 mimétique de courte durée d'action était remis au patient pour utilisation en cas de réaction allergique.

2.3. Poursuite du protocole

L'ITO était poursuivie par la suite au domicile du patient en consommant une quantité définie de pomme golden crue par jour. Seize grammes de la semaine (S) 1 à S8, puis 32 g par jour de S9 à S16 et 64 g par jour de S17 à S24. Le doublement des doses était fait à chaque fois sous surveillance médicale (consultation) avec évaluation de la tolérance du protocole.

À S24, un bilan était fait clinique, allergologique et biologique. L'entretien de la tolérance ou phase de maintenance était assuré ensuite par la consommation courante d'une demie pomme « Golden » 3 fois par semaine (lundi, mercredi et vendredi) au repos en dehors des épisodes infectieux, de la prise d'aspirine, d'AINS ou d'IEC. À partir de S24, la re-consommation de l'ensemble des rosacées et autres fruits crus étaient autorisées de manière progressive à domicile et à S48 était programmée une nouvelle consultation ou entretien téléphonique de synthèse.

3. Résultats

3.1. Données générales

Cinquante-deux patients ont été inclus dans ce protocole, 35 femmes et 17 hommes, moyenne d'âge 30,12 ans (8–63 ans), 5 patients avaient moins de 15 ans (Tableau 1). Tous étaient porteurs d'une rhinite allergique saisonnière persistante sévère (RASPS) par allergie au bouleau. Dans les antécédents (ATCD), on retrouvait 27 patients asthmatiques, 10 qui avait eu ou était porteur d'une dermatite atopique (DA), 6 de l'urticaire et 3 d'une autre allergie alimentaire. L'ancienneté de la rhinite était variable, entre 1 et 42 ans pour une moyenne de 14,2 ans, la survenue du SO était aussi variable d'un patient à l'autre pour une moyenne de 9,2 ans. Le délai moyen de survenu entre la RASPS et le SO était de 5 ans, ramené à 4 ans après élimination des 3 écarts les plus espacés et les plus rapprochés. La très grande majorité arrêtaient de consommer les rosacées dans les 15 mois qui suivaient l'apparition du SO. Douze patients (23 %) présentaient un SO uniquement pour les rosacées, les autres avaient un SO étendu à d'autres aliments (noisette 20 patients, kiwi 17, banane 6, carotte 6, cacahuète 5, noix 7, melon 6, amande 7, carotte 6, soja 5, raisin 2, tomate 1).

Tableau 1
Résultats des 52 patients inclus.

Patients	Âge	Sexe	ATCD	RAS/an	SO/an	SO autres fruits	Arrêt ROS/An	IgE rBet v 1 ^a kUA/L	IgE rBet v 2 ^a kUA/L	IgE rPru p 3 ^a kUA/L	IgE pomme ^a kUA/L	IgE rBet v 1 ^b kUA/L	IgE rBet v 2 ^b kUA/L	IgE rPru p 3 ^b kUA/L	IgE pomme ^b kUA/L
1	17	F	DA	7	2	Soja, melon, banane, amande	2	58,2	< 0,10	< 0,10	9,8	41,1	< 0,10	< 0,10	9,6
2	26	F	AA	12	10	Banane, kiwi	2	8,4	< 0,10	< 0,10	2,6	5	< 0,10	< 0,10	1,4
3	16	F	DA	4	2	Noix, noisette, kiwi	2	> 100	< 0,10	< 0,10	2,3	41,2	< 0,10	< 0,10	3,78
4	26	F	A	4	5	Noisette, noix arachide	5	23,1	< 0,10	< 0,10	3,15	10,7	< 0,10	< 0,10	1,35
5	16	M	DA/A	10	2	Arachide, noisette	2	> 100	< 0,10	< 0,10	18	> 100	< 0,10	< 0,10	20
6	51	F	DA/A	30	20	Kiwi, noisette, arachide	10	8,4	< 0,10	< 0,10	1,2	5,6	< 0,10	< 0,10	1,05
7	28	F	A/AA	22	20	Kiwi, noisette, arachide, noix, crevettes	10	12,3	< 0,10	< 0,10	1,6	13	< 0,10	< 0,10	1,6
8	31	F	A	25	6	Aucun	3	16,5	0,91	< 0,10	1,9	5,92	< 0,10	< 0,10	0,98
9	12	F	DA/A	9	6	Sésame	4	81,7	< 0,10	< 0,10	11,3	38,9	< 0,10	< 0,10	4,67
10	38	F	A	23	20	Kiwi, noisette	20	22,5	< 0,10	< 0,10	1	16,3	< 0,10	< 0,10	0,9
11	19	M	A	9	2	Kiwi, noisette	2	40,1	< 0,10	< 0,10	4,6	NF	NF	NF	NF
12	14	F	RC	14	8	Kiwi, carotte	5	> 100	< 0,10	< 0,10	35,9	NF	NF	NF	NF
13	63	F	RC	11	7	Aucun	0	70,8	< 0,10	< 0,10	10,9	NF	NF	NF	NF
14	55	F	RC	33	32	Soja, noisette	22	8,0	< 0,10	< 0,10	1,57	NF	NF	NF	NF
15	20	F	RC	6	6	Aucun	3	20,7	< 0,10	< 0,10	3,62	38,1	< 0,10	< 0,10	5,58
16	57	F	RC	15	10	Soja	0	83,1	< 0,10	< 0,10	19,5	77	< 0,10	< 0,10	13,3
17	39	F	RC	19	17	Aucun	0	19,9	< 0,10	< 0,10	1,63	NF	NF	NF	NF
18	34	M	A/RC	18	5	Aucun	0	12,7	0,47	< 0,10	3,05	NF	NF	NF	NF
19	45	M	U/RC	15	4	Aucun	2	65,1	< 0,10	< 0,10	3,67	36,1	< 0,10	< 0,10	NF
20	28	F	A/U	10	8	Kiwi, noisette, amande, carotte	7	38,5	< 0,10	< 0,10	4,25	22,5	< 0,10	< 0,10	2,46
21	24	M	DA/A	1	0,5	Kiwi	0,5	77,6	< 0,10	< 0,10	1,51	NF	NF	NF	NF
22	22	F	RC	12	12	Banane, noisette, amande	12	> 100	< 0,10	< 0,10	5,14	> 100	< 0,10	< 0,10	3,67
23	22	M	A/AA	16	0,66	Aucun	0,66	12,7	< 0,10	< 0,10	3,3	> 32,90	< 0,10	< 0,10	3,3
24	28	M	RC/A	8	2	Noisette, noix, kiwi	2	52,4	< 0,10	< 0,10	5,48	63	< 0,10	< 0,10	3,2
25	30	M	RC	10	2	Banane, avocat	2	< 0,10	4,72	< 0,10	1,44	< 0,10	4,69	< 0,10	1,32
26	26	F	DA/U/RC	13	13	Noisette, arachide, kiwi, amande	12	> 100	< 0,10	< 0,10	35,6	> 100	< 0,10	NF	27,3
27	36	M	A/RC	30	1	Aucun	1	11,8	< 0,10	< 0,10	0,3	41,4	< 0,10	< 0,10	0,66
28	12	M	A/RC	7	4	Tomate, melon, banane, kiwi	1	2,37	18,5	0,13	2,94	2,28	15,4	< 0,10	2,26
29	27	F	DA/A/RC	15	10	Noisettes, arachide, melon	10	11,9	< 0,10	< 0,10	1,57	7,43	< 0,10	< 0,10	1,08
30	38	F	A/RC	3	7	Noisette, kiwi, noix	7	62,4	< 0,10	< 0,10	9,74	85,3	< 0,10	< 0,10	6,03
31	46	F	A/U/RC	35	20	Céleri, concombre, melon	20	9,33	1,84	< 0,22	0,76	NF	NF	NF	NF
32	22	F	A/RC/U	12	2	Noisette, amande	2	< 0,10	0,97	< 0,10	0,35	NF	NF	NF	NF
33	26	F	A/RC	11	9	Carotte	8	23,1	< 0,10	< 0,10	3,01	13,4	NF	NF	1,46
34	36	M	A/RC/U	20	18	Kiwi, mangue	18	22,4	< 0,10	0,22	1,29	NF	NF	NF	NF
35	34	F	RC/DA/A	15	10	noisette	10	4,88	< 0,1	< 0,1	0,74	NF	NF	NF	NF
36	39	M	RC	6	6	Noisette	0	30,7	< 0,1	< 0,1	1,86	35,3	< 0,10	NF	2,55
37	9	M	RC	4	4	Céleri, melon	4	27,4	NF	< 0,10	1,42	NF	NF	NF	NF
38	38	M	RC	5	4	Aucun	4	15,4	< 0,10	< 0,10	3,22	NF	NF	NF	NF
39	17	F	RC	3	3	Aucun	3	4,95	0,87	< 0,10	0,94	NF	NF	NF	NF
40	20	F	RC	15	15	Carotte	15	65,3	< 0,1	< 0,1	4,49	NF	NF	NF	NF
41	22	M	A/RC	20	12	Aucun	10	74,7	< 0,1	< 0,1	9,2	72,6	< 0,10	NF	4,12
42	60	F	RC	22	22	Noisette, amande	20	16,8	< 0,1	< 0,1	3,71	12,4	< 0,10	< 0,10	1,86
43	8	M	RC	4	0,5	Aucun	0,5	60,4	< 0,1	< 0,1	6,77	60,2	< 0,10	NF	4,55
44	28	F	A/RC	8	5	Raisin, noix, soja	5	26,4	4,98	< 0,1	4,9	23,9	4,21	NF	3,95

Tableau 1 (Suite)

Patients	Âge	Sexe	ATCD	RAS/an	SO/an	SO autres fruits	Arrêt ROS/An	IgE rBet v 1 ^a kUA/L	IgE rBet v 2 ^b kUA/L	IgE rBet p 3 ^a kUA/L	IgE pomme ^a kUA/L	IgE rBet v 1 ^b kUA/L	IgE rBet v 2 ^b kUA/L	IgE rPru p 3 ^b kUA/L	IgE pomme ^b kUA/L
45	21	F	RC	16	16	Raisin, noix, kiwi, orange	16	55,3	2,28	< 0,1	4,29	78,9	1,81	< 0,10	2,31
46	41	F	A/RC	26	22	Kiwi, soja	5	78,4	0,7	< 0,1	4,69	84,7	0,41	NF	3,74
47	33	F	RC	18	18	Noisette	0	20,4	< 0,1	< 0,1	7,09	21,3	< 0,10	< 0,10	5,37
48	49	F	RC	42	12	Carotte	0	63,6	58,4	2,17	8,52	NF	NF	NF	NF
49	37	F	RC	8	8	Carotte	8	44	< 0,1	< 0,1	9,29	41,8	< 0,10	NF	6,09
50	20	F	RC	8	5	Banane, melon	5	> 100	< 0,10	0,4	1,04	NF	NF	NF	NF
51	47	M	A/RC	25	20	Kiwi	20	> 100	< 0,10	< 0,10	7,03	NF	NF	NF	NF
52	46	F	A/DA/RC	5	5	Noisette, amande	5	31,6	< 0,10	< 0,10	3,05	NF	NF	NF	NF

RC : rhino-conjonctivite ; DA : dermatite atopique ; A : asthme ; U : urticaire ; AA : allergie alimentaire ; SO : syndrome oral ; ROS : rosacée ; RAS : rhinite allergique saisonnière ; NF : non fait.

^a IgE fait avant l'ITO.

^b IgE fait avant S24.

3.2. Bilan allergologique

Tous les patients avaient des pricks-tests positifs pour la pomme et la SM, 34 pour la solution à 10⁻¹, 12 pour la solution à 10⁻², aucun pour les solutions à 10⁻³ et 10⁻⁴. Les IgE pommes revenaient systématiquement positifs pour une moyenne de 5,92 kUA/L, tout comme les IgE anti rBet v 1, sauf pour 1 patient, avec des taux très dispersés (2,37 à > 100 kUA/L). Les IgE anti rBet v 2 revenaient positifs pour 10 patients (0,47–58,4 kUA/L), 9 fois en co-sensibilisation avec rBet v 1 et 1 fois seule. Les IgE anti rPru p 3 revenaient positifs pour 4 patients (0,13 ; 0,22 ; 0,40 ; 2,17 kUA/L).

3.3. Induction de tolérance

Cinquante-deux patients ont eu une montée de dose selon le protocole décrit ci-dessus. Quarante-neuf patients ont pu monter jusqu'à la prise de 16 g sans souci particulier mais avec pour tous un prurit pharyngé au palier à 2 g et/ou 4 g et/ou 8 g qui disparaissait par la suite. Un patient a présenté une réaction prurigineuse oculaire et nasale à la dose de 8 et 16 g nécessitant la prise d'un antihistaminique. Deux patients ont dû arrêter la montée de dose. Le premier à la dose de 8 g pour une réaction d'hypersensibilité de grade I (rhino-conjonctivite et prurit pharyngé invalidant coté 8/10) ; la deuxième lors de la prise de la SM en raison d'une réaction de grade II (urticaire généralisée, réactions ORL et oppression thoracique avec sifflements et chute du DEP de 40 %). Le premier patient a eu par la suite son ITO sous anti-H1 sans incident, la deuxième patiente a eu sa deuxième ITO en milieu hospitalier sous anti-H1 avec une réaction de grade I à 8 g et n'a pas suivi le protocole.

Au total, 51/52 patients ont pu être remis en contact avec l'aliment et re-consommer 30 g de l'aliment en dose cumulée sur 1 matinée.

Par la suite, 2 patients ont dû arrêter le protocole, le premier à S2 de l'IDT en raison de la survenue d'une toxidermie (DRESS) dans un contexte infectieux, la deuxième à S+22 du fait de la survenue d'un AO de l'œil droit post prise immédiate (30 minutes) de l'aliment dans un contexte immunitaire particulier, 1 mois après la survenue d'une péricardite et 48 h après la réalisation d'un vaccin antigrippal. Trois patients ont été perdus de vue.

3.4. Phase de maintenance

Quarante-sept patients consommaient 1 demie pomme 3 fois par semaine dont 1 sous antihistaminique à S24. Le bilan allergologique réalisé à ce moment là ne permettait pas de conclure sur des modifications des profils de sensibilisation cutanées et biologiques ; mais des évolutions étaient possibles. Quarante-deux patients ont eu la consultation de synthèse à S48 pendant ou après la période estivale, et à ce moment, tous sauf un patient re-consommaient les autres rosacées (notamment cerises et pêches) sans soucis, idem pour les noisettes, noix, kiwi et cacahuètes, 1 patiente n'arrivait pas à manger de carottes (IgE anti r Bet v 1 et rBet v 2 positif).

4. Discussion

Nous avons choisi la pomme « Golden » car elle a une forte teneur en PR-10 et en LTP, par comparaison à d'autres variétés comme l'« Escolette » ou la « Priscilla » [17].

Si la désensibilisation par voie orale à la pomme crue dans ce syndrome a déjà été approchée chez deux patients [18], nous montrons ici sur une cohorte significative, que la re-consommation de pomme crue dans les SO aux fruits est possible dans le cadre d'un protocole rigoureux sous surveillance médicale. À S48, 41 patients re-consommaient différents types de pommes et autres rosacées, mais aussi noisette, noix, kiwi et cacahuète. Le spectre de l'allergie qui s'était ouvert avec le temps du fait du régime d'éviction se refermait progressivement avec la consommation régulière de pomme crue, qui doit être à ce jour poursuivi à raison d'au moins 1 demie pomme 3 fois par semaine pour éviter les ruptures de tolérances comme observée dans l'étude récente de Kópac portant sur 27 patients [12]. Le protocole a été débuté à dose infra-réactogène, aucun SO n'a été déclenché pour les solutions à 10^{-2} et 10^{-1} , le seuil réactogène reproduisant un SO a été constant entre 2 et 8 g, inconstant à 16 g pour disparaître par la suite sur quelques jours. La dose réactogène s'est élevée ainsi nettement dès les premiers jours de l'ITO pour tous les patients sauf une patiente qui malgré 2 ITO, la deuxième étant sous anti-h1 n'a pu dépasser la dose de 8 g (anaphylaxie de grade II puis I). Débuter le protocole à la solution à 10^{-2} (10 mg de pomme) paraît donc adéquat.

Deux des 3 personnes qui ont du interrompre le protocole présentaient dans leur ATCD une urticaire à l'eau et à la chaleur. La présence d'une urticaire physique nous incite à redoubler de vigilance dans les ITO aux rosacées.

Le profil de sensibilisation des allergies croisées pomme/bouleau fait apparaître ici une sensibilisation première au bouleau puis à la pomme avec un délai variable en moyenne de 5 ans pour la survenue du SO, par le biais de la protéine PR-10 dans 51 cas/52 ; 1/52 patient était sensibilisé uniquement à rBet v 2. La co-sensibilisation rBet v 1/rPru p 3 ne constitue pas une contre-indication à la réalisation de l'ITO (4/52 patients dans cette étude et 7/18 patients dans notre travail présenté au Congrès francophone d'allergologie d'avril 2011 [15]). La recherche d'une sensibilisation aux LTP n'apparaît pas nécessaire dans ce tableau clinique avec ce profil de sensibilisation biologique. Selon les résultats de l'étude, les pricks-tests sont à réaliser avec le fruit natif recouvert de sa peau, la SM et les dilutions à 10^{-1} , 10^{-2} . Aucune valeur seuil n'a cependant été déterminée à ce jour, tout comme pour le taux d'IgE spécifique. Le profil de sensibilisation cutanée et biologique à S48, voire plus tard, reste à déterminer, notamment les marqueurs d'acquisition de la tolérance.

Le SO aux rosacées apparaît comme un facteur de risque de la RASPS qui doit faire rechercher un asthme associé. Dans notre étude, 27/52 patients (51,9 %) présentaient un asthme lors de la période de pollinisation du bouleau, ce qui confirme notre premier travail de 2011 portant sur 18 patients [15] présentant cette même symptomatologie, remis en contact selon la même technique avec 2 g de pomme Golden. Onze sur 18 patients (soit 62 %) étaient asthmatique. En conséquence, une EFR est à

réaliser dans les deux mois précédents l'ITO à la recherche d'un asthme infra-clinique et si nécessaire le jour de l'ITO avant de débiter la montée des doses qui ne doit pas se faire entre le 15 février et le 15 mai correspondant à la pollinisation du bouleau. Ce jour là, le suivi régulier du DEP doit être systématique et l'asthme doit être équilibré. Dans ces conditions, l'ITO peut être réalisée en toute sécurité. L'asthme sévère (VEMS de base < 60 %) vis-à-vis duquel nous n'avons pas suffisamment de recul constitue pour nous une contre-indication à ce jour vis-à-vis de la réalisation de l'ITO à la pomme.

Enfin la notion de qualité de vie est essentielle, la longueur du protocole, comme la nécessité d'une prise régulière de pomme crue dont la durée n'est pas encore déterminée à ce jour, le risque de réaction adverse en phase de maintenance (même s'il est faible) doivent être expliqués au patient. Il s'avère selon nos premiers retours que le rapport bénéfice–risque à 1 an est largement positif, permettant de restreindre significativement le régime d'éviction.

5. Conclusion

Nous montrons ici que le syndrome oral à la pomme peut se traiter par une ITO sur 48 semaines, dans le cadre d'un protocole strict, sous surveillance médicale à l'hôpital ou en milieu libéral, par des praticiens formés permettant à terme, d'atteindre un état de tolérance vis-à-vis des rosacées et des autres fruits crus. Cet état de tolérance doit être entretenu en consommant au moins 1 demie pomme 3 fois par semaine ; un suivi régulier est nécessaire. L'asthme même infra-clinique est à rechercher systématiquement et doit être stabilisé au moment de la remise en contact avec l'aliment. On sera également particulièrement vigilant en cas d'urticaire physique associée. Maintenant plusieurs questions se posent à nous parmi lesquelles l'évolution du profil de sensibilisation cutanée et biologique, la recherche de marqueurs d'acquisition de tolérance, les effets de ce traitement sur la RASPS et/ou l'asthme par allergie au bouleau, la faisabilité de l'ITO avec d'autre type de pomme. Des études sur une méthode plus rapide, voire une méthode rush, sont aussi à envisager.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Je remercie l'ensemble de l'équipe du service d'allergologie et d'immunologie clinique du CHU Lyon-Sud pour son aide à la mise en place de cette technique et la réalisation de la première cohorte d'ITO à la pomme ainsi que mon assistante Mme Aurélie Fischer pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée concernant la mise en page de ce texte et du tableau.

Références

- [1] Kanny G, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:133–40.

- [2] Moneret-vautrin DA, Kanny G, Morisset M. Les allergies de l'enfant et de l'adulte. Paris: Éditions Masson; 2006: 155.
- [3] Pauli G, Bessot JC, De Blay F. Association d'allergies alimentaires et d'allergies polliniques. *Rev Fr Allergol* 1993;33:43–8.
- [4] Hannuksela M, Lahti A. Immediate reactions to fruits and vegetables. *Contact Dermatitis* 1977;3:79–84.
- [5] Fontaine JF, Pauli G. Allergie croisée de la théorie à la pratique. *Rev Fr Allergol* 1998;38:13–9.
- [6] Bessot JC, Dietemann-Molard A, Pauli G. Les associations de pollinose aux bétulacées et d'allergie aux pommes et autres végétaux. *Rev Fr Allergol* 1998;24:29–33.
- [7] Pauli G. Allergènes et allergies croisées : implications présentes et futures. *Rev Fr Allergol* 1998;38:13–9.
- [8] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Prise en charge de la rhinite allergique et son impact sur l'asthme. Guide de poche. ARIA; 2001.
- [9] Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106: 27–36.
- [10] Roulias A, Pichler U, Hauser M, Ferreira F. Differences in the intrinsic immunogenicity and allergenicity of Bet v 1 and related food allergens revealed by site-directed mutagenesis. *Allergy* 2014;69(2): 208–15.
- [11] Mauro M, Russello M, Passalacqua G. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156(4): 416–22.
- [12] Kopac P, Rudin M, Gentinetta T, Pichler WJ. Continuous apple consumption induces oral tolerance in birch-pollen-associated apple allergy. *Allergy* 2012;67(2):280–5.
- [13] Bindslev-Jensen C, Vibits A, Weeke B. Oral allergy Syndrome: the effect of astemizole. *Allergy* 1991;46:610–3.
- [14] Ortololani C, Pastorello E, Zanussi C. Prophylaxis of adverse reactions to foods. A double-blind study of oral sodium cromoglycate for the prophylaxis of adverse reactions to food and additives. *Ann Allergy* 1983;50:105–9.
- [15] Bouvier M, Nosbaum A, Bérard F. Efficacité de l'induction de tolérance à la pomme chez 18 patients présentant un syndrome oral aux rosacées. *Rev Fr Allergol* 2011;51:362.
- [16] Jarlot-Chevaux S, Hossotte M, Kanny G. Protocole de tolérance aux aliments : pour qui, pourquoi, comment ? *Rev Fr Allergol* 2013;53:243–7.
- [17] Sancho P. Measurement of lipid transfer protein in apple cultivars. *Int Allergy Immunol* 2008;146:19–26.
- [18] Nucera E, Aruanno A, Lombardo C, Patriarca G, Schiavino D. Apple desensitization in two patients PR-10 proteins allergy. *Allergy* 2010;65(8): 1060–1.