



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**EFFICACITE DE L'IMMUNOTHERAPIE ORALE A L'ARACHIDE :  
141 PATIENTS SUIVIS DE 1 A PLUS DE 3 ANS.**

Présentée et soutenue publiquement le 29 Mars 2016 à 18 heures  
au Pôle Recherche

**Par Maxime SEYNAVE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Benoit WALLAERT**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND**

**Madame le Docteur Cécile CHENIVESSE**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Christine DELEBARRE SAUVAGE**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

CICBAA	Cercle d'investigations Cliniques et Biologiques en Allergologie Alimentaire
VPN/VPP	Valeur Prédictive Négative/Valeur Prédictive Positive
mm	millimètre
LTP	Lipid Transfer Protein
TPO	Test de Provocation par voie Orale
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
VEMS	Volume Expiratoire Maximum Seconde
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
ITO	Immunothérapie Orale
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
IL	Interleukine
TGF	Transforming Growth Factor
Th	T helper
Ig	Immunoglobuline
IFN	Interferon
TNF	Tumor Necrosis Factor
AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
KU <sub>A</sub> /l	Unité de masse protéine IgE par litre
mg	milligramme
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CIL	Correspondant Informatique et Libertés
CIER	Comité Interne d'Ethique de la Recherche médicale
AIC	Akaike Information Criterion
ROC	Receiver Operating Characteristic
GHICL	Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille
DRI	Dose Réactogène Initiale
OR	Odds Ratio
$\beta$	Coefficient de la régression
CEM	Courbe d'Evolution Moyenne

---

# Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>2</b>
I.  L'allergie à l'arachide .....	2
A.  Généralité sur l'arachide .....	2
B.  L'arachide dans l'allergie alimentaire.....	2
C.  Evolution .....	2
D.  Diagnostic .....	2
1.  Histoire clinique .....	3
2.  Prick-tests .....	3
3.  Description moléculaire et dosages biologiques .....	3
a)  Protéines de stockage .....	4
b)  Protéine de transfert lipidique.....	4
c)  Protéines homologues des pollens.....	4
4.  Test de provocation .....	5
II.  Prise en charge de l'allergie à l'arachide .....	6
A.  L'éducation du patient allergique : PAI, trousse d'urgence .....	6
B.  L'éviction alimentaire : une mesure limitée.....	6
C.  L'Immunothérapie.....	7
1.  Ses objectifs : de l'accoutumance à la tolérance.....	7
2.  Mécanisme de l'immunothérapie.....	7
3.  Indication et contre-indication de l'ITO à l'arachide .....	8
4.  Objectif de l'étude.....	9
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>10</b>
I.  Population étudiée .....	10
II.  Méthodes.....	10
A.  Type d'étude.....	10
B.  Evaluation des patients en allergologie .....	11
1.  Histoire clinique .....	11
2.  Test de provocation par voie orale.....	11

---

3.	Dosages biologiques .....	12
4.	Protocole d'immunothérapie orale.....	12
5.	Suivi des patients et sécurité du protocole .....	13
6.	Ethique .....	13
III.	Analyse statistique.....	14
	<b>Résultats .....</b>	<b>16</b>
I.	Analyse de la population étudiée .....	16
A.	Analyse descriptive univariée .....	16
B.	Analyse comparative bivariée des clusters de dose réactogène initiale ....	18
II.	Conséquences clinique et biologique de l'ITO .....	21
A.	Evolution du seuil réactogène sous ITO .....	21
1.	Comparaison des patients ayant/n'ayant pas atteint la dose maximale	21
2.	Courbe d'évolution moyenne de la dose réactogène .....	24
3.	Doublement de la dose réactogène initiale. ....	26
B.	Evolution du taux de r Ara h 2 .....	26
	<b>Discussion .....</b>	<b>28</b>
I.	Commentaire des résultats .....	28
A.	Population étudiée.....	28
B.	Efficacité de l'ITO .....	29
C.	Intérêt du schéma protocolaire .....	32
II.	Limites, intérêt et perspective de l'étude.....	33
	<b>Conclusion.....</b>	<b>35</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>36</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>42</b>
	Annexe 1 : Classification des réactions allergiques de Astier et coll. ....	42

## RESUME

**Contexte :** L'incidence de l'allergie à l'arachide est en augmentation constante. Elle est responsable de réactions anaphylactiques sévères particulièrement chez l'enfant et il existe peu de guérison spontanée. L'augmentation du seuil réactogène permet d'éviter des accidents sévères à faible dose d'arachide. Une accoutumance est permise par Immunothérapie Orale (ITO). Un protocole d'ascension de doses contrôlées progressivement croissantes est réalisé en pratique courante dans le service d'Allergologie de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul de Lille depuis 2005.

**Méthode :** Etude rétrospective unicentrique suivant 141 patients (âge médian : 7 ans) allergiques à l'arachide confirmés par Test de Provocation par voie Orale (TPO) en double aveugle contre placebo avec dosages r Ara h 1, 2 et 3 initiaux positifs. L'ITO est réalisée à domicile à base d'arachide grillée administrée à des doses progressivement croissantes avec suivi du seuil réactogène gradé lors de TPO effectués tous les 6 mois en hospitalisation.

**Résultats :** Lors du TPO initial, le taux médian d'Ara h 2 est de 33 kU<sub>A</sub>/l avec un seuil réactogène médian de 181 mg de protéine d'arachide. 43 % des patients sont sévères avec un taux inférieur à 75 mg de protéine et 62 % inférieur à 150 mg. La durée moyenne de suivi est de plus de 3 ans pour ¼ des patients. 84 % des patients ont doublé leur seuil réactogène initial. 28 % des patients ont atteint la dose maximale de 2942 mg de protéine d'arachide (soit 11766 mg d'arachide) à 2 ans et 54 % d'entre eux ont pu le faire avant 1 an. Le taux d'Ara h 2 initial influe sur l'évolution de la dose réactogène vers la dose maximale tolérée de 2242 mg de protéine d'arachide. Cependant, il est moyennement corrélé à la réactivité en raison de sa dispersion dans les différents clusters de dose réactogène. Ainsi, un faible taux d'Ara h 2 ne doit pas être considéré comme prédictif de sécurité clinique. Pour 77 % des patients, on remarque une cinétique à la baisse des IgE spécifiques durant le suivi du protocole.

**Conclusion :** Cette étude confirme l'efficacité rapide de l'ITO à l'arachide. Son originalité porte sur le nombre de patients, leur sévérité, la durée de suivi. Ce travail montre que le taux d'Ara h 2 initial est peu corrélé à la dose réactogène initiale mais influe sur l'évolution à la hausse de la dose réactogène durant l'ITO.

## INTRODUCTION

### I. L'allergie à l'arachide

#### A. Généralité sur l'arachide

L'arachide (*Arachis hypogaea*) est une légumineuse annuelle de la famille des papilionacées (fabacées) comme les haricots, pois, lentilles, lupin, soja, fève ou fénugrec. Elle est de l'ordre des Fabales, du genre *Arachis*, de l'espèce *hypogaea*.

#### B. L'arachide dans l'allergie alimentaire

L'allergie alimentaire en Europe touche 3,5 % de la population (1). La prévalence de l'allergie à l'arachide en France se situe entre 0,3 % et 0,75 % contre 1 % aux Etats-Unis, Canada et Royaume-Uni (2). Selon le CICBAA, l'arachide est le 6<sup>ème</sup> allergène en fréquence chez l'adulte (3) et le deuxième chez l'enfant (4). La prévalence de l'allergie alimentaire a plus que doublé depuis 2003 et porte, dans 90 % des cas (chez l'enfant), sur l'arachide et les fruits à coque, et principalement dans les pays industrialisés (5). C'est une allergie sévère, en deuxième position après les fruits à coque dans la population générale (6), avec un risque léthal potentiel surtout chez l'adulte jeune (7) (8). Les réactions peuvent être multiples avec une atteinte cutanéomuqueuse, respiratoire, digestive jusqu'au choc anaphylactique (9).

#### C. Evolution

L'allergie à l'arachide se déclare dans 46 % des cas avant l'âge d'un an, 90 % avant l'âge de 15 ans (10). La guérison naturelle dans l'allergie à l'arachide est rare, se situant autour de 20 % des cas (11) (12), majoritairement (80 %) avant 6 à 8 ans et moins fréquente à partir de 10 ans (13).

#### D. Diagnostic

Le diagnostic de l'allergie à l'arachide repose sur un trépied correspondant à l'histoire clinique, aux tests cutanés et biologiques, ainsi qu'au test de provocation par voie orale.

## 1. Histoire clinique

L'anamnèse décrite par le patient ou sa famille rapporte une forte présomption du diagnostic d'allergie à l'arachide : les antécédents atopiques, la symptomatologie clinique, la chronologie de la réaction, la composition du repas et le mode de contact (oral, cutané, aéroporté) (14). La forme de l'aliment la plus retrouvée reste la cacahuète non transformée sous forme de graine grillée apéritive ainsi que le biscuit soufflé à l'arachide. L'interrogatoire doit aussi rechercher d'autre contact ultérieur avec l'allergène suspecté.

## 2. Prick-tests

Les prick-tests natifs à l'arachide confirment une hypersensibilité immédiate médiée par les IgE. Ils ont une sensibilité et spécificité améliorées par rapport aux extraits commerciaux. Sampson signale que des prick-tests négatifs avec des extraits natifs permettent d'éliminer l'allergie à l'arachide (VPN à 95 %) (15).

Afin d'augmenter la spécificité, plusieurs études ont cherché à définir une taille seuil permettant d'affirmer le diagnostic :

- pour Rancé (16) :
  - < 3 mm : pas d'allergie à l'arachide
  - entre 3 et 15 mm : allergie possible
  - > 16 mm : diagnostic + avec une VPP à 100 %.
- pour Wainstein (17) : > 8 mm et > 15 mm : diagnostic + avec une VPP à 78 % et 100 %.
- pour Nicolaou et Roberts (18) (19) : > 8 mm : diagnostic + avec une VPP respectivement à 95 % et 85 %.

Hill a montré que le diamètre seuil vis-à-vis de l'arachide varie en fonction de l'âge, en effet, il se situe à 4 mm pour les enfants de moins de 2 ans contre 8 mm pour ceux de plus de 8 ans correspondant à une VPP de 96 % à 100 % mais avec une sensibilité basse (20).

## 3. Description moléculaire et dosages biologiques

L'International Union of Immunological Societies (IUIS) a décrit 11 allergènes dans l'arachide, numérotés de : Ara h 1 à Ara h 11 (Ara pour le genre *Arachis*, h pour l'espèce *hypogae*, le nombre correspondant à l'ordre de découverte des allergènes). Chaque allergène est caractérisé par sa structure moléculaire et son degré de glycosylation. A partir de ces caractéristiques, il est possible de synthétiser des

allergènes dits recombinants permettant de standardiser les extraits. Leurs utilisations ont permis de caractériser le profil des patients allergiques. Seuls six recombinants sont disponibles en pratique courante (Ara h 1, 2, 3, 6, 8 et 9).

Plusieurs allergènes ont été identifiés et séquencés. Une séparation peut être effectuée entre trois principaux groupes : les protéines de stockage, les protéines de transfert des lipides et les protéines homologues des pollens.

#### **a) Protéines de stockage**

Ara h 1, 2 et 3 représentent les  $\frac{3}{4}$  des protéines totales de l'arachide, se caractérisant par une résistance à la digestion enzymatique et à la chaleur. Ces 3 allergènes sont dits « majeurs » car en cause chez plus de 50 % des allergiques à l'arachide.

95 % des patients allergiques à l'arachide en France ont un dosage Ara h 2 positif, confirmant sa place de critère de référence dans le diagnostic d'allergie à l'arachide (21). C'est une prolamine de type albumine 2 S, comme Ara h 6, ce sont toutes les deux des conglutines. Ara h 6 est un prédicteur fiable d'allergie, comparable à Ara h 2 et son dosage est depuis peu disponible en laboratoire de ville (laboratoire BIOMNIS à Lyon).

Les autres allergènes majeurs sont les cupines, protéines de stockage comprenant Ara h 1 (viciline) et Ara h 3 (glycinine).

#### **b) Protéine de transfert lipidique**

Ara h 9 est une protéine appartenant à la famille des LTP (protéine de transfert lipidique). Sa sensibilisation est particulièrement présente dans les pays méditerranéens et représenterait 90 % des patients espagnols (22) contre 15 % en zone non méditerranéenne, et est très peu retrouvée dans le nord de la France.

#### **c) Protéines homologues des pollens**

Elles sont responsables la plupart du temps de symptômes mineurs (hors facteurs favorisants associés) et sont sensibles à la chaleur et à la digestion. Il existe r Ara h 8 (protéine PR-10, homologue de Bet v 1) et r Ara h 5 (profiline, homologue de r Bet v 2).

Certains allergènes sont dit mineurs, retrouvés chez moins de 50 % des patients allergiques à l'arachide (Ara h 4, Ara h 5, Ara h 7, Ara h 10, Ara h 11, Ara h 12 et Ara h 13).

**Tableau 1 : Caractéristiques des allergènes de l'arachide**

Allergènes	Superfamilles	Familles	
Ara h 1	Cupines	Globuline 7S	Viciline
Ara h 2	Prolamines	Albumine 2S	Conglutine
Ara h 3	Cupines	Globuline 11S	Glycinine
Ara h 4	Cupines	Globuline 11S	Glycinine
Ara h 5	Profilines		
Ara h 6	Prolamines	Albumine 2S	Homologue de la conglutine
Ara h 7	Prolamines	Albumine 2S	Homologue de la conglutine
Ara h 8	Protéines De Défense	Homologue de Bet v 1	Pathogenesis-related protein (PR)-10
Ara h 9	Prolamines	Protéine de transfert des lipides non spécifique (nsLTP)	
Ara h 10		Oléosine	
Ara h 11		Oléosine	

#### 4. Test de provocation

Il peut être effectué en simple ou double aveugle versus placebo, ce dernier est considéré comme le gold standard du diagnostic de l'allergie (23) (24). Il s'agit d'administrer par voie orale des doses progressivement croissantes afin de confirmer une réactivité clinique et établir un seuil réactogène définissant la réactivité. Le TPO doit être réalisé au sein d'un établissement hospitalier à même de traiter une réaction anaphylactique, équipé d'un plateau technique adapté, et d'équipes médicales et infirmières formées à la reconnaissance des signes de sévérité. Le patient doit être stable cliniquement, sans prise d'antihistaminique et de bêta-bloquant récente.

Durant le TPO, les constantes du patient sont surveillées avant chaque nouvelle prise (soit toutes les 20 minutes), par le personnel soignant (pouls, tension artérielle, température, saturation de l'oxygène et débit expiratoire de pointe).

Les réactions allergiques apparaissent de quelques minutes à 4 heures après l'absorption de la dose, expliquant la nécessité d'une surveillance médicale après la dernière prise. La réintroduction est stoppée devant toute symptomatologie.

Il peut s'agir de signes cutanés (érythème, prurit, urticaire, œdème), ORL (rhinite, obstruction, éternuements), pulmonaires (toux sèche équivalente d'asthme, dyspnée, sibilants, baisse du DEP et/ou du VEMS de 20 %), digestifs (douleur abdominale, nausée, vomissement, diarrhée) et cardio-vasculaires (tachycardie supérieure à 20 % des normes, baisse de la pression artérielle de 2 points).

Les chocs anaphylactiques durant les TPO sont rares (25). Les grades de sévérités des réactions sont répertoriés selon la classification d'Astier et coll. (Annexe 1).

## **II. Prise en charge de l'allergie à l'arachide**

### **A. L'éducation du patient allergique : PAI, trousse d'urgence**

Le Projet d'Accueil Individualisé (PAI) est proposé en collectivité, précisant la nécessité d'un panier-repas ou d'une adaptation des menus en fonction du profil allergique du patient. A cela est associée une trousse d'urgence qui est composée d'antihistaminiques oraux, de corticostéroïdes oraux, de béta 2 mimétiques de courte durée, et d'adrénaline stylo intramusculaire dans le cas d'anaphylaxies sévères.

Certaines études soulignent la gravité de la sous-utilisation du stylo d'adrénaline (26) due à une peur de son administration (27) ou au manque d'accessibilité de la trousse d'urgence (28).

Cela souligne l'importance majeure de l'éducation thérapeutique du patient et la nécessité d'une large diffusion de l'utilisation de l'adrénaline dans la population allergique.

### **B. L'éviction alimentaire : une mesure limitée**

Elle était la seule conduite à tenir proposée ces dernières années dans l'allergie à l'arachide. Il a été mis en évidence que le régime d'éviction aggrave la maladie allergique (29). Chez certains patients, une augmentation de la sensibilisation et de la réactivité au cours du temps est observée (30). L'éviction est aussi à l'origine de phobie alimentaire et modifie fortement les habitudes du patient avec une baisse de la qualité de vie (31) (32).

L'éviction ne permet pas d'atteindre le risque zéro d'un contact fortuit et serait responsable d'une aggravation de l'allergie par abaissement du seuil de réactivité (11). Sicherer a montré une aggravation des signes cliniques lors d'expositions successives (33). D'après les données du Réseau d'Allergo-Vigilance de 2013, 27 % des patients allergiques récidivent avec le même aliment dans la même année (34).

Devant les limites et le risque du régime éviction, ainsi qu'un faible taux de guérison naturelle, une alternative thérapeutique a été proposée avec la mise en place de protocole d'induction de tolérance à l'arachide.

## C. L'Immunothérapie

Devant les bons résultats de l'immunothérapie réalisée pour les hyménoptères et les pneumallergènes, celle-ci a été étudiée dans l'allergie à l'arachide selon différentes voies d'administration :

- La voie injectable a été rapidement abandonnée compte tenu de son risque de sévérité (35)
- La voie épicutanée est en attente de résultats d'études
- La voie sublinguale présente l'intérêt d'une certaine innocuité, mais son efficacité reste limitée (36) (37).

L'Immunothérapie Orale (ITO) reste la voie préférentielle. Elle correspond à l'administration régulière de doses d'arachide progressivement croissantes afin d'induire une accoutumance vis-à-vis de l'allergène, et ainsi une augmentation du seuil réactogène.

### 1. Ses objectifs : de l'accoutumance à la tolérance

Il faut distinguer la notion d'accoutumance de la notion de tolérance.

L'accoutumance se caractériserait par la capacité à ingérer un aliment sans réaction tant que l'individu le consomme régulièrement. Cet état d'accoutumance ne désigne pas l'absence d'allergie et donc la guérison.

La guérison correspondrait à une tolérance de l'allergène, pérenne et maintenue, même en l'absence de contact avec celui-ci.

### 2. Mécanisme de l'immunothérapie

L'allergène est capté en premier lieu par des cellules dendritiques situées au niveau des muqueuses, particulièrement au niveau de la cavité buccale (38). Ce contact provoque une différenciation des Cellules Présentatrices d'Antigène (CPA) et leur migration vers les organes lymphoïdes secondaires où s'effectue la rencontre avec les lymphocytes T naïfs.

L'immunothérapie induit une sécrétion par les CPA de cytokine pro-toléro-gène comme IL 10 et le TGF  $\beta$  au cours des premiers mois du traitement, activant le facteur de transcription Fox p 3 responsable d'une prolifération de lymphocyte T régulateur. Les lymphocytes T régulateurs sécrètent aussi l'IL10 (Tr1) et le TGF  $\beta$  (Th3) (39). L'action de ces cytokines et cofacteurs sont réduites chez les sujets atopiques (40).

Les lymphocytes T régulateurs comportent un ensemble de marqueurs phénotypiques tels que CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>. CD25 compose le récepteur de l'IL 2, qui est une cytokine permettant la survie et la fonction des cellules T régulatrices.

Les lymphocytes T régulateurs provoquent une bascule du profil Th2 vers un profil Th1, responsable d'une inhibition de la voie Th2 (avec diminution de production d'IL4, IL13 et IL5) (41), supprimant ainsi les réponses des lymphocytes T effecteurs et diminuant la production d'IgE et le taux de basophiles, éosinophiles et mastocytes. Ils peuvent aussi induire l'apoptose des lymphocytes et ainsi réduire la production d'IgE.

La bascule immunitaire induit une augmentation de sécrétion des médiateurs proTh1 tels que l'IFN et le TNF $\alpha$  intervenant au niveau des lymphocytes B sur la commutation isotypique des immunoglobulines. Cela permet une diminution de synthèse d'IgE et une augmentation d'IgG (particulièrement IgG4) (42) et d'IgA (assurant un rôle de filtration antigénique au niveau de la muqueuse intestinale). L'augmentation du taux d'IgG4 est remarquée durant les premiers mois du traitement (43). Ces immunoglobulines ont notamment la spécificité de fixer préférentiellement les allergènes au détriment des IgE diminuant ainsi la réponse de type Th2. La diminution d'activité des basophiles en cours d'immunothérapie a été confirmée par test d'activation des basophiles (44).

En conclusion, l'immunothérapie permet une modification de la réponse spécifique d'un phénotype de type IgE (Th2) vers un phénotype de type IgG4 (Th1).

### **3. Indication et contre-indication de l'ITO à l'arachide**

L'ITO peut être proposée aux patients allergiques, confirmés par TPO, demandeurs et motivés. Elle peut être débutée à partir de 4 ans, après l'induction de tolérance vis-à-vis du lait et de l'œuf chez les patients poly-allergiques. Pour certaines équipes, elle peut démarrer entre 1 et 6 ans (45) (46). L'introduction précoce de l'arachide dans l'alimentation préviendrait l'apparition éventuelle d'une allergie (47). La notion du jeune âge est aussi importante pour débiter l'ITO à l'arachide, permettant d'augmenter son efficacité (45).

Par ailleurs, un état socio-culturel limité (incompréhension du protocole), une multiplication des foyers de vie lorsqu'elle est associée à un conflit, une instabilité clinique (particulièrement pulmonaire avec un asthme non traité ou instable) doivent contre-indiquer sa mise en place.

Les réactions indésirables peuvent survenir en cas de facteurs favorisants associés comme : une maladie infectieuse, une prise d'AINS ou d'alcool, un effort physique intense, une fatigue, des températures extrêmes, un pic pollinique, une prise en décubitus... (48).

L'éducation thérapeutique permet au patient d'acquérir une compréhension de la bonne conduite du protocole avec une sécurité optimale. Elle doit être interactive, performante, documentée et personnalisée au cas par cas.

Au cours de ces séances éducatives, le patient est informé des difficultés pouvant minimiser l'acquisition de l'accoutumance : le manque d'observance, un syndrome oral démotivant, un dégoût prononcé, une incompréhension du mécanisme de l'immunothérapie ou une mauvaise technique d'administration (gobage, encapsulage de la dose...)

Le protocole d'ITO est un contrat entre le patient, sa famille et le médecin ; il est explicatif et signé par les deux parties lors de sa mise en place.

#### **4. Objectif de l'étude**

Depuis 2005, certaines équipes proposent une alternative thérapeutique à l'éviction de l'arachide, sous la forme d'immunothérapie par voie orale, selon les modèles précédemment mis en place pour le lait et l'œuf (30). Pour ces aliments, cette thérapeutique a prouvé ses modifications immunologiques ainsi que son efficacité même chez des patients allergiques sévères (49).

L'augmentation du seuil réactogène des patients vis-à-vis de l'arachide permet d'éviter des réactions anaphylactiques sévères à de faibles doses d'allergène. Ce résultat est possible par la mise en place d'une immunothérapie orale. Un tel protocole est réalisé dans notre service depuis 2005 (50) mais son efficacité au long terme, sur un nombre de patient important n'a pas encore été publiée.

L'objectif principal est d'étudier l'efficacité clinique de l'ITO à l'arachide en mesurant l'évolution du seuil réactogène des patients, et les facteurs l'influençant, lors de tests de réintroduction par voie orale effectués environ tous les semestres.

L'objectif secondaire est d'étudier l'efficacité biologique par la cinétique du taux d'IgE spécifiques au cours du protocole d'immunothérapie orale.

## MATERIELS ET METHODES

### I. Population étudiée

Les patients de cette étude ont été sélectionnés dans le Service d'Allergologie et d'Education Thérapeutique de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul de Lille. Les données ont été prélevées sur les dossiers médicaux des patients les plus récemment passés dans le service pour un test de réintroduction en hospitalisation de jour.

Les critères d'inclusions comprenaient une histoire clinique allergique convaincante vis-à-vis de l'arachide, les patients devaient avoir eu au moins deux dosages  $r\text{ Ara h }2 > 0,10\text{ kUA/l}$ , et au moins un dosage  $r\text{ Ara h }1$  et  $r\text{ Ara h }3 > 0,10\text{ kUA/l}$ . L'allergie à l'arachide a été initialement confirmée lors d'un test de provocation par voie orale effectué en double aveugle contre placebo. Les patients devaient être suivis dans le service pour induction de tolérance orale à l'arachide.

Les critères d'exclusions correspondaient aux patients ayant participé à une autre étude avec protocole de tolérance à l'arachide.

### II. Méthodes

#### A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, unicentrique, de soin courant, avec recueil des données correspondant aux passages en hospitalisation de jour. Les informations suivantes, recueillies lors des tests de provocation par voie orale ont été enregistrées dans la base recueil de données :

- Date de naissance du patient
- Sexe
- Dosages des recombinants allergéniques  $r\text{ Ara h }1, 2$  et  $3$
- Dose réactogène en milligramme d'arachide
- Grade de réaction clinique selon la classification d'Astier et coll.

- Qualité de l'observance protocolaire : bien observé, mal observé, non suivi
- Historique clinique vis-à-vis de l'arachide.

Le délai entre les TPO est le reflet de ce qui se passe en pratique, et ne suivent donc pas avec exactitude une fréquence de passage tous les 6 mois. La fréquence est adaptée, pour raisons pratiques, d'une fenêtre de latitude (+/- 1 à 2 semaines) pendant laquelle le protocole est maintenu.

## **B. Evaluation des patients en allergologie**

### **1. Histoire clinique**

L'histoire clinique allergique vis-à-vis de l'arachide correspond à des signes d'intolérance immédiate, objectifs, après consommation, tels que urticaire, angio-œdème, œdème de Quincke, asthme, vomissement, voir même choc anaphylactique. Elle peut aussi évoquer des pathologies non immédiates telles que la dermatite atopique ou le syndrome dermo-respiratoire ayant conduit à une exploration allergologique et une mise en évidence d'une sensibilisation à l'arachide.

Ces données étaient relevées à partir de la lettre du médecin dirigeant les patients pour suspicion d'allergie à l'arachide, puis confirmées par l'interrogatoire minutieux des patients.

### **2. Test de provocation par voie orale**

Afin d'affirmer l'allergie à l'arachide et évaluer un seuil réactogène, un test de provocation par voie orale initial en double aveugle contre placebo a été effectué. Des doses croissantes d'arachide sont données au patient allergique toutes les 20 minutes.

Le produit utilisé se présente sous forme de cacahuètes mixées préparées à partir d'arachides en coque. La préparation des doses, compte tenu de la précision nécessaire, est effectuée par la pharmacie hospitalière à l'aide d'une balance de précision à  $10^{-4}$  grammes. Afin d'assurer l'aveugle, les doses sont mélangées dans un véhicule neutre (purée de pomme de terre ou compote de pomme) avec des miettes de pain grillé et du sirop de menthe ou de grenadine. Avant chaque prise, les constantes du patient sont relevées.

La progression des doses, détaillée dans le tableau 2, est exprimée en mg de protéine d'arachide, sachant que la teneur moyenne de l'arachide en protéine est de 25 % (Table de composition nutritionnelle des aliments CIQUAL 2013, ANSES).

**Tableau 2 : Progression des doses**

Temps	Doses (en mg de protéine d'arachide)	Doses cumulées (en mg de protéine d'arachide)
T0	0,25 mg	0,25 mg
20 min	1,25 mg	1,5 mg
40 min	2,5 mg	4 mg
1h	12,5 mg	16,5 mg
1h20	20 mg	41,5 mg
1h40	50 mg	91,5 mg
2h	100 mg	191,5 mg
2h20	150 mg	341,5 mg
2h40	225 mg	566,5 mg
3h	375 mg	941,5 mg
3h20	750 mg	1691,5 mg
3h40	1250 mg	2941,5 mg

### 3. Dosages biologiques

Les dosages biologiques ont été effectués au sein du laboratoire du Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille. Il s'agit d'un dosage des IgE spécifiques dirigées contre les allergènes moléculaires recombinants r Ara h 1, r Ara h 2 et r Ara h 3 d'après les techniques ImmunoCAP® Laboratory systems. Dans un souci d'analyse statistique, les patients ayant un dosage supérieur ou égal à 100 kU<sub>A</sub>/l ont été assimilés à un dosage égal à 100 kU<sub>A</sub>/l dans l'étude. De même, les patients avec un dosage inférieur à 0,10 kU<sub>A</sub>/l ont été considérés comme ayant un dosage nul.

### 4. Protocole d'immunothérapie orale

Les doses quotidiennes consommées par le patient à domicile ont été quantifiées à partir d'aliments du commerce contenant de l'arachide. Le support alimentaire du protocole est choisi en fonction du seuil réactogène. La teneur en arachide des supports a été quantifiée grâce aux pourcentages d'arachide indiqués sur l'étiquetage (conformément au Règlement Européen N°1169/2011) et analyse statistique de la médiane des poids unitaires.

La phase d'induction du protocole correspond à une dose initiale de 1/10<sup>ème</sup> de la dose cumulée réactogène et ne dépasse jamais la dose réactogène établie lors de la dernière hospitalisation, permettant ainsi de garder une marge de sécurité à domicile. Le protocole débute le lendemain du TPO initial, s'effectue en prises

quotidiennes, pouvant être adaptées secondairement en fonction de la tolérance ou des interruptions nécessaires.

Au bout d'un mois, et si bonne tolérance, le patient est amené à augmenter la dose protocolaire, correspondant à la phase d'escalade thérapeutique. La dose journalière augmente de manière progressivement croissante tous les mois pendant 6 mois, la dernière dose ne dépassant pas le dernier seuil réactogène du patient. La marge de sécurité entre la dose réactogène et la dose maximale protocolaire est décidée en fonction du grade de sévérité clinique et du profil du patient allergique. Un TPO est effectué tous les 6 mois afin d'effectuer une nouvelle mesure du seuil réactogène et établir un nouveau schéma protocolaire.

L'objectif du protocole est d'améliorer le seuil réactogène du patient allergique, jusqu'à parvenir, dans l'idéal, à la dose cumulée totale de 11766 mg d'arachide soit 2942 mg de protéine d'arachide (équivalent à une quinzaine de cacahuètes de taille moyenne).

## **5. Suivi des patients et sécurité du protocole**

Le schéma protocolaire écrit est remis en main propre aux patients afin de préciser les progressions mensuelles. Une liste de cofacteurs aggravants, et la conduite à tenir s'ils surviennent, a été associée afin de diminuer, voire suspendre, la prise du protocole du fait d'un risque de réaction clinique par diminution du seuil réactogène (prise d'anti-inflammatoire, infection virale ou bactérienne, période pollinique chez un sujet allergique, etc.). Les mesures d'urgence à prendre en cas d'accidents allergiques ainsi que les coordonnées du service sont précisées.

## **6. Ethique**

Le projet de l'étude a été validé par le Comité Interne d'Ethique de la Recherche médicale (CIER) du Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille. La base de recueil des données a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Cette déclaration a été faite auprès du Correspondant Informatique et Libertés (CIL) désigné pour tous les traitements relatifs à la recherche médicale.

Les patients ont été informés de l'exploitation de leurs données à des fins de recherches médicales via une lettre d'information.

Cette lettre d'information a été présentée et validée au préalable par le CIER.

### III. Analyse statistique

Une analyse descriptive des données a d'abord été réalisée : les données quantitatives sont décrites en moyenne et écart-types, tandis que les variables qualitatives sont présentées en effectifs et fréquences.

Nous avons ensuite constitué 4 groupes de patients par tranches de dose réactogène initiale, puis comparé le profil des patients entre ces quatre groupes. Les variables quantitatives n'ayant pas une distribution normale, nous avons utilisé le test de Kruskal-Wallis puis réalisé des tests de comparaison 2 à 2 en corrigeant les p-valeurs par la technique de Holm. Nous avons comparé les proportions par les tests du Chi<sup>2</sup> et exact de Fisher.

Nous avons estimé le niveau de corrélation entre la dose réactogène et les taux d'Ara h 2 initiaux par le calcul du coefficient de corrélation de Spearman.

Nous avons également comparé le groupe de patients ayant atteint la dose réactogène de 2942 mg de protéine, à ceux ne l'ayant pas atteinte. Cette comparaison a été possible du fait du suivi similaire entre les 2 groupes. Nous avons mis en œuvre le test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour les variables quantitatives non normales, et le test du Chi<sup>2</sup> et exact de Fisher. Nous avons complété ces tests par une analyse multivariée via une régression logistique binaire. Nous y avons intégré les variables avec une p-valeur inférieure à 0,2 dans l'analyse précédente. Les performances du modèle construit après sélection automatique des variables, pas à pas, descendante, sur critère AIC, ont été évaluées par la courbe ROC.

Afin de considérer la cinétique de la dose réactogène dans son ensemble et tracer une courbe d'évolution moyenne, nous avons mis en œuvre un modèle linéaire mixte permettant une modélisation explicite du changement individuel et une utilisation des trajectoires malgré la présence de données manquantes du fait d'un suivi non uniforme. La transformation logarithmique des données a permis d'obtenir un modèle homoscédastique ; la validation et les performances du modèle ont été évaluées graphiquement à l'aide des résidus. Nous avons utilisé les coefficients de la partie fixe du modèle pour tracer la courbe d'évolution moyenne. Nous avons étudié l'influence des covariables (âge du patient lors du début du protocole d'immunothérapie, sexe, niveau de r Ara h 2 initial, observance du protocole...) sur cette évolution en intégrant celles-ci dans le modèle. Une sélection des covariables a été effectuée à l'aide du critère AIC. Leur significativité est donnée par l'analyse de la variance du modèle sélectionné.

L'objectif pour le patient allergique n'étant pas seulement d'atteindre un seuil réactogène maximal, mais également de sortir d'une zone à risque, nous nous sommes intéressés au pourcentage de patients ayant doublé leur seuil réactogène initial, et au délai pour arriver à cette évolution.

Pour finir, nous avons tracé les courbes d'évolution des r Ara h 2.

Nous avons considéré un seuil de 5 % pour toutes les analyses.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 3.0.1).

L'analyse statistique a été réalisée par la cellule biostatistique du Département de Recherche Médicale du GHICL.

## RESULTATS

### I. Analyse de la population étudiée

#### A. Analyse descriptive univariée

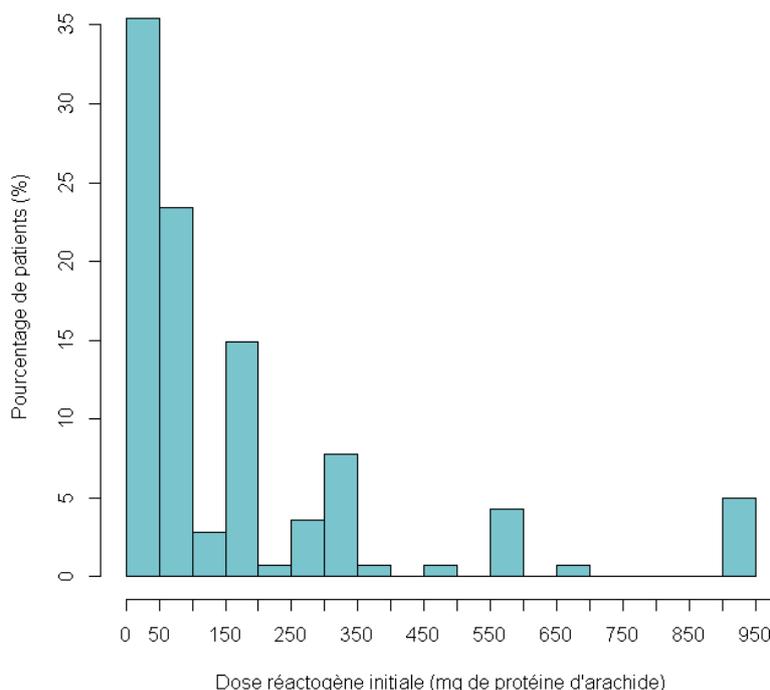
**Tableau 3. Caractéristiques des patients**

	Valeurs manquantes (n)	Population totale n = 141
<b>Age (années) au 1<sup>er</sup> TPO</b>		7 ± 5,2
<b>Sexe (%H)</b>		93 (66 %)
<b>Données au 1<sup>er</sup> TPO</b>		
Dose réactogène (mg de protéine d'arachide)		180,5 ± 226
r Ara h 2 (kU <sub>A</sub> /l)	22	33 ± 36,7
Grade		
0		4 (2,8 %)
I		31 (22 %)
II		47 (33,3 %)
III		43 (30,5 %)
IV		16 (11,3 %)
<b>Histoire clinique*</b>		
Urticaire		46 (32,6 %)
Angioedeme		56 (39,7 %)
Oedeme de Quincke		9 (6,4 %)
Asthme		33 (23,4 %)
Vomissement		15 (10,6 %)
Choc anaphylactique		5 (3,5 %)
Synd. dermo-respiratoire		20 (14,2 %)
Autres		31 (22 %)

Les données sont exprimées en moyennes (écart-types) pour les données quantitatives, et en effectifs (fréquences) pour les données qualitatives.

\* les données ne sont pas disjointes

L'âge moyen de la population est de 7 ans avec une majorité de patients masculins. Leurs taux moyen d'Ara h 2 est de 33 kU<sub>A</sub>/l avec un seuil réactogène moyen au premier TPO de 180,5 mg de protéine d'arachide. On note un écart-type élevé pour cette dose, traduisant une grande variabilité de celle-ci, ce que nous pouvons vérifier sur la figure 1. 22 patients ont un dosage de r Ara h 2 manquant avant leur TPO initial.



**Figure 1 : Histogramme de la dose réactogène initiale**

42,5 % des patients ont un seuil réactogène initial inférieur à 75 mg de protéine d'arachide (équivalent à 300 mg d'arachide) et 61,6 % des patients réagissent à moins de 150 mg de protéine (soit 600 mg d'arachide).

**Tableau 4. Répartition de la dose réactogène initiale**

Dose réactogène initiale (mg de protéine d'arachide)	N (%)
≤ 75	60 (42,5 %)
]75 ; 150]	27 (19,1 %)
]150 ; 225]	21 (14,9 %)
> 225	33 (23,4 %)

Les données sont exprimées en effectifs (fréquences).

Pour plus de la moitié de la population allergique, les réactions présentées lors du TPO initial sont de grades 1 et 2 (respectivement à 22 % et 33,3 %). 30,5 % des patients ont eu une réaction de grade 3 et 11,3 % une réaction de grade 4.

Concernant l'histoire clinique vis-à-vis de l'arachide, une majorité de patients ont présenté des signes d'atteinte cutanée superficielle ou profonde avec un angio-œdème dans 39,7 %, une urticaire dans 32,6 %, un œdème de Quincke dans 6,4 %. L'asthme est retrouvé chez 23,4 % des patients, 3,5 % signalent avoir présenté un choc anaphylactique après consommation d'arachide. La symptomatologie digestive objective qu'est le vomissement est retrouvée chez 10,6 % des sujets étudiés.

14,2 % de la population a présenté une symptomatologie dermo-respiratoire les conduisant à une exploration confirmant l'allergie.

**Tableau 5. Suivi\* des patients**

Durée entre 1 <sup>er</sup> et dernier TPO (en mois)	Population totale n = 141
≤ 6	9 (6,4 %)
]6 ; 12]	30 (21,3 %)
]12 ; 18]	27 (19,1 %)
]18 ; 24]	18 (12,8 %)
]24 ; 30]	12 (8,5 %)
]30 ; 36]	12 (8,5 %)
> 36	33 (23,4 %)

Les données sont exprimées en effectifs (fréquences).

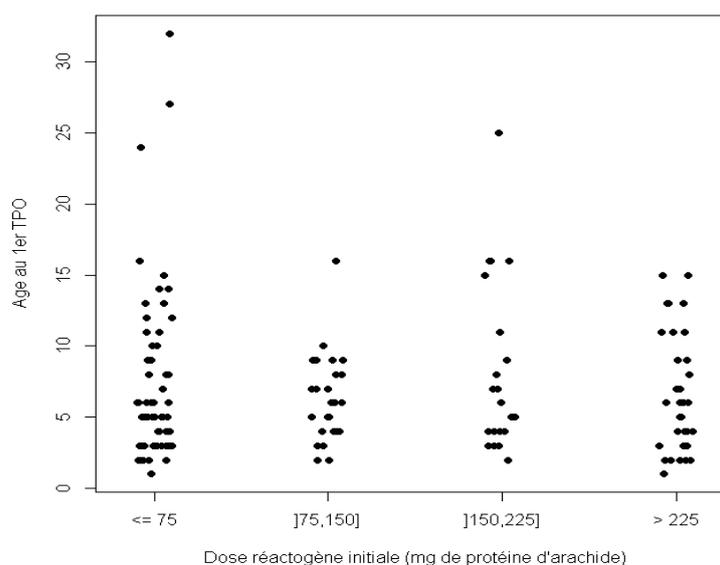
\*Certains patients sont toujours suivis dans le service d'Allergologie dans le cadre de leur protocole d'induction de tolérance, il s'agit d'une « photographie » de l'activité du service au 01/09/2015.

72,3 % des patients ont été suivi plus d'un an ; 40,4 % plus de 2 ans et 23,4 % plus de 3 ans. 9 patients sur 141 soit 6,4 % ont eu un suivi inférieur à 6 mois.

## B. Analyse comparative bivariée des clusters de dose réactogène initiale

L'analyse comparative des différents clusters de doses réactogènes initiales (DRI) a été effectuée suivant le découpage des seuils présenté dans le tableau 4.

Les patients des différents clusters des classes réactogènes ont un âge moyen similaire que l'on peut vérifier dans la figure 2.



**Figure 2 : Age des patients en fonction de leur classe de dose réactogène initiale**

**Tableau 6. Comparaison des classes de dose réactogène initiale (DRI) en milligrammes d'arachide**

	Valeurs manquantes (n)	DRI ≤ 75 mg	75 <DRI ≤ 150 mg	150 <DRI ≤ 225 mg	DRI > 225 mg	p-valeur
<b>N</b>		60	27	21	33	/
<b>Durée du suivi (mois)*</b>		27,5 ± 16,3	25,7 ± 16,7	17,8 ± 9,6	24,3 ± 18	0,13
<b>Age (années) au 1<sup>er</sup> TPO</b>		7,3 ± 6,1	6,2 ± 3	8,2 ± 6,1	6,5 ± 4,2	0,78
<b>Sexe (%H)</b>		38 (63,3 %)	20 (74,1 %)	14 (66,7 %)	21 (63,6 %)	0,79
<b>Données au 1<sup>er</sup> TPO</b>						
r Ara h 2 (kUA/l)	22	49,8 ± 37,6	32,3 ± 38,3	13,3 ± 16,5	18,2 ± 32	<b>&lt; 0,0001</b>
Grade						0,8
0		1 (1,7 %)	0 (0 %)	1 (4,8 %)	2 (6,1 %)	
I		14 (23,3 %)	5 (18,5 %)	5 (23,8 %)	7 (21,2 %)	
II		18 (30 %)	13 (48,1 %)	5 (23,8 %)	11 (33,3 %)	
III		19 (31,7 %)	6 (22,2 %)	9 (42,9 %)	9 (27,3 %)	
IV		8 (13,3 %)	3 (11,1 %)	1 (4,8 %)	4 (12,1 %)	
<b>Histoire clinique**</b>						
Urticaire		17 (28,3 %)	12 (44,4 %)	6 (28,6 %)	11 (33,3 %)	0,5
Angio-œdème		25 (41,7 %)	12 (44,4 %)	9 (42,9 %)	10 (30,3 %)	0,65
Œdème de Quincke		5 (8,3 %)	1 (3,7 %)	2 (9,5 %)	1 (3 %)	0,7
Asthme		16 (26,7 %)	10 (37 %)	2 (9,5 %)	5 (15,2 %)	0,08
Vomissements		10 (16,7 %)	3 (11,1 %)	1 (4,8 %)	1 (3 %)	0,19
Choc anaphylactique		2 (3,3 %)	1 (3,7 %)	2 (9,5 %)	0 (0 %)	0,26
Synd. dermo-respiratoires		7 (11,7 %)	2 (7,4 %)	2 (9,5 %)	9 (27,3 %)	0,14
Autres		13 (21,7 %)	4 (14,8 %)	5 (23,8 %)	9 (27,3 %)	0,71

Les données sont exprimées en moyennes (écart-types) pour les données quantitatives, et en effectifs (fréquences) pour les données qualitatives.

Les p-valeurs ont été obtenues par le test de Kruskal-Wallis pour les données quantitatives, et tests du Chi-2 et Fisher pour les données qualitatives.

\* Attention : certains patients sont toujours suivis dans le service d'Allergologie dans le cadre de leur protocole d'induction de la tolérance, il s'agit d'une « photographie » de l'activité au 01/09/2015

\*\* les données ne sont pas disjointes

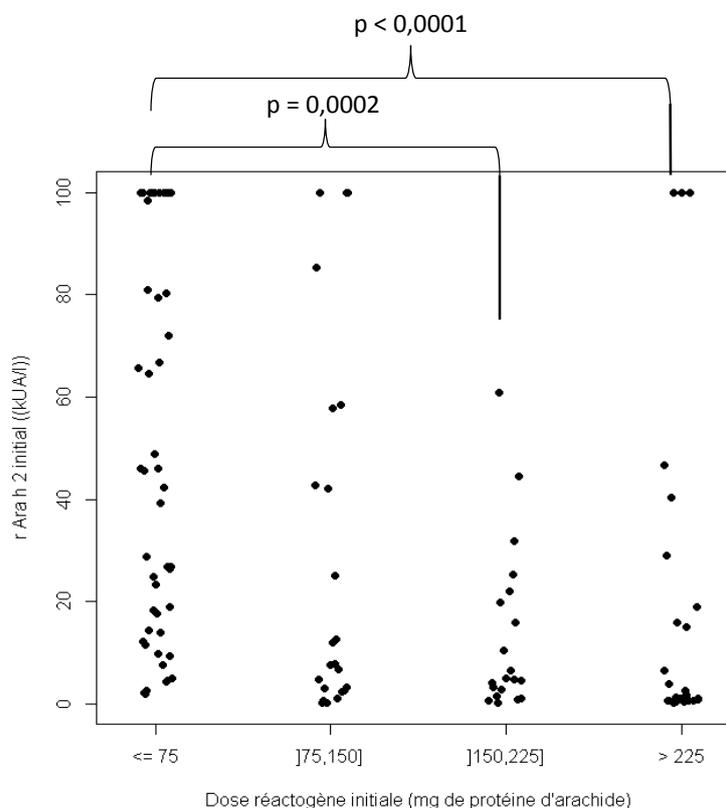
Il n'existe aucune différence significative entre les différents clusters concernant le sexe ou la durée de suivi.

Concernant le taux d'Ara h 2, la p-valeur inférieure à 0,05 indique qu'il existe au moins un groupe qui diffère des autres. Afin de mettre en évidence cette différence, des tests de comparaison avec correction des p-valeurs par la technique de Holm ont été effectués.

**Tableau 7. p-valeurs corrigées aux tests de comparaison 2 à 2 des r Ara h 2 initiaux**

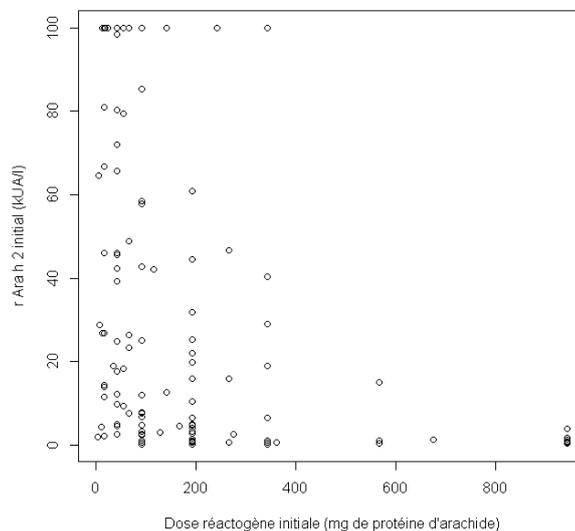
	DRI ≤ 75 mg	75 <DRI ≤ 150 mg	150 <DRI ≤ 225 mg
75 <DRI ≤ 150 mg	0,073	-	-
150 <DRI ≤ 225 mg	<b>0,0002</b>	0,456	-
DRI > 225 mg	<b>&lt; 0,0001</b>	0,173	0,456

Ces tests ont permis de mettre en évidence que le groupe de patients allergiques ayant une dose réactogène de protéine d'arachide initiale inférieure à 75 mg diffère de manière significative des deux autres groupes ayant une dose réactogène initiale supérieure à 150 mg de protéine d'arachide. Cette différence est visualisée sur le graphique de la figure 3.



**Figure 3 : Niveau initial de r Ara h 2 en fonction des clusters de dose réactogène initiale**

Pour autant, la dose réactogène initiale n'est que moyennement corrélée à la dose de r Ara h 2 initiale compte tenu du coefficient de corrélation de Spearman ( $\rho = -0,47$ ). Ceci peut être expliqué par la distribution de taux faibles de r Ara h 2 quelle que soit la dose réactogène initiale (Figure 4).



**Figure 4 : Niveau initial de r Ara h 2 en fonction de la dose réactogène**

## II. Conséquences clinique et biologique de l'ITO

### A. Evolution du seuil réactogène sous ITO

#### 1. Comparaison des patients ayant/n'ayant pas atteint la dose maximale

40 patients, soit 28 % de la population, ont atteint la dose maximale réactogène de 2942 mg de protéine d'arachide à 24 mois de suivi en moyenne, avec peu ou pas de réaction clinique (85 % de grade 0 à 1).

L'évolution des grades de sévérité de ces 40 patients a été la suivante :

**Tableau 8 : Répartition des grades de réactivité au cours du 1<sup>er</sup> TPO des patients ayant atteint la dose maximale**

Grade	Nb patients (%)
0	2 (5 %)
I	11 (27,5 %)
II	14 (35 %)
III	12 (30 %)
IV	1 (2,5 %)

**Tableau 9 : Répartition des grades de réactivité au cours du TPO ayant permis l'atteinte de la dose maximale**

Grade	Nb patients (%)
0	26 (65 %)
I	8 (20 %)
II	4 (10 %)
III	1 (2.5 %)
IV	1 (2,5 %)

Nous avons alors comparé le groupe de patients ayant atteint cette dose à celui ne l'ayant pas atteinte pour savoir ce qui les différencie.

**Tableau 10 : Comparaison des patients ayant/n'ayant pas atteint la dose réactogène de 2942 mg de protéine d'arachide sous ITO**

	Valeurs manquantes (n)	Dose réactogène de 2 942 mg non atteinte	Dose réactogène de 2 942 mg atteinte	p-valeur
<b>N</b>		101	40	/
<b>Durée du suivi (mois)*</b>		23,8 ± 14,7	27,8 ± 19,4	0,5
<b>Age (années) au 1<sup>er</sup> TPO</b>		7,6 ± 5,3	5,5 ± 4,6	<b>0,006</b>
<b>Sexe (%H)</b>		68 (67,3 %)	25 (62,5 %)	0,73
<b>Données au 1<sup>er</sup> TPO</b>				
Dose réactogène (mg de protéine d'arachide)		143,6 ± 190,6	274,9 ± 278,6	<b>0,0006</b>
r Ara h 2 (kU <sub>A</sub> /l)	22	39,5 ± 38,2	17,9 ± 28,2	<b>0,001</b>
Grade				0,17
0		2 (2 %)	2 (5 %)	
I		20 (19,8 %)	11 (27,5 %)	
II		33 (32,7 %)	14 (35 %)	
III		31 (30,7 %)	12 (30 %)	
IV		15 (14,9 %)	1 (2,5 %)	
<b>Histoire clinique**</b>				
Urticaire		30 (29,7 %)	16 (40 %)	0,33
Angio-cœdème		42 (41,6 %)	14 (35 %)	0,6
Œdème de Quincke		7 (6,9 %)	2 (5 %)	1
Asthme		22 (21,8 %)	11 (27,5 %)	0,61
Vomissements		12 (11,9 %)	3 (7,5 %)	0,56
Choc anaphylactique		5 (5 %)	0 (0 %)	0,32
Synd. dermo-respiratoires		14 (13,9 %)	6 (15 %)	1
Autres		18 (17,8 %)	13 (32,5 %)	0,09

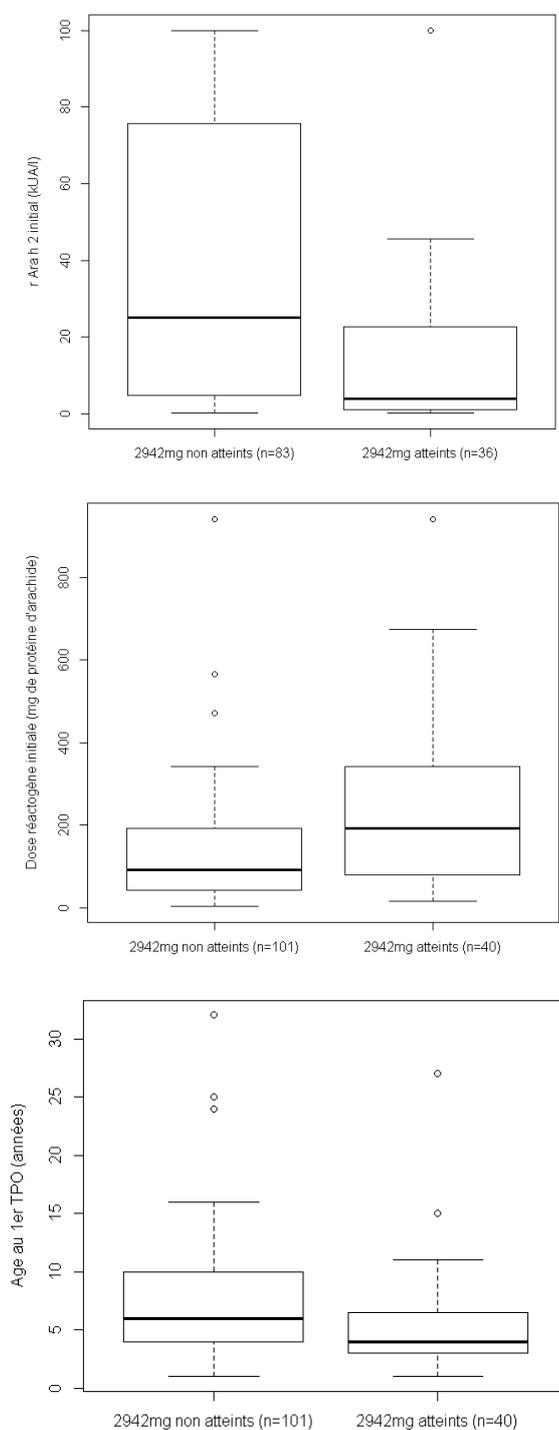
Les données sont exprimées en moyennes (écart-types) pour les données quantitatives, et en effectifs (fréquences) pour les données qualitatives.

Les p-valeurs ont été obtenues par le test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour les données quantitatives, et tests du Chi-2 et Fisher pour les données qualitatives.

\* attention : certains patients sont toujours suivis dans le service d'Allergologie dans le cadre de leur protocole d'induction de la tolérance, il s'agit d'une « photographie » de l'activité du service au 01/09/2015

\*\* les données ne sont pas disjointes

La durée moyenne de suivi a été la même entre les 2 groupes, permettant l'interprétation des résultats. Il existe une différence significative de l'âge moyen, du niveau moyen de r Ara h 2 et de la dose réactogène moyenne au TPO initial ( $p < 0,05$ ) entre les 2 groupes de patients. Ainsi, les patients ayant atteint la dose de 2942 mg sont plus jeunes, ont un niveau de r Ara h 2 plus faible et une dose réactogène plus élevée au 1er TPO, avant mise en place du protocole d'immunothérapie orale.



**Figure 5 : Boîtes à moustaches du taux de r Ara h 2 initial, de la dose réactogène initiale et de l'âge**

Un modèle de régression logistique a été appliqué afin de mesurer la force d'association entre les groupes de patients (atteignant ou n'atteignant pas la dose maximale), et les variables dont la p-valeur est inférieure à 0,2, à savoir l'âge, la dose réactogène, le taux de r Ara h 2, le grade de réaction durant le TPO et l'histoire clinique.

**Tableau 11 : Résultats de la régression logistique**

Variabiles indépendantes	$\beta$	Erreur-type	p-valeur	OR ajusté
r Ara h 2 initial	-0,015	0,007	<b>0,043</b>	0,98
Age au 1 <sup>er</sup> TPO	-0,1	0,054	0,065	0,9
Dose réactogène initiale	0,002	0,001	0,053	1,002

OR : Odds-Ratio

$\beta$  : coefficient de la régression

Cette analyse multivariée a été réalisée chez 119 patients pour lesquels aucune valeur manquante n'a été décelée (c'est-à-dire l'absence d'un taux d'Ara h 2 initial avant le premier TPO).

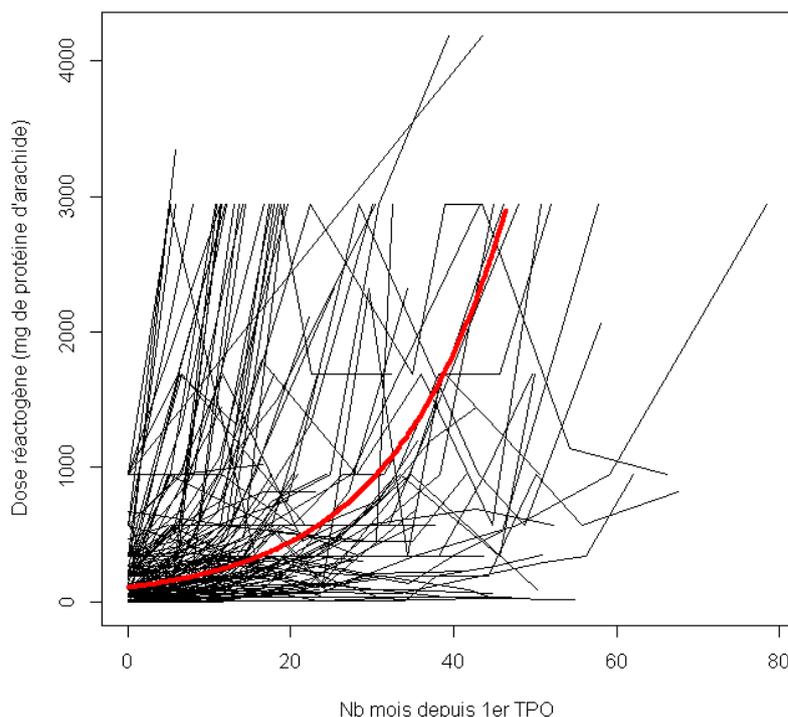
La performance prédictive de ce modèle a été évaluée par l'aire sous la courbe ROC valant 0,75. Après ajustement :

- la p-valeur de r Ara h 2 initial reste significative (p=0,043)
- les p-valeurs de l'âge et de la dose réactogène initiale sont à la limite de la significativité (respectivement p=0,065 et 0,053).

## **2. Courbe d'évolution moyenne de la dose réactogène**

Il existe une grande variabilité au niveau de la dose réactogène de départ mais aussi au niveau de la cinétique d'évolution des courbes.

L'analyse de ces données par un modèle linéaire mixte a permis d'établir une courbe moyenne d'évolution (tracée en rouge en figure 6). Celle-ci indique qu'il faut environ 47 mois de suivi de protocole pour atteindre la dose maximale réactogène de 2942 mg de protéine d'arachide.



**Figure 6 : Courbe d'évolution moyenne de la dose réactogène (en rouge)**

L'étude des variables influençant l'évolution de la dose réactogène initiale a été effectuée par l'intégration de celles-ci dans le modèle mixte. Après sélection pas à pas descendante par critère AIC, voici celles qui ont été retenues comme expliquant la variance de la cinétique.

**Tableau 12 : Analyse de variance de la partie fixe du modèle**

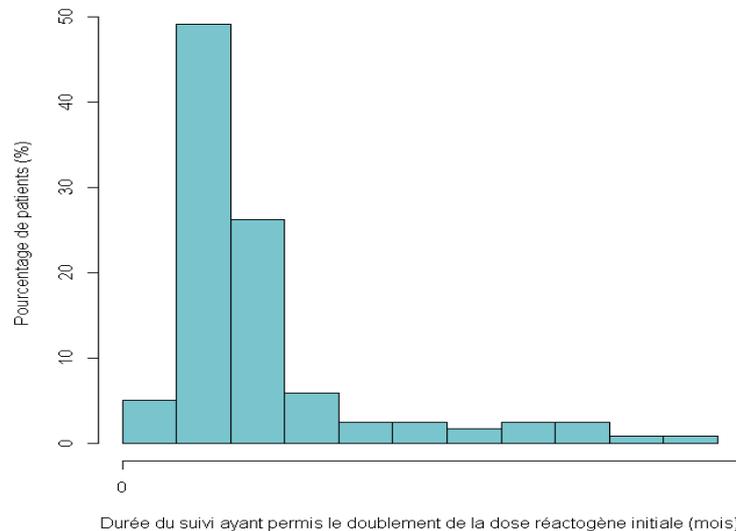
	p-valeur
Dose réactogène initiale	< 0,0001
Grade durant le suivi	< 0,0001
Sexe	0,26
Suivi protocole	< 0,0001
r Ara h 2 initial	< 0,0001
Urticaire	0,07
Age au 1 <sup>er</sup> TPO	0,08

Le grade, l'observance du protocole d'induction de la tolérance, et le niveau de r Ara h 2 initial influencent significativement le niveau moyen de la dose réactogène, quelle que soit la durée du suivi.

En effet, les patients ayant suivi approximativement les consignes, voire pas du tout, ont des cinétiques de dose réactogène significativement en dessous de ceux

ayant parfaitement suivi le protocole. Les patients ayant un niveau de r Ara h 2 initial élevé ont une cinétique de dose réactogène en-dessous de ceux avec un faible niveau de r Ara h 2 initial.

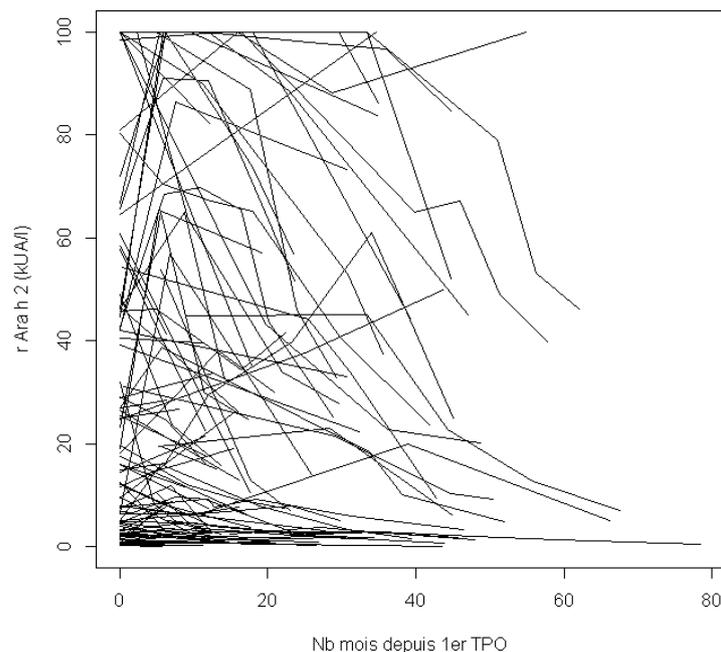
### 3. Doublement de la dose réactogène initiale.



**Figure 7 : Histogramme de la durée de suivi ayant permis le doublement de la dose réactogène initiale (en mois)**

84 % des patients ont réussi à doubler leur dose réactogène initiale sous immunothérapie orale. 54,2 % d'entre eux ont pu le faire avant les 10 premiers mois.

### B. Evolution du taux de r Ara h 2



**Figure 8 : Evolution du taux de r Ara h 2 sous ITO**

La cinétique du taux de r Ara h 2 durant le suivi du protocole a mis en évidence une croissance du taux lors des premiers mois, suivi d'une décroissance à plus long terme chez 29,7 % des patients. Une décroissance directe des taux est mise en évidence chez 47,4 % des sujets.

**Tableau 13 : Evolution des r Ara h 2**

Evolution des r Ara h 2	N (%)	Durée moyenne du suivi (mois)
Croissante uniquement	18 (15,2 %)	17
Décroissante uniquement	56 (47,4 %)	26
Stagnante à 100 kU <sub>A</sub> /l*	9 (7,6 %)	20
Croissante puis décroissante	35 (29,7 %)	35

\* c'est même stagnante à « >100 » car remplacement par 100 pour permettre les analyses

Pour les 35 patients dont l'évolution du taux de r Ara h 2 a été croissante puis décroissante, la décroissance a débuté en moyenne à 21 mois de suivi.

## DISCUSSION

### I. Commentaire des résultats

#### A. Population étudiée

L'étude s'intéresse à une population allergique à l'arachide confirmée par test de provocation par voie orale en double aveugle contre placebo, présentant une poly-sensibilisation r Ara h 1, 2 et 3 prédictive d'un risque élevé de réaction systémique (51) (52). Selon Codreanu, le seuil de 0,23 kU<sub>A</sub>/l d'Ara h 2 affirme le diagnostic avec une spécificité de 96 % et une sensibilité de 93 % (53). Dans notre étude, le taux de r Ara h 2 moyen est de 33 kU<sub>A</sub>/l, ce seuil est en dessous de sa valeur réelle car les patients ayant un dosage supérieur ou égal à 100 kU<sub>A</sub>/l sont enregistrés comme étant égaux à 100 kU<sub>A</sub>/l. Le seuil réactogène initial moyen est de 181 mg de protéine d'arachide (soit 720 mg d'arachide, équivalent à moins d'une cacahuète). 42 % de la population est réactive à moins de 75 mg de protéine (soit 300 mg d'arachide, équivalent à moins d'une demi cacahuète). Ce seuil est inférieur au seuil accidentel référencé dans la littérature (54) (55). Quatre de nos patients n'ont pas présenté de réactivité clinique lors de leur premier TPO du fait d'un arrêt précoce de la réintroduction, compte tenu d'une anxiété majeure. La réactivité a cependant été confirmée lors du deuxième TPO.

Les manifestations cliniques des sujets étudiés correspondent à ce qui est décrit dans la littérature sur l'allergie à l'arachide (56) : l'atteinte organique prédomine au niveau cutané (comprenant l'urticaire, l'angio-œdème ou l'œdème de Quincke) et près d'un quart des patients ont présenté une crise d'asthme après consommation d'arachide.

L'allergie à l'arachide est une maladie sévère avec une guérison spontanée rarement observée après l'âge de 7 ans (13). La population de l'étude dont l'âge moyen correspond à cette limite, a peu de chance de présenter une guérison naturelle en cours de protocole d'immunothérapie.

Les différents clusters de seuil réactogène initial présentent les mêmes caractéristiques sur la durée de suivi, l'âge et le sexe, qui ne peuvent donc être considérés comme des critères prédictifs de réactivité clinique. D'après Neuman, l'âge et le sexe n'ont aucune influence sur la sévérité clinique (56).

Concernant l'histoire clinique du patient, Wainstein explique que le grade de sévérité initiale ne permet pas de prédire une sévérité ultérieure lors du TPO (57).

Comme retrouvé dans la littérature (58) (59), les antécédents cliniques dans notre étude n'influent pas sur le seuil de réactivité mis en évidence lors du premier TPO, à l'inverse d'autres auteurs (60). Ainsi, les antécédents d'anaphylaxie du patient n'ont pas d'influence sur le fait d'avoir un seuil réactogène bas.

De nombreux travaux ont tenté de prédire la réactivité clinique sur des critères biologiques. Pour van der Zee et Blumchen (58) (60), le taux de r Ara h 2 est prédictif de réactivité clinique. Pour d'autres auteurs, il n'existe pas d'influence du taux d'IgE spécifiques initial sur le seuil réactogène du patient (61) (62) (63).

Dans notre étude, le taux de r Ara h 2 initial n'est que très moyennement corrélé à la dose réactogène initiale. Tout d'abord, les résultats montrent qu'un taux de r Ara h 2 initial élevé est associé à une DRI basse. Ainsi, un patient avec un taux de r Ara h 2 supérieur à 100 kUA/l aura plus de risque d'avoir un seuil réactogène inférieur à 75 mg de protéine d'arachide.

Puis, les résultats précisent qu'il est possible de trouver une réactivité basse chez des patients ayant un faible taux de r Ara h 2 initial, compte tenu de la dispersion de ce critère biologique dans les différents clusters de seuil réactogène. C'est pourquoi, un patient avec un seuil réactogène initial bas de moins de 75 mg de protéine peut avoir un taux de r Ara h 2 initial faible.

En conclusion, bien que cette donnée ait un véritable intérêt clinique, un taux de r Ara h 2 bas ne peut être considéré comme prédictif de sécurité clinique.

## **B. Efficacité de l'ITO**

La courbe d'évolution moyenne (CEM) reflète la progression du seuil réactogène d'un patient-type de l'étude. L'interprétation de cette courbe doit s'effectuer avec précaution du fait qu'une partie de la population étudiée est actuellement encore sous protocole d'accoutumance. La CEM atteint la dose maximale de 2942 mg de protéine d'arachide en 4 ans. Près de 30 % de la population sous ITO a atteint cette dose maximale à environ 24 mois du début du protocole. La plupart de ces patients ont atteint la dose maximale en fin de protocole

sans réaction ou avec des réactions mineures. En cas d'absence de réaction, la mise en place d'un protocole d'entretien est proposée à domicile. Cette notion de durée moyenne de protocole souligne l'intérêt d'initier l'ITO chez des patients jeunes afin d'atteindre une sortie du protocole avant l'adolescence, période de vie où la prise de risque est courante, et où l'opposition aux règles conduit à l'arrêt des régimes d'éviction (64).

Les objectifs de l'ITO diffèrent selon la réactivité et la sévérité des patients allergiques :

- Les patients allergiques sévères présentent souvent un dégoût à la consommation d'arachide pouvant induire une démotivation dans l'observation du protocole. Ce dégoût peut s'avérer être intense, particulièrement au cours des progressions de doses. L'objectif pour ces sujets n'est pas d'atteindre un seuil réactogène maximal de 2942 mg de protéine (correspondant à 14 cacahuètes de taille moyenne) mais plutôt de sortir d'une zone à risque de réaction au cours d'exposition accidentelle. L'objectif pour ces patients est l'augmentation rapide du seuil réactogène sous ITO. Dans notre étude, 84 % de la population a pu doubler son seuil réactogène, dont plus de la moitié a pu le faire en moins de 10 mois, avec un seuil réactogène aux alentours de 360 mg de protéine (soit près de 2 cacahuètes de taille moyenne), confirmant ainsi l'efficacité du protocole d'ITO. Cette diminution de réactivité assure au patient allergique une protection et un gain de qualité de vie (65).

- Pour les patients moins sévères, l'atteinte de la dose réactogène maximale de 2942 mg de protéine permet un arrêt du protocole d'accoutumance et une libération vis-à-vis de l'arachide avec mise en place d'un protocole d'entretien. Cette dose équivaut à une consommation de 14 cacahuètes de taille moyenne, correspondant à la dose maximale d'arachide trouvée dans un produit de consommation courante (un grand Snickers® ou un petit paquet de m&m's®). Les patients non sévères peuvent atteindre cette dose sans présenter de dégoût. Près de 30 % de la population a atteint cette dose réactogène maximale en environ 24 mois. Ce résultat est probablement minoré par le fait que plus de 50 % des sujets sont suivis moins de 24 mois.

Skolnick explique que le taux initial d'IgE spécifiques vis-à-vis de l'arachide n'a pas d'influence sur l'acquisition d'une tolérance à l'arachide tandis qu'un taux d'IgE à la baisse est prédictif de guérison (66). La particularité de nos résultats est de

démontrer que le taux de r Ara h 2 initial influe sur l'atteinte de la dose maximale tolérée de 2942 mg de protéine d'arachide. Ainsi, plus le taux de r Ara h 2 initial est bas, plus le patient a de chance d'atteindre la dose maximale. Les résultats à la limite de la significativité concernant l'âge et la dose réactogène initiale (respectivement  $p = 0,065$  et  $0,053$ ) ne peuvent que souligner la tendance qu'a un patient jeune avec une DRI élevée, à atteindre plus facilement cette dose maximale. Il serait donc intéressant d'effectuer cette analyse sur un échantillon de patients plus important que afin d'étayer ces hypothèses.

Par ailleurs, les données montrent qu'en plus du taux de r Ara h 2 initial et du seuil réactogène initial, la diminution du grade de sévérité lors des différents TPO, ainsi que la bonne observance du protocole, influent de manière significative sur l'évolution du seuil réactogène vers une dose réactogène maximale, propre à chaque patient. Cela souligne l'intérêt de l'éducation thérapeutique des patients pour expliquer les bonnes pratiques de prise à domicile. L'amélioration du score de sévérité clinique en fin d'immunothérapie confirme les données de la littérature (41) (67) (68).

De nombreuses publications ont signalé la baisse du taux d'IgE spécifiques sous ITO effectuée sur du long terme (41) (43) (44). Plus précisément, durant les premiers mois d'immunothérapie allergénique, il a été remarqué une ascension du taux d'IgE, suivie, secondairement, d'une cinétique à la baisse (69) (70). Ce phénomène, décrit dans la littérature, pourrait traduire un état de désensibilisation des cellules effectrices, mécanisme connu dans l'immunothérapie allergénique (44) (71). Cela a été mis en évidence chez 30 % des patients de l'étude.

Une décroissance simple a été décrite chez près de 50 % des sujets. Ces résultats sont à analyser avec précaution compte tenu de l'absence de certaines données (du fait de la rétrospectivité). Ainsi, pour les patients pour lesquels nous observons une évolution uniquement à la baisse, des prélèvements supplémentaires après le premier TPO aurait pu mettre en évidence un pic d'augmentation avant diminution. De même, concernant les patients avec une cinétique de r Ara h 2 à la hausse (15 % de la population), la durée moyenne de suivi de 17 mois, associée aux manques de données, ne nous permet pas de conclure sur l'aspect réel de leur évolution. A noter que la décroissance des 35 patients (croissance puis décroissance) a débuté à 21 mois de suivi dans notre étude.

### C. Intérêt du schéma protocolaire

L'intérêt de proposer une ITO dans l'allergie à l'arachide repose sur plusieurs arguments : une allergie à faible taux de guérison naturelle (11) (12) (66), la sévérité des réactions cliniques (6), l'impact du régime d'éviction sur la qualité de vie (32), ainsi que ses limites : 27 % des patients allergiques à l'arachide ne savent pas reconnaître l'aliment (72).

Plusieurs publications contre-indiquent l'utilisation de l'ITO dans la pratique courante (73) (74) (75), compte tenu de son risque de réactions sévères (44) (49) (76). Elles sont plus souvent observées lors de schémas protocolaires ayant une escalade rapide des doses, dont l'efficacité sur l'acquisition de l'accoutumance est d'ailleurs limitée (41) (44). De nombreuses études anglo-saxonnes effectuent leur ascension de dose tous les 15 jours en milieu hospitalier, avec prise de doses stables entre les différents passages (41) (44) (76) (77). Ce type de protocole d'ITO sur plusieurs mois peut permettre une acquisition d'accoutumance à des doses tolérées élevées (44) (76). Ces doses élevées sont recherchées dans des pays où la consommation d'arachide est répandue, et où les quantités consommées habituellement sont supérieures à la France.

La prise d'une dose stable à domicile suivie secondairement d'une augmentation rapide en hospitalisation, est souvent responsable de plus de réactions indésirables qu'un schéma plus progressif à domicile (44) (78). Dans une publication de Moneret-Vautrin, ce type de schéma, similaire au nôtre (50), limite le risque de réaction à chaque dose prise à moins de 1 %, avec des réactions indésirables mineures à modérées (prurit oral, angio-œdème labial, douleurs abdominales) (43). La sécurité du protocole passe aussi par une information claire des facteurs de risques diminuant le seuil de réactivité, avec possibilité d'adaptation des doses en cas de besoin (48).

En comparaison, notre protocole permet par ailleurs de minimiser le nombre d'hospitalisation (43), et s'adapte mieux aux patients vivant à distance des centres spécialisés pratiquant l'ITO.

Le support alimentaire industriel tel que le biscuit soufflé à l'arachide est un produit peu onéreux, accessible et ayant montré les mêmes caractéristiques moléculaires que la graine native, lors de comparaison par ImmunoBlot (79).

Ces résultats confirment l'efficacité de l'immunothérapie orale dans l'acquisition d'une accoutumance sécurisée, comparée aux autres voies d'administrations. La voie

injectable par l'utilisation de formule aqueuse d'arachide est considérée comme dangereuse (35). L'acquisition de l'accoutumance par immunothérapie sublinguale est limitée (36) (44) : Burks montre que seulement 15 % des patients conservent un état de non réponse après protocole sublingual (37). Néanmoins, par sa très bonne tolérance, cette voie reste intéressante pour initier des protocoles d'immunothérapie chez des patients allergiques sévères. Dans notre service, lors de la mise en place d'un protocole à très faible dose chez des patients sévères ; les sujets sont informés de la nécessité de bien mastiquer et garder en bouche leur dose durant une dizaine de secondes ; la prise peut alors être comparée à une voie sublinguale, permettant de débiter le protocole d'ITO avec innocuité.

## II. Limites, intérêt et perspective de l'étude

L'inconvénient d'effectuer une étude rétrospective porte sur l'inégalité temporelle de suivi des patients de l'étude, ce qui pourrait causer une sous-estimation des résultats. Cependant, cela permet d'avoir une durée de suivi élevée (plus de 3 ans pour  $\frac{1}{4}$  de la population) comparée à d'autres études prospectives plus courtes (41) (77).

L'originalité de cette étude porte aussi sur le nombre de patients (141 sujets) et leur sévérité (seuil réactogène initial moyen de 181 mg de protéine d'arachide avec 42 % de patients réactifs à moins de 75 mg de protéine).

L'ITO est utilisée comme pratique courante dans le Service d'Allergologie de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul depuis une 2005 et la question du maintien de la dose tolérée maximale après l'arrêt du protocole se pose maintenant. En effet, la persistance de l'accoutumance à distance de l'ITO n'est que peu étudiée. La récurrence de réactions allergiques chez des patients tolérants a été observée en l'absence de consommation régulière d'arachide (80). Vickery a montré que seulement 50 % des patients maintenaient une réponse soutenue après un mois d'arrêt d'une ITO de 5 ans (81)

Après atteinte d'un seuil de sécurité, l'entretien du protocole doit être décidé en accord avec le patient. S'il atteint la dose maximale sans dégoût, le relai du protocole par une consommation régulière se fait donc naturellement. Dans le cas de difficultés d'ascension de dose, un protocole de maintenance est alors proposé afin d'assurer l'accoutumance obtenue. La fréquence de prise d'arachide lors de l'entretien n'est pas établie à ce jour.

Dans notre service, la dose de 2 cacahuètes grillées de taille moyenne, 3 fois par semaine est usuellement indiquée au patient. L'éducation thérapeutique des patients est capitale pour assurer l'entretien de consommation de l'allergène après l'arrêt de l'ITO et ainsi éviter au patient de glisser à nouveau vers la peur de l'allergène, voire un faux sentiment de sécurité en cas d'arrêt de prise (74). Il serait donc intéressant de pouvoir évaluer l'évolution de la dose réactogène à distance de l'arrêt du protocole, dans les cas de suivi ou non suivi du protocole d'entretien.

## CONCLUSION

Cette étude met en évidence l'efficacité rapide du protocole d'ITO chez des patients allergiques sévères.

Pour une majorité de patients suivant leur protocole, une accoutumance a pu être observée avec un doublement du seuil réactogène initial en moins de 10 mois.

Le taux d'Ara h 2 initial influe sur l'évolution de la dose réactogène initiale vers la dose maximale tolérée de 2942 mg de protéine d'arachide.

Il a été montré par ailleurs que le taux de r Ara h 2 initial est moyennement corrélé au seuil réactogène du patient compte tenu de sa dispersion. L'étude permet d'établir qu'un faible taux de r Ara h 2 ne doit pas être considéré comme prédictif de sécurité clinique.

La mise en place d'un protocole d'induction de tolérance par voie orale doit être menée par des équipes expérimentées, chez un patient motivé, équilibré, adhérant au protocole et muni d'une trousse d'urgence et d'un PAI.

Le choix d'une ITO longue et progressive doit être privilégié, accompagné d'une éducation thérapeutique adaptée et performante.

Des études ultérieures devront évaluer la pérennité de l'accoutumance acquise chez ces patients. La dose de maintien ainsi qu'une durée d'administration optimale doivent être précisées afin d'assurer l'accoutumance voire la guérison chez les patients allergiques à l'arachide.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbe J, Beaudoin E, Morisset M, Thevenin F. Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:133-40.
2. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Allergo-vigilance Network. Prevalence of peanut sensitization in population of 4737 subjects: an Allergo-vigilance Network enquiry carried out in 2002. *Allerg Immunol*. 2005;37:54-7.
3. Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M. Les allergies alimentaires de l'enfant et de l'adulte. In: *Abrégés de médecine*. Paris: Ed. Masson; 2006. p.155.
4. Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10:33-38.
5. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014; 69:62-75.
6. Moneret-Vautrin DA. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2008; 48:171-8.
7. Burks AW. Peanut allergy. *Lancet*. 2008;371(9623):1538-46.
8. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:191-3.
9. Dutau G, Rancé F, Moneret-Vautrin D. Manifestations cutanées dans l'allergie alimentaire. Résultats préliminaires de l'enquête CICBAA (300 observations) avec références particulière à la dermatite atopique en Pédiatrie. *Rev Fr Allergol*. 1996;36:233-8.
10. Moneret-Vautrin DA, Rance F, Kanny G, Olsewski A, Gueant JL, Dutau G, Guerin L. Food allergy to peanuts in France--evaluation of 142 observations. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:1113-1119.
11. Morisset M. Immunothérapie orale et allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol*. 2011;51:295-300.
12. Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, Koplin JJ, Dang T, Tilbrook KP, 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):1257-66.
13. Begin P et al. Natural resolution of peanut allergy: a 12-years longitudinal follow-up study. *J Allergy Clin Immunol: in Practice*. 2013;1:528-30.

14. Comstock SS, DeMera R, Vega LC, Boren EJ, Deane S, Haapanen LA, Teuber SS. Allergic reactions to peanuts, tree nuts, and seeds aboard commercial airliners. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:51–56.
15. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentration and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(4):444-51.
16. Rancé F, Abbal M, Lauwers-Cancès V. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and IgE assays. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:1027-33.
17. Wainstein BK, Yee A, Jelley D, Ziegler M, Ziegler JB. Combining skin prick, immediate skin application and specific-IgE testing in the diagnosis of peanut allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(3):231-9.
18. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:191-7.
19. Roberts G, Lack G. Food allergy—getting more out of skin prick tests. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1495-8.
20. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(7):1031-5.
21. Drouet M. Allergie à l'arachide : intérêt de l'approche moléculaire. *Rev Fr Allergol* 2011;51:115-117.
22. Lauer I, Dueringer N, Pokov S, Rehm S, Zoccatelli G, Reese G, et al. The non-specific lipid transfer protein. Ara h 9, is an important allergen in peanut. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1427-37.
23. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Word group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6 Suppl.):S365-83.
24. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology European Academy of Allergy and clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1260-74.
25. Tanaka LG, El-Dahr JM, Lehrer SB. Double blind, placebo-controlled corn challenge resulting in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(4) :744.
26. Nolmark L, Wales J, Du Toit G, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:284-92.
27. Unsworth DJ. Adrenaline syringes are vastly over prescribed. *Arch Dis Child* 2001;84:410-1.

28. Sicherer S, et al. Self-injectable epinephrine: no size fits all! *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:597-8.
29. Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy.* 2004;59:668-9.
30. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guénard L, Cuny JM, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2007;391:12-9.
31. Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Raat H, DunnGalvin A, et al. Health-related quality of life of food allergic patients: comparison with the general population and other diseases. *Allergy.* 2009;65:238-44.
32. King RM, Knibb RC, Hourihane JO. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. *Allergy.* 2009;64(3):461-8.
33. Sicherer SH, et al. A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: Characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:128-32.
34. Beaudouin E. Facteurs de risque d'anaphylaxie sévère. Journée d'allergologie en Picardie; 2014 mars 14; Amiens, France.
35. Oppenheimer J, Nelson H, Bock S, Christensen F, Leung D. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90:256-262.
36. Fleisher D, Burks W, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:119-27.
37. Burks W, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: long-term follow-up of a randomized multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1240-8.
38. Allam JP, et al. Distribution of langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: a new application sites of allergens in sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2008;63:720-7.
39. Weiner HL. Oral tolerance for the treatment of autoimmune diseases. *Ann Rev Med.* 1997;48:341-51.
40. Wambre E, DeLong JH, James EA, LaFond RE, Robinson D, Kwok WW. Differentiation stage determines pathologic and protective allergen-specific CD4+ T-cell outcomes during specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):544-51.
41. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschorner J, de Oliveira LC, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:83-91.
42. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K, et al. IL10 et TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2003;33(5):1205-14.

43. Moneret-Vautrin DA, et al. Efficacité et sécurité des protocoles de tolérance à l'arachide (immunothérapie orale). Etude pilote sur 51 patients. *Rev Fr Allergol.* 2010;50:434-42
44. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, Shreffler WG, Steele P, Henry KA, Adair M, Francis JM, Durham S, Vickery BP, Zhong X, Burks AW. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:292-300
45. Vickery BP, Steele P, Kamilaris J, Edie A, Kulis M, Burks A. Early intervention with oral immunotherapy is a promising strategy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):AB27.
46. Moneret-Vautrin, et al. Immunothérapie orale à l'arachide et gestion du risque : aspect méthodologiques. *Rev Fr Allergol.* 2014;54:356-63.
47. Du Toit G, Lack G, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):984-91.
48. Moneret-Vautrin DA. Traitement des allergies alimentaires par protocoles d'induction de tolérance orale. Sont-ils applicable en cas d'allergie à l'arachide ? *Rev Fr Allerg Immunol.Clin* 2008;48:20-5.
49. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:343-7.
50. Iliescu C, Sauvage C, Decoster A, Preda C, Castelain MC. L'enfant allergique à l'arachide : une approche thérapeutique personnalisée. *Rev Fr Allergol.* 2013;53:3-8.
51. Peeters KBM, Koppelman SJ, van Hoffen E, van der Tas CWH, den Hartog Jager CF, Penninks AH, et al. Does skin prick test reactivity to purified allergens correlate with clinical severity of peanut allergy? *Clin Exp Allergy.* 2007;37(1):108-15.
52. Asarnoj A, Movérare R, Ostblom E, Poorafshar M, Lilja G, Hedlin G, et al. Ige to peanut allergen components : relation to peanut symptoms and pollen sensitization in 8-years-olds. *Allergy.* 2010;65(9):1189-95.
53. Codreanu F, Collignon O, Roitel O, Thouvenot B, Sauvage C, Vilain A-C, et al. A novel immunoassay using recombinant allergens simplifies peanut allergy diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154(3):216-26.
54. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, et al. Effect of anti- IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med.* 2003;348:986-93.
55. Schappi GF, Konrad V, Imhof D, Etter R, Wuthrich B. Hidden peanut allergens detected in various foods: finding and legal measures. *Allergy.* 2001;56:1216-20.
56. Neuman-Sunshine DL, Eckman JA, Keet CA, Matsui EC, Peng RD, Lenehan PJ, et al. The natural history of persistent peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(5):326-31.

57. Wainstein BK, Studdert J, Ziegler M, Ziegler JB. Prediction of anaphylaxis during peanut food challenge: usefulness of the peanut skin prick test and specific IgE level. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21(4 Pt 1):603-11.
58. Van der Zee T, Dubois A, Kerkhof M, van der Heide S, Vlieg-Boerstra B. the eliciting dose of peanut in double-blind, placebo-controlled food challenges decreases with increasing age and specific IgE level in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:1031-6.
59. Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RW, Sheffield D, Morrisset M, Dumont P, et al. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol.* 2010;48:814-9.
60. Blumchen k, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:390-98.
61. Eller E, Hansen TK, Bindslev-Jensen C. Clinical thresholds to egg, hazelnut, milk and peanut: results from a single-center study using standardized challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108:332-6.
62. Rollinck-Werninghaus C, Niggemann B, Grabenhenrich L, Wahn U, Beyer K. Outcome of oral food challenges in children in relation to symptom-eliciting allergen dose and allergen-specific IgE. *Allergy.* 2012;67:951-7.
63. Flinterman AE, van Hoffen E, den Hartog Jager CF, Koppelman S, Pasmans SG, Hoekstra MO, et al. Children with peanut allergy recognize predominantly Ara h 2 and Ara h 6, which remains stable over time. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1221-8.
64. Sampson MA, Munoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1440-5.
65. Factor JM, Mendelson L, Lee J, Nouman G, Lester MR. Effect of oral immunotherapy to peanut on food-specific quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109:348-52.
66. Skolnick, H.S., Conover-Walker, M.K., Koerner, C.B., Sampson, H.A., Burks, W., Wood, R.A. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:367-374.
67. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele PH, et al. Safety of peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:286-91.
68. Moneret-Vautrin DA. Food Allergy diagnosis. *Allerg Immunol.* (Paris) 2002;34:241-4
69. Van Ree R, Van Leeuwen WA, Dieges PH, Van Wijk RG, De Jong N, Brewczynski PZ, et al. Measurement of IgE antibodies against purified grass pollen allergens during immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(1):68-74.

70. Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six years prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;70(4):261-71.
71. Ebo DG, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, Beirens LM, Bridts CH, De Clerk LS. Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy. *Cytometry B Clin Cytom.* 2007;72:196-203.
72. Ferdman RM, Church JA. Mixed-up nuts: identification of peanuts and tree nuts by children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(1):73-7.
73. Greenhawt et al. Allergist-reported trends in the practice of food allergen oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 3:33-8.
74. Thyagarajan A, Varshney P, Jones S, Sicherer S, Wood R, Vickery B, Sampson H, Burks W. Peanut oral immunotherapy is not ready for clinical use. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:31-2.
75. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:556–68.
76. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, 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):654-60.
77. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, Palmer C, Deighton J, Ewan P, Clark A. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOPII): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383:1297-304.
78. Yu GP, Weldon B, Neale-May S, Nadeau KC. The safety of peanut immunotherapy in peanut-allergic subjects in a single trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159:179-82.
79. Beaudouin E. Immunothérapie par voie orale. In : Beaudouin E, Jacquenet F. Laboratoire Genclis (Vandoeuvre). 20<sup>ème</sup> journée régionale d'actualisation en allergologie ; 2013 mars 29 ; Lille, France.
80. Fleisher DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1195-20.
81. Vickery B, Lin J, Kullis M, Fu Z, Steele P, Jones S, Scurlock A, Gimenez G, Bardina L, Sampson H, Burks W. Peanut oral immunotherapy modified IgE and IgG4 responses to major peanut allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:128-134.

## ANNEXE

### Annexe 1 : Classification des réactions allergiques de Astier et coll.

GRADES	SYMPTOMES
<b>Grade 0</b>	Absents
<b>Grade I</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Douleurs abdominales simples avec résolution spontanée</li><li>- Urticaire &lt; 10 papules</li><li>- Eczéma</li><li>- Rhino-conjonctivite</li></ul>
<b>Grade II</b>	<p>1 organe atteint :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-douleurs abdominales nécessitant une thérapeutique médicamenteuse</li><li>- urticaire généralisée</li><li>- angio-oedème sans atteinte laryngée</li><li>- Asthme modéré : simple toux et/ou chute du DEP de 20 %</li></ul>
<b>Grade III</b>	2 organes atteints
<b>Grade IV</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- 3 organes atteints <b>ou</b></li><li>- crise d'asthme nécessitant une thérapeutique médicamenteuse <b>ou</b></li><li>- œdème laryngé <b>ou</b></li><li>- Hypotension artérielle</li></ul>
<b>Grade V</b>	Atteinte cardio-respiratoire nécessitant une admission en soins intensifs

**AUTEUR : Nom : SEYNAVE**

**Prénom : Maxime**

**Date de Soutenance : 29 mars 2016**

**Titre de la Thèse : Efficacité de l'immunothérapie orale à l'arachide : 141 patients suivi de 1 à 3 ans.**

**Thèse - Médecine - Lille 2016.**

**Cadre de classement : Allergologie**

**DES + spécialité : Diplôme d'Etudes Spécialisées Médecine Générale**

**Mots-clés : Allergie, Arachide, immunothérapie par voie orale.**

## **Résumé**

**Contexte :** L'incidence de l'allergie à l'arachide est en augmentation constante. Elle est responsable de réactions anaphylactiques sévères particulièrement chez l'enfant et il existe peu de guérison spontanée. L'augmentation du seuil réactogène permet d'éviter des accidents sévères à faible dose d'arachide. Une accoutumance est permise par Immunothérapie Orale (ITO). Un protocole d'ascension de doses contrôlées progressivement croissantes est réalisé en pratique courante dans le service d'Allergologie de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul de Lille depuis 2005.

**Méthode :** Etude rétrospective unicentrique suivant 141 patients (âge médian : 7 ans) allergiques à l'arachide confirmés par Test de Provocation par voie Orale (TPO) en double aveugle contre placebo avec dosages r Ara h 1, 2 et 3 initiaux positifs. L'ITO est réalisée à domicile à base d'arachide grillée administrée à des doses progressivement croissantes avec suivi du seuil réactogène gradé lors de TPO effectués tous les 6 mois en hospitalisation.

**Résultats :** Lors du TPO initial, le taux médian d'Ara h 2 est de 33 kU<sub>A</sub>/l avec un seuil réactogène médian de 181 mg de protéine d'arachide. 43 % des patients sont sévères avec un taux inférieur à 75 mg de protéine et 62 % inférieur à 150 mg. La durée moyenne de suivi est de plus de 3 ans pour ¼ des patients. 84 % des patients ont doublé leur seuil réactogène initial. 28 % des patients ont atteint la dose maximale de 2942 mg de protéine d'arachide (soit 11766 mg d'arachide) à 2 ans et 54 % d'entre eux ont pu le faire avant 1 an. Le taux d'Ara h 2 initial influe sur l'évolution de la dose réactogène vers la dose maximale tolérée de 2242 mg de protéine d'arachide. Cependant, il est moyennement corrélé à la réactivité en raison de sa dispersion dans les différents clusters de dose réactogène. Ainsi, un faible taux d'Ara h 2 ne doit pas être considéré comme prédictif de sécurité clinique. Pour 77 % des patients, on remarque une cinétique à la baisse des IgE spécifiques durant le suivi du protocole.

**Conclusion :** Cette étude confirme l'efficacité rapide de l'ITO à l'arachide. Son originalité porte sur le nombre de patients, leur sévérité, la durée de suivi. Ce travail montre que le taux d'Ara h 2 initial est peu corrélé à la dose réactogène initiale mais influe sur l'évolution à la hausse de la dose réactogène durant l'ITO.

## **Composition du Jury :**

**Président : Professeur Benoit WALLAERT**

**Asseseurs : Professeur Frédéric GOTTRAND**

**Docteur Cécile CHENIVESSE**

**Docteur Christine DELEBARRE SAUVAGE**