



HAL
open science

Impact d'un protocole d'immunothérapie allergénique par voie orale dans l'allergie alimentaire sévère ou persistante de l'enfant

Justine Coquin

► **To cite this version:**

Justine Coquin. Impact d'un protocole d'immunothérapie allergénique par voie orale dans l'allergie alimentaire sévère ou persistante de l'enfant. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03021983

HAL Id: dumas-03021983

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03021983>

Submitted on 24 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2020

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

COQUIN Justine

NÉE LE 24 février 1994, À Montivilliers

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 OCTOBRE 2020

**IMPACT D'UN PROTOCOLE D'IMMUNOTHERAPIE ALLERGENIQUE PAR VOIE
ORALE DANS L'ALLERGIE ALIMENTAIRE SEVERE OU PERSISTANTE DE L'ENFANT**

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Christophe MARGUET

DIRECTRICE DE THESE : Madame le Docteur Laure COUDERC

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Pierre DECHELOTTE

Monsieur le Docteur Jérémie MARTINET

Madame le Docteur Laure COUDERC

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

| |
|---------------------|
| I - MEDECINE |
|---------------------|

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|------------------------------------|-------|--|
| Mr Frédéric ANSELME | HCN | Cardiologie |
| Mme Gisèle APTER | Havre | Pédopsychiatrie |
| Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR | HCN | Chirurgie plastique |
| Mr Jean-Marc BASTE | HCN | Chirurgie Thoracique |
| Mr Fabrice BAUER | HCN | Cardiologie |
| Mme Soumeya BEKRI | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Ygal BENHAMOU | HCN | Médecine interne |
| Mr Jacques BENICHOU | HCN | Bio statistiques et informatique médicale |
| Mr Olivier BOYER | UFR | Immunologie |
| Mme Sophie CANDON | HCN | Immunologie |
| Mr François CARON | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Philippe CHASSAGNE | HCN | Médecine interne (gériatrie) |
| Mr Vincent COMPERE | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mr Jean-Nicolas CORNU | HCN | Urologie |
| Mr Antoine CUVELIER | HB | Pneumologie |
| Mr Jean-Nicolas DACHER | HCN | Radiologie et imagerie médicale |
| Mr Stéfan DARMONI | HCN | Informatique médicale et techniques de communication |
| Mr Pierre DECHELOTTE | HCN | Nutrition |
| Mr Stéphane DERREY | HCN | Neurochirurgie |

| | | |
|--|-------|--|
| Mr Frédéric DI FIORE | CHB | Cancérologie |
| Mr Fabien DOGUET | HCN | Chirurgie Cardio Vasculaire |
| Mr Jean DOUCET | SJ | Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie |
| Mr Bernard DUBRAY | CHB | Radiothérapie |
| Mr Frank DUJARDIN | HCN | Chirurgie orthopédique - Traumatologique |
| Mr Fabrice DUPARC | HCN | Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mr Eric DURAND | HCN | Cardiologie |
| Mr Bertrand DUREUIL | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mme Hélène ELTCHANINOFF | HCN | Cardiologie |
| Mr Manuel ETIENNE | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Thierry FREBOURG | UFR | Génétique |
| Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>) | HCN | Anatomie - Neurochirurgie |
| Mr Jean François GEHANNO | HCN | Médecine et santé au travail |
| Mr Emmanuel GERARDIN | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Priscille GERARDIN | HCN | Pédopsychiatrie |
| M. Guillaume GOURCEROL | HCN | Physiologie |
| Mr Dominique GUERROT | HCN | Néphrologie |
| Mr Olivier GUILLIN | HCN | Psychiatrie Adultes |
| Mr Claude HOUDAYER | HCN | Génétique |
| Mr Fabrice JARDIN | CHB | Hématologie |
| Mr Luc-Marie JOLY | HCN | Médecine d'urgence |
| Mr Pascal JOLY | HCN | Dermato – Vénérologie |
| Mme Bouchra LAMIA | Havre | Pneumologie |
| Mme Annie LAQUERRIERE | HCN | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mr Vincent LAUDENBACH | HCN | Anesthésie et réanimation chirurgicale |
| Mr Joël LECHEVALLIER | HCN | Chirurgie infantile |
| Mr Hervé LEFEBVRE | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Mr Thierry LEQUERRE | HCN | Rhumatologie |
| Mme Anne-Marie LEROI | HCN | Physiologie |
| Mr Hervé LEVESQUE | HCN | Médecine interne |
| Mme Agnès LIARD-ZMUDA | HCN | Chirurgie Infantile |
| Mr Pierre Yves LITZLER | HCN | Chirurgie cardiaque |
| Mr Bertrand MACE | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| M. David MALTETE | HCN | Neurologie |
| Mr Christophe MARGUET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Isabelle MARIE | HCN | Médecine interne |

| | | |
|--|--------------|---|
| Mr Jean-Paul MARIE | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Loïc MARPEAU | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Stéphane MARRET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Véronique MERLE | HCN | Epidémiologie |
| Mr Pierre MICHEL | HCN | Hépatogastro-entérologie |
| M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>) | HCN | Réanimation Médicale |
| Mr Marc MURAINÉ | HCN | Ophthalmologie |
| Mr Christophe PEILLON | HCN | Chirurgie générale |
| Mr Christian PFISTER | HCN | Urologie |
| Mr Jean-Christophe PLANTIER | HCN | Bactériologie - Virologie |
| Mr Didier PLISSONNIER | HCN | Chirurgie vasculaire |
| Mr Gaëtan PREVOST | HCN | Endocrinologie |
| Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>) | HCN | Réanimation médicale - Médecine d'urgence |
| Mr Vincent RICHARD | UFR | Pharmacologie |
| Mme Nathalie RIVES | HCN | Biologie du développement et de la reproduction |
| Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>) | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Jean-Christophe SABOURIN | HCN | Anatomie – Pathologie |
| Mr Mathieu SALAUN | HCN | Pneumologie |
| Mr Guillaume SAVOYE | HCN | Hépatogastrologie |
| Mme Céline SAVOYE-COLLET | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Pascale SCHNEIDER | HCN | Pédiatrie |
| Mr Lilian SCHWARZ | HCN | Chirurgie Viscérale et Digestive |
| Mr Michel SCOTTE | HCN | Chirurgie digestive |
| Mme Fabienne TAMION | HCN | Thérapeutique |
| Mr Luc THIBERVILLE | HCN | Pneumologie |
| Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>) | CHB | Hématologie et transfusion |
| M. Gilles TOURNEL | HCN | Médecine Légale |
| Mr Olivier TROST | HCN | Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale |
| Mr Jean-Jacques TUECH | HCN | Chirurgie digestive |
| Mr Benoît VEBER | HCN | Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale |
| Mr Pierre VERA | CHB | Biophysique et traitement de l'image |
| Mr Eric VERIN | Les Herbiers | Médecine Physique et de Réadaptation |
| Mr Eric VERSPYCK | HCN | Gynécologie obstétrique |
| Mr Olivier VITTECOQ | HC | Rhumatologie |
| Mme Marie-Laure WELTER | HCN | Physiologie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|--|-----|-------------------------------------|
| Mme Najate ACHAMRAH | HCN | Nutrition |
| Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG | HCN | Bactériologie – Virologie |
| Mr Emmanuel BESNIER | HCN | Anesthésiologie - Réanimation |
| Mme Carole BRASSE LAGNEL | HCN | Biochimie |
| Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS | HCN | Chirurgie Vasculaire |
| Mr Gérard BUCHONNET | HCN | Hématologie |
| Mme Mireille CASTANET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Nathalie CHASTAN | HCN | Neurophysiologie |
| Mr Moïse COEFFIER | HCN | Nutrition |
| Mr Serge JACQUOT | UFR | Immunologie |
| Mr Joël LADNER | HCN | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Baptiste LATOUCHE | UFR | Biologie cellulaire |
| M. Florent MARGUET | HCN | Histologie |
| Mme Chloé MELCHIOR | HCN | Gastroentérologie |
| Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>) | HCN | Virologie |
| Mr Gaël NICOLAS | UFR | Génétique |
| Mme Muriel QUILLARD | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme Laëtitia ROLLIN | HCN | Médecine du Travail |
| Mme Pascale SAUGIER-VEBER | HCN | Génétique |
| Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN | HCN | Anatomie |
| Mr David WALLON | HCN | Neurologie |
| Mr Julien WILS | HCN | Pharmacologie |

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

| | | |
|---------------------------------|-----|---------------|
| Mr Thierry WABLE | UFR | Communication |
| Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL | UFR | Anglais |

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|---|----------------------|
| Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH) | Pharmacologie |
| Mr Thierry BESSON | Chimie Thérapeutique |
| Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite) | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Abdelhakim EL OMRI | Pharmacognosie |
| Mr François ESTOUR | Chimie Organique |
| Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH) | Parasitologie |
| Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite) | Toxicologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH) | Microbiologie |
| Mr Rémi VARIN (PU-PH) | Pharmacie clinique |
| Mr Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | |
|--|--|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et Minérale |
| Mr Frédéric BOUNOURE | Pharmacie Galénique |
| Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS | Chimie Organique |
| Mr Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) | Statistiques |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mme Cécile CORBIERE | Biochimie |
| Mme Nathalie DOURMAP | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUC | Pharmacologie |
| Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER | Pharmacologie |
| Mr Gilles GARGALA (MCU-PH) | Parasitologie |
| Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA | Chimie analytique |

| | |
|-------------------------------------|------------------------------|
| Mme Marie-Laure GROULT | Botanique |
| Mr Hervé HUE | Biophysique et mathématiques |
| Mme Hong LU | Biologie |
| Mme Marine MALLETER | Toxicologie |
| M. Jérémie MARTINET (MCU-PH) | Immunologie |
| Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT | Chimie analytique |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Malika SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Christine THARASSE | Chimie thérapeutique |
| Mr Frédéric ZIEGLER | Biochimie |

PROFESSEURS ASSOCIES

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ | Pharmacie officinale |
| Mme Caroline BERTOUX | Pharmacie |

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

| | |
|----------------------------|---------|
| Mme Mathilde GUERIN | Anglais |
|----------------------------|---------|

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

| | |
|-------------------------|-----------|
| Mme Alice MOISAN | Virologie |
| M. Henri GONDÉ | Pharmacie |

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

| | |
|--------------------------|---------------|
| M. Abdel MOUHAJIR | Parasitologie |
| M. Maxime GRAND | Bactériologie |

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

| | |
|------------------------|----------------|
| Mme Ramla SALHI | Pharmacognosie |
|------------------------|----------------|

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

| | |
|--|-------------------------------------|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et minérale |
| Mr Thierry BESSON | Chimie thérapeutique |
| Mr Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mme Elisabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation et économie de la santé |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Abdelhakim EL OMRI | Pharmacognosie |
| Mr François ESTOUR | Chimie organique |
| Mr Loïc FAVENNEC | Parasitologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON | Microbiologie |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mr Rémi VARIN | Pharmacie clinique |
| M. Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES À MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE À MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

| | |
|------------------------------|------------------------|
| Mr Paul MULDER (phar) | Sciences du Médicament |
| Mme Su RUAN (med) | Génie Informatique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|--|
| Mr Sahil ADRIOUCH (med) | Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905) |
| Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) | Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079) |
| Mme Carine CLEREN (med) | Neurosciences (Néovasc) |
| M. Sylvain FRAINEAU (med) | Physiologie (Inserm U 1096) |
| Mme Pascaline GAILDRAT (med) | Génétique moléculaire humaine (UMR 1079) |
| Mr Nicolas GUEROUT (med) | Chirurgie Expérimentale |
| Mme Rachel LETELLIER (med) | Physiologie |
| Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med) | Physiologie (Unité Inserm 1076) |
| Mr Frédéric PASQUET | Sciences du langage, orthophonie |
| Mme Christine RONDANINO (med) | Physiologie de la reproduction |
| Mr Youssan Var TAN | Immunologie |
| Mme Isabelle TOURNIER (med) | Biochimie (UMR 1079) |

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Remerciements

À Monsieur le Professeur Christophe Marguet,

Pour me faire l'honneur de présider le jury de ce travail,
Pour votre accompagnement et votre soutien dans ma découverte de cette « nouvelle »
spécialité qu'est l'allergologie,
Veuillez recevoir ma gratitude et mon profond respect.

Au Docteur Laure Couderc,

Pour m'avoir donné envie de travailler sur l'allergie alimentaire et avoir immédiatement
accepté de m'encadrer tout au long de cette thèse,
Pour ton enseignement précieux et toujours bienveillant de l'allergologie pédiatrique,
Enfin pour me permettre de poursuivre ma formation en bénéficiant de ton expertise.

Au Professeur Pierre Déchelotte,

Pour me faire l'honneur d'être membre de ce jury,
Pour votre accueil chaleureux dans l'unité Erik Satie où cohabitent allergologues et
nutritionnistes.

Au Docteur Jérémie Martinet,

Pour me faire l'honneur d'être membre de ce jury,
Pour m'avoir permis de découvrir la face cachée de l'immuno-allergologie lors de mon
stage au laboratoire, et m'avoir enseigné une petite partie de tes vastes connaissances.

À tous les allergologues qui m'ont enseigné leur spécialité au cours de ces trois années d'internat, et qui continueront (je l'espère !) pendant mon année de Docteur Junior :

Florence Tétart, merci pour ton accueil dans le monde de l'allergologie, pour ton enthousiasme contagieux et tout ce que tu as fait pour que nous, tes « petits internes », bénéficions de la meilleure formation possible.

Guillaume Mahay, pour ton accompagnement lors de mon premier stage en allergologie puis lors de mes 5 mois en pneumologie.

Olivia Bauvin pour nos discussions sacs à main entre deux consultations, **Yannick Meunier** et **Sébastien Franchina** pour l'aperçu que vous m'avez donné de l'allergo-anesthésie.

Aux allergologues libéraux bien sûr qui m'ont offert un stage très agréable et ont confirmé mon envie d'exercer l'allergologie en ville : **Marie Rigal-Lachkar**, pour ta confiance et ton apprentissage de « comment gérer les problèmes techniques au cabinet », **Patrick Terrier**, pour ton expérience de la médecine générale et de l'allergologie indispensables à ma formation, **Charly Mérault**, pour les consultations toujours dans la bonne humeur.

À toute l'équipe du centre Erik Satie qui m'a accueillie chaleureusement : **Gwen, Mélissa, Magali, Delphine, Céline** et **Anne-K**. Merci également à tous ceux (médecins, co-internes, infirmier(e)s, aide-soignant(e)s, ASH, secrétaires...) rencontrés lors des stages hors allergologie : médecine interne, dermatologie, pédiatrie, pneumologie ; trop nombreux pour tous les citer mais avec qui j'ai toujours pris beaucoup de plaisir à travailler et qui m'ont été d'une aide précieuse au long de mon internat.

Et évidemment, mention spéciale à TOUTE ma promotion d'allergologues : **Mathieu** et **Noémie**, pour les repas bien typiques du Nord lors des cours de capacités à Lille, les supers souvenirs de congrès, et votre bonne humeur !

Enfin, un énorme merci à toute ma famille et mes amis qui m'entourent au quotidien.

À mes **parents** avant tout, qui m'ont soutenue (sur tous les plans !) depuis le début malgré les difficultés parfois rencontrées au cours de ces longues études de médecine,

À mon frère **Julien** (ou plutôt Minus) qui m'a accompagnée lors de la rédaction de ce travail en m'apportant le goûter (et à **Lise** pour sa clé USB !),

À **Mamie**, et aussi à **Papy** qui me regarde de là-haut, à **Mutti** et **Yvon**, à mes nombreux cousins, oncles et tantes, sans qui je ne serai pas arrivée là où j'en suis aujourd'hui.

À mes beaux-parents qui ont toujours pris soin de moi et qui m'ont énormément aidée durant la préparation du concours de l'internat,

À mes amies d'enfance, à mes côtés depuis plus de 15 ans maintenant, et avec qui j'ai construit des souvenirs inoubliables : mes quadruplettes **Auda, Mathilde et Siphana ; Candice, Charlotte.**

À mes SABAYA : **Anne-Claire, Fanny, Zoé, Bénédicte, Elisa, Hanieh, Maëva, Maïssa, Khadija** et encore **Charlotte** : merci pour ces années de fac qui ont été pleines de fous rires, de soirées mémorables, de confs ECN à 22h, de stages d'externat plus ou moins sympas, de week-ends entre filles... Bref des années de bonheur grâce à vous.

À la team des toujours motivés pour les soirées tartiflette et les escape games (même s'il va falloir en refaire pour se perfectionner) : **Caro** et **Vincent, Marion et Aurélien, Marine, Perrine, Cyril, Clément et Julie.**

À **Doudou** et **Pénélope** pour tous les moments passés ensemble ! A quand le road trip aux Etats-Unis ??

À **Guillaume**, qui me supporte (dans tous les sens du terme) quotidiennement et ce n'est pas fini ! Merci pour tout.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Liste des professeurs de la faculté et responsables de discipline | 2 |
| Remerciements | 12 |
| Table des matières..... | 15 |
| Abréviations | 18 |
| I. Introduction..... | 19 |
| II. Rappel du contexte et Définitions | 21 |
| A. Epidémiologie | 21 |
| B. Diagnostic de l'allergie alimentaire | 21 |
| 1. Interrogatoire | 21 |
| 2. Bilan allergologique | 23 |
| a. Les tests cutanés | 24 |
| b. Le dosage des IgE spécifiques | 25 |
| c. Le dosage des IgG4 spécifiques..... | 28 |
| d. La micropuce ISAC..... | 29 |
| 3. Test de provocation orale (TPO)..... | 29 |
| C. Prise en charge de l'allergie alimentaire | 31 |
| 1. Régime d'éviction et protocole d'urgence..... | 31 |
| 2. Principes de l'Induction de Tolérance Orale aux aliments (ITO) | 35 |
| a. Un peu d'histoire..... | 35 |
| b. Mécanismes immunologiques des immunothérapies allergéniques (ITA) | 36 |
| c. Définitions..... | 39 |
| d. Notion de « phénotype de l'allergie alimentaire »..... | 40 |
| e. Déroulement d'une ITO..... | 40 |
| D. Evolution et perspectives d'avenir | 42 |
| III. Etude clinique | 45 |
| A. Patients et Méthodes..... | 45 |
| 1. Critères d'inclusion | 45 |
| 2. Critères de non inclusion et d'exclusion | 45 |

| | |
|--|----|
| 3. Recueil des données..... | 46 |
| 4. Déroulement des TPO initiaux | 47 |
| 5. Mise en place de l'ITO au décours du TPO | 48 |
| 6. Objectifs de l'étude et critères de jugement..... | 50 |
| 7. Analyses statistiques | 50 |
| 8. Ethique..... | 50 |
| B. Résultats..... | 51 |
| 1. Caractéristiques de la population étudiée | 51 |
| 2. Déroulement et Efficacité de l'ITO..... | 53 |
| a. Dose de départ et paliers d'augmentation de doses | 53 |
| b. Désensibilisation partielle et complète | 54 |
| c. Recherche d'une corrélation entre dose tolérée et taux des IgE spécifiques | 56 |
| 3. Objectifs secondaires..... | 58 |
| a. Tolérance | 58 |
| b. Qualité de vie..... | 60 |
| IV. Discussion..... | 61 |
| A. Analyse de la population | 61 |
| B. Efficacité de l'ITO..... | 62 |
| 1. Dans la littérature..... | 62 |
| 2. Objectif de l'ITO selon l'aliment..... | 63 |
| C. Modalités pratiques de l'ITO | 67 |
| 1. Dose de départ..... | 67 |
| 2. Durée..... | 68 |
| 3. Paramètres de suivi | 69 |
| a. IgE spécifiques..... | 69 |
| b. IgG4 spécifiques..... | 69 |
| c. Pricks tests | 70 |
| D. Tolérance de l'ITO | 70 |
| 1. Réactions survenues au cours de l'ITO | 70 |
| 2. Causes d'abandon ou d'arrêt précoce..... | 72 |
| 3. Cas particulier de l'oesophagite à éosinophiles | 72 |
| E. Impact sur la qualité de vie | 73 |

| | |
|---|----|
| F. Limites..... | 74 |
| G. Perspectives..... | 75 |
| 1. Immunothérapie et Omalizumab..... | 75 |
| 2. Autres approches thérapeutiques dans l'allergie alimentaire..... | 75 |
| V. Conclusion..... | 77 |
| VI. Annexes..... | 78 |
| VII. Références Bibliographiques..... | 96 |

Abréviations

AA : Allergie Alimentaire

BCDA : Bêta-2 mimétiques de Courte Durée d'Action

CPA : Cellules Présentatrices de l'Antigène

DA : Dermatite Atopique

FEIA : Fluorescent Enzyme ImmunoAssay

GALT : Tissu Lymphoïde associé à la Muqueuse Intestinale

IgE : Immunoglobuline de type E

IgG : Immunoglobuline de type G

INCO : Information du Consommateur

ITA : Immunothérapie Allergénique

ITO : Induction de Tolérance Orale

ITSL : Immunothérapie Sublinguale

LV : Lait de Vache

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

PAI : Projet d'Accueil Individualisé

PLV : Protéines de Lait de Vache

PNB : Polynucléaire Basophile

SEIPA : Syndrome d'Entérocolite Induite par les Protéines Alimentaires

TPO : Test de Provocation Orale

Treg : Cellules T régulatrices

I. Introduction

Les allergies alimentaires représentent l'une des causes les plus fréquentes d'anaphylaxie, particulièrement chez l'enfant^{1,2}. Dans cette population, les aliments le plus souvent responsables sont le lait de vache, l'œuf de poule et l'arachide, ainsi que les fruits à coque et certaines légumineuses^{3,4}. Dans la grande majorité des cas on observe une acquisition spontanée de la tolérance et la plupart des enfants allergiques peuvent prétendre à un régime « normal » (sans éviction) vers l'âge de 4 – 5 ans selon l'aliment en question⁵⁻⁸.

Cependant, dans certains cas l'allergie alimentaire persiste avec un impact sur la croissance et sur la qualité de vie de l'enfant et de son entourage.

Actuellement, les études montrent que l'introduction précoce des aliments à fort potentiel allergisant est un bon moyen de prévenir le risque allergique ultérieur⁹. Mais une fois l'allergie installée, le seul traitement restait jusqu'à ces dernières années l'éviction stricte de l'aliment en cause associée à la prescription d'une trousse d'urgence pour les patients ayant présenté des réactions sévères ou avec des facteurs de risque¹⁰. Selon l'aliment, cela peut parfois entraîner la mise en place de régimes très restrictifs et sources d'erreurs avec un risque non négligeable d'anaphylaxie par ingestion accidentelle (nombreux allergènes cachés).

L'Induction de Tolérance Orale (ITO) a pour but d'induire une tolérance vis-à-vis d'un allergène précis en exposant régulièrement l'organisme à cet allergène par voie orale (ingestion). Elle constitue un espoir important pour les familles, modifie considérablement la prise en charge de l'allergie alimentaire et fait l'objet de nombreuses études ces dernières années^{3,11}. Les patients allergiques au lait, à l'œuf et à l'arachide peuvent bénéficier des avancées récentes de l'ITO qui cependant n'est pas recommandée en utilisation clinique de routine et reste réservée à des centres spécialisés dotés de personnel expert et d'équipements adaptés.

Notre étude rétrospective, menée chez des patients traités par ITO entre janvier 2017 et mars 2020 dans le service de pédiatrie et de médecine de l'adolescent du Pr Marguet du CHU de Rouen, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'ITO dans une population d'enfants allergiques à l'œuf, au lait, à l'arachide ou au blé. Nous avons analysé l'augmentation du seuil de réactivité pour l'aliment, la guérison et les effets indésirables lors de l'ITO. Nous avons aussi évalué la qualité de vie des enfants allergiques par un questionnaire des parents.

II. Rappel du contexte et Définitions

A. Epidémiologie

Les allergies alimentaires ont augmenté de manière significative au cours des dernières années et concernent aujourd'hui 5 à 8% des enfants ^{12,13}. Par ordre de fréquence, les aliments le plus souvent responsables de symptômes chez l'enfant sont l'œuf, le lait de vache et l'arachide mais cela peut varier de manière importante selon les études et surtout selon la tranche d'âge. En effet, les allergies à l'œuf et au lait semblent prépondérantes chez les nourrissons et jeunes enfants alors que chez les plus âgés on retrouve l'arachide, les fruits à coque et les crustacés ¹⁴.

Il est important de noter que les poly-allergies alimentaires sont fréquentes (30,4% dans une étude américaine de 2011 ayant recueilli des données sur près de 40 000 enfants ¹⁵).

Leur pronostic est plutôt bon ; si l'on prend l'exemple de l'allergie au lait avec une guérison dans près de 80% des cas au moment de l'entrée en milieu scolaire ¹⁶. Cependant, des études plus récentes ne retrouvent pas les mêmes taux et certaines montrent notamment que seule la moitié des enfants d'âge scolaire sont guéris de leur allergie au lait ¹⁷. Dans le cas de l'allergie à l'œuf, l'histoire naturelle révèle également un pourcentage de guérison d'environ 50% à l'âge de 6 ans ⁸. La guérison spontanée de l'allergie à l'arachide est plus rare : dans l'étude prospective « HealthNuts » le taux est de 22% à 4 ans, confirmé dans plusieurs larges séries ^{18,19}.

B. Diagnostic de l'allergie alimentaire

1. Interrogatoire

Comme souvent en allergologie, la première étape du diagnostic d'une allergie alimentaire est l'anamnèse. Elle doit permettre de préciser :

- Les symptômes qui ont mené à l'avis allergologique, en précisant le cas échéant le grade de l'anaphylaxie (*Tableau 1*). On retrouvera par ordre de fréquence des signes cutanés (urticaire, œdème), respiratoires (bronchospasme), digestifs (nausées/vomissements, douleurs abdominales), ORL (rhino-conjonctivite, parfois syndrome oral) et parfois cardio-vasculaires en cas de choc anaphylactique (hypotension, tachycardie pouvant aller jusqu'au collapsus et arrêt cardio-respiratoire). Les allergies retardées s'expriment quant à elles plutôt via des troubles digestifs chroniques (diarrhées) ou de l'eczéma.

| Grade | Symptômes |
|-------|--|
| I | Signes cutanéomuqueux : érythème généralisé, urticaire localisée avec ou sans angioedème |
| II | Atteinte multiviscérale modérée : signes cutanéomuqueux +/- hypotension artérielle +/- tachycardie +/- toux +/- dyspnée +/- signes digestifs |
| III | Atteinte mono / multiviscérale sévère : collapsus, tachycardie/bradycardie +/- troubles du rythme cardiaque +/- bronchospasme +/- signes digestifs |
| IV | Arrêt cardiaque |

Tableau 1 : Classification de Ring et Messmer gradant la sévérité des symptômes - 1977

- La ou les prise(s) alimentaire(s) précédant le début des symptômes, et le délai d'apparition (dans l'allergie IgE médiée, les signes cliniques sont observés la plupart du temps dans les minutes qui suivent l'ingestion et au maximum dans les 4h alors que dans les formes retardées non IgE médiées les symptômes sont présents en permanence). Il est indispensable de mener une enquête alimentaire poussée afin de ne pas négliger d'éventuels allergènes cachés.
- L'âge de début des symptômes et leur fréquence, le recours éventuel à des traitements d'urgence voire à une consultation médicale (service d'accueil des urgences ou médecin de ville) et si oui la réalisation de prélèvements sanguins (tryptase), la présence au moment de la réaction de cofacteurs (effort physique, prises médicamenteuses, stress...)

- Les antécédents atopiques personnels ou familiaux et l'existence d'éventuels facteurs de risque de sévérité de l'allergie alimentaire (asthme associé, poly-allergies, adolescence...) ³.

Au total, à la fin de l'anamnèse (après avoir éliminé l'intolérance digestive) on peut déjà s'orienter vers le mécanisme immunologique ou non de la réaction allergique (*Figure 1*), qui sera ensuite confirmé par les tests biologiques in vivo et in vitro ; et lister les aliments suspects à tester lors du bilan allergologique.

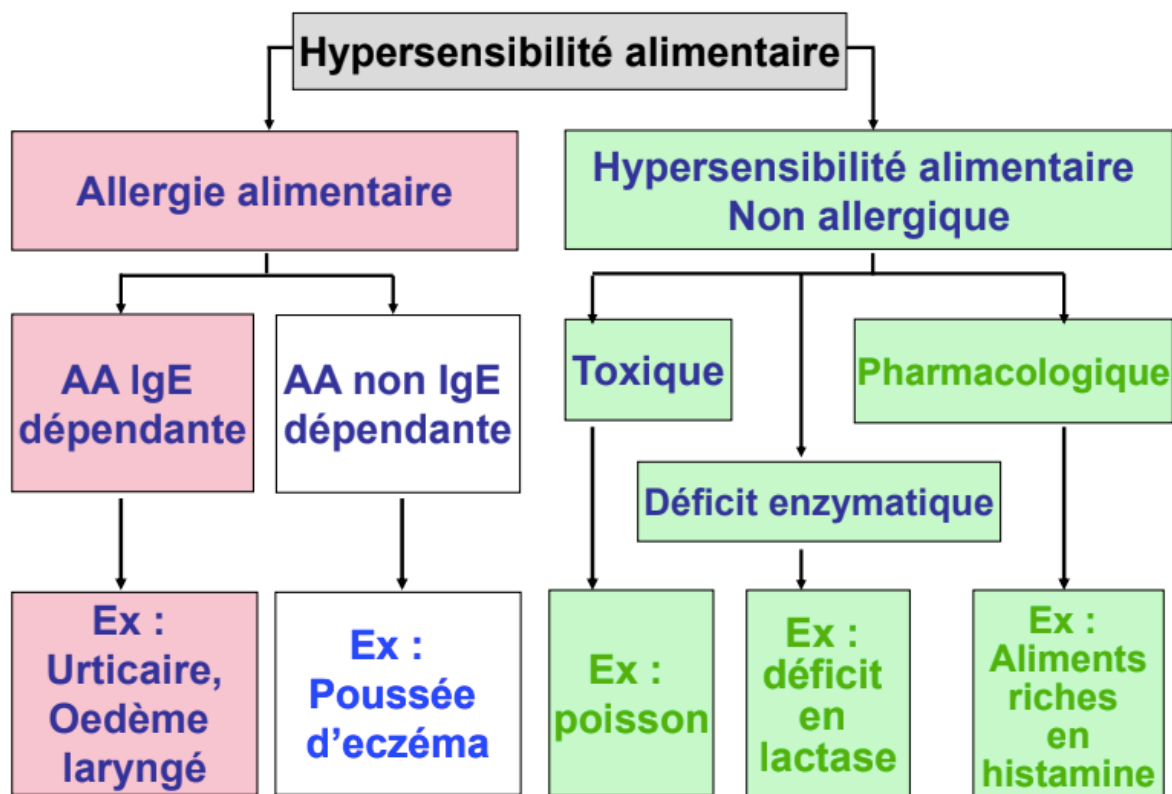


Figure 1 : algorithme diagnostique devant des symptômes d'hypersensibilité alimentaire ²⁰

L'ITO étant essentiellement un traitement de l'allergie IgE médiée, nous nous intéresserons ici uniquement aux hypersensibilités immédiates IgE dépendantes.

2. Bilan allergologique

Il doit être effectué 4 à 6 semaines après la réaction clinique du fait de la période réfractaire post-anaphylaxie.

a. Les tests cutanés

Les pricks-tests aux trophallergènes sont utilisés pour le diagnostic des hypersensibilités alimentaires immédiates. Il est possible de pricker soit les aliments sous leur forme native, soit sous forme d'extraits commerciaux standardisés. Il semble que les pricks tests aux aliments natifs soient meilleurs en terme de sensibilité et spécificité que les extraits commerciaux ^{21,22}. Cependant, il n'existe pas de recommandation sur l'aliment utilisé et la technique ; certaines équipes utilisent l'aliment tel quel (lait, cacahuète, beurre de cacahuète, blanc d'œuf...) et d'autres préfèrent l'aliment mélangé dans du sérum physiologique.

La technique consiste à piquer la peau du patient (avant-bras ou dos selon l'âge) à travers une goutte de l'extrait allergénique (ou de l'aliment brut) avec une petite lancette (*Figure 2*). On effectue toujours dans le même temps un témoin positif à base d'histamine ou de codéine et un témoin négatif (diluant). La lecture est effectuée à 15-20 minutes.

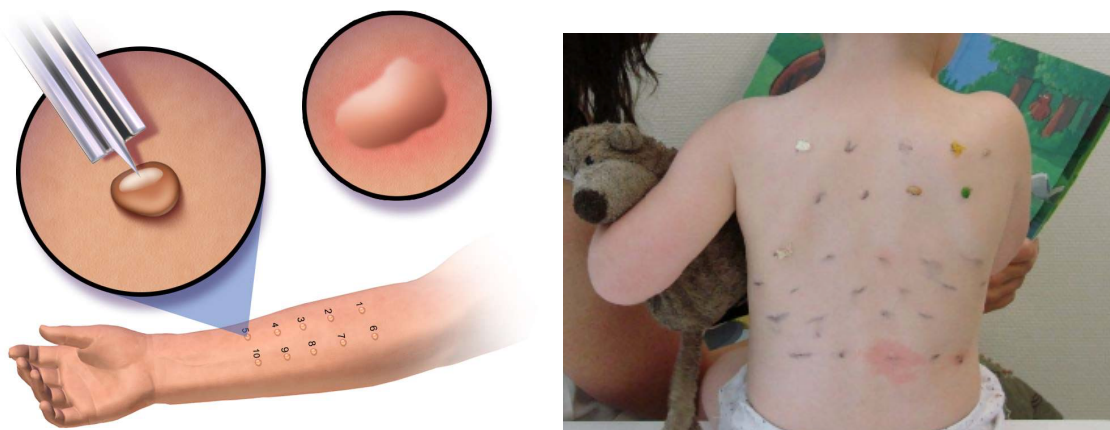


Figure 2 : technique de réalisation des pricks tests

Il est indispensable de faire arrêter les anti-histaminiques au moins 5 jours avant.

Le test est considéré comme positif si la taille de la papule obtenue est $> 3\text{mm}$ (avec un témoin négatif à 0) ou $\geq 50\%$ de la papule du témoin positif ²².

Des résultats faussement positifs peuvent être observés en cas de dermographisme. À l'inverse des faux négatifs peuvent se voir sous certains traitements (non respect de l'arrêt des antihistaminiques, corticoïdes...), aux âges extrêmes de la vie (moindre réactivité cutanée) ou en période réfractaire.

Attention cependant à leur interprétation : ils sont une aide au diagnostic et quand ils sont positifs, sont très en faveur de l'allergie alimentaire s'ils sont associés à une histoire clinique évocatrice. En revanche une positivité isolée ne signe pas une allergie mais une simple sensibilisation.

Leur spécificité va de 30 à 70% et leur sensibilité de 20 à 60%, pouvant aller jusqu'à 90% selon l'extrait utilisé ^{21,23}.

b. Le dosage des IgE spécifiques

Il vise à mettre en évidence dans le sérum, la présence d'IgE spécifiques dirigées contre l'aliment suspecté. Cet outil est intéressant dans les cas où les tests cutanés ne sont pas faisables ou simplement en combinaison de ceux-ci.

On utilise des tests unitaires d'identification des IgE spécifiques, disponibles sur catalogue. Le choix des allergènes à tester va reposer à la fois sur l'enquête alimentaire effectuée précédemment mais également sur les fréquences connues des allergènes en fonction de l'âge et du tableau clinique.

La technique la plus répandue de nos jours pour la recherche des IgE spécifiques du sérum est la technique FEIA (Fluorescent Enzyme ImmunoAssay) (*Figure 3*). Comme la méthode ELISA, elle est basée sur la reconnaissance antigène/anticorps avec fixation des IgE spécifiques du sérum du patient sur l'allergène couplé à la mousse de cellulose. La méthode de révélation en revanche diffère : l'anticorps secondaire anti-IgE est couplé à une enzyme (la β -galactosidase) qui agit en dégradant son substrat, qui devient alors un composé émettant une fluorescence à 445 nm mesurée par un fluoromètre, dont l'intensité est directement proportionnelle à la concentration en IgE spécifiques du sérum.

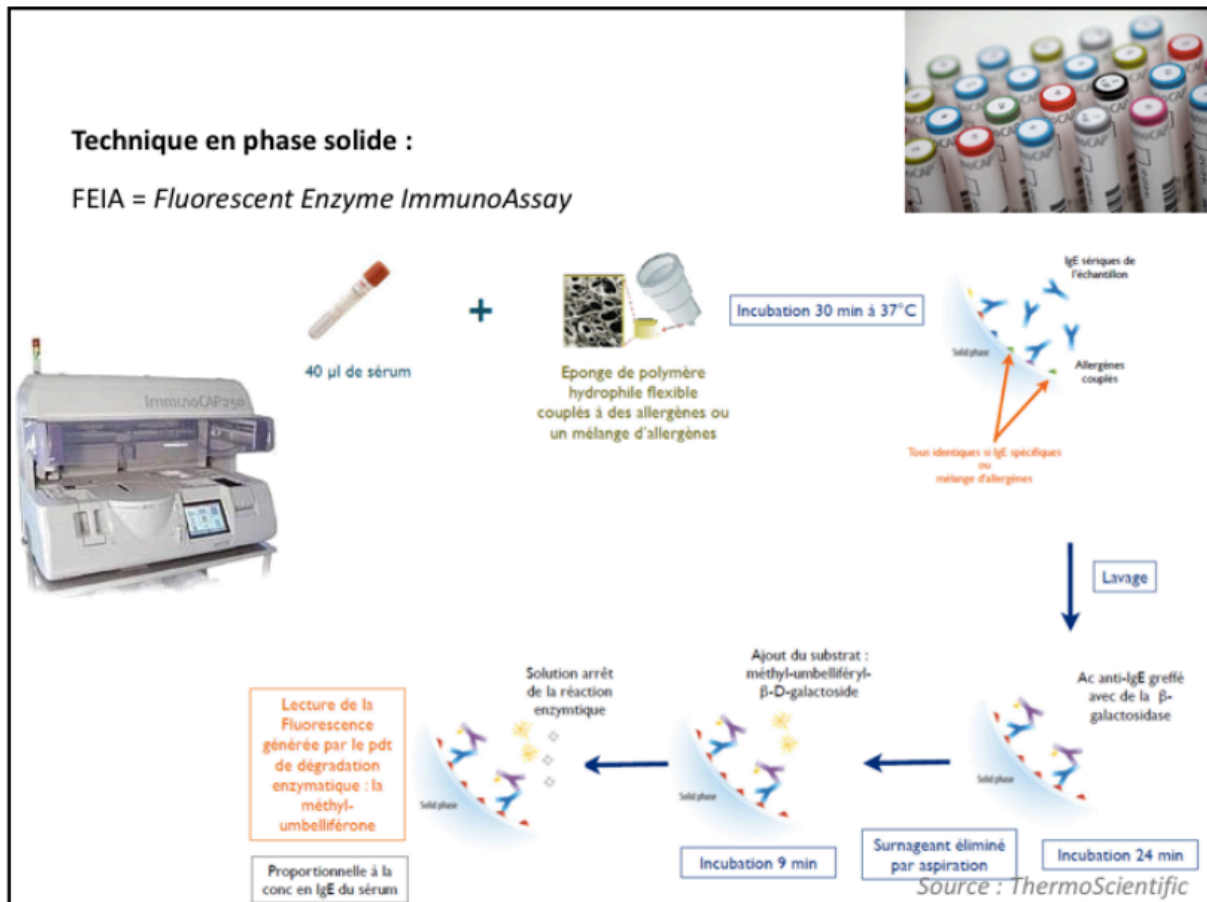


Figure 3 : principes de la méthode FEIA pour le dosage des IgE spécifiques

Il existe différentes sources allergéniques composant ces tests : en pratique on utilise essentiellement :

- les extraits (tests mono-allergéniques)

Il s'agit de l'extrait allergénique permettant d'identifier l'allergène responsable des manifestations cliniques (on parle de trophallergène pour les aliments). Exemples : lait de vache, arachide, noix de cajou, pistache...

- les composants moléculaires (Tableau 2)

Il s'agit également de tests mono allergéniques permettant de déterminer la protéine contre laquelle le patient est sensibilisé. En effet chaque extrait allergénique est constitué de plusieurs composants, certains étant spécifiques de l'extrait, d'autres

pouvant se retrouver dans plusieurs extraits allergéniques. C'est ce qui explique les réactivités croisées.

En allergologie alimentaire, on sait par exemple que la présence sérique d'IgE dirigées contre certaines protéines de l'aliment responsable est un facteur pronostique certain. Le lait a pour allergène majeur la caséine (Bos d 8). Il s'agit d'une protéine thermorésistante, contrairement aux autres protéines du lactosérum que sont la β -lactoglobuline (Bos d 5) et l' α -lactalbumine (Bos d 4), qui sont elles détruites à la cuisson. Classiquement, lorsque les IgE caséine sont négatives le lait cuit est toléré. On observe d'ailleurs qu'environ 70% des enfants allergiques au lait le tolèrent sous forme cuite ¹⁶. Par ailleurs, on observe que les allergies aux protéines du lait de vache persistantes (absence de guérison spontanée après 2-3 ans) sont associées à des taux plus élevés des IgE caséine ¹⁶.

Dans le cas de l'œuf, les allergènes majeurs sont l'ovomucoïde (Gal d 1) thermostable et l'ovalbumine (Gal d 2), beaucoup plus thermosensible. Selon le même principe que pour le lait, la présence d'IgE ovomucoïde dans le sérum est reliée à une plus grande probabilité de réaction avec l'œuf cuit.

Enfin pour l'arachide les composants associés à un risque élevé de réaction systémique sévère sont majoritairement : Ara h 1, Ara h 2 et Ara h 3 ; Ara h 8 est une protéine PR-10 ; Ara h 9 une LTP. Ces deux dernières peuvent être responsables de réactivités croisées avec les pollens d'arbres (Ara h 8) ou d'herbacées (Ara h 9).

| Food | Major Allergen | Clinical Correlation |
|-------------------------------------|--|---|
| Cow's milk ²⁸ | Bos d 8 (casein) | High levels of casein-IgE indicate higher likelihood of reactivity to baked milk |
| Egg ²⁸ | Gal d 1 (ovomucoïd) | High levels of ovomucoïd-IgE indicate higher likelihood of reactivity to baked egg |
| Peanut ³⁴ | Ara h 1 Ara h 2 Ara h 3 Ara h 6 Ara h 8 Ara h 9 | Systemic reactivity Systemic reactivity (best predictor) Systemic reactivity Systemic reactivity Cross-reactivity with Bet v 1 (usually tolerant or with mild oral allergy) Systemic reactivity in Mediterranean regions ³⁵ |
| Hazelnut ²⁹ | Cor a 1 Cor a 8 Cor a 9 Cor a 14 | Cross-reacts with Bet v 1; no correlation with systemic reactions Systemic reactivity in Mediterranean regions ³⁶ Systemic reactions Systemic reactions |
| Cashew ³⁷ | Ana o 3 | Best predictor of systemic allergy to cashew and pistachio |
| Walnut ³⁸ | Jug r 1 | Anaphylactic reactions |
| Wheat ³⁹⁻⁴¹ | Tri a 14 Tri a 19 (Omega 5-gliadin) Tri a 20 Tri a 21 Tri a 36 | Clinical reactivity in Mediterranean regions Correlates with severe wheat allergy, WDEIA Wheat allergy Wheat allergy Cross-reactivity with other cereal grains |
| Soy ⁴² | Gly m 4 Gly m 5 Gly m 6 | Cross-reactivity with Bet v 1, correlates with milder symptoms or oral allergy symptoms Systemic symptoms in the absence of Gly m 5 and 6 Anaphylactic reactions Anaphylactic reactions |
| Beef, lamb, pork meat ⁴³ | Galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal) | Predicts delayed reactions to mammalian meat |

Tableau 2 : allergènes majeurs des aliments principalement rencontrés en pratique clinique ²⁴

A noter que les mélanges d'allergènes comme le trophatop ou le CLA trophallergènes sont peu contributifs car ce sont des tests de dépistage, ils n'auront donc pas d'indication pour le diagnostic précis d'une allergie alimentaire.

Le seuil de positivité des tests unitaires est fixé à 0,1 kUA/L.

Le dosage des IgE spécifiques est un test sensible (84-95%) mais peu spécifique (aux alentours de 50% selon les études et l'aliment testé) ²⁵.

Il semble d'ailleurs plus sensible que les pricks tests dans la population pédiatrique ^{9,24}.

Encore une fois, ce dosage doit être interprété avec prudence : un dosage positif signe l'existence d'une sensibilisation biologique à l'allergène évalué. On ne pourra parler d'allergie que si l'histoire clinique vis-à-vis de cet aliment est évocatrice.

Néanmoins, plus le taux des IgE spécifiques est élevé, plus le risque de manifestations cliniques allergiques augmente ²⁴. Au-delà de seuils bien définis, on peut se passer du test de provocation orale. A l'inverse, dans 10 à 25% des cas, des réactions allergiques peuvent se voir alors que les IgE spécifiques sont négatives ²⁴.

En revanche, il n'existe pas de corrélation entre le taux et la gravité des symptômes.

La combinaison d'un prick test positif à un aliment donné, de la présence d'IgE spécifiques dirigées contre ce même aliment et d'une histoire clinique convaincante permet de poser le diagnostic d'allergie alimentaire avec quasi-certitude. C'est cette « stratégie combinée » qui est recommandée pour le diagnostic des allergies alimentaires ²⁶.

c. Le dosage des IgG4 spécifiques

La présence d'IgG4 spécifiques d'un aliment est plutôt un reflet de la tolérance à cet aliment. Leur dosage n'est donc pas recommandé en pratique pour le diagnostic de l'allergie alimentaire mais peut avoir un intérêt dans le suivi des patients ; on établit alors le ratio IgG4 spécifiques/IgE spécifiques : il semble plus élevé chez les patients sensibilisés non allergiques ou chez certains patients sous ITO ²⁷.

d. La micropuce ISAC

Il s'agit d'une biopuce sur laquelle sont fixés 112 composants allergéniques sous forme de spots, ce qui permet grâce à une méthode de fluorescence de tester ces 112 allergènes simultanément, avec seulement 30 µl de sérum nécessaire. On obtient des résultats sous forme semi-quantitative en classes.

Elle a un intérêt chez les patients poly-sensibilisés ou pour qui le contexte clinique est complexe, avec de nombreux allergènes potentiels parfois difficiles à identifier. Il faut cependant garder à l'esprit que sa sensibilité est moindre par rapport aux tests unitaires (IgE spécifiques et composants). De plus, elle peut parfois mettre en évidence des sensibilisations biologiques sans pertinence clinique.

3. Test de provocation orale (TPO)

Il reste le gold standard dans le diagnostic de l'allergie alimentaire.

Ses indications sont ²⁸ :

- lorsque le bilan allergologique préalable ne permet pas de distinguer allergie et sensibilisation (prouver l'allergie ou au contraire l'infirmier permettra alors d'élargir le régime d'éviction et de réduire l'anxiété)
- lorsque l'on souhaite déterminer une dose de déclenchement des manifestations allergiques (le « seuil réactogène »)
- lorsque l'on souhaite évaluer l'acquisition d'une tolérance (suivi des protocoles d'ITO) et mesurer l'évolution du seuil réactogène

L'idéal serait de le pratiquer en double aveugle contre placebo afin d'être le plus objectif possible, mais dans la pratique quotidienne il est réalisé en première intention sous forme de test ouvert : l'aliment est donné à l'enfant sous forme native mélangé ou non à un véhicule supposé « neutre ».

Le TPO est obligatoirement réalisé en milieu hospitalier, à proximité d'un service de réanimation, en présence de personnel médical et paramédical entraîné et disposant des équipements nécessaires pour agir rapidement et efficacement en cas d'anaphylaxie ²⁸.

Des doses progressivement croissantes de l'aliment testé sont données au patient afin de minimiser le risque anaphylactique et de déterminer la dose réactogène la plus faible possible. La forme de l'aliment, la dose de départ, le délai entre chaque dose ainsi que la dose totale varient selon les protocoles publiés. La plupart des TPO s'étend ainsi sur une demi-journée ou une journée ^{24,28}.

Le TPO est immédiatement suspendu en cas de survenue de symptômes qui s'apparentent à une réaction allergique avec nécessité de traitements. L'éviction de l'aliment responsable est alors à poursuivre au domicile. En l'absence de réaction allergique durant le test, l'aliment est réintroduit progressivement dans le régime du patient.

Le TPO devra être reporté en cas de virose pouvant masquer les signes d'anaphylaxie, d'éruption cutanée inexplicquée ou si les traitements suivants n'ont pas été suspendus dans un délai suffisant : antihistaminiques, corticoïdes oraux, bêtabloquants.

Il est indispensable d'obtenir le consentement (oral ou écrit) du patient et/ou de ses responsables légaux si mineur.

Le schéma ci-après (*Figure 4*) mis au point par *Rancé et. al* résume la conduite diagnostique à tenir en cas de suspicion clinique d'allergie IgE-dépendante ²⁹.

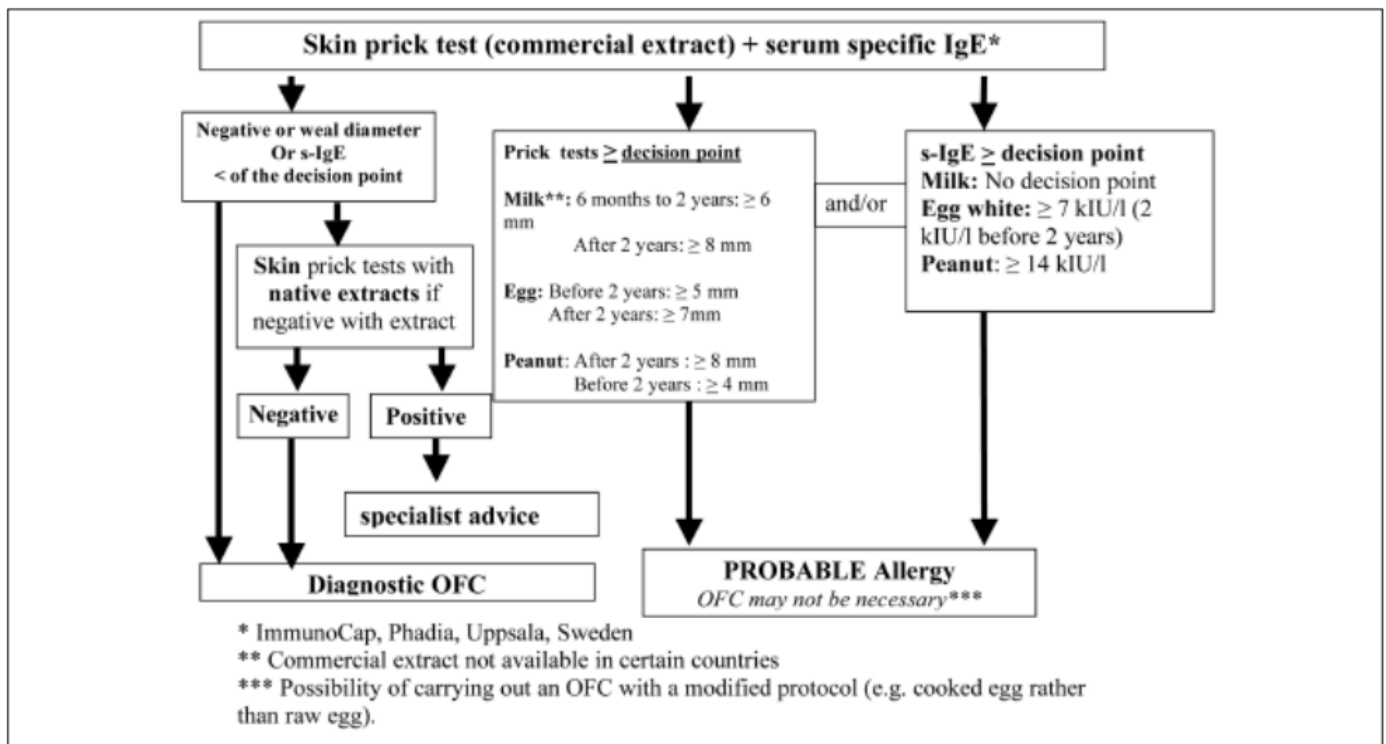


Figure 4 : Conduite diagnostique en cas de suspicion d'allergie alimentaire IgE médiée (lait de vache, œuf, arachide)

C. Prise en charge de l'allergie alimentaire

1. Régime d'éviction et Protocole d'Urgence

En cas d'allergie alimentaire avérée, la mise en place d'un régime d'éviction strict vis-à-vis de l'aliment incriminé est recommandée ⁴. Il est donc nécessaire de procéder à une lecture détaillée des étiquettes des produits alimentaires.

Cette éviction est plus ou moins facile à mettre en œuvre selon l'aliment à bannir (kiwi, avocat, pistache seront plus simples à éviter que blé, soja ou céleri par exemple). Quatorze allergènes sont à déclaration obligatoire sur les étiquettes (*annexe 1*). La réglementation concernait, jusqu'en 2009, uniquement les produits industriels et pré-emballés. Elle a été étendue le 13 décembre 2014 aux produits non pré-emballés (en application de l'article 14 du règlement INCO sur la déclaration obligatoire des allergènes et leur affichage).

L'efficacité de ce régime dépend essentiellement de la connaissance et de l'observance du patient et de son entourage, du seuil réactogène et de la sévérité de l'allergie. En cas de besoin, une prise en charge multidisciplinaire avec l'aide de nutritionnistes, diététicien(ne)s et psychologues pourra être proposée. Certains centres ont en effet pu mettre en place des programmes d'éducation thérapeutique qui visent à aider les enfants et leurs familles à acquérir les compétences nécessaires.

Cependant, les erreurs de régime sont fréquentes, par conséquent il est indispensable d'associer à cette prise en charge la prescription d'un traitement d'urgence (à utiliser en cas de réaction allergique imprévisible). L'éducation du patient mais aussi de ses proches à l'utilisation de la trousse d'urgence est fondamentale.

Ainsi, tout patient allergique alimentaire doit avoir avec lui en permanence sa trousse d'urgence.

Elle contiendra :

- **Adrénaline** auto-injectable

C'est le seul traitement ayant prouvé son efficacité en cas d'anaphylaxie ³⁰. Néanmoins elle n'est pas à prescrire systématiquement. Ses indications sont les suivantes ³¹ : prescription obligatoire si antécédent de choc anaphylactique/angioedème laryngé/asthme aigu grave/urticaire généralisée par allergie alimentaire ou choc anaphylactique idiopathique. Prescription à discuter au cas par cas si terrain particulier (asthme sévère, poly-allergies alimentaires, faible dose réactogène, mastocytose) ou si allergie à des aliments responsables de réactions sévères (arachide, fruits à coque...).

Elle est prescrite sous forme de stylos pour injection intramusculaire (IM), le dosage est adapté au poids du patient (150 µg entre 15 et 30kg ; 300 µg à partir de 30kg ; 500 µg si > 60kg). 4 stylos d'adrénaline sont actuellement disponibles sur le marché : ANAPEN®, EPIPEN®, JEXT® et EMERADE® (ce dernier étant le seul disponible avec un dosage à 500 µg).

La technique d'utilisation du stylo prescrit doit être expliquée au patient et à sa famille pendant la consultation (utilisation des dispositifs de démonstration). En effet,

l'adrénaline est encore sous-utilisée et la peur liée à une mauvaise connaissance du dispositif peut en partie l'expliquer.

En pédiatrie, un plan d'action d'urgence est remis systématiquement à l'enfant et rappelle les situations dans lesquelles il est nécessaire d'avoir recours à l'adrénaline (*Figure 5*).

- **Antihistaminiques**

Ils constituent le traitement des réactions allergiques légères et sont eux aussi intégrés au plan d'action (*Figure 5*). En revanche, leur place dans le traitement de l'anaphylaxie n'a pas été démontrée ^{32,33} ; si les symptômes s'aggravent il faut rapidement recourir à l'Adrénaline.

On prescrira en première intention des antihistaminiques H1 de 2^{ème} génération, qui ont une action plus durable et sélective que ceux de 1^{ère} génération, et moins d'effets secondaires (notamment absence d'effets sédatifs, risque d'allongement du QT moindre) : Cétirizine ou Desloratadine ; Bilastine, Féxofénadine et Ebastine à partir de 12 ans.

- **Corticoïdes oraux**

Aucune publication n'a démontré leur intérêt dans l'anaphylaxie ³⁴ car ils ont un délai d'action long. De fait, ils n'ont pas d'indication comme traitement d'urgence mais peuvent cependant compléter le traitement d'une réaction cutanée importante (œdème de Quincke) ou d'une crise d'asthme ³⁵. Ils sont alors prescrits à la dose de 1 à 2 mg/kg d'équivalent prednisolone ³³.

A noter que les corticoïdes inhalés n'ont aucune place ici.

- **β 2 mimétiques de courte durée d'action (BCDA)**

Ils doivent faire partie de la trousse d'urgence en cas de terrain asthmatique ou d'antécédent de réaction allergique sous forme d'une crise d'asthme ³⁵. Comme pour le stylo auto-injecteur d'Adrénaline, une démonstration du mode d'utilisation du dispositif est indispensable. Celui-ci doit être adapté à l'âge de l'enfant (prescription d'une

chambre d'inhalation le cas échéant). La dose recommandée est de 4 à 10 bouffées par prise, à renouveler toutes les 10 minutes en l'absence d'amélioration.

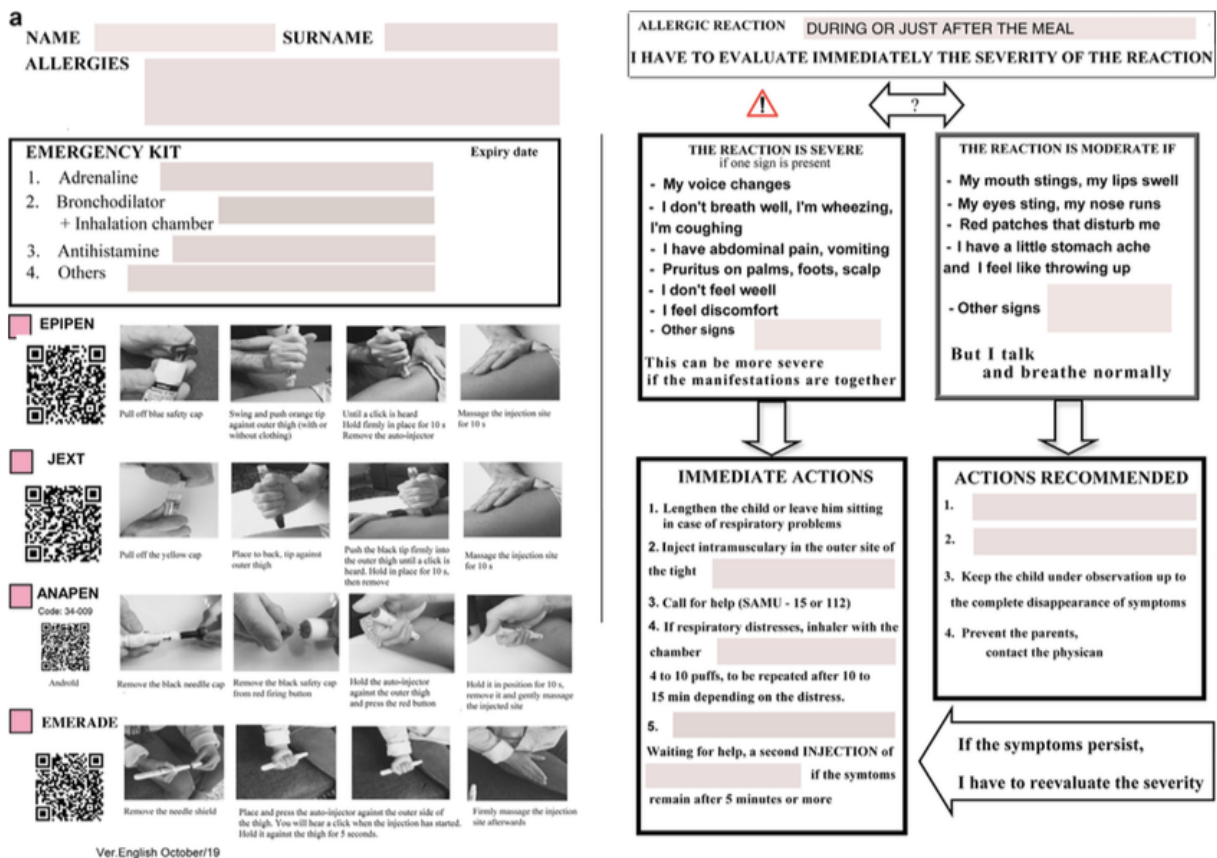


Figure 5 : Plan d'action en urgence chez l'enfant et l'adolescent, version d'octobre 2019 par Pouessel et. al ³⁶.

Selon Pouessel et. al ³⁷, 8 à 18% des réactions anaphylactiques induites par l'alimentation chez l'enfant surviennent en milieu scolaire.

La mise en place en 2003 dans les écoles du PAI (Plan d'Action Individualisé) a permis d'améliorer leur prise en charge ³⁸. Ce PAI comporte un premier volet administratif avec des renseignements sur l'enfant et sa famille, puis un second volet médical comprenant des informations sur les allergies connues de l'enfant et donc les aliments à interdire, les modes de repas autorisés, et le plan d'action d'urgence avec détail du kit d'urgence qui doit être rangé à proximité du lieu de restauration. Il est rempli initialement par l'allergologue puis validé par le médecin scolaire.

Malgré cela il reste beaucoup de lacunes dans la prise en charge des réactions allergiques accidentelles, que ce soit en milieu scolaire ou non.

Dans leur étude très récente ³⁷, *Pouessel et. al* proposent différentes actions à mener pour une gestion optimale de l'anaphylaxie (et a fortiori de l'allergie alimentaire) en milieu scolaire : diffusion large des recommandations à tous les professionnels de santé, y compris non spécialisés en allergologie (combattre les idées reçues ou craintes liées à la prescription d'adrénaline par exemple), promotion d'exercices de mise en situation pour le personnel de la cantine et de l'école, mise en place et respect de la législation INCO (affichage des allergènes à déclaration obligatoire dans les restaurants scolaires), avènement d'un plan d'action d'urgence unique pour le milieu scolaire.

En conclusion, le régime d'éviction proposé chez les allergiques alimentaires garde des inconvénients non négligeables : restriction de la diversité alimentaire pouvant impacter la qualité de vie, risque d'exposition accidentelle à l'allergène avec anxiété anticipatoire, carences nutritionnelles. C'est pourquoi des traitements « curatifs » tels que les immunothérapies allergéniques se sont développés.

2. Principes de L'Induction de Tolérance Orale aux aliments (ITO)

On considère aujourd'hui que l'allergie alimentaire représente une rupture de tolérance orale à certains aliments avec une réponse immunitaire inappropriée à certaines protéines alimentaires. L'immunothérapie allergénique ou induction de tolérance orale (ITO) semble une alternative prometteuse au régime d'éviction, et représente le seul traitement spécifique ayant un effet modificateur sur l'histoire naturelle de la maladie allergique ³⁹.

a. Un peu d'histoire...

En 1905, *Finkelstein* fait pour la toute première fois mention d'immunothérapie par voie orale comme moyen de traiter l'allergie alimentaire : il traite ce qu'on appelle à l'époque « l'idiosyncrasie au lait » par l'administration de quantités croissantes de lait de vache ⁴⁰. En 1908, *Schofield* décrit dans le *Lancet* le cas d'un enfant ayant présenté une anaphylaxie à l'œuf et qui a finalement toléré cet aliment après ingestion de doses

progressivement croissantes dans des gélules au lieu de respecter une éviction stricte ⁴¹. Plus tard, une première observation est rapportée en France en 1956. Puis à partir des années 1980 l'Italie publie de nombreuses observations (*Patriarca*), et en 1985 au Canada, *Shenassa et. al* rapportent l'histoire de 6 patients désensibilisés (par voie orale) à l'arachide, au terme de l'étude 4 toléraient l'arachide et les 2 autres n'avaient pas été au bout du protocole ⁴².

De nos jours, de nombreuses études sont menées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité de l'ITO, avec divers allergènes testés même si la plupart des études randomisées contrôlées portent sur le lait, l'œuf et l'arachide ^{11,40}.

b. Mécanismes immunologiques des immunothérapies allergéniques (ITA)

○ Physiopathologie de l'allergie alimentaire

Dans l'allergie alimentaire, une des hypothèses probables est que la sensibilisation primaire se fait via un contact de l'aliment avec une barrière cutanée altérée ⁴³.

Lors d'un contact avec l'allergène et suite à un défaut d'induction, les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) de l'intestin ou de la peau entraînent la différenciation des lymphocytes T helper en cellules Th2 pro-inflammatoires (via l'interleukine 4). En interagissant avec les lymphocytes B, ceci va aboutir à leur commutation, les transformant ainsi en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines de type E (IgE) spécifiques de l'allergène. C'est la phase de sensibilisation (asymptomatique).

Lors du deuxième contact avec l'allergène, Les IgE (qui sont fixées sur les mastocytes et les Polynucléaires Basophiles) le reconnaissent spécifiquement. Ceci entraîne l'activation du mastocyte et du PNB et leur dégranulation, libérant différents médiateurs (principalement l'histamine). Cette phase correspond à l'hypersensibilité immédiate observée dans les allergies alimentaires.

A l'inverse, la voie normale de tolérance à un aliment résulte de l'activation de cellules T régulatrices (Treg) lors de la présentation de l'antigène au niveau du tissu lymphoïde associé à la muqueuse intestinale (GALT), cellules Treg qui vont à leur tour stimuler les lymphocytes B afin qu'ils synthétisent des immunoglobulines de type G (IgG),

« protectrices » vis-à-vis de l'aliment et qui seront en compétition avec les IgE pour se fixer à l'allergène ⁴⁴.

La façon dont les CPA (qui sont dans l'intestin essentiellement les cellules dendritiques) peuvent effectuer cette sélection entre allergie et tolérance reste floue. C'est ce déséquilibre entre les cellules dendritiques pro-tolérologiques et pro-allergéniques qui explique que certains patients tolèrent l'aliment alors que d'autres deviennent allergiques.

Il a d'ailleurs été démontré, notamment dans la LEAP study de *Fleischer et. al* pour l'arachide, que plus l'aliment est introduit précocement dans le régime alimentaire de l'enfant, plus le risque d'y développer une allergie est faible ^{9,44}. Ceci est probablement dû au fait que plus l'organisme est exposé tôt à l'allergène potentiel, plus il pourra mettre en place rapidement une réponse immunitaire protectrice vis-à-vis de celui-ci, et donc faire pencher la balance en faveur de la production d'IgG.

Il est important de préciser que la cuisson des aliments peut perturber la conformation des épitopes de l'allergène et altérer la réponse immunitaire ⁴⁵. Cela explique en partie pourquoi 70 à 80% des enfants allergiques au lait ou à l'œuf tolèrent ces aliments quand ils sont cuits ^{16,45}. Comme nous l'avons rappelé plus haut, l'existence dans le lait et l'œuf de protéines thermosensibles contre lesquelles peuvent se diriger les IgE spécifiques participe également à cette meilleure tolérance des aliments cuits.

- Mécanismes de l'ITA

Ce traitement, déjà utilisé en routine dans la prise en charge des allergies respiratoires (rhinite allergique, asthme) et des allergies aux venins d'hyménoptères a pour but de modifier l'état immunitaire du patient en établissant un contact régulier avec l'allergène. L'ITA réduit l'état inflammatoire lié à l'allergie en stimulant la réponse Th1 et en inhibant la réponse Th2 (rétablissement de la balance Th1/Th2 qui est dérégulée chez le sujet atopique) et induit des lymphocytes T régulateurs spécifiques de l'allergène (CD4+, CD25+, Foxp3+).

L'ITA va donc agir sur les paramètres suivants : augmentation de la quantité d'allergène nécessaire à une réaction de l'organe cible ; baisse des taux de médiateurs inflammatoires comme l'histamine ; normalisation du déséquilibre immunologique

Th1/Th2 avec diminution de la production des cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5) et augmentation de celle des cytokines de type Th1 (IFN γ) ; libération par les cellules Treg des cytokines inhibitrices (IL-10 et TGF β).

- Principes immunologiques de l'ITO

Elle se calque sur le principe de l'ITA que nous venons de décrire.

Les cellules dendritiques de la muqueuse intestinale ou les cellules de Langerhans de la muqueuse buccale sont donc régulièrement activées par le contact avec l'allergène, permettant la promotion des mécanismes immunorégulateurs tolérogènes en aval : diminution de la réponse cytokinique Th2, induction des cellules Treg avec production d'IL-10, modifications de l'affinité des couples IgE/antigène, réduction de l'activation des basophiles... Objectivement, on mesurera au bout de quelques mois une diminution de la réactivité cutanée aux pricks tests, une baisse du taux d'IgE spécifiques et une augmentation du taux d'IgG4 spécifiques ⁴⁵. Ce sont ces paramètres biologiques qu'il faudra suivre pour mesurer l'efficacité d'un protocole d'ITO.

Cette transition de la réponse inflammatoire Th2 prédominante vers un modèle Th1 a été observée après 6 à 12 mois de traitement, tandis que la baisse des IgE spécifiques et la hausse des IgG4 s'établissent après 12 à 18 mois ⁴⁶. Ces modifications immunologiques s'avèrent cependant souvent temporaires.

L'âge auquel on débute le traitement a une importance cruciale (système immunitaire plus facilement « modulable » dans les premières années de vie).

Selon le même mode de fonctionnement que l'ITO, l'immunothérapie sublinguale (ITSL) a fait l'objet de quelques études dans l'allergie alimentaire. Il semble qu'elle présente un meilleur profil de sécurité mais avec en contrepartie une efficacité moindre ^{13,45}.

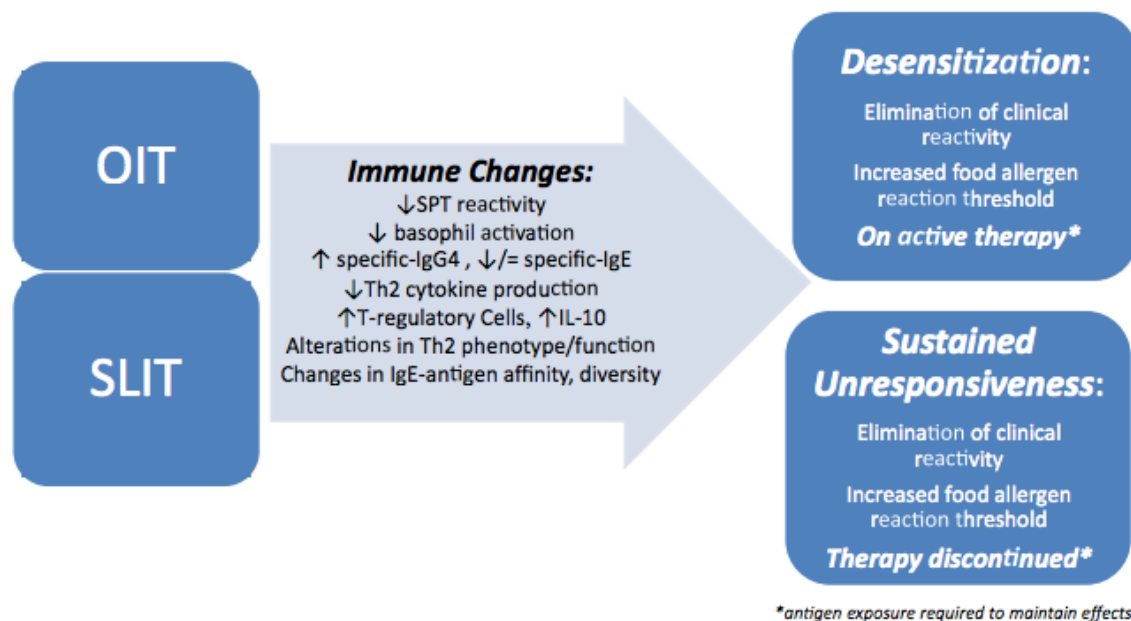


Figure 6 : Objectifs des approches immunothérapeutiques de l'allergie alimentaire ⁴⁵.
 OIT = Oral Immunotherapy (Immunothérapie orale)
 SLIT = Sublingual Immunotherapy (Immunothérapie par voie sublinguale)

c. Définitions

Comme illustré précédemment (Figure 6), l'ITO a pour objectif ⁴⁵ :

- dans un premier temps d'obtenir une « **désensibilisation** » = augmentation progressive de la dose réactogène sans manifestation clinique. Ce résultat peut être atteint en quelques mois seulement et permet surtout une protection en cas d'ingestion accidentelle.
- dans un second temps d'aboutir à un état de tolérance immunitaire permanente : la « **guérison** » = absence de réaction lors d'un contact avec l'allergène après une période de temps bien définie au cours de laquelle il n'y a pas eu consommation régulière de celui-ci. Cette fin est bien évidemment plus difficile à atteindre et peut nécessiter plusieurs années de traitement.

En outre, d'un point de vue immunologique le mécanisme de la guérison semble beaucoup plus complexe, impliquant surtout macrophages, cellules dendritiques et cellules Treg, afin d'induire une tolérance permanente même en l'absence d'une exposition allergénique régulière ⁴⁰.

d. Notion de « phénotype de l'allergie alimentaire »

Les allergies alimentaires correspondent à un groupe de maladies hétérogènes, au sein duquel on peut isoler différents phénotypes selon l'aliment en cause, le mécanisme de l'allergie, sa sévérité, les comorbidités associées ou co-facteurs aggravants, le taux d'IgE, le profil de sensibilisation moléculaire...⁴⁷ La réponse à l'ITO sera donc variable en fonction du phénotype, c'est pourquoi certains auteurs ont recherché des facteurs prédictifs de cette réponse. Les critères sont variables en fonction des auteurs : pour le lait dose tolérée ≥ 1 ml à l'induction, absence de recours à l'adrénaline pendant l'induction ou à domicile⁴⁸ ; pour l'arachide âge de début d'ITO < 3 ans, longue durée de traitement⁴⁹ ; pour l'œuf IgE spécifiques avant traitement basses, seuil réactogène élevé⁴⁷.

e. Déroulement d'une ITO

Différentes études proposent des guidelines pour la mise en place du protocole d'ITO^{3,11,13,50}.

Elles recommandent de réaliser ce traitement chez des enfants ayant une allergie alimentaire prouvée IgE médiée et persistante, chez qui les mesures d'éviction sont inefficaces (trop d'erreurs par exemple) ou ont un impact majeur sur la qualité de vie. Il doit être débuté à partir de l'âge de 2 ans pour le lait, 5 ans pour l'œuf (et plus tardif pour l'arachide). Les principales contre-indications sont³ :

- asthme non contrôlé
- dermatite atopique sévère
- oesophagite à éosinophiles
- syndrome d'activation mastocytaire
- pathologie auto-immune active ou MICI
- traitement immunosuppresseur en cours (sauf omalizumab)
- conditions sociales défavorables

Avant tout, l'enfant et sa famille doivent recevoir une information complète sur les modalités de l'ITO, ses éventuels effets indésirables, afin de donner un consentement

éclairé. L'objectif attendu devra être fixé entre le médecin qui prescrit l'ITO et le patient/sa famille. Le protocole peut ensuite être débuté :

Une fois le diagnostic confirmé, la première étape consiste en la réalisation d'un TPO pour définir la dose réactogène.

→ Première phase = Phase de « montée »

Elle dure de quelques jours à quelques mois. L'aliment est pris quotidiennement avec une augmentation très progressive de la dose (paliers) jusqu'à une dose cible qui aura été déterminée au préalable et qui varie en fonction de l'aliment concerné. Des TPO effectués en milieu hospitalier permettent une augmentation de dose mieux tolérée et moins angoissante pour le patient. Selon les études, la dose de départ est soit fixe soit adaptée (en se basant sur le TPO initial). La forme de l'aliment à réintroduire est variable et peut changer avec la montée des doses (par exemple : une ITO au lait débutera avec des biscuits contenant de petites quantités de lait cuit puis au fur et à mesure de l'augmentation de la dose tolérée on pourra passer aux yaourts, fromages...).

→ Deuxième phase = Phase de « maintenance »

Elle peut durer de quelques mois à plusieurs années au cours desquels l'aliment est pris à la dose cible (atteinte au cours de la précédente phase) régulièrement (de 2 fois par semaine à tous les jours). Il est conseillé de bien choisir le moment de l'administration de l'aliment : de préférence à distance du coucher, quand l'enfant peut être surveillé, et à distance de toute activité physique intense ou autre cofacteur d'anaphylaxie.

Quelle que soit la phase du protocole, en cas d'interruption supérieure à 3 jours, il est nécessaire de faire une réascension progressive de doses. En cas de survenue d'effets secondaires (éruption cutanée, gêne respiratoire...) il est possible de revenir au palier précédant ou de suspendre l'ITO si trop importants ; en accord avec le médecin allergologue qui suit le patient.

Il n'y a pas de données dans la littérature actuelle quant à la durée totale de l'ITO.

Concernant le suivi clinique, il est préconisé de faire un nouveau TPO un mois après la fin de l'ITO, puis tous les 6 mois la première année et tous les ans ensuite (afin d'évaluer la tolérance à long terme). Biologiquement, les tests cutanés et le dosage des IgE

spécifiques sont à faire au moins 1 fois par an pour apprécier l'efficacité sur des critères objectifs.

Même si dans la littérature les ITO décrites sont essentiellement dirigées contre un seul allergène à la fois, des études sont en cours pour proposer des protocoles adaptés aux poly-allergiques alimentaires (ITO à plusieurs aliments) avec pour l'instant des résultats similaire en termes d'efficacité et de tolérance ⁵¹.

A ce jour, en raison du risque de réactions indésirables (parmi lesquelles l'anaphylaxie), l'ITO n'est pas recommandée en utilisation clinique de routine, en dehors de l'ITO à l'arachide ⁵². Il est conseillé qu'elle soit effectuée uniquement dans des centres spécialisés avec un personnel expert, en conformité avec des protocoles cliniques approuvés ^{12,13,53}.

D. Evolution et perspectives d'avenir

Si la très grande majorité des études randomisées chez l'homme apporte, grâce à l'ITO, un espoir aux patients atteints d'allergie sévère au lait, à l'œuf, au blé ou à l'arachide, il reste un large champ d'investigations pour les allergies aux fruits à coque, sésame, poissons/crustacés... De même, tout reste à faire dans le domaine des allergies non IgE médiées.

Ainsi, de nouvelles perspectives voient le jour en terme d'immunothérapies dans l'allergie alimentaire :

- ITO via la fabrication de comprimés standardisés d'arachide

Il s'agit de l'étude publiée par le groupe PALISADE dans le *New England Journal of Medicine* en novembre 2018 ⁵⁴.

Cette étude de phase III enrôlait 551 participants, d'origine nord-américaine pour la majorité, allergiques sévères à l'arachide (seuil réactogène \leq 100mg de protéine d'arachide), majoritairement âgés de 4 à 17 ans, qui recevaient soit le comprimé

expérimental AR101 soit le placebo. Lors du TPO final, 67,2% des patients du groupe AR101 contre 4% des patients du groupe placebo étaient capables d'ingérer une dose de protéine d'arachide ≥ 600 mg. Les auteurs concluent que les comprimés AR101 ont bien une action immunomodulatrice aboutissant à une désensibilisation rapide chez les patients de 4 à 17 ans allergiques sévères à l'arachide (en revanche résultats non significatifs entre 18 et 55 ans). Concernant le profil de tolérance, il y avait moins de 6% d'effets indésirables considérés comme sévères dans le groupe traitement et moins de 2% dans le groupe placebo.

Par la suite l'étude ARTEMIS publiée très récemment dans *The Lancet Child and Adolescent Health* ⁵⁵ a élargi ce travail aux enfants et adolescents européens en augmentant le seuil réactogène pour l'inclusion (300mg), en diminuant la durée de traitement (phase de maintenance de 1 an au lieu de 2) et en durcissant le critère de jugement principal (tolérance de 1g d'arachide au lieu de 600mg) : 227 enfants inclus, 58% ayant atteint le critère de jugement principal à la fin de l'étude dans le groupe AR101 contre 2% dans le groupe placebo, le profil de sécurité étant à peu près similaire à celui de l'étude PALISADE. Enfin, les auteurs ont objectivé une amélioration de la qualité vie pour les enfants et leurs proches.

D'autres études sont en cours afin d'évaluer l'effet de ce traitement sur le long terme.

- Désensibilisation par voie sous-cutanée

Cette méthode avait été utilisée avec succès dans les années 1990 pour traiter l'allergie à l'arachide, puis abandonnée en raison de réactions systémiques fréquentes pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie ⁵⁶.

De nouveaux essais sont néanmoins en cours, tout d'abord avec le poisson dans l'étude FAST qui consiste en l'élaboration d'un vaccin à base de parvalbumine de carpe. Au cours des études de phase I et IIa le recombinant créé mCyp c 1 a été administré par voie sous-cutanée avec un bon profil de tolérance (réactions uniquement au point d'injection) et semble être reconnu par le système immunitaire. La phase IIb est en cours afin de prouver l'efficacité de cette parvalbumine modifiée dans le traitement de l'allergie au poisson.

Concernant l'arachide, *Storni et. al* ont aussi travaillé sur la mise au point d'un vaccin ⁵⁷. Dans cette étude préclinique, le vecteur (« virus-like particles ») est couplé soit à

l'extrait d'arachide grillée soit aux allergènes majeurs Ara h 1 ou Ara h 2. Les résultats, encourageants, montrent que la vaccination dirigée contre un seul des allergènes de l'arachide permettrait une protection (via la production d'IgG4 et le rôle du complexe immun allergène/IgG) contre l'ensemble du mélange complexe d'allergènes présent dans l'extrait entier d'arachide, et ce avec une bonne tolérance (absence de réaction systémique dans l'étude).

III. Étude Clinique

A. Patients et Méthodes

Nous avons mené une étude monocentrique rétrospective au sein du service de pédiatrie et de médecine de l'adolescent du Pr Marguet au CHU de Rouen, chez des enfants ayant une allergie IgE médiée prouvée au lait de vache, à l'œuf, à l'arachide ou au blé, et pour qui une ITO était débutée entre janvier 2017 et mars 2020.

1. Critères d'inclusion

- enfants âgés de 0 à 18 ans au moment où était débuté le protocole d'ITO
- allergie confirmée soit par un TPO soit par une anamnèse et un bilan allergologique compatibles (antécédent d'anaphylaxie après ingestion de l'aliment et IgE spécifiques positives par exemple)
- enfant et proches compliants, environnement social propice au respect du protocole et possibilité d'un suivi très régulier
- signature du consentement obtenue et note d'information donnée

2. Critères de non inclusion et d'exclusion

Certaines formes particulières d'allergies alimentaires telles que le SEIPA (Syndrome d'Entérocolite Induite par les Protéines Alimentaires), une simple sensibilisation, une guérison spontanée de l'allergie avant de débiter l'ITO ou encore un abandon précoce de l'ITO (< 1 mois après avoir débuté) étaient des critères de non inclusion.

Les critères d'exclusion comprenaient essentiellement les contre-indications à l'ITO (asthme sévère non contrôlé, œsophagite à éosinophiles, pathologie auto-immune), un âge supérieur à 18 ans au début de l'ITO ou un refus de l'ITO.

3. Recueil des données

Les enfants étaient tous suivis en consultation pédiatrique hospitalière et les IgE spécifiques contre l'aliment concerné étaient dosées au moment du diagnostic puis du suivi. Avant de débiter le protocole, les enfants étaient tous soumis à un test de provocation orale réalisé en hôpital de jour dans le but de déterminer la dose tolérée et/ou le seuil réactogène et le taux des IgE spécifiques de l'aliment proposé était contrôlé.

Au cours de l'ITO, de nouveaux TPO étaient réalisés, permettant de réévaluer régulièrement la dose tolérée et d'augmenter progressivement et en toute sécurité la quantité d'aliment prise quotidiennement. Les IgE spécifiques étaient à nouveau dosées tous les 6 mois à 1 an, en fonction de l'avancement du protocole.

Les données cliniques ont été recueillies par analyse rétrospective des dossiers médicaux et lors de l'accueil des patients en hôpital de jour ou consultations pédiatriques :

- âge
- sexe
- antécédents atopiques personnels et familiaux
- autres allergies alimentaires en cours (avec le dernier taux d'IgE spécifiques correspondant)
- traitements concomitants et notamment possession d'une trousse d'urgence avec ou sans adrénaline (avant de débiter l'ITO)
- manifestations allergiques initiales (grade de la réaction déterminé par la classification de Ring et Messmer)
- bilan allergologique initial avec pricks tests si disponibles et dosage des IgE spécifiques et composants moléculaires
- durée totale de l'ITO
- tolérance complète ou non de l'aliment à la fin de l'ITO
- existence d'une tolérance partielle (augmentation des doses tolérées) chez les enfants pour qui l'ITO n'était pas terminée au moment du recueil.

Afin de compléter ces données, en particulier en ce qui concernait les contraintes ressenties en rapport avec l'ITO, les 3 questions suivantes étaient posées aux parents :

- Quelles sont les contraintes ou difficultés rencontrées (par vous et votre enfant) au cours du protocole d'ITO ?
- Au cours de ce protocole, votre enfant a-t-il présenté des réactions allergiques ? Si oui, combien, quels étaient les symptômes et qu'avez-vous entrepris comme traitement ?
- Votre enfant poursuit-il toujours à l'heure actuelle l'ITO ? Si non, pour quelle raison a-t-il arrêté (guérison de l'allergie alimentaire ? abandon ?) Consomme-t-il toujours de manière régulière l'aliment auquel il est/était allergique ?

Enfin, les questionnaires de qualité de vie ont été remplis soit lors des consultations de suivi, soit par échange de mails après accord des parents.

4. Déroulement des TPO initiaux

(Ces protocoles sont détaillés en annexe 2)

A l'arrivée en hôpital de jour les constantes de l'enfant étaient mesurées : poids, taille, pression artérielle, fréquence cardiaque, saturation en oxygène, peak flow en cas d'asthme associé. Une voie d'abord veineuse était ensuite posée dans l'éventualité d'une réaction allergique nécessitant une thérapeutique IV rapide. Un intervalle de 20 minutes était respecté entre chaque dose. Une surveillance systématique clinique et prise des constantes pendant le test et durant les deux heures après la dernière dose était réalisée.

- Lait

En fonction de la réaction allergique initiale et de la dose réactogène, deux types de TPO au lait de vache étaient proposés :

- TPO au lait ½ écrémé (lait non cuit) : administration séquentielle d'une dose théorique totale de 191ml de lait.
- TPO au lait cuit (sous forme de biscuit petit beurre) avec une dose cumulée totale de 5.8ml.

- Œuf

Il s'agissait de TPO avec de l'œuf cuit essentiellement sous forme de gâteaux industriels (barquettes), parfois de pâtes aux œufs. Le protocole le plus souvent utilisé était celui des barquettes (dose cumulée \approx 4g d'œuf).

- Arachide

Le schéma prévoyait l'administration d'une dose totale de 7,9g d'arachide.

- Blé

Effectué sous forme de biscuit petit beurre, il prévoyait une dose cumulée de 12g.

Dans tous les cas, le TPO était interrompu en cas de symptôme évocateur d'allergie et on déterminait alors les doses tolérée et réactogène.

La dose tolérée était définie par la dernière dose n'ayant pas entraîné de réaction à laquelle on ajoute toutes les doses précédentes ; la dose réactogène était cette dose tolérée ajoutée à la dose ayant provoqué la réaction.

Par exemple, l'enfant a ingéré sans présenter de réaction 1 ml puis 5 ml de lait. Il réagit 5 minutes après la dose suivante de 10ml de lait. Sa dose tolérée est de 6ml et sa dose réactogène 16ml.

5. Mise en place de l'ITO au décours du TPO

Le choix de débiter ou non une ITO doit être mûrement réfléchi entre le praticien et le patient, après explications sur les effets indésirables potentiels et les bénéfices recherchés pour l'enfant en particulier.

Avant tout, une lettre d'information était remise aux parents précisant l'objectif de l'ITO et ses modalités, la conduite à tenir en cas d'oubli de prise de l'aliment, les précautions particulières devant être observées pendant le traitement, la nécessité du recours au plan d'action d'urgence en cas de réaction sévère (*annexe 3*).

Le consentement de l'enfant et de ses parents était systématiquement recueilli. Enfin, la trousse d'urgence était vérifiée (composition, posologies, technique d'utilisation de l'adrénaline et indications).

→ Dose de départ

En accord avec la famille et le patient, une dose de départ était établie en fonction de la dose tolérée au TPO initial. Celle-ci variait selon des critères propres à chaque patient (sévérité de l'allergie, motivation) mais également selon l'aliment.

L'aliment devait être pris à cette dose quotidiennement et à heure fixe, de préférence lors d'un moment calme.

→ Présentation de l'aliment et « véhicule »

La forme dans laquelle était consommé l'aliment était importante car il fallait pouvoir quantifier précisément l'allergène. Pour le lait et l'œuf, étaient privilégiés les gâteaux industriels, en se basant sur des tableaux d'équivalences validés (*annexe 4 : réseau Allergodiet*). Par exemple 1 biscuit petit beurre contient environ 1,4 ml de lait et 6g de blé, 1 barquette de la marque LU® contient 1,1g d'œuf. L'arachide était absorbée sous forme de Curlys® (biscuits soufflés à la cacahuète), 1 Curly® contenant environ 100mg d'arachide.

→ Augmentation par paliers

Progressivement, les doses étaient augmentées à domicile jusqu'à atteindre au mieux 100% de la dose tolérée initiale, sans arriver à la dose réactogène.

Ensuite était observée une période de maintenance à cette dose maximale pendant plusieurs mois (en général au moins 6 mois), avant d'effectuer un nouveau TPO dans le but de réévaluer la dose tolérée et le seuil réactogène.

→ Conduite à tenir en cas de manifestations d'allergie ou en cas d'oubli

En cas de réaction allergique légère à modérée au cours de l'ITO, il était préconisé la plupart du temps (après avis de l'allergologue référent) de revenir au palier précédent et d'attendre plusieurs jours à semaines avant d'augmenter à nouveau. En cas de réaction sévère, l'ITO pouvait être suspendue et une réévaluation clinique était alors indispensable avant d'envisager une reprise éventuelle.

En cas d'oubli supérieur à 48h, il était recommandé de réduire la dose de moitié et de reprendre une augmentation progressive, si l'oubli dépassait 8 jours les familles devaient prendre avis auprès de leur médecin.

6. Objectifs de l'étude et critères de jugement

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'efficacité de l'ITO en termes de désensibilisation (tolérance de quantités croissantes de l'aliment) et de tolérance complète (aliment pouvant être consommé à des doses illimitées sans réaction). Pour cela nous avons comparé la dose tolérée de l'aliment allergène avant et après ITO. Nous avons également analysé la cinétique des IgE spécifiques dirigées contre l'allergène en question.

Les objectifs secondaires consistaient en l'évaluation de la tolérance et du profil de sécurité, la recherche des causes liées à un éventuel échec de l'ITO, la recherche de facteurs prédictifs de réussite. Nous avons également essayé d'appréhender l'impact de l'allergie alimentaire sur la qualité de vie via un questionnaire validé et adapté à l'allergie alimentaire⁵⁸⁻⁶⁰ (*annexe 5*).

7. Analyses statistiques

Nous avons utilisé :

- Le test des rangs signés de Wilcoxon pour la comparaison des variables quantitatives : dose tolérée, dose réactogène et valeur des IgE spécifiques
- La méthode de corrélation de Pearson pour la recherche d'une association entre l'augmentation des doses tolérées et la diminution du taux des IgE spécifiques

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel « R ».

8. Éthique

L'étude entrain dans le cadre de la méthodologie de référence MR-004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés pour le traitement des données à caractère personnel.

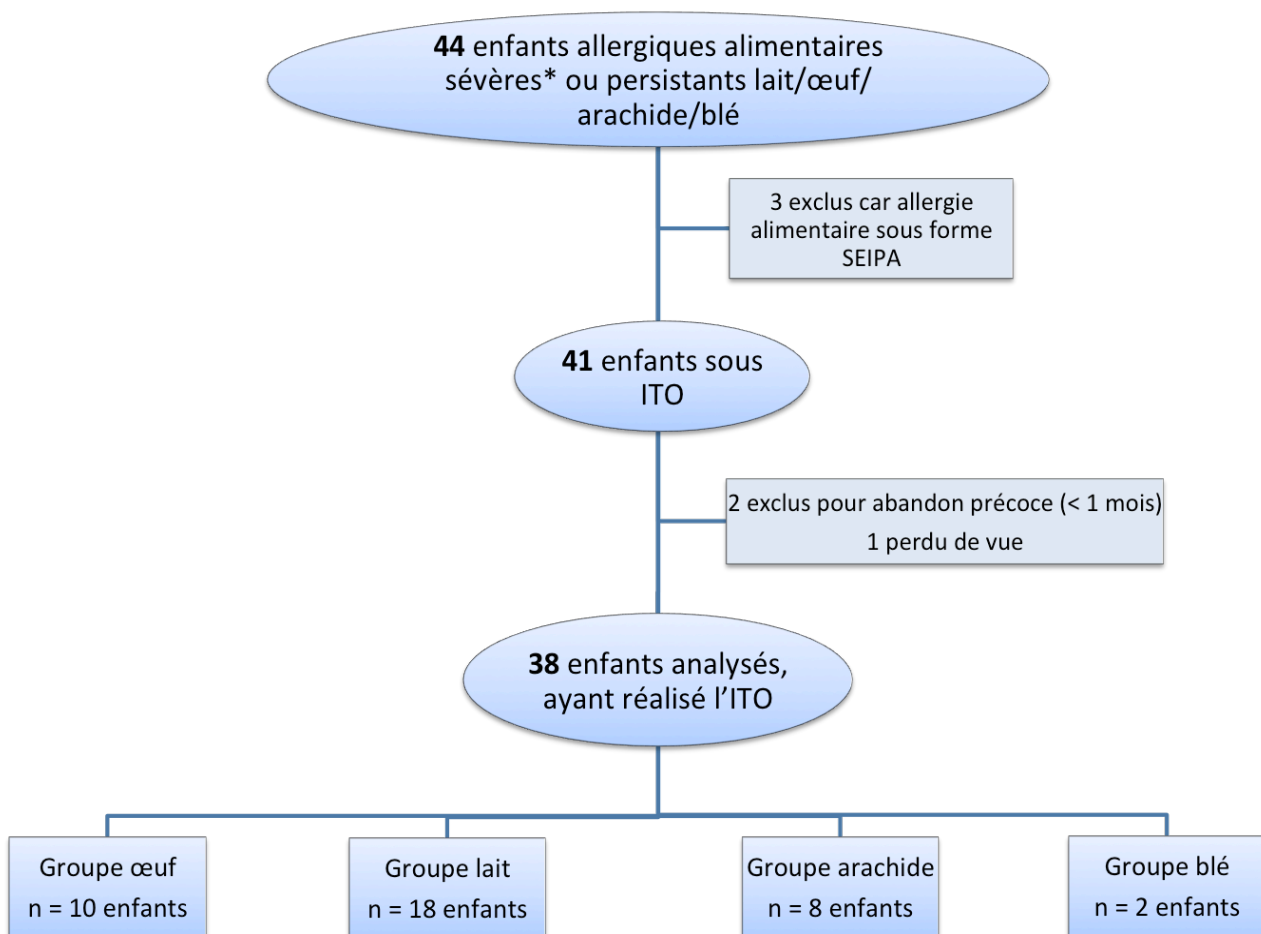
Les enfants et leur famille étaient informés de l'utilisation de leurs données cliniques à visée de recherche ; aucun ne s'y est opposé.

B. Résultats

1. Caractéristiques de la population étudiée

38 enfants (23 garçons, 15 filles), présentant une allergie alimentaire sévère ou persistante au lait de vache, à l'œuf, au blé ou à l'arachide et ayant suivi une ITO au CHU de Rouen, ont été inclus pour l'analyse. Ils ont ensuite été répartis en 4 groupes : 10 enfants dans le groupe « œuf », 18 enfants dans le groupe « lait », 8 enfants dans le groupe « arachide » et 2 enfants dans le groupe « blé » (Figure 7).

Les caractéristiques de la population sont détaillées dans le Tableau 3.



*Allergie alimentaire sévère selon la définition donnée par E. Bidat dans la Revue Française d'Allergologie⁶¹ : dose réactogène très basse et/ou réaction clinique à l'inhalation de l'aliment et/ou antécédent de réaction grave et/ou allergies alimentaires multiples avec une ou plusieurs doses réactogènes basses

Figure 7 : Répartition des patients

| Caractéristiques | Population analysée | | | | |
|--|--------------------------|---------------------|----------------------|-------------------------|--------------------|
| | population totale (n=38) | groupe œuf (n = 10) | groupe lait (n = 18) | groupe arachide (n = 8) | groupe blé (n = 2) |
| Age en années au début de l'ITO | | | | | |
| Moyenne | 4,7 | 4 | 3,7 | 7,7 | 5,5 |
| Médiane | 3,25 | 2,8 | 2,5 | 6,5 | 5,5 |
| Max | 15 | 11 | 13,5 | 15 | 7,5 |
| Min | 1,5 | 1,75 | 1,5 | 4 | 3,5 |
| Sexe n (%) | | | | | |
| Masculin | 23 (60,5) | 7 (70) | 9 (50) | 5 (62,5) | 2 (100) |
| Féminin | 15 (39,5) | 3 (30) | 9 (50) | 3 (37,5) | 0 |
| Antécédent de maladie respiratoire (autre que l'asthme)** | | | | | |
| n (%) | 3 (7,9) | 1 (10) | 1 (5,6) | 1 (12,5) | 0 |
| Comorbidités atopiques associées à l'allergie alimentaire n (%) | | | | | |
| Dermatite atopique | 30 (78,9) | 10 (100) | 14 (77,8) | 5 (62,5) | 1 (50) |
| Rhinoconjonctivite allergique | 11 (28,9) | 3 (30) | 2 (11,1) | 4 (50) | 2 (100) |
| Asthme | 21 (55,3) | 3 (30) | 12 (66,7) | 4 (50) | 2 (100) |
| Allergie alimentaire autre | 22 (57,9) | 5 (50) | 10 (55,6) | 5 (62,5) | 2 (100) |
| Terrain atopique familial | 25 (65,8) | 5 (50) | 14 (77,8) | 5 (62,5) | 1 (50) |
| Oesophagite à éosinophiles | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Age au moment de la première réaction à l'aliment concerné (mois) | | | | | |
| Moyenne | 18 | 28 | 5 | 36 | 6 |
| Médiane | 9 | 17 | 4 | 36 | 6 |
| Max | 138 | 138 | 20 | 69 | na |
| Min | 1 | 9 | 1 | 9 | na |
| Manifestations initiales de l'allergie n (%) | | | | | |
| Cutanées | 31 (81,6) | 9 (90) | 16 (88,9) | 5 (62,5) | 1 (50) |
| Respiratoires | 9 (23,7) | 2 (20) | 1 (5,6) | 6 (75) | 0 |
| Digestives | 11 (28,9) | 2 (20) | 6 (33,3) | 2 (25) | 1 (50) |
| ORL | 5 (13,2) | 0 | 1 (5,6) | 4 (50) | 0 |
| Autre | 1 (2,6) | 0 | 1 (5,6) | 0 | 0 |
| Grade de l'anaphylaxie au moment du diagnostic* | | | | | |
| n (%) | | | | | |
| I | 24 (63,2) | 6 (60) | 12 (66,7) | 4 (50) | 2 (100) |
| II | 11 (28,9) | 3 (30) | 4 (22,2) | 4 (50) | 0 |
| III | 1 (2,6) | 0 | 1 (5,6) | 0 | 0 |
| IV | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trousse d'urgence avant ITO n (%) | | | | | |
| Oui | 36 (94,7) | 9 (90) | 17 (94,4) | 8 (100) | 2 (100) |
| Avec stylo d'Adrénaline | 31 (81,6) | 7 (70) | 15 (83,3) | 8 (100) | 1 (50) |

*selon la classification de Ring et Messmer

**maladies liées à la prématurité

Tableau 3 : Caractéristiques générales de la population étudiée

Dans notre population, l'âge moyen était de 4,7 ans. On constate que les enfants du groupe arachide étaient globalement plus âgés que dans les autres groupes (moyenne 7,7 ans). Les manifestations initiales de l'allergie alimentaire étaient majoritairement cutanées quel que soit l'aliment (81,6%); les signes respiratoires et ORL (potentiellement plus sévères) étaient fortement représentés dans le groupe arachide (respectivement 75 et 50%) tandis que les signes digestifs se retrouvaient plutôt dans le groupe lait, ces manifestations restaient cependant sans gravité (66,7% de réactions de grade I dans le groupe lait). L'immense majorité de notre effectif avait d'ailleurs eu une réaction initiale peu sévère (63,2% de réactions grade I et 28,9% grade II selon Ring et Messmer).

Concernant les comorbidités, 22 enfants (57,9%) présentaient au moins une allergie alimentaire autre, et 13 (34,2%) au moins deux autres. Après les quatre allergènes les plus fréquents étudiés ici, on retrouvait essentiellement les fruits à coque, les poissons et crustacés puis les laits de chèvre ou brebis et enfin certains fruits comme le kiwi.

25 patients (65,8%) exprimaient une sensibilisation biologique à au moins un autre aliment, et 14 (36,8%) à au moins deux autres. On retrouvait essentiellement une sensibilisation aux fruits à coque.

Enfin, pour ce qui était des traitements pris par les enfants : 8 (21%) prenaient un antihistaminique, 14 (36,8%) avaient un traitement inhalé pour leur asthme, aucun patient n'était sous Omalizumab et 1 patient était en cours de désensibilisation contre les acariens. Par ailleurs, on notait qu'un terrain atopique familial était présent chez 65,8% des enfants.

2. Déroulement et Efficacité de l'ITO

a. Dose de départ et paliers d'augmentation de doses

On observait entre le 1^{er} TPO (réalisé juste avant le début de l'ITO) et le 2^{ème} TPO (réalisé dans le cadre du suivi de la tolérance) une durée moyenne de 13,8 mois (minimum 3 mois ; maximum 6 ans ; médiane 10 mois).

La durée moyenne totale de l'ITO était de 24,4 mois (minimum 6 mois ; maximum plus de 8 ans ; médiane 18 mois), sachant qu'au moment de notre recueil de données l'ITO

n'était pas terminée pour la moitié de la population. Cependant, parmi les patients ayant terminé l'ITO et considérés comme complètement désensibilisés, celle-ci durait en moyenne 15,9 mois.

Dans le groupe œuf, la dose à laquelle était débutée l'ITO (dose de départ) correspondait en moyenne à 27,25% de la dose tolérée lors du TPO initial : l'ITO débutait donc en moyenne à une dose de 1.4g. Puis la quantité consommée quotidiennement était augmentée par paliers successifs de 2 semaines à 1 mois. Cette augmentation était adaptée à la dose de départ et plafonnée à la dose tolérée au cours du TPO initial.

Dans le groupe lait, la dose de départ constituait en moyenne 67,1% de la dose tolérée initiale, soit 8,2ml. L'augmentation de doses se faisait ensuite toutes les 1 à 2 semaines.

Dans le groupe arachide, on notait une dose de départ correspondant en moyenne à 22% de la dose tolérée initiale soit 143,75mg. L'augmentation de doses se faisait environ 1 fois par mois.

b. Désensibilisation partielle et complète

Le Tableau 4 décrit les résultats de notre étude concernant l'efficacité de l'ITO. La désensibilisation partielle est l'augmentation de la dose tolérée et/ou du seuil réactogène (absence de guérison complète avec maintien d'un régime partiel) ; la désensibilisation complète désigne la consommation normale de l'aliment ; et l'absence de désensibilisation signifie une stagnation ou diminution de la dose tolérée et/ou du seuil réactogène.

| Groupe | Œuf (n = 10) | Lait (n = 18) | Arachide (n = 8) | Blé (n = 2) | Total (n = 38) |
|---|--------------|---------------|------------------|-------------|----------------|
| Désensibilisation partielle n (%) | 5 (50) | 6 (33) | 2 (25) | 1 (50) | 14 (36,8) |
| Désensibilisation complète n (%) | 3 (30) | 11 (61) | 1 (12,5) | 0 | 15 (39,5) |
| Absence de désensibilisation n (%) | 2 (20) | 1 (6) | 5 (62,5) | 1 (50) | 9 (23,7) |

Tableau 4 : Efficacité de l'ITO

Au total, 14 enfants (36,8%) étaient considérés comme partiellement désensibilisés à la fin de notre étude, 15 enfants (39,5%) l'étaient complètement. En revanche pour 9 enfants (23,7%), dont 5 dans le groupe arachide, la désensibilisation n'était pas

constatée. La désensibilisation complète était surtout retrouvée dans le groupe lait (61%) et la désensibilisation partielle dans le groupe œuf (50%). Il est important de préciser que la désensibilisation partielle concernait très majoritairement des enfants n'ayant pas encore fini l'ITO au moment de notre recueil.

Au terme de notre étude, l'allergie alimentaire pour l'aliment concerné par l'ITO était persistante chez 60,5% des enfants, dont ceux ayant été partiellement désensibilisés et ceux n'ayant pas montré d'augmentation de la dose réactogène et/ou tolérée (Tableau 4). 19 patients soit la moitié de l'effectif poursuivaient le protocole d'ITO. 4 patients avaient abandonné en cours d'ITO (causes : dégoût des aliments proposés, refus de prise calorique de la part des parents ou plus rarement de l'enfant).

L'ITO était donc terminée pour la moitié des enfants, parmi lesquels 78,9% toléraient complètement l'aliment (Figure 8).

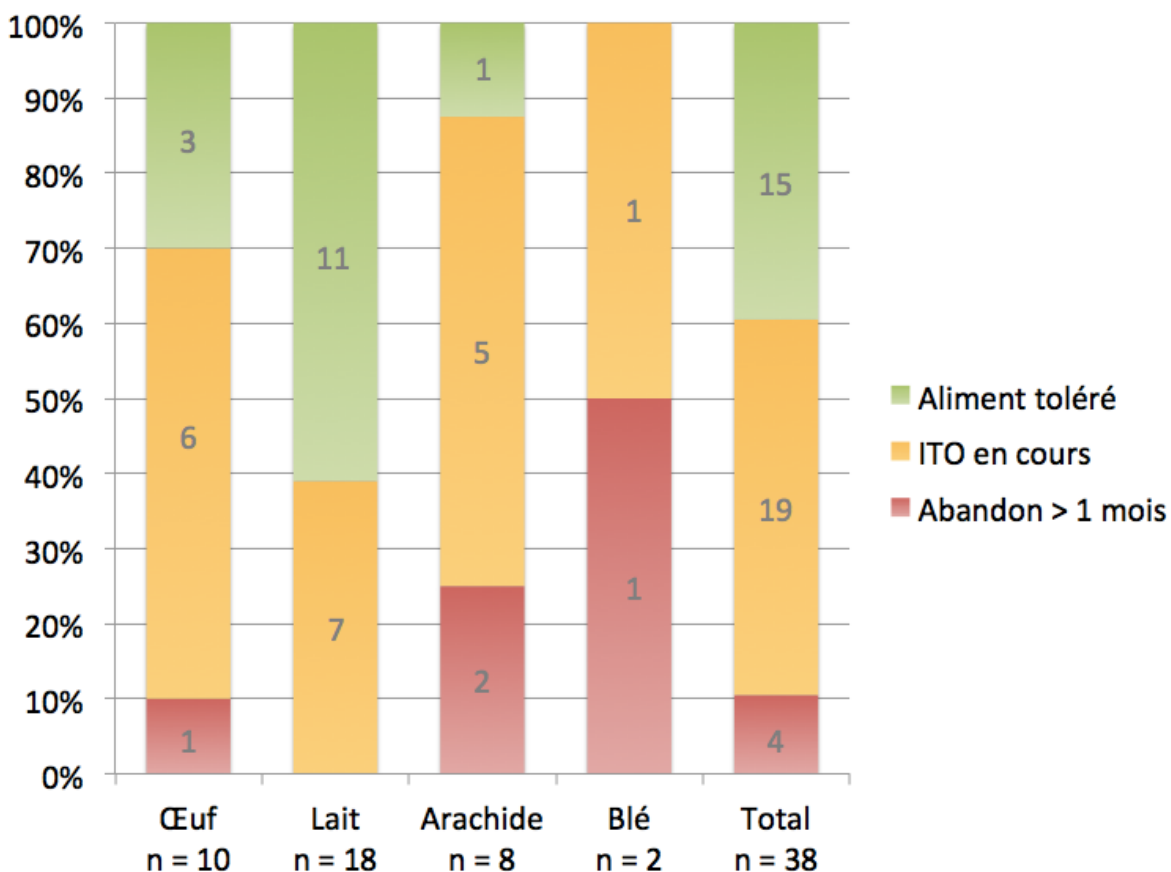


Figure 8 :
Histogramme reflétant la situation des patients vis-à-vis de l'ITO à la fin de notre étude

c. Recherche d'une corrélation entre dose tolérée et taux des IgE spécifiques

Le Tableau 5 montre l'évolution du bilan allergologique (valeur des IgE spécifiques) entre le premier et le dernier TPO parmi 3 des groupes étudiés (nous avons en effet exclu le groupe blé compte tenu du faible effectif de patients). Pour certains enfants, le dernier TPO montrait que l'enfant était guéri et l'ITO était donc terminée. En revanche, d'autres enfants qui présentaient toujours des réactions allergiques au moment du dernier TPO devaient poursuivre l'ITO.

On observait, après avoir appliqué le test statistique de Wilcoxon, une augmentation significative ($p < 0,05$) de la dose tolérée et de la dose réactogène entre le début et la fin de l'ITO dans deux des groupes étudiés. En effet, dans le groupe œuf la dose tolérée moyenne au début de l'ITO était de 2,62 grammes contre 27,9 grammes à la fin de l'ITO. Ceci était également constaté pour la dose réactogène : 5,7 grammes contre 32,4 grammes. Pour le lait la dose tolérée moyenne passait de 15,7 millilitres initialement pour atteindre 171,1 millilitres en fin d'ITO, et la dose réactogène de 44,6 millilitres à 196,5 millilitres ($p = 0,036$).

A l'inverse, dans le groupe arachide on remarquait une régression de la dose tolérée puisque celle-ci était de 706,9 milligrammes avant ITO contre 421,4 milligrammes à la fin. La dose réactogène diminuait elle aussi, passant de 1320 milligrammes à 1183,3 milligrammes.

La diminution des IgE n'était pas statistiquement significative quel que soit l'aliment. Nous n'avions pas de données suffisantes pour analyser les tests cutanés d'allergie.

| Groupe | Œuf | Lait | Arachide |
|---|-------------------|-----------------------|----------------------|
| Doses tolérées et réactogènes | | | |
| Dose tolérée au premier TPO | 2,62 g ± 2,4 g | 15,7 ml ± 20,2 ml | 706,88 mg ± 790,2 mg |
| Dose tolérée au dernier TPO | 27,86 g ± 2,1 g * | 171,1 ml ± 116,9 ml * | 421,43 mg ± 377,3 mg |
| <i>comparaison (Wilcoxon)</i> | <i>p = 0,0019</i> | <i>p < 0,001</i> | <i>p = 0,938</i> |
| Seuil réactogène au premier TPO | 5,68 g ± 4,8 g | 44,6 ml ± 39,3 ml | 1320 mg ± 1689,9 mg |
| Seuil réactogène au dernier TPO | 32,4 g ± 18 g * | 196,5 ml ± 107,4 ml * | 1183,3 mg ± 652,6 mg |
| <i>comparaison (Wilcoxon)</i> | <i>p = 0,016</i> | <i>p = 0,036</i> | <i>NA</i> |
| IgE spécifiques | | | |
| Evolution du taux des IgE spécifiques | | | |
| Taux des IgE spécifiques au début de l'ITO (kU/L) | 6,65 ± 8,2 | 27,77 ± 31,3 | 48,8 ± 37,9 |
| Taux des IgE spécifiques au cours de l'ITO (kU/L) | 4,83 ± 5,7 | 16,59 ± 20,8 | 48,97 ± 47,1 |
| <i>comparaison (Wilcoxon)</i> | <i>p = 0,2</i> | <i>p = 0,1</i> | <i>p = 0,938</i> |
| Recombinants ou composants majeurs** | | | |
| Au début de l'ITO (kU/L) | / | 17,94 ± 27,1 | 32,98 ± 25,5 |
| Au cours de l'ITO (kU/L) | / | 12,65 ± 12,7 | 44,73 ± 41,4 |
| <i>comparaison (Wilcoxon)</i> | <i>na</i> | <i>p = 0,25</i> | <i>p = 0,313</i> |

* $p < 0,05$ soit une élévation significative de la dose tolérée et du seuil réactogène pour l'œuf et le lait
 **soit l'ovomucoïde n Gal d 1 pour l'œuf, la caséine n Bos d 8 pour le lait, ara h 2 pour l'arachide

Tableau 5 : Analyse de l'évolution des doses tolérées, réactogènes et des IgE spécifiques (La valeur moyenne est indiquée ± l'écart-type)

L'analyse statistique par la corrélation de Pearson des 2 groupes pour lesquels une augmentation significative de la dose tolérée avait été démontrée (œuf, lait) révélait une corrélation significative entre l'augmentation de la dose tolérée et la variation du taux d'IgE spécifiques avec un coefficient de -0,43 ($p = 0,047$). En effet, il existait une évolution inverse entre ces deux variables : lorsque la dose tolérée augmentait, les IgE diminuaient de manière inversement proportionnelle chez les sujets (Figure 9).

Cette corrélation n'était en revanche pas mise en évidence de manière significative dans l'analyse en sous groupes (œuf : $p = 0,21$, lait : $p = 0,13$, arachide : $p = 0,17$), probablement du fait d'un manque de puissance (effectifs faibles). Cette corrélation n'était pas non plus significative lorsque l'on reliait l'augmentation de la dose réactogène

et la diminution des IgE spécifiques (œuf : $p = 0,65$, lait : $p = 0,32$, arachide : pas assez de données).

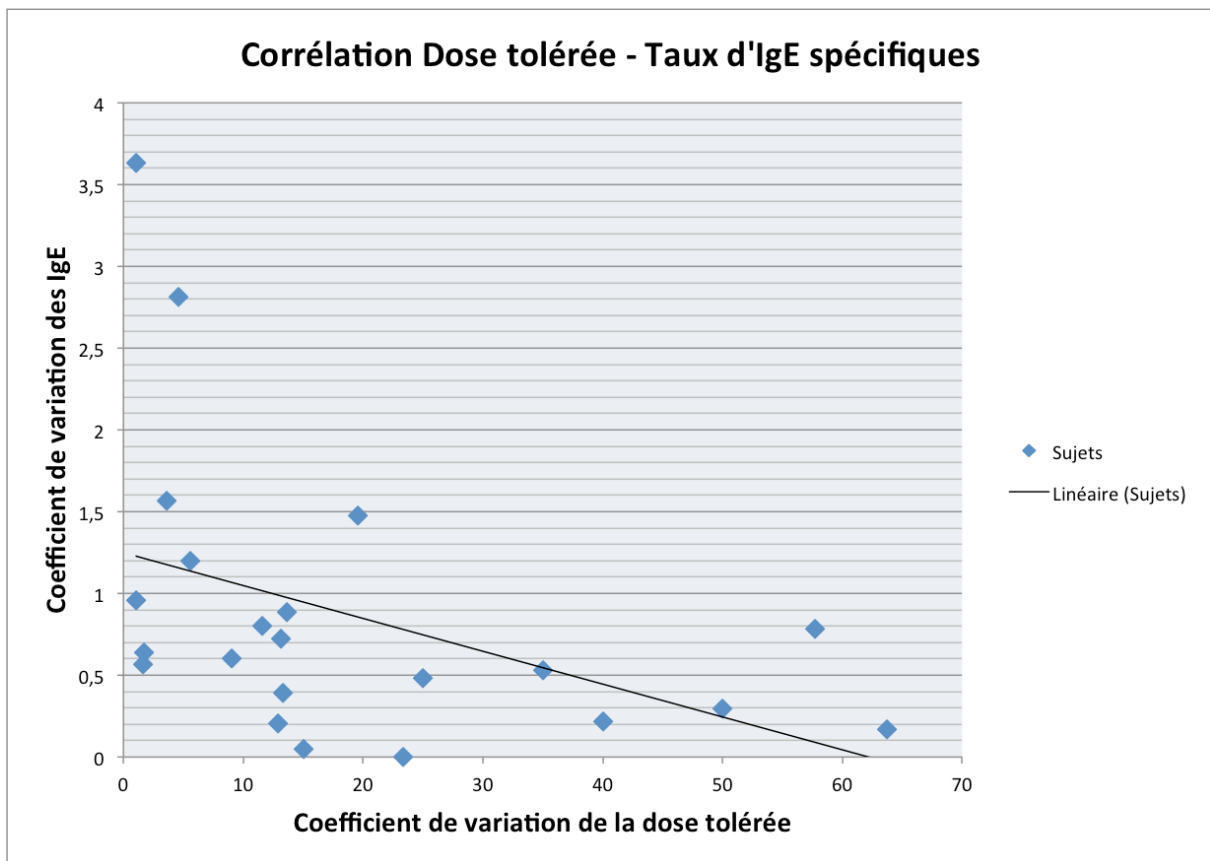


Figure 9 : Représentation graphique de la corrélation entre augmentation de la dose tolérée et diminution des IgE spécifiques au cours de l'ITO

3. Objectifs secondaires

a. Tolérance

De manière globale, les réactions survenues au cours de l'ITO étaient peu graves, principalement de grade I et quelques unes de grade II. A noter que certains enfants avaient présenté plusieurs réactions de grade différent.

Sur les 38 enfants de l'étude, 20 (52,6%) avaient présenté au moins une réaction allergique au cours de l'ITO. Parmi eux, 11 (soit 55% de ceux ayant réagi ou 28,9% de l'effectif total) en avaient présenté à plusieurs reprises (Tableau 6). En outre, on

observait 1 enfant chez qui les réactions étaient toujours favorisées par un facteur extérieur (effort physique ou virose).

Il n'y a eu aucune réaction anaphylactique de grade > 2. On observait essentiellement des réactions légères de grade I, et six réactions de grade II. Le détail de ces réactions allergiques en cours d'ITO au sein de chaque groupe est indiqué dans le Tableau 6.

Dans la majorité des cas le seul traitement entrepris était la Ventoline (réactions de grade II avec déclenchement d'un asthme). Le stylo d'Adrénaline a été utilisé chez deux patients (pour l'un: injection effectuée à l'arrivée au SAU suite à une réaction anaphylactique de grade II après ingestion accidentelle de lait dans un contexte d'exacerbation d'asthme depuis plusieurs jours; pour l'autre injection faite par les parents devant une gêne respiratoire chez un patient du groupe arachide). Enfin, 3 patients ont eu recours à une association antihistaminique + corticoïde permettant la résolution rapide des symptômes sans recours à un service d'urgence.

Les principales contraintes liées à l'ITO exprimées par l'enfant étaient la lassitude ou le dégoût de l'aliment, et l'existence de réactions allergiques a minima (syndrome oral isolé). On observait néanmoins qu'avec le temps et l'augmentation des quantités tolérées, les formes sous lesquelles il était possible de consommer l'aliment étaient plus diversifiées et donc l'ITO mieux acceptée par l'enfant. Venant des parents, on notait des plaintes concernant le temps nécessaire pour mettre l'ITO en application (cuisson de l'aliment, préparation sous différentes formes pour le rendre plus attractif), des difficultés à inclure l'ITO dans un régime alimentaire équilibré (par exemple: petites quantités de lait = aliments souvent très sucrés...), et l'anxiété de voir une réaction allergique survenir ou d'oublier une prise. Cette appréhension était globalement plus marquée au début de l'ITO et s'estompait progressivement chez la plupart des familles. Enfin, 2 familles ont décrit des réactions « d'accumulation » au cours du protocole: l'aliment était d'abord très bien toléré puis au bout de quelques jours de prise régulière l'enfant montrait une asthénie importante, associée à un inconfort digestif ou respiratoire (toux). L'ITO était alors suspendue puis reprise à des doses plus faibles et à un rythme moins soutenu en accord avec le pédiatre allergologue.

| Groupe | Œuf (n = 10) | Lait (n = 18) | Arachide (n = 8) | Blé (n = 2) | Total (n = 38) |
|--------------------------------------|--------------|---------------|------------------|-------------|----------------|
| Effets indésirables | | | | | |
| Réactions grade 1-2 n (%) | 6 (60) | 9 (50) | 3 (37,5) | 2 (100) | 20 (52,6) |
| → grade 1 | 5 (50) | 8 (44,4) | 2 (25) | 2 (100) | 17 (44,7) |
| → grade 2 | 1 (10) | 3 (16,7) | 1 (12,5) | 1 (50) | 6 (15,8) |
| Réactions grade 3-4 n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type de réactions | | | | | |
| Syndrome oral | 4 (40%) | 4 (22,2%) | 3 (37,5%) | 0 | 11 (28,9%) |
| Inconfort digestif | 1 (10%) | 2 (11,1%) | 1 (12,5%) | 1 (50%) | 5 (13,2%) |
| Déséquilibre d'un asthme sous-jacent | 1 (10%) | 3 (16,7%) | 0 | 1 (50%) | 5 (13,2%) |
| Lassitude ou dégoût de l'aliment | 3 (30%) | 3 (16,7%) | 5 (62,5%) | 1 (50%) | 12 (31,6%) |

Tableau 6 : Tolérance de l'ITO

b. Qualité de vie

28 questionnaires de qualité de vie ont été remplis par les enfants et leurs parents. Le score QVAS était calculé à partir des réponses aux 30 questions posées dans le questionnaire ; un score de 1 signifiant qu'il n'y avait aucun impact de l'allergie alimentaire sur la qualité de vie, tandis qu'un score de 7 indiquait une qualité de vie extrêmement altérée du fait de l'allergie alimentaire (annexe 5).

La moyenne du score QVAS était de 2,94 / 7 (minimum 1,43 ; maximum 5,43 chez un enfant du groupe lait ; médiane 2,74) : 3,17 dans le groupe lait, 2,47 dans le groupe arachide, 2,94 dans le groupe œuf et 2,98 dans le groupe blé.

IV. Discussion

L'ITO a considérablement modifié la prise en charge récente de l'allergie alimentaire, se substituant au régime d'éviction longtemps préconisé. L'ITO doit cependant être personnalisée et adaptée à chaque patient et diffère en fonction de l'aliment à introduire. En effet la réintroduction d'aliments du quotidien comme le lait et l'œuf, voire le blé, ne peut se concevoir de la même façon que l'introduction des aliments tels que l'arachide. L'objectif de ce travail était de déterminer le déroulement de l'ITO pour chacun des aliments et son impact sur la survenue d'une tolérance partielle ou totale chez des enfants allergiques alimentaires.

A. Analyse de la population

Les caractéristiques de notre population allergique alimentaire semblaient proches de celles retrouvées dans la littérature. En effet on observait que la majorité de nos patients était de sexe masculin (60,5%). Cette prédominance masculine est classiquement retrouvée chez les allergiques alimentaires ^{8,62}. L'âge moyen de notre population au moment de débiter l'ITO correspondait aux données de la littérature (4,7 ans avec une moyenne d'âge plus élevée à 7,7 ans dans le groupe arachide) ¹¹.

Concernant les comorbidités, on notait que les maladies respiratoires liées à la prématurité (maladie des membranes hyalines, dysplasie broncho-pulmonaire...) n'étaient pas plus représentées dans notre étude que dans la population générale (7,9% seulement de l'effectif). En revanche, l'allergie alimentaire est très fréquemment associée à la dermatite atopique ; cette dernière étant présente chez 78,9% des enfants dont 100% de ceux du groupe œuf. Selon une étude assez récente ayant suivi 785 patients allergiques à l'arachide ⁶³, la DA était retrouvée dans 66% des cas, ce qui est proche de notre population (62,5%). Cette même étude retrouvait 58% d'asthmatiques, ils étaient 50% dans notre groupe arachide, et 21% au total, ce qui correspond là encore aux données de la littérature ¹². On peut souligner que les patients asthmatiques du groupe lait présentaient pour la plupart un asthme du nourrisson, du fait du jeune âge

de ce groupe. De manière générale, l'allergie alimentaire est donc fréquemment associée à un terrain atopique.

Par ailleurs, on observait dans notre étude que les manifestations respiratoires de l'allergie, potentiellement plus graves, concernaient surtout les enfants du groupe arachide (75%). Dans les groupes œuf et lait il s'agissait essentiellement de symptômes cutanés. Dans la littérature, on retrouve également en première ligne la survenue de manifestations cutanées (urticaire, angioedème, eczéma) et plus rarement l'asthme ¹². L'allergie alimentaire s'exprime très rarement sous une forme sévère pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique (2,7% dans les études, dans notre population 2,6% de réactions de grade III et 0% de grade IV).

B. Efficacité de l'ITO

1. Dans la littérature

L'efficacité de l'ITO dans certaines allergies alimentaires de l'enfant a déjà été démontrée dans plusieurs travaux ¹¹. En 2011, une étude multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo incluant 28 enfants âgés de 1 à 16 ans s'est intéressée à l'ITO à l'arachide et a observé que les 16 enfants du groupe ITO étaient capables d'ingérer une dose totale de 5g d'arachide lors du TPO final, contre seulement 280mg pour les 9 enfants du groupe placebo ⁶⁴. Plus tard, les auteurs se sont intéressés à la réponse à long terme dite « permanente » : après 5 ans d'ITO à une dose quotidienne de 4g d'arachide, la moitié de l'effectif analysé n'avait présenté aucune réaction lors du TPO effectué 1 mois après l'arrêt du traitement ⁶⁵. *Blumchen et. al* ⁶⁶ ont démontré par la suite que même en consommant une dose quotidienne plus basse d'arachide l'efficacité semblait similaire aux autres études, avec un meilleur profil de sécurité et un taux d'abandons moindre. Concernant l'œuf, une étude contrôlée randomisée de 40 patients suivant une ITO (dose quotidienne 2g) menée en 2012 ⁶⁷, a révélé que 75% d'entre eux étaient désensibilisés au bout de 22 mois (absence de réaction avec 10g d'œuf) contre 0% parmi les 15 sujets du groupe placebo. Par ailleurs, 28% d'entre eux bénéficiaient

également d'une réponse à long terme lors d'un TPO effectué 6 à 8 semaines après arrêt de l'ITO. Cette étude s'intéressait uniquement à l'œuf cuit puisque l'ITO était réalisée avec de la poudre de blanc d'œuf et le TPO final avec un œuf dur. Une autre étude a montré que l'introduction régulière d'œuf cuit dans le régime alimentaire d'enfants allergiques à l'œuf cru mais tolérant l'œuf cuit (tolérance à l'œuf cuit prouvée par un TPO chez 70% des enfants allergiques à l'œuf dans leur population) permettait d'induire une tolérance à l'œuf cru : 64% de leurs sujets toléraient en effet l'œuf sous toutes ses formes après avoir réintroduit l'œuf cuit de façon régulière dans leur régime ⁶⁸. Cette étude a également constaté qu'une réactivité initiale à l'œuf cuit n'était pas un facteur de persistance de l'allergie à l'œuf par la suite. Pour le lait, dans une étude italienne menée en 2016 incluant 82 enfants ayant une allergie sévère au LV et ayant suivi un protocole d'ITO, 58,1% atteignaient une désensibilisation qu'ils avaient définie comme complète au bout d'1 an (soit une tolérance d'au moins 100ml de LV) et 14,9% une désensibilisation partielle (2 à 50ml) soit 73% au total ⁴. Comme pour l'œuf, *Nowak-Wegrzyn et. al* à partir de 2008 ont bien démontré la capacité de l'ITO au lait cuit à induire une tolérance du lait non cuit : la consommation de lait cuit accélère le développement d'une tolérance du lait non cuit pour au moins 60% des patients ^{69,70}. Enfin, une étude japonaise publiée en 2012 ⁷¹ a mis en évidence après avoir proposé une ITO chez 227 patients présentant une anaphylaxie à l'œuf, au blé ou au lait de vache une différence d'efficacité significative en fonction de l'aliment : au bout de 2 ans, 92,2% des patients bénéficiant de l'ITO à l'œuf, 75% de ceux suivant l'ITO au lait et 100% de ceux du groupe blé étaient considérés comme désensibilisés avec succès. Une tolérance complète (confirmée par un nouveau TPO après deux semaines d'éviction) était retrouvée chez 61,5% des patients « ITO œuf », 83,3% des patients « ITO blé » et seulement 27,1% des patients « ITO lait ». Les auteurs concluent que la tolérance permanente est difficile à atteindre chez les patients sous ITO pour le lait ⁷¹.

2. Objectif de l'ITO selon l'aliment

Dans notre étude, l'efficacité de l'ITO s'est avérée très disparate en fonction de l'aliment réintroduit, ceci en accord avec la littérature : alors que le seuil réactogène augmentait de manière significative dans les groupes œuf et lait, il avait tendance à stagner voir

diminuer pour le groupe arachide. La principale explication réside dans le fait que l'objectif était différent : chez les enfants allergiques au lait à l'œuf et au blé (aliments ubiquitaires et nécessitant une éviction large), le but premier était d'obtenir une guérison complète de l'allergie alimentaire afin de prétendre à un régime normal sans aucune restriction. Si l'on observe en détail la cinétique de la dose tolérée dans les groupes lait et œuf (Tableaux 7 et 8), on remarque que l'évolution est nette avec une augmentation importante de la dose tolérée pour presque tous les patients (coefficient de multiplication médian de 12 pour l'œuf et 14 pour le lait). Dans la littérature, les doses de maintenance utilisées pour l'ITO restent faibles (le plus souvent < 5g pour l'œuf, entre 5 et 50ml pour le lait) afin de garder un profil de sécurité satisfaisant ^{4,11,67,72}. En revanche la dose cible (testée lors du TPO final) est plus élevée et tente de se rapprocher le plus possible d'un régime « normal » : autour de 100 à 150ml pour le lait ⁴, pour l'œuf jusqu'à un œuf entier ⁶⁸. Une étude publiée en 2016 a d'ailleurs montré que 33% des enfants ayant suivi une ITO avec une dose de maintenance de 1/32^e d'œuf toléraient de façon permanente la moitié d'un œuf au bout d'un an ⁷³.

| Evolution de la dose tolérée (en g d'œuf) | 1er TPO avant l'ITO | Dernière dose tolérée en cours d'ITO |
|---|---------------------|--------------------------------------|
| <i>Patients</i> | | |
| RocAd | 1 | 11,6 |
| PouJu | 5 | 23 |
| CauMa | 7,5 | 50 |
| MirSi | 0,9 | 21 |
| VarNi | 0,4 | 0,5 |
| CarAn | 4 | 7 |
| FasTo | 2 | 50 |
| LefLu | 3,8 | 50 |
| LevYa | 1,5 | 52,5 |
| Debju | 0,01 | 13 |

Tableau 7 : Evolution détaillée de la dose tolérée dans le groupe œuf entre le TPO réalisé avant mise en place de l'ITO et le recueil de données (nouveau TPO ou domicile)

| Evolution de la dose tolérée (en ml de lait) | 1er TPO avant l'ITO | Dernière dose tolérée en cours d'ITO |
|--|---------------------|--------------------------------------|
| <i>Patients</i> | | |
| FihAd | 3,9 | 35,1 |
| CorJa | 5 | 98 |
| Farll | 9 | 450 |
| ProDa | 5,2 | 300 |
| BreAd | 5 | 200 |
| Mehls | 28 | 30 |
| CalLo | 6 | 82 |
| AusGi | 6,5 | 20 |
| BenMa | 8,75 | 113 |
| TriLu | 50 | 280 |
| LavPe | 6 | 90 |
| ArtCl | 15 | 230 |
| BeaCo | 78 | 130 |
| DubLo | 36 | 130 |
| DebJu | 6,5 | 306 |
| FleYa | 2 | 230 |
| VanMa | 7,5 | 100 |
| HagEv | 4 | 255 |

Tableau 8 : Evolution détaillée de la dose tolérée dans le groupe lait entre le TPO réalisé avant mise en place de l'ITO et le recueil de données (nouveau TPO ou domicile)

A l'opposé, pour les allergiques à l'arachide l'objectif prédominant était de maintenir un seuil réactogène suffisamment élevé pour empêcher la survenue de réactions anaphylactiques sévères en cas d'ingestion accidentelle, et non de réintroduire l'arachide dans l'alimentation quotidienne (sauf si telle était la demande de l'enfant et de sa famille).

Nous pouvons cependant souligner que nos résultats étaient variables chez les patients du groupe arachide : en effet, sur les 8 enfants la dose tolérée augmentait pour 5, elle baissait légèrement pour 2 et diminuait de manière significative pour seulement 1 enfant, cet enfant ayant finalement arrêté l'ITO du fait d'une mauvaise tolérance (Tableau 9). Il faut également préciser que la dose tolérée définie par le TPO à l'hôpital était différente de celle du domicile : à la maison les enfants ressentaient des symptômes souvent subjectifs (syndrome oral, inconfort digestif) incitant à réduire la dose d'arachide prise quotidiennement, tandis que la dose tolérée définie par le TPO se basait sur des signes physiques objectifs observés par l'équipe médicale (par exemple, un

simple prurit buccal ne faisait pas arrêter le TPO). Il faut être d'autant plus attentif pendant la phase initiale d'augmentation de doses, puisque les études ont montré que même si l'enfant avait toléré une certaine dose d'arachide à l'hôpital, il pouvait réagir à des doses inférieures à domicile. On obtenait donc fréquemment une dose tolérée « à domicile » plus faible que la dose tolérée « réelle », cette dernière étant celle utilisée pour nos analyses statistiques.

| Evolution de la dose tolérée (en mg d'arachide) | 1 ^{er} TPO avant l'ITO | Dernière dose tolérée en cours d'ITO |
|---|---------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Patients</i> | | |
| RecAu | 1400 | 1250 |
| ChaJu | 250 | 150 |
| LemTo | 1500 | 500 |
| OboRa | 5 | 400 |
| DerEl | 200 | 250 |
| AgoMa | 225 | 400 |
| LevYa | 2000 | nc |
| BalMa | 75 | 200 |

Tableau 9 : Evolution détaillée de la dose tolérée dans le groupe arachide entre le TPO réalisé avant mise en place de l'ITO et le recueil de données (nouveau TPO ou domicile)

Dans les études intéressant l'ITO à l'arachide, l'objectif poursuivi est variable. L'étude PALISADE par exemple ⁵⁴ utilisait de faibles doses (300mg chaque jour pendant environ 6 mois) avec un objectif de tolérance de 600mg. Elle a montré que cet objectif était atteint chez 67,2% des enfants du groupe traitement (AR101) avec par ailleurs une moindre sévérité des symptômes en cas de réexposition. Dans son prolongement, l'étude ARTEMIS avait un objectif de tolérance un peu plus élevé (1000mg) ⁵⁵. Certaines études utilisent des doses de maintenance encore plus importantes ; l'une d'elles ⁴⁹ a défini deux bras de traitements, l'un à 300mg et l'autre à 3000mg. Une désensibilisation efficace était atteinte dans les deux cas et on ne mettait pas en évidence de bénéfice supplémentaire dans le bras à 3000mg (profil de sécurité similaire).

Selon une revue de littérature de l'ITO à l'arachide, la quantité médiane d'arachide estimée provoquer une réaction chez les allergiques (seuil réactogène médian) est inférieure ou égale à 100mg ⁷⁴. Dans notre étude, la dose tolérée moyenne au cours de l'ITO était de 421mg et le seuil réactogène moyen de 1183mg ; le maintien de cette

tolérance grâce à l'ITO semble donc capable de fournir une protection importante contre les ingestions accidentelles.

Au total, le rapport établi par l'organisation FARE (Food Allergy Research and Education) à la suite du sommet sur l'immunothérapie orale dans l'allergie alimentaire qui s'est tenu en novembre 2019 réunissant des professionnels de santé, représentants de patients, chercheurs, avocats... a établi les conclusions suivantes ⁵² : il y a encore actuellement peu de preuves que l'ITO fournisse une réponse immunitaire à long terme (21 à 58,3% des cas selon les études ⁷⁵). Il est donc indispensable que les patients comprennent que ce traitement n'est pas curatif et peut nécessiter d'être poursuivi à vie. Etablir le phénotype précis de l'allergie alimentaire avant de débiter toute ITO semble indispensable, de même que définir avec le patient et sa famille l'objectif attendu (protection contre les contaminations croisées, protection en cas d'exposition accidentelle, ingestion régulière de l'aliment).

A l'heure actuelle, les données les plus solides dont nous disposons sont celles concernant l'ITO à l'arachide (étude PALISADE qui a permis de mettre sur le marché des gélules standardisées d'arachide ⁵⁴). Suite à ce travail, la FDA (Food and Drug Administration) a donné son approbation en janvier 2020 pour l'implantation de l'ITO dans la pratique clinique chez les allergiques à l'arachide.

C. Modalités pratiques de l'ITO

Divers protocoles d'ITO sont proposés selon les centres ^{3,11}, avec des variations sur la dose de départ, la durée du traitement ou encore les paramètres à suivre. Il n'existe effectivement pas encore de recommandations ni de protocoles standardisés, ce même à l'échelle nationale. Ainsi, chaque protocole s'adapte à l'enfant en fonction de son phénotype d'allergie alimentaire.

1. Dose de départ

Dans notre étude, on remarque que la dose à laquelle débutait l'ITO variait surtout en fonction de l'aliment étudié. En effet, cette dose était volontiers plus importante pour les enfants allergiques au LV (plus de la moitié de la dose tolérée initiale, soit en moyenne 8,2ml), alors qu'elle était plus faible pour l'œuf et l'arachide (environ un quart de la dose tolérée initiale : respectivement 1,4g et 144mg).

On peut l'interpréter de la façon suivante : les allergies à l'œuf ou à l'arachide pourraient être responsables de réactions plus sévères à des seuils réactogènes plus faibles, réclamant donc plus de précautions. En outre l'œuf sous sa forme cuite ou l'arachide sont souvent moins appréciés par les enfants de par leur goût et donc plus difficiles à masquer dans l'alimentation habituelle lorsque présents en quantités substantielles. L'augmentation plus progressive des doses permettait une accoutumance croissante et par conséquent une meilleure adhérence de l'enfant à l'ITO. Pour l'arachide, cela s'explique aussi par le fait que nous ne souhaitons pas atteindre des doses très importantes mais là encore uniquement mettre l'enfant en sécurité en cas d'erreur de régime ⁷⁶.

Dans une revue de littérature menée par *Wood et. al* en 2017 ¹¹, on constate que quel que soit l'aliment, les doses initiales sont très faibles (10 à 25mg maximum, ce qui correspond à quelques microgrammes de protéines allergéniques) et augmentent progressivement jusqu'à une dose de maintenance qui reste basse (300 à 4000mg), le but étant d'assurer avant tout la bonne tolérance du traitement.

2. Durée

Notre travail mettait en évidence une grande fluctuation de la durée d'ITO selon les enfants ; l'ITO la plus rapide ayant duré 6 mois, la plus longue plus de 8 ans (pour une médiane de 18 mois) ; 28,9% des enfants étaient réévalués par un TPO entre 6 mois et 1 an après que l'ITO ait débuté (42,1% après plus d'un an). L'ITO était en moyenne plus courte chez les enfants ayant atteint une désensibilisation complète. La durée de l'ITO se trouvait allongée pour plusieurs raisons : nécessité de revenir au palier précédent et/ou d'y rester plus longtemps que prévu du fait d'effets indésirables peu sévères mais invalidants, appréhension d'une nouvelle réaction allergique lors du TPO de réévaluation (durée moyenne entre le début de l'ITO et le premier TPO de réévaluation de 13,8 mois au lieu des 6 mois proposés).

Dans les études, la durée totale de l'ITO est là aussi variable, le plus souvent le protocole est poursuivi au moins 12 mois et jusqu'à plusieurs années ^{11,55,71}.

3. Paramètres de suivi

a. IgE spécifiques

Nous avons souligné dans l'étude qu'il existait une corrélation significative entre l'augmentation de la dose tolérée dans les groupes œuf et lait et la baisse du taux des IgE spécifiques. Dans le groupe arachide nous avons pu constater que le taux des IgE spécifiques (arachide et son composant majeur ara h 2) restait stable au cours de l'ITO, tandis que la dose tolérée avait tendance elle à diminuer. Ces observations prouvent l'intérêt du suivi de ce marqueur biologique, d'une part pour objectiver l'efficacité du traitement, d'autre part afin de déterminer le meilleur moment d'un nouveau TPO pour reconsidérer le seuil réactogène : par exemple, il serait peu pertinent de refaire un TPO si le taux d'IgE spécifique stagne ou augmente alors que s'il a largement diminué on peut espérer une majoration de la dose réactogène.

Ceci est confirmé dans la littérature où une diminution du taux d'IgE est corrélée au succès de la désensibilisation et à l'obtention d'une tolérance pérenne tandis que la stabilité voire l'augmentation des IgE est reliée à la persistance de l'allergie ^{77,78}. La cinétique des IgE spécifiques au cours de l'ITO peut donc être utilisée comme marqueur prédictif de réussite ⁵⁰. En ce qui concerne les composants moléculaires, ils ont un intérêt pour le pronostic de l'allergie alimentaire, comme nous l'avons précédemment souligné. Au cours de l'ITO, ils semblent évoluer de manière parallèle aux IgE spécifiques de l'aliment correspondant ^{11,68,73} mais n'apportent pas un intérêt supplémentaire pour le suivi. Ils sont d'ailleurs peu cités dans les études ^{4,11}.

b. IgG4 spécifiques

Nous n'avons pas étudié les taux d'IgG4 spécifiques dans ce travail. Une étude japonaise de 2016 a remarqué qu'après 12 mois d'ITO à l'œuf les IgG4 spécifiques au blanc d'œuf et à l'ovomucoïde étaient significativement plus élevées ⁷³. Certaines études recommandent de suivre leur évolution au même titre que les IgE spécifiques ^{3,13}. Ainsi, pour certaines équipes, l'existence d'un taux élevé d'IgE arachide (> 35 kU/l) et d'un

rapport IgG4/IgE arachide n'augmentant pas au cours de l'ITO constituent des critères prédictifs ⁷⁹. Le suivi des IgE et des IgG4 spécifiques serait donc intéressant dans les cas d'allergie à l'arachide.

c. Pricks tests

La plupart des études utilise également les pricks tests pour le suivi des enfants sous ITO, en recherchant notamment une diminution de la taille de la papule et/ou du diamètre de l'érythème comme marqueur d'efficacité ^{4,13}. Par exemple dans l'étude de *Burks et. al* publiée dans le *NEJM* en 2012, la taille de la papule du test cutané (extrait standardisé d'œuf) après 22 mois d'ITO était inversement et significativement associée à la probabilité de désensibilisation à 22 mois et à la tolérance permanente à 24 mois : le diamètre de la papule passait d'une médiane de 10,5mm avant l'ITO à 1,8mm pour les patients ayant atteint une tolérance complète à 22 mois et 0mm à 24 mois ⁶⁷. Ceci est confirmé dans une étude sur le lait (prick test effectué avec l'aliment natif) ; le diamètre de la papule étant de 10mm pour les patients ayant commencé mais pas terminé l'ITO contre 8mm pour ceux considérés comme complètement désensibilisés ⁴.

Nous n'avons ici malheureusement pas pu évaluer ce paramètre ; les tests cutanés n'ayant pas été faits systématiquement chez nos patients du fait du manque d'extraits allergéniques standardisés et des difficultés pratiques à tester les aliments sous leur forme native à l'hôpital.

Au terme de ce travail et au vu des données recensées, nous avons établi une fiche de suivi pour chaque patient sous ITO, regroupant les principales données à noter à chaque visite en hôpital de jour afin de faciliter le suivi (annexe 6). Une autre feuille sera également remise aux parents où ils pourront indiquer les éventuels évènements survenus au domicile entre deux TPO : accident de régime, réaction allergique et le cas échéant nature, sévérité, traitement.

D. Tolérance de l'ITO

1. Réactions survenues au cours de l'ITO

Dans cette étude, nous avons observé la survenue de réactions allergiques durant l'ITO chez un peu plus de la moitié de l'effectif. Dans la très grande majorité des cas il s'agissait de réactions peu sévères de grade I (manifestations cutanées isolées, syndrome oral, inconfort abdominal) et quelques réactions de grade II. Un syndrome oral était survenu chez 28,9% des patients ; un inconfort digestif chez 13,2% et un déséquilibre de leur asthme (majoration de la toux) pour 13,2%. On notait également une lassitude de l'enfant vis-à-vis de l'aliment dans 31,6% des cas.

Dans la littérature, les principaux symptômes rencontrés au cours de l'ITO se répartissent équitablement entre respiratoires et abdominaux⁸⁰. Les réactions sont plus nombreuses à l'hôpital lors de la phase d'escalade initiale qu'à domicile. Une étude menée chez des patients adultes⁸¹ a observé que les allergiques à l'œuf étaient plutôt sujets aux douleurs abdominales et nausées tandis que les allergiques à l'arachide présentaient plutôt un prurit local au cours de l'ITO avec irritation de la bouche et de la gorge (syndrome oral). Ce dernier reste néanmoins l'effet secondaire le plus fréquent : 73,9% pour l'ensemble des patients dans cette même étude.

Nos résultats restent cohérents avec les données de la littérature : dans une étude évaluant le profil de sécurité de l'ITO chez 68 enfants allergiques au LV ou à l'œuf, les auteurs décrivent 50% d'effets indésirables (qui correspondent en fait à des réactions allergiques). Cependant des réactions plus sévères que dans notre étude ont été observées puisque 5 enfants (soit 7,4%) ont présenté un choc anaphylactique (réaction grade III ou plus). Au final, 9% des patients ont dû arrêter le protocole du fait d'effets indésirables sévères ; l'immense majorité a présenté des réactions légères à modérées bien contrôlées par les traitements symptomatiques⁵. Selon certains auteurs, 91,5% des patients sous ITO présenteraient des effets indésirables³. La méta-analyse *PACE*, publiée dans le *Lancet* en janvier 2019⁸² énonce une augmentation du risque d'anaphylaxie sous ITO et de la fréquence d'usage de l'adrénaline (en comparaison à l'absence d'immunothérapie). Cette revue de 12 études s'intéressant aux ITO à l'arachide ne prenait pas en considération leur efficacité qui permettait une réduction des réactions anaphylactiques au fur et à mesure de l'avancement du traitement⁴⁰. Enfin, une autre étude s'intéressant à l'ITO à l'œuf utilisant de petites doses (1/32^{ème} d'un œuf entier au

maximum) a démontré une augmentation significative de la dose réactogène avec une meilleure tolérance ⁷³.

Il est important de préciser que selon la littérature les réactions allergiques surviennent régulièrement suite à un défaut d'observance ou de compréhension, ou à l'existence de cofacteurs d'anaphylaxie : activité physique, infection, exacerbation d'asthme, AINS, stress, menstruations... ³ Ceci a été constaté dans notre travail chez quelques enfants ; avec au moins 3 enfants chez qui la réaction était survenue dans un contexte de virose (un enfant du groupe blé et deux enfants du groupe lait), et un enfant du groupe blé pour qui une réaction était observée systématiquement en cas d'activité sportive pratiquée insuffisamment à distance de la prise alimentaire.

2. Causes d'abandon ou d'arrêt précoce

Quatre enfants, soit 10,5% de notre population ont abandonné l'ITO en cours de traitement (1 enfant dans le groupe œuf, 1 dans le groupe blé et 2 dans le groupe arachide). Ces abandons sont dus à une mauvaise tolérance, une difficulté de mise en œuvre du traitement (manque de temps) ou encore un manque de motivation de la part de l'enfant et/ou ses parents.

Dans la littérature, les taux d'abandons sont similaires : 9% dans l'étude de *Pajno et. al* ⁵, 11,6% dans l'étude PALISADE ⁵⁴. Ils sont essentiellement liés aux effets secondaires ⁵².

3. Cas particulier de l'oesophagite à éosinophiles

Elle est bien décrite dans la littérature chez les patients sous ITO : une importante méta-analyse de 2014 retrouvait un taux d'oesophagite à éosinophiles de 2,7% parmi les sujets allergiques œuf/lait/arachide recevant ce traitement ⁸³. La plupart du temps, la guérison est spontanée après arrêt de l'ITO, en cas d'échec le traitement spécifique repose sur les corticoïdes locaux ⁸³. Cependant, une revue de littérature plus récente souligne que l'incidence de l'oesophagite à éosinophiles sous ITO peut varier, dépendant notamment de la définition choisie et des critères diagnostiques ⁸⁴.

Nous ne retrouvons pas ce taux dans notre étude puisqu'aucun des enfants traités n'a développé cet effet secondaire. Notre hypothèse pour l'expliquer serait l'absence de recul suffisant, l'oesophagite à éosinophiles se manifestant généralement après plusieurs mois à années ⁸⁵.

E. Impact sur la qualité de vie

L'allergie alimentaire impacte la qualité de vie. Notre étude retrouve un score QVAS moyen de 2,94/7 ce qui confirme l'incidence de l'allergie alimentaire sur la qualité de vie. Une étude récente a également montré que les enfants allergiques à l'œuf avaient une qualité de vie diminuée, quel que soit le régime d'éviction suivi (œuf cru et cuit ou œuf cru seul) ⁸⁶.

En pratique, l'ITO apporte aux enfants et à leurs familles une amélioration notable de la qualité de vie, comme noté dans plusieurs études : l'une d'entre elle, publiée dans *Allergy* en mars 2020, s'est focalisée sur le point de vue des enfants vis-à-vis de l'ITO ⁸⁷ : 103 enfants âgés entre 8 et 12 ans ont rempli un questionnaire de qualité de vie spécifiquement développé à l'attention des enfants d'âge scolaire allergiques alimentaires, avant l'ITO puis à la fin de la phase d'escalade des doses. On constatait une amélioration significative du score résultant des réponses au questionnaire ; cette amélioration était encore plus prononcée pour 56 enfants ayant répondu au questionnaire avant ITO puis lors d'une visite de suivi à 6 mois. A noter que l'étude disposait d'un groupe contrôle ne suivant pas d'ITO dans lequel on ne retrouvait pas cette amélioration significative du score de qualité de vie. Dans une autre étude ayant pour objectif d'évaluer la qualité de vie en vie réelle des enfants allergiques à l'arachide ⁸⁸, le score « Food Allergy Quality of Life score » diminuait significativement (signifiant une amélioration de la qualité de vie) entre avant et après une désensibilisation réussie, définie dans l'étude par la tolérance de 300mg d'arachide. Cette observation était ensuite confirmée avec deux autres scores : le score « Social and Dietary Limitations » (reflet des contraintes sociales liées à l'allergie) et le score « Food Allergy Independent Measure » (représentant l'inquiétude de l'enfant et sa famille concernant le risque d'exposition accidentelle et de réaction sévère). En revanche, il n'y avait pas de

différence significative pour les autres scores analysés portant sur l'impact émotionnel ou encore l'anxiété vis-à-vis de l'alimentation.

De fait, selon certains auteurs des études de qualité de vie plus robustes seraient nécessaires via des outils davantage performants ⁵².

Dans notre travail et pour des raisons logistiques, les questionnaires de qualité de vie étaient remplis une seule fois et plutôt vers la fin de l'ITO, la plupart avaient donc déjà bien avancé dans le traitement. Il n'y avait de ce fait pas de comparabilité possible.

F. Limites

Une fois les phases de montée de doses puis de maintenance réalisées, il faudrait idéalement arrêter l'ITO et faire une éviction totale de l'aliment pendant plusieurs semaines à mois, afin de réévaluer la tolérance par un nouveau TPO au terme de cette période d'éviction. Ceci permettrait d'estimer la réponse à long terme de nos patients ; ceux qui ne réagissent pas lors du TPO final étant alors considérés comme guéris (réponse immunitaire pérenne). C'est ce qui est recommandé dans les principales guidelines ^{3,13,89}, certaines études l'ayant effectivement mis en place ^{65,67}.

Dans notre étude, nous n'avons pas accompli de réévaluation à long terme : le suivi dans le temps était difficile, nos patients poursuivaient une prise régulière de l'aliment, étant habitués à ce « nouveau » régime. Nous ne pouvons donc pas parler ici de guérison de l'allergie alimentaire (obtention d'une tolérance pérenne vis à vis de l'aliment même après arrêt de sa consommation régulière) mais seulement de tolérance complète.

Par ailleurs, notre étude ne comportait pas de groupe contrôle constitué d'enfants allergiques alimentaires sévères ne suivant pas l'ITO (régime d'éviction simple). En effet d'un point de vue éthique il nous a semblé difficile de ne pas proposer ce traitement ayant déjà démontré une efficacité dans la littérature chez des enfants avec une allergie sévère et persistante à un aliment majeur. Une autre raison est le nombre insuffisant d'enfants suivis au CHU de Rouen remplissant les critères d'éligibilité d'un éventuel groupe contrôle (caractéristiques comparables avec les enfants sous ITO).

Enfin, s'agissant d'une étude basée sur un recueil de données rétrospectif, nous ne pouvions nous affranchir d'un biais de mémorisation.

G. Perspectives

1. Immunothérapie et Omalizumab

Aucun enfant dans notre étude n'avait bénéficié de traitement par Omalizumab. Certains auteurs se sont intéressés à l'association de l'Omalizumab (XOLAIR®) avec l'immunothérapie orale. Cet anticorps monoclonal anti-IgE se fixe sur les IgE circulantes, bloque l'interaction avec leurs récepteurs et entraîne une diminution du relargage des médiateurs inflammatoires par les basophiles et mastocytes. Il diminue également la production d'IgE par les lymphocytes B ⁹⁰.

Une étude pilote en 2011 a été menée chez 11 enfants de 7 à 17 ans souffrant d'une APLV persistante et sévère ⁹¹ : l'Omalizumab était débuté 9 semaines avant la réintroduction du lait, et interrompu après 4 mois d'ITO. Au bout de 6 mois, tous les patients avaient atteint une dose tolérée de 220ml de lait. Quatre réactions de grade III ont été observées dont une après arrêt de l'Omalizumab. Une autre étude ⁶² a inclus 13 patients à haut risque d'anaphylaxie à l'arachide (seuil réactogène < 100mg) : l'Omalizumab était initié 3 mois avant l'introduction de l'arachide. Après seulement 8 semaines de traitement, 12 des 13 enfants toléraient 4g d'arachide et 3 mois après l'arrêt de l'Omalizumab tous toléraient 8g. Cette association ITO-Omalizumab protégeait donc rapidement du risque lié à l'ingestion de faibles quantités d'arachide. Plus récemment, dans une étude contrôlée de 37 sujets, 79,4% des patients du groupe traité par Omalizumab pendant 12 semaines toléraient 4g d'arachide contre seulement 12,5% dans le groupe placebo ⁹². D'après une revue de littérature regroupant toutes ces études, l'association de l'ITO avec l'Omalizumab réduirait le pourcentage d'effets secondaires sévères ⁹³. Cependant, du fait des différences de méthodes, populations étudiées, objectifs visés, les auteurs n'ont pu conclure à l'efficacité de l'Omalizumab en traitement adjuvant de l'immunothérapie orale.

2. Autres approches thérapeutiques dans l'allergie alimentaire

Nous avons décrit précédemment les recherches sur le comprimé standardisé d'arachide (AR101) ou encore la désensibilisation par voie sous cutanée (vaccin). D'autres approches thérapeutiques sont à l'étude dans l'allergie alimentaire :

- L'immunothérapie préventive consiste en la réalisation d'une diversification alimentaire la plus précoce possible chez les enfants ayant au moins un antécédent personnel ou familial d'atopie : plusieurs études ont en effet démontré que plus le nombre d'aliments introduits tôt chez le nourrisson (et en particulier les aliments dits à risque : œuf, arachide, lait, fruits à coque) est important, plus le risque atopique est diminué ^{9,94,95}. On observe ainsi une diminution du risque d'eczéma, d'asthme allergique, de rhinoconjonctivite allergique et d'allergies alimentaires.

- L'usage de prébiotiques et/ou probiotiques semble avoir un intérêt dans l'immunothérapie allergénique ^{96,97}. Les probiotiques sont des microorganismes modulant la réponse immunitaire localisée et qui permettent de renforcer l'orientation du système immunitaire vers la tolérance, ce qui ferait perdurer l'effet protecteur de l'immunothérapie. Il manque encore cependant des études cliniques comparant l'efficacité de l'ITA avec ou sans probiotiques.

Les prébiotiques, qui sont définis comme des ingrédients alimentaires agissant sur le système immunitaire, le microbiote et la barrière intestinale, auraient quant à eux un intérêt préventif lorsqu'utilisés en période périnatale ⁹⁸.

- L'immunothérapie par voie épicutanée consiste en la diffusion de l'allergène au travers de la peau saine ⁹³. Malgré le peu d'études publiées à ce jour sur cette technique, il semblerait qu'elle n'entraîne pas d'effets secondaires systémiques tels que l'anaphylaxie ou l'oesophagite à éosinophiles mais seulement des effets indésirables locaux et légers sur la zone de contact. On observe une meilleure adhérence à ce traitement parmi les patients. L'immunothérapie épicutanée serait capable d'induire une tolérance de manière significative mais de façon beaucoup plus modeste que l'ITO ⁹³. Les mêmes profils d'efficacité et de tolérance sont observés avec l'immunothérapie sublinguale. Ces deux dernières techniques d'ITA seraient donc à privilégier pour les patients avec une allergie persistante et à haut risque anaphylactique.

V. Conclusion

Les allergies alimentaires chez l'enfant, lorsqu'elles sont sévères et persistantes, peuvent menacer le pronostic vital et altérer significativement la qualité de vie.

Nous avons repris les dossiers de 44 enfants allergiques au lait, à l'œuf, au blé ou à l'arachide avec pour objectif d'analyser nos pratiques afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique des allergies alimentaires sévères ou persistantes au CHU de Rouen, en proposant une induction de tolérance (ITO).

Ce travail a montré que le protocole d'ITO utilisé au CHU de Rouen pour les allergies au lait, à l'œuf et au blé permet une désensibilisation efficace avec retour à un régime alimentaire quasiment normal pour près de la moitié de nos patients. L'objectif pour les enfants allergiques à l'arachide était différent avec le maintien d'une consommation régulière de l'aliment afin de mettre ces patients à l'abri de l'accident anaphylactique. Les IgE spécifiques sont essentielles à la surveillance de l'efficacité de l'ITO, et nous avons montré une corrélation significative entre l'augmentation de la dose tolérée et la diminution du taux de ce paramètre biologique.

Nous avons noté un très bon profil de tolérance puisqu'aucune réaction sévère n'est survenue. La plupart des enfants ont présenté des réactions de grade I ou II.

Une évaluation de la qualité de vie des enfants et de leurs proches avant et après ITO pourrait être suggérée dans le but de renforcer la pertinence de ce traitement.

De nouvelles études incluant un plus grand nombre de patients sur un plus long terme pourraient optimiser la prise en charge thérapeutique par l'ITO pour les enfants allergiques alimentaires.

VI. Annexes

Annexe 1 : Liste des 14 allergènes à Déclaration Obligatoire

Selon la réglementation INCO concernant l'information du consommateur sur les denrées alimentaires ; sur les substances ou produits provoquant des allergies ou intolérances.

| Allergènes | Exclusions |
|---|--|
| Céréales contenant du gluten (blé, seigle, orge, avoine, épeautre, kamut ou leurs souches hybridées) et produits à base de ces céréales. | <ul style="list-style-type: none"> · Sirops de glucose à base de blé, y compris le dextrose. · Maltodextrines à base de blé. · Sirops de glucose à base d'orge. · Céréales utilisées pour la fabrication de distillats ou d'alcool éthylique d'origine agricole pour les boissons spiritueuses et d'autres boissons alcooliques. |
| Crustacés et produits à base de crustacés. | |
| Œufs et produits à base d'œufs. | |
| Poissons et produits à base de poissons. | Gélatine de poisson utilisée comme support pour les préparations de vitamines ou de caroténoïdes ou ichtyocolle utilisée comme agent de clarification dans la bière et le vin. |
| Arachides et produits à base d'arachide. | |
| Soja et produits à base de soja. | <ul style="list-style-type: none"> Huile et la graisse de soja entièrement raffinées. · Tocophérols mixtes naturels. · Phytostérols et esters de phytostérol dérivés d'huiles végétales de soja. · Ester de stanol végétal produit à partir de stérols dérivés d'huiles végétales de soja. |
| Lait et produits à base de lait (y compris de lactose). | <ul style="list-style-type: none"> · Lactosérum utilisé pour la fabrication de distillats alcooliques, y compris d'alcool éthylique d'origine agricole. · Lactitol. |
| Fruits à coques (amandes, noisettes, noix, noix de : cajou, pécan, macadamia, du Brésil, du Queensland, pistaches) et produits à base de ces fruits. | Fruits à coques utilisés pour la fabrication de distillats alcooliques, y compris d'alcool éthylique d'origine agricole. |
| Céleri et produits à base de céleri. | |
| Moutarde et produits à base de moutarde. | |
| Graines de sésame et produits à base de graines de sésame. | |
| Anhydride sulfureux et sulfites en concentration de plus de 10mg/kg ou 10 mg/l (exprimés en SO ₂). | |
| Lupin et produits à base de lupin. | |
| Mollusques et produits à base de mollusques. | |

Annexe 2 : Procédure détaillée des TPO initiaux (avant de débiter l'ITO)

a. TPO lait 1/2 écrémé (non cuit)

TPO LAIT de VACHE non cuit

ETIQUETTE

Nom
Prénom
Date naissance

Pris(e) en charge par (nom de IDE) :

Nom du médecin :

A l'arrivée de l'enfant :

Poids (kg) :

Taille (cm) :

Age :

TA :

Pouls :

Saturation :

Peak Flow (si asthme associé) :

Voie d'abord : non oui

Prélèvement sanguin : non oui :

Surveillance :

Avant chaque prise d'aliment et en cas de réaction allergique : TA, FC, Saturation, DEP

Ingestion de l'aliment à dose progressive toutes les 20 mn :

| Doses | Heure | Surveillance |
|-----------------------------------|-------|--------------|
| 1 ml de lait 1/2 écrémé | | |
| 5 ml de lait 1/2 écrémé | | |
| 10 ml de lait 1/2 écrémé | | |
| 25 ml de lait 1/2 écrémé | | |
| 50 ml de lait 1/2 écrémé | | |
| 100 ml de lait 1/2 écrémé | | |
| Quantité totale ingérée 191 ml | | |

Surveillance l'enfant 2 heures après la dernière prise-Heure de sortie prévue : ...

Dose cumulée tolérée :

Arrêt du test si réaction allergique et appel du médecin :

- Urticaire, œdème,
- Rhinite, conjonctivite
- Toux fréquente, sibillance, crise d'asthme
- Douleur abdominale intense, vomissements
- Chute de TA, diminution saturation O2

ANTI-HISTAMINIQUE :

Cétirizine :

10 gtttes/kg si < 6ans et 10 gtttes/kg si > 6ans

PRIMALAN :

1 mesure pour 5kg par jour

SOLUPRED ORO :

1 à 2 mg par kg (max 60mg) :

ADRENALINE pure en IM

10 gamma/kg soit 0.01 mg/kg :

b. TPO lait cuit

TPO LAIT de VACHE cuit
(sous forme de Petit beurre – LU®) : 1 Petit Beurre = 1,45 ml de lait

ETIQUETTE
Nom
Prénom
Date naissance

Pris(e) en charge par (nom de IDE) :
Nom du médecin :

A l'arrivée de l'enfant :

Poids (kg) : Taille (cm) : Age :
TA : Pouls : Saturation :
Peak Flow (si asthme associé) :
Voie d'abord : non oui
Prélèvement sanguin : non oui :

Surveillance :

Avant chaque prise d'aliment et en cas de réaction allergique : TA, FC, Saturation, DEP

Ingestion de l'aliment à dose progressive toutes les 20 mn :

| Doses | Heure | Surveillance |
|---|-------|--------------|
| ¼ petit beurre | | |
| ¼ petit beurre | | |
| ½ petit beurre | | |
| 1 petit beurre | | |
| 2 petits beurres | | |
| Quantité totale ingérée 5,8 ml | | |

Surveillance l'enfant 2 heures après la dernière prise-Heure de sortie prévue : ...

Dose cumulée tolérée :

Arrêt du test si réaction allergique et appel du médecin :

- Urticaire, œdème,
- Rhinite, conjonctivite
- Toux fréquente, sibilance, crise d'asthme
- Douleur abdominale intense, vomissements
- Chute de TA, diminution saturation O2

ANTI-HISTAMINIQUE :
Cétirizine :
10 gtttes/kg si < 6ans et 10 gtttes/kg si > 6ans
PRIMALAN :
1 mesure pour 5kg par jour
SOLUPRED ORO :
1 à 2 mg par kg (max 60mg) :
ADRENALINE pure en IM
10 gamma/kg soit 0.01 mg/kg :
(max 0,5mg)

c. TPO œuf cuit

TPO ŒUF cuit
(sous forme de Barquettes – LU®) : 1 barquette = 1,1g d'œuf

Pris(e) en charge par (nom de IDE) :
Nom du médecin :

ETIQUETTE

Nom
Prénom
Date naissance

A l'arrivée de l'enfant :

Poids (kg) : Taille (cm) : Age :
TA : Pouls : Saturation :

Peak Flow (si asthme associé) :

Voie d'abord : non oui

Prélèvement sanguin : non oui :

Surveillance :

Avant chaque prise d'aliment et en cas de réaction allergique : TA, FC, Saturation, DEP

Ingestion de l'aliment à dose progressive toutes les 20 mn :

| Doses | Heure | Surveillance |
|----------------------------------|-------|--------------|
| ¼ barquette | | |
| ½ barquette | | |
| 1 barquette | | |
| 1 barquette | | |
| 1 barquette | | |
| Quantité totale ingérée 4,1 g | | |

Surveillance l'enfant 2 heures après la dernière prise-Heure de sortie prévue : ...

Dose cumulée tolérée :

Arrêt du test si réaction allergique et appel du médecin :

- Urticaire, œdème,
- Rhinite, conjonctivite
- Toux fréquente, sibilance, crise d'asthme
- Douleur abdominale intense, vomissements
- Chute de TA, diminution saturation O2

ANTI-HISTAMINIQUE :

Cétirizine :
10 gtttes/kg si < 6ans et 10 gtttes/kg si > 6ans

PRIMALAN :

1 mesure pour 5kg par jour

SOLUPRED ORO :

1 à 2 mg par kg (max 60mg) :

ADRENALINE pure en IM

10 gamma/kg soit 0.01 mg/kg :
(max 0,5mg)

d. TPO arachide

TPO ARACHIDE

(sous forme biscuit Curly®) : 1 Curly = 100 mg d'arachide

Pris(e) en charge par (nom de IDE) :
Nom du médecin :

ETIQUETTE

Nom
Prénom
Date naissance

A l'arrivée de l'enfant :

Poids (kg) : Taille (cm) : Age :

TA : Pouls : Saturation :

Peak Flow (si asthme associé) :

Voie d'abord : non oui

Prélèvement sanguin : non oui :

Surveillance :

Avant chaque prise d'aliment et en cas de réaction allergique : TA, FC, Saturation, DEP

Ingestion de l'aliment à dose progressive toutes les 20 mn :

| Doses | Heure | Surveillance |
|---|-------|--------------|
| 50 mg d'arachide | | |
| 100 mg d'arachide 1 curly ou ¼ cacahuète | | |
| 250 mg d'arachide 2 curlys ou ½ cacahuète | | |
| 500 mg d'arachide 4-5 curlys ou 1 cacahuète | | |
| 1 g d'arachide | | |
| 2 g d'arachide | | |
| 4 g d'arachide environ 8 cacahuètes | | |
| Quantité totale ingérée 7,9 g | | |

Surveillance l'enfant 2 heures après la dernière prise-Heure de sortie prévue : ...

Dose cumulée tolérée :

Arrêt du test si réaction allergique et appel du médecin :

- Urticaire, œdème,
- Rhinite, conjonctivite
- Toux fréquente, sibillance, crise d'asthme
- Douleur abdominale intense, vomissements
- Chute de TA, diminution saturation O2

ANTI-HISTAMINIQUE :

Cétirizine :

10 gtt/kg si < 6ans et 10 gtt/kg si > 6ans

PRIMALAN :

1 mesure pour 5kg par jour

SOLUPRED ORO :

1 à 2 mg par kg (max 60mg) :

ADRENALINE pure en IM

10 gamma/kg soit 0.01 mg/kg :
(max 0,5mg)

e. TPO blé

TPO BLÉ

(sous forme de Petit Beurre LU®) : 1 Petit Beurre = 6g de blé

Pris(e) en charge par (nom de IDE) :
Nom du médecin :

ETIQUETTE

Nom
Prénom
Date naissance

A l'arrivée de l'enfant :

Poids (kg) : Taille (cm) : Age :

TA : Pouls : Saturation :

Peak Flow (si asthme associé) :

Voie d'abord : non oui

Prélèvement sanguin : non oui :

Surveillance :

Avant chaque prise d'aliment et en cas de réaction allergique : TA, FC, Saturation, DEP

Ingestion de l'aliment à dose progressive toutes les 20 mn :

| Doses | Heure | Surveillance |
|---------------------------------|-------|--------------|
| ¼ petit beurre | | |
| ¼ petit beurre | | |
| ½ petit beurre | | |
| ½ petit beurre | | |
| ½ petit beurre | | |
| Quantité totale ingérée 12 g | | |

Surveillance l'enfant 2 heures après la dernière prise-Heure de sortie prévue : ...

Dose cumulée tolérée :

Arrêt du test si réaction allergique et appel du médecin :

- Urticaire, œdème,
- Rhinite, conjonctivite
- Toux fréquente, sibilance, crise d'asthme
- Douleur abdominale intense, vomissements
- Chute de TA, diminution saturation O2

ANTI-HISTAMINIQUE :

Cétirizine :
10 gtttes/kg si < 6ans et 10 gtttes/kg si > 6ans

PRIMALAN :

1 mesure pour 5kg par jour

SOLUPRED ORO :

1 à 2 mg par kg (max 60mg) :

ADRENALINE pure en IM

10 gamma/kg soit 0.01 mg/kg :
(max 0,5mg)

Annexe 3 : Lettre d'information aux parents sur l'ITO



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE ROUEN HÔPITAUX DE ROUEN

Département de Pédiatrie Médicale
Professeur Christophe MARGUET


HOPITAL DE JOUR – EXPLORATIONS
AIDE AUX SOINS A DOMICILE


Dr Laure COUDERC

Hôpital Charles Nicolle


1, rue de Germont
76031 Rouen cedex

Hôpital de jour – Explorations :

 : 02 32 88 82 17

 : 02 32 88 83 73

Aide aux soins à domicile

 : 02 32 88 82 71

E-mail des médecins :
prenom.nom@chu-rouen.fr

Protocole d'immunothérapie orale ITO

Une immunothérapie orale (ITO) vient d'être proposée à votre enfant par le médecin à la suite du test de provocation orale (TPO).

Cette ITO est un traitement qui a pour but de rendre votre enfant moins allergique à cet aliment et de le mettre à l'abri d'une réaction sévère lors d'une éventuelle ingestion accidentelle.

La durée de ce traitement sera d'au moins de 6 à 8 mois, à l'issue desquels un nouveau TPO sera réalisé à l'hôpital pour évaluer l'évolution de son allergie alimentaire.

Pour être efficace et bien tolérée, cette ITO doit être faite tous les jours. **Il ne faut jamais arrêter les prises quotidiennes.**

- **En cas d'arrêt de plus de 48h**, il faut diminuer les doses de moitié et reprendre l'augmentation progressivement.
- **En cas d'arrêt de plus de 8 jours**, contacter le médecin.

L'aliment doit être pris à heure fixe, de préférence à un moment de calme et à distance d'une activité physique intense (idéalement soit au goûter au retour de l'école, soit le soir avant le dîner et au moins 1 heure avant le coucher).

Pendant la durée du traitement d'ITO, un certain nombre de précautions doivent être prises :

- Ne pas donner d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (aspirine, advil, ou nureflex). En cas de douleurs ou de fièvre, utiliser plutôt le paracétamol (Doliprane, efferalgan, dafalgan).
- En cas de gastroentérite ou de maladie infectieuse fébrile diminuer les doses de moitié, puis quand l'infection est terminée, réaugmenter progressivement les doses sur quelques jours.

Un certain nombre de facteurs doivent amener à surveiller attentivement votre enfant ou à baisser les doses ingérées sans cependant arrêter les doses quotidiennes :

- La pratique sportive intense
- La saison des pollens pour les enfants allergiques aux pollens
- La prise d'alcool chez l'adolescent

- Les périodes de canicule

Vous devez toujours avoir à votre disposition la trousse d'urgence en cas de réaction allergique

Assurez vous d'avoir bien compris les indications des divers traitements, et en cas de prescription d'Adrénaline, de bien connaître le maniement et les indications de l'injection du stylo.

Si une réaction survient pendant l'immunothérapie orale, vous devez :

- Appliquer le protocole d'urgence, en fonction de la gravité des signes présentés par votre enfant
- Prévenir le médecin qui a mis en place l'ITO pour discuter avec lui de la conduite à tenir
- Reprendre l'immunothérapie à dose plus basse comme l'indiquera votre médecin

Rouen, le (date)

Annexe 4 : Tableaux des équivalences en **lait de vache**, **œuf** et **arachide** de produits industriels élaborés par le réseau Allergodiet (*Association des Diététiciens francophones en Allergologie*) ; en **blé** rédigé par les médecins pédiatres du CHU de Rouen

a. Lait de vache



Equivalences en lait de vache sous forme de biscuits et de beurre

Septembre 2019



Document donné par (tampon):

Cet outil élaboré par ALLERGODIET*, présente des équivalences en lait de vache de produits industriels.

Recommandations pour l'utilisation optimale

Lors de CHAQUE achat :

- ☞ Respecter la marque et la dénomination de vente du produit
- ☞ Vérifier la liste des ingrédients et le % de lait et/ou de beurre et/ou de fromage
- ☞ En cas de changement, NE PAS CONSOMMER, contacter l'allergologue et/ou le diététicien

| Produits | | | Poids d' 1 unité | Equivalences en lait (ml) | Autres allergènes |
|--|---|-------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Dénomination de vente | Liste des ingrédients | Photo | | | |
| Petite Madeleine la vraie recette – St Michel* | Farine de blé 32%, sucre, huile de colza non hydrogénée, œufs extra-frais 16%, sirop de glucose-fructose, lait frais demi-écrémé pasteurisé 5% , poudres à lever : diphosphate disodique, carbonate acide sodium, sel, arôme, émulsifiant : lécithine de soja | | 15 g | 0,75 ml | Gluten Œuf |
| Palet Roudor – St Michel* | Farine de blé 50 %, beurre 31 % , sucre, œufs de poules élevés en plein air 4,9 %, sel, poudres à lever (carbonates d'ammonium et de sodium, acide citrique) | | 12,5 g | 0,85 ml | Gluten Œuf |
| La madeleine pur beurre – Bonne Maman* | Beurre frais 26% , œufs frais 25%, farine de blé tendre, sucre, sirop de sucre inverti, amande en poudre, arôme naturel de vanille (contient alcool) et arôme naturel, poudres à lever : diphosphates et carbonates de sodium (blé), sel, émulsifiant : lécithines (soja). | | 25 g | 1,42 ml | Gluten Œuf amande |
| Véritable Petit beurre – Lu* | Farine de blé 73,4%, sucre, beurre 13,6% , lait écrémé en poudre 1,3% , sel, poudre à lever (carbonate acide d'ammonium, carbonate acide de sodium), correcteur d'acidité (acide citrique), arômes. | | 8,33 g | 1,45 ml | Gluten |
| Barquette lulu chocolat-noisette – Lu* | Sucre, farine de blé 19,9 %, huile de colza, œufs 13,7 %, chocolat en poudre 13,2 % (sucre, cacao en poudre), pâte de noisettes 5,9 %, lait écrémé en poudre 4,7 % (équivalent lait écrémé 49,3 %) , sirop de glucose-fructose, émulsifiants (E471, lécithine de soja), poudre à lever (diphosphate disodique, carbonate acide de sodium), sel, acidifiant (acide citrique), arômes, levure sèche. | | 6,66 g | 3,28 ml | Gluten œuf noisette |
| Palmiers aux fromages – Carrefour Bio* | Farine de blé bio 71,4%, beurre bio 29,7% , emmental bio 11,4 % , gouda bio 5,9% , sel, levure | | 3,33 g | 5 ml | Gluten |
| Lulu l'ourson à la fraise – Lu* | Sirop de glucose-fructose, farine de blé 24,4%, purée de fraise 16,8%, œufs 12,6%, sucre, huile de colza 8,2%, stabilisant (glycérol), purée de pomme 2,6%, lait écrémé en poudre 1,2% et lait entier en poudre 0,8% (équivalent lait 19%), jus de pomme concentré 1%, poudre à lever, sirop de glucose, émulsifiants, sel, cacao maigre en poudre 0,2%, correcteur d'acidité, gélifiant, arôme naturel vanille, épaississant (caroube) | | 30 g | 5,7 ml | Gluten œuf |
| Beurre Doux ¹ 82% de Matières Grasses | Crème, ferments lactiques | | 10 g (portion individuelle) | 2,19 ml | - |

¹ Le beurre sera consommé soit dans un gâteau maison, soit mélangé dans des pâtes, du riz, de la semoule, de la purée...

*Ce document a été élaboré par l'association des diététiciens francophones en allergologie : Allergodiet

Date : 5/11/2019 allergodiet@gmail.com

Rédacteurs : Catherine DELVOY, Rachel PONTCHARRAUD et Angélique DOC



b. Œuf 1/3



Equivalences en OEUF

Septembre
2019



Document donné par (tampon):

1 œuf pèse entre 50g à 60g

Cet outil élaboré par ALLERGODIET*, présente des équivalences en œuf de produits industriels.

Recommandations pour l'utilisation optimale

Lors de CHAQUE achat :

- ☞ Respecter la marque et la dénomination de vente du produit
- ☞ Vérifier la liste des ingrédients et le % d'œuf
- ☞ En cas de changement de % d'œuf, NE PAS CONSOMMER, contacter l'allergologue et/ou le diététicien

| Produits | | | Pourcentage d'œuf (%) | Poids d'1 unité | Equivalences en œuf | Autres allergènes |
|-------------------------------|--|-------|-----------------------|-----------------|---------------------|-------------------|
| Dénomination de vente | Liste des ingrédients | Photo | | | | |
| Galette de St Michel® | Farine de de BLE 65 %, sucre, BEURRE 18 %, ŒUFS de poules élevées en plein air 2,5%, arôme naturel, sel, poudre à lever (carbonates d'ammonium et de sodium, acide tartrique), LAIT écrémé en poudre. | | 2.5 % | 6.5 g | 0.162 g soit 162 mg | Gluten et Lait |
| Biscuits Kinder® délice Cacao | Sucre, graisses végétales (palme, karité, saï), sirop de glucose-fructose, humectant : glycerol, LAIT en poudre réhydraté 7%, farine de FROMENT 6,5%, LAIT écrémé en poudre 5%, dextrose, cacao maigre 3%, cacao 3%, ŒUF 2,5%, LACTOSERUM en poudre, jus de poire concentré, amidon de FROMENT, LAIT en poudre 0,5%, émulsifiants (lécithines [SOJA], mono et diglycérides d'acides gras), poudres à lever (carbonate d'ammonium, carbonate acide de sodium), jus de citron concentré, arômes, beurre de cacao, sel, pâte de cacao, beurre concentré | | 2,5 % | 39 g | 0.98 g | Gluten et Lait |
| Lulu La coqueline-LU® | Sirop de glucose-fructose, farine de BLÉ 24,1%, sucre, purée de fraises 16,7%, ŒUFS 14,9%, huile de palme, stabilisant (glycérol), poudre à lever (carbonate acide d'ammonium, diphosphate disodique, carbonate acide de sodium), gélifiant (pectines), émulsifiants (mono- et diglycérides d'acides gras, lécithine de tournesol), acidifiant (acide citrique), arômes, sel. | | 14,9 % | 6,87 g | 1 g | Gluten |
| Barquettes à la fraise – LU® | Sirop de glucose-fructose, purée de fraise 27,8%, sucre, farine de BLE 19,2%, ŒUFS 16,8%, amidon de BLE, gélifiant : pectines, correcteur d'acidité : acide citrique, arômes, levure sèche. | | 16.8 % | 6.67 g | 1,1 g | Gluten |
| Boudoirs – Brossard® | Sucre, farine de BLE 40%, ŒUF frais 29%, sirop de glucose-fructose, poudre à lever : carbonates d'ammonium, protéines de LAIT, arôme, correcteur d'acidité : acide citrique. | | 29 % | 5,8 g | 1,7g | Gluten et Lait |
| Gaufres de Liège - Lotus® | Farine de BLÉ tendre, perles de sucre (21%), huiles végétales (huile de palme issue de plantations durables et certifiées, huiles de colza), sirop de glucose-fructose, ŒUFS frais (5%), levure, émulsifiant, (monoglycérides d'acides gras, stéarol-2-lactylate de sodium, lécithine de SOJA), sel, arôme. | | 5% | 45g | 2,25 g | Gluten |

*Ce document a été élaboré par l'association des diététiciens francophones en allergologie : Allergodiet

Date : 5/11/2019 allergodiet@gmail.com

Rédacteurs : Rachel PONTCHARRAUD, Catherine DELVOY et Angélique DOC



c. Œuf 2/3

| Produits | | | Pourcentage de noisette (%) | Poids d'1 unité | Equivalences en œuf | Autres allergènes |
|---|--|---|-----------------------------|-----------------|---------------------|-------------------|
| Dénomination de vente | Liste des ingrédients | Photo | | | | |
| Petites Madeleines la vraie recette Saint Michel® | Farine de BLE (32%), huile de colza non hydrogénée sucre, ŒUFS de poules élevées en plein air (16%) , stabilisant : glycérol, sirop de glucose-fructose, LAIT frais demi-écrémé pasteurisé (5%), poudres à lever : diphosphates et carbonates de sodium (BLE), sel, arôme. |  | 16 % | 15 g | 2,4 g | Gluten et Lait |
| Petites Madeleines Pépites de chocolat Saint Michel® | Farine de BLE (27%), sucre, huile de colza non hydrogénée, ŒUFS de poules élevées en plein air (16%) , sirop de glucose-fructose, stabilisant : glycérol, pâte de cacao, LAIT frais demi-écrémé pasteurisé (2.3%), féculé, poudres à lever : diphosphates et carbonates de sodium (BLE), lait entier en poudre, beurre de cacao, sel, arômes, cacao maigre en poudre, lactose, émulsifiant : lécithine de SOJA. |  | 16 % | 15 g | 2,4 g | Gluten et Lait |
| Lulu ourson fourré au chocolat – LU® | Farine de BLE 24,3%, sirop de glucose-fructose, ŒUFS 12,6% , sucre, huile colza 11.4%, chocolat noir 6% [pâte de cacao, sucre, cacao maigre en poudre, émulsifiant (lécithine de SOJA), arôme], stabilisant (glycérol), amidon de BLE, lactosérum en poudre (LAIT), LAIT écrémé 1.2% et entier 0.8% en poudre (équivalent LAIT 19%), poudre à lever (diphosphate disodique, carbonate acide de sodium), sirop de glucose, émulsifiant (E472b, E475, lécithine de SOJA), cacao maigre en poudre 0,3%, sel, arôme naturel de vanille. |  | 12,6 % | 30 g | 3,69 g | Gluten et Lait |
| Pain au lait PASQUIER® | Ingrédient : Farine BLE 41% - Levain 20% (farine de BLE 11%, eau, sel), - ŒUFS frais 11% - Sucre - BEURRE pâtissier - Huile de colza - Levure - LAIT écrémé en poudre (équivalent à 10%, de LAIT écrémé reconstitué) - Emulsifiant: mono et diglycérides d'acides gras - Sel - Protéines de BLE - GLUTEN de BLE - Extrait de carotte- Arômes - Antioxydant: acide ascorbique - Protéines de LAIT. |  | 11 % | 35 g | 3,85 g | Gluten et Lait |
| Briochette – Pasquier® | Farine BLE 41% - Levain 18% (farine de BLE 10%, eau, sel), - Sucre- ŒUFS frais 10% - Huile de colza - BEURRE pâtissier - Levure -sel- Emulsifiant: mono et diglycérides d'acides gras - Sel - Rhum - GLUTEN de BLE - Fibre de psyllium - Emulsifiant : mono et diglycérides d'acides gras - Extrait de carotte - Arome - Anti-oxdant : acide ascorbique - Protéines de LAIT |  | 10 % | 40 g | 4 g | Gluten et Lait |
| Madeleines maxi pépites de chocolat – Ker Cadéac® | Farine de BLÉ - ŒUFS entiers 18% - Huile de colza - Sucre - Pépites et maxi pépites de chocolat 16% (sucre, pâte de cacao, beurre de cacao, émulsifiant: lécithines, arôme) - Stabilisants : sorbitols, glycérol - Emulsifiant: mono-et diglycérides d'acides gras (origine végétale)- Poudres à lever: diphosphates, carbonates de sodium -Sel - Arôme naturel - Épaississant: farine de graines de caroube. |  | 18 % | 25 g | 4.5 g | Gluten |
| Madeleines – Ker Cadéac® | Farine de blé, sucre, huile de colza, ŒUFS entiers (18%) , stabilisants : sorbitol et glycérol, émulsifiant : mono et diglycérides d'acides gras (origine végétale), sel, poudre à lever : diphosphates et carbonate de sodium, épaississant : farine de graines de caroube, arômes naturels (lait), acidifiant : acide citrique. |  | 18 % | 25 g | 4.5 g | Gluten et Lait |




*Ce document a été élaboré par l'association des diététiciens francophones en allergologie : Allergodiet

Date : 5/11/2019 allergodiet@gmail.com

Rédacteurs : Rachel PONTCHARRAUD, Catherine DELVOY et Angélique DOC



d. Œuf 3/3

| Produits | | | Pourcentage d'œuf (%) | Poids d' 1 unité | Equivalences en œuf | Autres allergènes |
|--|---|---|-----------------------|------------------------|--------------------------|-------------------|
| Dénomination de vente | Liste des ingrédients | Photo | | | | |
| Coquillettes Aux œufs frais LUSTUCRU® | Semoule de BLE dur de qualité supérieure, ŒUFS frais (13.5%) |  | 13.5 % | 0.078 g Soit 78 mg | 0.0105 g Soit 10.5 mg | Gluten |
| Torsettes Aux œufs frais LUSTUCRU® | Semoule de BLE dur de qualité supérieure, ŒUFS frais (13.5%) |  | 13.5 % | 0.285 g Soit 285 mg | 0.0384 g Soit 38.4 mg | Gluten |
| Macaroni Aux œufs frais LUSTUCRU® | Semoule de BLE dur de qualité supérieure, ŒUFS frais (13.5%) |  | 13.5 % | 0.396 g Soit 396 mg | 0.0535 g Soit 53.5 mg | Gluten |

*Ce document a été élaboré par l'association des diététiciens francophones en allergologie : Allergodiet
Date : 5/11/2019 allergodiet@gmail.com

Rédacteurs : Rachel PONTCHARRAUD, Catherine DELVOY et Angélique DOC



e. Arachide 1/2



Equivalences en arachide

Septembre
2019



Document donné par (tampon):

1 cacahuète en coque pèse entre 800 mg et 1000mg
1 cacahuète salée apéritif pèse entre 600mg et 800mg

Cet outil élaboré par ALLERGODIET*, présente des équivalences en arachide de produits industriels.

Recommandations pour l'utilisation optimale

Lors de CHAQUE achat :

- ☞ Respecter la marque et la dénomination de vente du produit
- ☞ Vérifier la liste des ingrédients et le % d'arachide
- ☞ En cas de changement, NE PAS CONSOMMER, contacter l'allergologue et/ou le diététicien

| Produits | | | Pourcentage d'arachide (%) | Poids d'une unité ¹ | Equivalences en arachide | Autres allergènes |
|---|--|-------|----------------------------|--|---|----------------------|
| Dénomination de vente | Liste des ingrédients | Photo | | | | |
| Boules gouts Tomate DIXI – VICO® | Semoule de maïs 47%, ARACHIDES grillées 18%, huile de tournesol, tomate 13%, sel, paprika, dextrose, extraits d'épices. | | 18% | 405 mg Moyenne sur 60 biscuits, poids compris entre 270mg à 740mg. | 70 mg Teneur en arachide variable entre 50mg à 135mg | - |
| 3D's Bugles Gout cacahuète – Benenuts® | farine de maïs, huile de tournesol (31%), CACAHUÈTES (10%), base aromatisante cacahuète [arômes (contiennent ORGE, BLÉ, NOISETTE, LAIT), farine de BLÉ, exhausteur de goût (glutamate monosodique), poudre de cacao, colorant (extrait de paprika)], sucre, sel. | | 10% | 1297 mg Moyenne sur 44 biscuits, poids compris entre 111mg à 1450mg. | 130 mg Teneur en arachide variable entre 110mg à 145mg | Blé, Lait, Noisette. |
| CURLY l'Original – VICO® | Semoule de maïs, ARACHIDES grillées moulues 30%, huile de tournesol, sel, arôme naturel, tomate, épices. | | 30% | 489 mg Moyenne sur 62 biscuits, poids compris entre 360mg à 680mg. | 145 mg Teneur en arachide variable entre 110mg à 205mg | - |
| CURLY donuts cacahuètes caramélisées – Vico® | Semoule de maïs, ARACHIDES 29%, sucre, huile de tournesol, sel, sucre caramélisé 0,6%, arôme naturel, tomate | | 29% | 1940 mg Moyenne sur 30 biscuits, poids compris entre 1430mg à 2265mg. | 560 mg Teneur en arachide variable entre 470mg à 655mg | - |
| CURLY donuts (gout noisette sucré salé) – Vico® | Semoule de maïs, ARACHIDES 34%, huile de tournesol, sucre, sel, arôme naturel. | | 34% | 2035 mg Moyenne sur 20 biscuits, poids compris entre 1755mg à 2320mg. | 690 mg Teneur en arachide variable entre 595mg à 790mg | - |

¹ Pour chaque produit, le poids d'un biscuit a été calculé sur une moyenne de plusieurs biscuits pesés uns à uns à l'aide d'une balance de précision.

*Ce document a été élaboré par l'association des diététiciens francophones en allergologie : Allergodiet


Date : 5/11/2019 allergodiet@gmail.com

Rédacteurs : Rachel PONTCHARRAUD, Angélique DOC et Patricia TOME



f. Arachide 2/2

Equivalences suivantes à utiliser uniquement pour les protocoles à doses plus élevées (> 1000mg)

| Produits | | | Pourcentage d'arachide (%) | Poids d' 1 unité | Equivalences en arachide | Autres allergènes |
|--|---|---|----------------------------|----------------------------------|--|-------------------|
| Dénomination de vente | Liste des ingrédients | Photo | | | | |
| ² Twinut 's – Benenuts® (équivalences valables pour les saveurs : salé, barbecue, bacon) | Cacahuètes enrobées de biscuit aromatisé CACAHUËTES (43%) , farine de riz, amidon de BLE, huile de tournesol, sucre, base aromatisante [arômes, poudre d'oignon, herbes et épices], sucre caramélisé, sel. |  | - | 994 mg | 400 mg <small>moyenne sur 30 beinut's avec teneur variable entre 180mg à 770mg</small> | Blé |
| ² M&M's peanut® (1 sachet de 45g contient entre 18 et 19 M&M's) | Cacahuètes (23%) enrobées de chocolat au lait (48%) et dragéifiées : sucre, CACAHUËTES , pâte de cacao, LAIT écrémé en poudre, LACTOSE et protéines de LAIT, beurre de cacao, matière grasse de palme, beurre concentré (LAIT), amidon, sirop de glucose, matière grasse de karité, émulsifiant (lécithine de SOJA), stabilisant (gomme arabique), colorants [(E100, E120, E133, E160a, E160e, E171), dextrine, agent d'enrobage (cire de carnauba), sel, arômes, huile de noix de coco. |  | - | 2500 mg | 580 mg <small>Moyenne sur 28 M&M's, avec teneur variable entre 220mg à 835mg</small> | Lait |
| Mini cubes Snickers® | Chocolat au lait fourré de confiserie (13%), caramel (23%) et cacahuètes grillées (19%) : sucre, sirop de glucose, CACAHUËTES , beurre de cacao, LAIT écrémé en poudre, pâte de cacao, lactose, huile de tournesol, matière grasse du LAIT, petit-LAIT en poudre, matière grasse de palme, sel, émulsifiant (lécithine de SOJA), blanc d'OEUF en poudre, protéine de LAIT, extrait naturel de vanille. |  | 19 % | 6 g | 1.15 g | Lait et Œuf |
| Mini Snickers® | Chocolat au lait fourré de confiserie (14%) et de caramel (27%), avec des cacahuètes grillées (22%) : sucre, CACAHUËTES , sirop de glucose, LAIT écrémé en poudre, beurre de cacao, huile de tournesol, pâte de cacao, LACTOSE, beurre concentré (LAIT), petit-LAIT en poudre, matière grasse de palme, sel, émulsifiant (lécithine de SOJA), huile de noix de coco, blanc d' OEUF en poudre, extrait naturel de vanille, protéine de LAIT hydrolysée. |  | 22 % | 20.15 g | 4.4 g | Lait et Œuf |
| Barres glacées Snickers® White Chocolat Blanc | Crème glacée (42%) avec des cacahuètes (12%) , du caramel (16%) et un enrobage à base de beurre de cacao : Sucre, sirop de glucose, LAIT écrémé (13%), CACAHUËTES , crème légère (LAIT), eau, LAIT écrémé concentré sucré, beurre de cacao, LAIT entier en poudre, matière grasse de noix de coco, matière grasse de palme, émulsifiants (lécithine de SOJA, E471, E477), LAIT écrémé en poudre, stabilisants*, cacao maigre, matière grasse du LAIT, sel, extrait naturel de vanille. |  | 12 % | X6 – 245g 40.8 g | 4.9 g | Lait |
| Glace Barre glacée Snickers® | Crème glacée, CACAHUËTES (12%) et caramel fondant (16%) dans un enrobage cacao (27%) : sucre, sirop de glucose, LAIT écrémé (13%), CACAHUËTES , crème légère (LAIT), eau, LAIT écrémé concentré sucré, matière grasse de noix de coco, beurre de cacao, matière grasse de palme, pâte de cacao, LAIT écrémé en poudre, matière grasse du LAIT, LACTOSE, petit-LAIT en poudre, émulsifiants (lécithine de SOJA, E471, E477), stabilisants (E407, E410, E412), cacao maigre, sel, extrait naturel de vanille. |  | 12 % | x6 - 288g 48 g | 5.76 g | Lait |
| Barres chocolatées Snickers® | Chocolat au lait fourré de confiserie (16%) et de caramel (27%), avec des cacahuètes grillées (22%) : sucre, sirop de glucose, CACAHUËTES , LAIT ECREME EN POUUDRE, beurre de cacao, pâte de cacao, LACTOSE, huile de tournesol, BEURRE CONCENTRE (LAIT), PETIT-LAIT EN POUUDRE, matière grasse de palme, sel, émulsifiant (lécithine de SOJA), BLANC D'OEUF en poudre, huile de noix de coco, protéine de LAIT hydrolysée, extrait naturel de vanille. |  | 22 % | 50 g | 11 g | Lait et Œuf |
| Beurre de cacahuète creamy SKIPPY® | CACAHUËTES grillées (90%) , sucre, huile de palme hydrogénée, sel. |  | 90 % | 0.1 ml 0.5 ml 1 ml 5 ml | 105 mg 525 mg 1050 mg 2250 mg | - |

² Les cacahuètes ont été séparées de leur enrobage pour être pesées à l'aide d'une balance de précision.

*Ce document a été élaboré par l'association des diététiciens francophones en allergologie : Allergodiet

Date : 5/11/2019 allergodiet@gmail.com

Rédacteurs : Rachel PONTCHARRAUD, Angélique DOC et Patricia TOME



g. Blé



Centre Hospitalier Universitaire de Rouen
Hôpitaux de Rouen

Equivalences de blé*

| Aliments | Equivalences en blé (g) |
|---|-------------------------|
| 1 barquette 3 chatons framboise (Lu®) | 1.3g |
| 1 tuc nature (Lu®) | 2.5g |
| 1 petit beurre (Lu®) | 6 g |
| 1 madeleine « la vraie recette » (Saint Michel®) | 6.3g |
| 1 Belyta miel et pépites de chocolat (Lu®) | 8.2g |
| 10g de pâtes crues (≈ 35g de pâtes cuites) | 10g |
| 10g de semoule crue | 10g |
| 10g de blé cru | 10g |
| 1 Biscotte Briochée pur beurre (Pelletier®) | 10g |
| 1 pépito chocolat au lait (Lu®) | 10.3g |
| 30g de céréales Nesquik® | 13.3g |
| 1 tranche de Harrys® brioche tranchée recette originale | 15 g |
| 1 pain au lait Pasquier® (35g) | 17.5g |
| 1 pain au chocolat Pasquier® (45g) | 20.3g |
| 1 tranche de pain de mie Harrys « American sandwich » | 25g |
| 100g de pâtes fraîche crue Lustucru® | 74 g |

Apprenez chez vous à calculer les équivalences...

Exemple du petit beurre de Lu® :

Petits beurre. Ingrédients : Farine de blé 73,4 %, sucre, beurre 13,6 %, lait écrémé en poudre 1,3 %, sel, poudre de levure (carbonate acide d'ammonium, carbonate acide de sodium), correcteur d'acidité (acide citrique), arôme. Peut contenir oeuf, sésame.

| Information Nutritionnelle | 100 g | 1 (8,3 g) | %* / (8,3 g) |
|----------------------------|---------------------|-------------------|--------------|
| Energie | 1832 kJ 435 kcal | 152 kJ 36 kcal | 2 % |
| Matières grasses | 12 g | 1,0 g | 1 % |
| dont acides gras saturés | 7,5 g | 0,6 g | 3 % |
| Glucides | 72 g | 6,0 g | 2 % |
| dont sucres | 23 g | 1,9 g | 2 % |
| Fibres alimentaires | 3,0 g | 0,2 g | |
| Protéines | 7,9 g | 0,7 g | 1 % |
| Sel | 1,38 g | 0,11 g | 2 % |

* Apport de référence pour un adulte-type (8400 kJ / 2000 kcal). Ce paquet contient 48 biscuits.

1 petit beurre = 8.3g

Il y a 73.4% de blé pour 100g de petit beurre

→ Donc : $(73.4 \times 8.3) / 100 = 6g$ de blé dans 1 petit beurre

Cette formule n'est possible que si le pourcentage de blé est indiqué sur le paquet.

Si le poids du gâteau n'est pas indiqué, diviser le poids total par le nombre de gâteaux pour avoir le poids d'un gâteau.

La quantité de blé, est variable dans la baguette de pain de votre boulanger.

* Ces équivalences sont données à titre indicatif et sont susceptibles d'être modifiées par les industriels. Il faut donc toujours lire les étiquettes avant de donner l'aliment à votre enfant.

Annexe 5 : Questionnaire sur la qualité de vie en 30 items

Questionnaire de qualité de vie simplifié chez les enfants allergiques alimentaires pour le calcul du score QVAS
Formulaire à l'attention des parents (enfants âgés de 0 à 12 ans)

Instructions pour les parents :

- Les situations suivantes nous ont été rapportées par des parents comme affectant la qualité de vie de leurs enfants avec allergie alimentaire.
- Veuillez nous indiquer à quel point chaque scénario affecte la qualité de vie de votre enfant en attribuant le numéro qui correspond le mieux de 1 à 7 :

1 = pas du tout

2 = un petit peu

3 = légèrement

4 = modérément

5 = passablement

6 = beaucoup

7 = extrêmement

(veuillez indiquer le numéro correspondant à la fin de chaque ligne)

Il y a 3 sections dans ce questionnaire : A, B et C.

- Si votre enfant est âgé de 0 à 3 ans, veuillez répondre aux questions de la section A
 - Si votre enfant est âgé de 4 à 6 ans, veuillez répondre aux questions de la section A et de la section B
 - Si votre enfant est âgé de 7 ans et plus, veuillez répondre aux questions des sections A, B et C
-

SECTION A : Pour tous les groupes d'âge

En raison de son/ses allergie(s) alimentaire(s), mon enfant se sent.....

1. anxieux par rapport à la nourriture ()
2. différent des autres enfants ()
3. frustré par les restrictions de son régime alimentaire ()
4. effrayé d'essayer des aliments non familiers ()
5. préoccupé(e) que je m'inquiète qu'il/elle fasse une réaction à un aliment ()

En raison de son/ses allergie(s) alimentaire(s), mon enfant.....

6. est soumis à des souffrances physiques ()
7. est soumis à des perturbations émotionnelles ()
8. a un manque de variété dans son régime alimentaire ()

En raison de son/ses allergie(s) alimentaire(s), mon enfant est affecté de manière négative par le fait.....

9. de recevoir plus d'attention que les autres enfants de son âge ()
10. de devoir grandir plus vite que les autres enfants de son âge ()
11. d'avoir un environnement plus restrictif que celui des autres enfants de son âge ()

En raison de son/ses allergie(s) alimentaire(s), l'environnement social de mon enfant est restreint en raison des limitations des.....

- 12. restaurants dans lesquels nous pouvons aller en toute sécurité en famille ()
- 13. destinations de vacances vers lesquelles la famille peut aller en toute sécurité ()

En raison de son/ses allergie(s) alimentaire(s), la participation de mon enfant a été limitée lors.....

- 14. des activités sociales chez d'autres personnes (rester dormir, fêtes, jeux) ()

SECTION B : Pour les enfants âgés de 4 à 12 ans

En raison de son/ses allergie(s) alimentaire(s), la participation de mon enfant a été limitée lors.....

- 15. d'évènements scolaires/pré-scolaires où l'on peut trouver de la nourriture (fêtes de classe/collations/repas de midi) ()

En raison de son/ses allergie(s) alimentaire(s), mon enfant se sent.....

- 16. anxieux lorsqu'il se rend dans de nouveaux endroits ()
- 17. préoccupé de devoir toujours faire attention à la nourriture ()
- 18. « mis à l'écart » lors d'activités impliquant de la nourriture ()
- 19. contrarié que les sorties familiales soient restreintes par la nécessité de devoir les planifier à l'avance ()
- 20. anxieux de manger accidentellement un ingrédient auquel il est allergique ()
- 21. anxieux lorsqu'il mange avec des adultes/enfants non familiers ()
- 22. frustré par des restrictions sociales ()

En raison de son/ses allergie(s) alimentaire(s), mon enfant.....

- 23. est plus anxieux en général que les autres enfants de son âge ()
- 24. est plus prudent en général que les autres enfants de son âge ()
- 25. est moins confiant que les autres enfants de son âge en société ()
- 26. espère que son/ses allergie(s) alimentaire(s) disparaisse(nt) ()

SECTION C : Pour les enfants âgés de 7 à 12 ans

En raison de son/ses allergie(s) alimentaire(s), mon enfant.....

- 27. se sent inquiet au sujet de son avenir (opportunités, relations) ()
- 28. se sent incompris de beaucoup de gens quant à la sévérité des allergies alimentaires ()
- 29. se sent préoccupé par la mauvaise qualité de l'étiquetage des produits alimentaires ()
- 30. a l'impression que son/ses allergie(s) alimentaire(s) limite(nt) sa vie en général ()

Annexe 6 : Fiche de suivi pour les patients sous ITO

| |
|-----------|
| ETIQUETTE |
|-----------|

Aliment réintroduit :

Antécédents personnels d'atopie :

Antécédents familiaux d'atopie :

Traitement habituel :

Contenu de la trousse d'urgence :

Histoire de la maladie

Âge de la première réaction :

Manifestations initiales de l'allergie +/- grade de l'anaphylaxie :

.....

Seuil réactogène initial :

| | TPO n°1 | TPO n°2 | TPO n°3 | TPO n°4 |
|--|---------|---------|---------|---------|
| <i>Date</i> | | | | |
| Dose tolérée | | | | |
| Dose réactogène | | | | |
| Dose à prendre à domicile / Schéma d'augmentation | | | | |
| Pricks-Tests | | | | |
| IgE spécifiques | | | | |

VII. Références Bibliographiques

1. Pouessel G, Cerbelle V, Lejeune S, Leteurtre S, Ramdane N, Deschildre A. Anaphylaxis admissions in pediatric intensive care units: Follow-up and risk of recurrence. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(3):341-347.
2. Yu JE, Lin RY. The Epidemiology of Anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):366-374.
3. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, et al. Oral Immunotherapy for Food Allergy: A Spanish Guideline. Immunotherapy Egg and Milk Spanish Guide (ITEMS Guide). Part I: Cow Milk and Egg Oral Immunotherapy: Introduction, Methodology, Rationale, Current State, Indications, Contraindications, and Oral Immunotherapy Build-up Phase. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(4):225-237.
4. Mori F, Cianferoni A, Brambilla A, et al. Side effects and their impact on the success of milk oral immunotherapy (OIT) in children. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;30(2):182-187.
5. Pajno GB, Caminiti L, Chiera F, et al. Safety profile of oral immunotherapy with cow's milk and hen egg: A 10-year experience in controlled trials. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(5):400-403.
6. Loh W, Tang MLK. Debates in Allergy Medicine: Oral immunotherapy shortens the duration of milk and egg allergy - the con argument. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):12-19.
7. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, et al. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: A prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):485-491.
8. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):492-499.
9. Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):258-261.
10. Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosing and Managing Common Food Allergies: A Systematic Review. *JAMA*. 2010;303(18):1848-1856.
11. Wood R. Oral Immunotherapy for Food Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(3):151-159.
12. Just J, Deschildre A, Beaudouin E. *Allergies alimentaires: nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives thérapeutiques*. Elsevier Masson.; 2017.

13. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815.
14. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
15. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The Prevalence, Severity, and Distribution of Childhood Food Allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):9-17.
16. Gruzelle V, Juchet A, Martin-Blondel A, Michelet M, Chabbert-Broue A, Didier A. Benefits of baked milk oral immunotherapy in French children with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(1):364-370.
17. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):805-812.
18. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):196-203.
19. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, et al. Natural history of peanut allergy and predictors of resolution in the first 4 years of life: A population-based assessment. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1257-1266.
20. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-824.
21. Peters RL, Gurrin LC, Allen KJ. The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(4):347-352.
22. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M. *Les Allergies Alimentaires de l'enfant et de l'adulte*. Masson.; 2006.
23. Sampson H. Comparative study of commercial food antigen extracts for the diagnosis of food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(5):718-726.
24. Gupta M, Cox A, Nowak-Węgrzyn A, Wang J. Diagnosis of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(1):39-52.
25. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):76-86.
26. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):175-192.
27. Santos AF, Brough HA. Making the Most of In Vitro Tests to Diagnose Food Allergy.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(2):237-248.

28. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):365-383.

29. Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, et al. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2009;41(2):35-49.

30. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011;4(2):13-37.

31. Membres de la Commission tripartite (SFAIC, Anaforcal), Didier A, Moneret-Vautrin DA, Scheinmann P. Conditions d'établissement d'un projet d'accueil individualisé en cas de risques d'urgences allergiques alimentaires. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2003;43(6):415-418.

32. Sheikh A, Broek VT, Brown SGA, Simons FER. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy.* 2007;62(8):830-837.

33. Les membres de la commission des référentiels de la SFMU, et experts de la SFA, du GFRUP et de la SP2A, Gloaguen A, Cesareo E, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. Recommandations de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie (SP2A). *Ann Fr Médecine Urgence.* 2016;6(5):342-364.

34. Choo KJL, Simons FER, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Evid-Based Child Health Cochrane Rev J.* 2013;8(4):1276-1294.

35. Deschildre A, Villard-Truc F, Gomez S-A, et al. Plan d'action en cas de réaction accidentelle dans l'allergie alimentaire chez l'enfant : position du groupe de travail « allergie alimentaire » sous l'égide de la Société française d'allergologie. *Rev Fr Allergol.* 2014;54(5):389-393.

36. Pouessel G, Morisset M, Schoder G, et al. Update on the emergency action plan for allergic reactions in children and adolescents. Position of the "Allergy at school" and "Food allergy" working groups of the French Allergology Society. *Rev Fr Allergol.* 2020;60(2):83-89.

37. Pouessel G, Dumond P, Liabeuf V, et al. Gaps in the management of food-induced anaphylaxis reactions at school. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(7):767-770.

38. Pouessel G, Lejeune S, Dupond M-P, Renard A, Fallot C, Deschildre A. Individual healthcare plan for allergic children at school: Lessons from a 2015-2016 school year survey. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(7):655-660.

39. Amat F, Bourgoïn-Heck M, Tallon P, Paluel-Marmont C, Lambert N, Just J. Épidémiologie des effets secondaires de l'immunothérapie allergénique. *Rev Fr Allergol.*

2018;58(3):215-217.

40. Calvani M, Bianchi A, Imondi C, Romeo E. Oral desensitization in IgE-mediated food allergy: Effectiveness and safety. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31 Suppl 24:49-50.
41. Schofield, AT. A case of egg poisoning. *Lancet (London, England).* 1908;171:716.
42. Shenassa M.M, Perelmutter L, Gerrard DM. Desensitization to peanut. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75:177.
43. Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev.* 2017;278(1):116-130.
44. Turcanu V, Brough HA, Du Toit G, et al. Immune mechanisms of food allergy and its prevention by early intervention. *Curr Opin Immunol.* 2017;48:92-98.
45. Scurlock AM. Oral and Sublingual Immunotherapy for Treatment of IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(2):139-152.
46. Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):292-300.
47. Jarlot-Chevaux S. Immunothérapie par voie orale : modalités suivant le phénotype d'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol.* 2019;59(3):127-129.
48. Levy MB, Elizur A, Goldberg MR, Nachshon L, Katz Y. Clinical predictors for favorable outcomes in an oral immunotherapy program for IgE-mediated cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(1):58-63.
49. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):173-181.
50. Martorell A, Alonso E, Echeverría L, et al. Oral immunotherapy for food allergy: A Spanish guideline. Egg and milk immunotherapy Spanish guide (ITEMS GUIDE). Part 2: Maintenance phase of cow milk (CM) and egg oral immunotherapy (OIT), special treatment dosing schedules. Models of dosing schedules of OIT with CM and EGG. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(5):508-518.
51. Bégin P, Winterroth LC, Dominguez T, et al. Safety and feasibility of oral immunotherapy to multiple allergens for food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):10-18.
52. Pepper AN, Assa'ad A, Blaiss M, et al. Consensus report from the Food Allergy Research & Education (FARE) 2019 Oral Immunotherapy for Food Allergy Summit. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):244-249.
53. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):556-568.

54. The PALISADE Group of Clinical Investigators. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2018;379(21):1991-2001.
55. Hourihane JO, Beyer K, Abbas A, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. Published online July 2020:2352-2364.
56. Nelson H, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(6):744-751.
57. Storni F, Zeltins A, Balke I, et al. Vaccine against peanut allergy based on engineered virus-like particles displaying single major peanut allergens. *J Allergy Clin Immunol*. Published online December 2019:91-150.
58. Wassenberg J, Cochard M-M, DunnGalvin A, de Blok BMJ, Hofer M, Eigenmann PA. Qualité de vie chez l'enfant avec allergie alimentaire : validation de la version française des questionnaires spécifiques de qualité de vie. *Rev Fr Allergol*. 2011;51(4):437-438.
59. Blok BMJF, DunnGalvin A, Vlieg-Boerstra BJ, et al. Development and validation of a self-administered Food Allergy Quality of Life Questionnaire for children. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(1):127-137.
60. DunnGalvin A, BlokFlokstra BMJD, Burks AW, Dubois AEJ, Hourihane JO. Food allergy QoL questionnaire for children aged 0–12 years: content, construct, and cross-cultural validity. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(6):977-986.
61. Bidat E, Benoist G. Exposition ou exclusion allergénique dans l'allergie alimentaire sévère : prise en charge et immunothérapie dans cette population. *Rev Fr Allergol*. 2017;57(3):140-145.
62. Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(6):1368-1374.
63. Deschildre A, Elegbédé CF, Just J, et al. Peanut-allergic patients in the MIRABEL survey: characteristics, allergists' dietary advice and lessons from real life. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(4):610-620.
64. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: Clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):654-660.
65. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):468-475.
66. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, et al. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral

Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):479-491.

67. Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Oral Immunotherapy for Treatment of Egg Allergy in Children. *N Engl J Med*. 2012;367(3):233-243.

68. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):473-480.

69. Huang F, Nowak-Węgrzyn A. Extensively heated milk and egg as oral immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):283-292.

70. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer ScottH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):342-347.

71. Sato S, Yanagida N, Ogura K, et al. Clinical Studies in Oral Allergen-Specific Immunotherapy: Differences among Allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(1):1-9.

72. Bidat E, Tressol C, Benoist G, Feuillet-Dassonval C. Immunothérapie orale au lait de vache cuit, aspects pratiques. *Rev Fr Allergol*. 2016;56(4):372-377.

73. Yanagida N, Sato S, Asaumi T, Nagakura K, Ogura K, Ebisawa M. Safety and Efficacy of Low-Dose Oral Immunotherapy for Hen's Egg Allergy in Children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3-4):265-268.

74. Kim EH, Patel C, Burks AW. Immunotherapy approaches for peanut allergy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(2):167-174.

75. Pecora V, Valluzzi RL, Mennini M, Fierro V, Dahdah L. Debates in Allergy Medicine: Does oral immunotherapy shorten the duration of milk and egg allergy? The pro argument. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):11-18.

76. Sabouraud-Leclerc D. Immunothérapie orale alimentaire : l'expérience française. *Rev Fr Allergol*. 2020;60(4):309-311.

77. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007;62(11):1261-1269.

78. Savilahti EM, Kuitunen M, Savilahti E, Mäkelä MJ. Specific Antibodies in Oral Immunotherapy for Cow's Milk Allergy: Kinetics and Prediction of Clinical Outcome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(1):32-39.

79. Bulteau C, Bradatan E, Sabouraud D, Villard Truc F, Garnier L, Gomez SA. Effets indésirables de l'induction de tolérance orale à l'arachide : expérience en vie réelle de 3 centres pédiatriques (Lyon, Reims et Namur). *Rev Fr Allergol*. 2020;60(4):358-359.

80. Delebarre Sauvage C. Effets secondaires des traitements d'immunothérapie allergénique. *Rev Fr Allergol*. 2018;58(3):218-219.

81. Mäntylä J, Thomander T, Hakulinen A, et al. The effect of oral immunotherapy treatment in severe IgE mediated milk, peanut, and egg allergy in adults: OIT in severe food allergy in adults. *Immun Inflamm Dis*. 2018;6(2):307-311.
82. Chu DK, Wood RA, French S, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10187):2222-2232.
83. Lucendo AJ, Arias Á, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(6):624-629.
84. Cafone J, Capucilli P, Hill DA, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis during sublingual and oral allergen immunotherapy: *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(4):350-357.
85. Dunlop JH, Keet CA, Mudd K, Wood RA. Long-Term Follow-Up After Baked Milk Introduction. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1699-1704.
86. Porcher Gomez J, Couderc L. Analyse préliminaire de la qualité de vie chez les enfants allergiques à l'œuf. Mémoire pour le DESC d'allergologie. Rouen. 2016.
87. Epstein-Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. Quality of life of children aged 8-12 years undergoing food allergy oral immunotherapy: Child and parent perspective. *Allergy*. Published online May 2020:1-10.
88. Blackman AC, Staggars KA, Kronisch L, Davis CM, Anagnostou A. Quality of life improves significantly after real-world oral immunotherapy for children with peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(2):196-201.
89. Bégin P, Chan ES, Kim H, et al. CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16(1):20-65.
90. Freeland DMH, Manohar M, Andorf S, Hobson BD, Zhang W, Nadeau KC. Oral immunotherapy for food allergy. *Semin Immunol*. 2017;30:36-44.
91. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1622-1624.
92. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):873-881.
93. Marcucci F, Isidori C, Argentiero A, Neglia C, Esposito S. Therapeutic perspectives in food allergy. *J Transl Med*. 2020;18(1):302-309.
94. Sabouraud-Leclerc D. Immunothérapie préventive en allergie alimentaire : où en est-on en 2019 ? *Rev Fr Allergol*. 2019;59(3):118-120.

95. Bidat E, Benoist G. Allergie et premiers pas dans l'alimentation : influence des régimes spécifiques (riche en poissons, évictions). *Rev Fr Allergol.* 2019;59(3):130-132.
96. Bodinier M. L'intérêt des prébiotiques et des probiotiques dans l'immunothérapie allergénique. *Rev Fr Allergol.* 2019;59(3):113-114.
97. Evrard B, Bonnet B, Jubelin G, Bernalier-Donadille A. Le microbiote comme outil thérapeutique dans l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol.* 2019;59(3):152-153.
98. Selle A, Brosseau C, Barbarot S, Bodinier M. Les prébiotiques : une stratégie nutritionnelle pour prévenir des allergies. *Rev Fr Allergol.* 2019;59(2):90-101.

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

L'induction de tolérance orale (ITO) semble être un traitement prometteur de l'allergie alimentaire. En venant remplacer le régime d'éviction très strict qui s'appliquait jusqu'alors chez les patients allergiques, elle offre un espoir de guérison aux familles. Elle aurait un impact non négligeable sur l'histoire naturelle des allergies alimentaires et par conséquent sur la qualité de vie des patients qui en souffrent.

Notre objectif était d'étudier l'efficacité et la tolérance du protocole d'ITO utilisé dans le service de pédiatrie du CHU de Rouen afin de proposer une prise en charge optimale des patients allergiques alimentaires.

MÉTHODES

Cette étude monocentrique rétrospective a inclus 44 enfants allergiques alimentaires sévères ou persistants au lait de vache, à l'œuf, à l'arachide ou au blé. Nous avons analysé pour 38 enfants la cinétique des doses tolérées et des seuils réactogènes entre le début de l'ITO et le recueil de données, ainsi que l'évolution des IgE spécifiques. Nous avons également cherché à décrire les éventuels effets secondaires de l'ITO et leur fréquence.

RÉSULTATS

Nous avons mis en évidence une augmentation significative de la dose tolérée et du seuil réactogène au cours de l'ITO chez la plupart des enfants allergiques, témoin de l'efficacité de l'ITO. À la fin de notre étude, l'aliment était complètement toléré pour 39,5% de l'effectif et partiellement pour 36,8%. D'autre part, il existait une corrélation significative ($p = 0,047$) entre l'augmentation de la dose tolérée et la diminution des IgE spécifiques dans les groupes œuf et lait. La moitié des enfants a présenté au moins une réaction allergique pendant l'ITO, toutes étaient peu sévères (grade I ou II).

CONCLUSION

Ce travail suggère que notre protocole d'ITO permet une désensibilisation pour la majorité des patients allergiques, et ce avec un bon profil de tolérance. Il s'agit à l'heure actuelle du seul traitement curatif que nous puissions proposer chez les enfants allergiques alimentaires.

Mots-Clés : Allergie alimentaire ; Anaphylaxie ; Arachide ; Blé ; IgE spécifiques ; Induction de tolérance orale ; Lait de vache ; Œuf de poule.