

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

EFFICACITE DE L'IMMUNOTHERAPIE ORALE A LA NOISETTE

Présentée et soutenue publiquement le **25 Septembre 2017 à 18h**
au **Pôle Recherche**
Par **Tomas MORALY**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur WALLAERT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Madame le Docteur 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
CIER	Comité Interne d'Ethique de la Recherche
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DCM	Dose Cumulée Maximale
DCF	Dose Cumulée Finale
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
DRI	Dose Réactogène Initiale
ETP	Education Thérapeutique du Patient
Fc	Fréquence Cardiaque
GHICL	Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille
Ig E	Immunoglobuline E
ITO	Immunothérapie Orale
kUa/L	kilo-unité d'allergène par Litre
LTP	Lipid Transfer Protein
mg	milligramme
mm	millimètre
OR	Odds Ratio
ORL	Oto-Rhino-Laryngologique
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PR 10	Pathogenesis Related 10 (classe de protéine de défense)
RAV	Réseau d'Allergo-Vigilance®
ROC	Receiver Operating Characteristic
SpO2	Saturation Pulsée en Oxygène
TA	Tension Artérielle
TU	Trousse d'Urgence
TPO	Test de Provocation par voie Orale
VPP	Valeur Prédicative Positive
VPN	Valeur Prédicative Négative

Table des matières

RESUME	10
INTRODUCTION.....	11
1. L'ALLERGIE ALIMENTAIRE	11
2. L'ALLERGIE A LA NOISETTE.....	11
2.1. Généralités	11
2.1.1. La noisette	11
2.1.2. Les fruits à coque.....	11
2.2. Epidémiologie	12
2.3. Evolution.....	13
2.4. Diagnostic.....	13
2.4.1. Histoire clinique.....	13
2.4.2. Les tests cutanés	14
2.4.3. Biologie.....	15
2.4.3.1. Pathogenesis Related 10 (PR-10).....	15
2.4.3.2. Protéines de transfert lipidique (LTP).....	15
2.4.3.3. Protéines de stockage	16
2.5. Test de Provocation par Voie Orale	16
3. PRISE EN CHARGE DE L'ALLERGIE A LA NOISETTE	17
3.1. Education du patient et PAI.....	17
3.2. L'éviction alimentaire	17
3.3. L'induction de tolérance orale par immunothérapie	18
3.3.1. Population éligible	18
3.3.2. Déroulement.....	18
3.3.3. Objectifs.....	19
3.3.4. Modifications immunitaires documentées	19
3.3.5. Contre-indications	19
3.3.6. Effets indésirables.....	19
3.4. Objectifs de l'étude	20
MATERIELS ET METHODES.....	21
1. POPULATION ETUDIEE	21
2. RECUEIL DE DONNEES	21
3. METHODOLOGIE DU TPO	22
4. DOSAGES BIOLOGIQUES.....	23
5. METHODOLOGIE DE L'ITO	23
6. ASPECT MEDICO-LEGAL	24
7. ANALYSE STATISTIQUE	25
RESULTATS.....	27
1. ANALYSE DE LA POPULATION INCLUSE	27
1.1. Analyse descriptive univariée.....	27
1.2. Analyse comparative bivariée de la DRI	28
2. EVOLUTION DE LA DOSE CUMULEE	33
2.1. Analyse de la Dose Cumulée Finale (DCF)	33
2.2. Analyse du Delta DRI - DCF	37
2.3. Analyse des variables influençant le gain de dose cumulée	38
2.4. Comparaison de la population atteignant et n'atteignant pas la DCM	41
3. ÉTUDE DES CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	43
3.1. Évolution des IgE spécifiques noisette	43
3.2. Évolution des dosages de recombinants rCor a 9, 14	43
3.3. Évolution de la taille des Prick-Tests.....	45
3.4. Facteurs influençant sur le grade de sévérité lors du TPO initial	46
3.5. Observance et Tolérance	49
DISCUSSION	50
1. ANALYSE DES RESULTATS.....	50
1.1. Population analysée	50
1.2. Facteurs d'efficacité de l'ITO.....	51
1.3. L'induction de tolérance orale	54
2. LIMITES, INTERET ET AVENIR DE L'ETUDE	55
CONCLUSION	56
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	57
TABLES	63
ANNEXES	64

Résumé

Contexte : L'allergie à la noisette est pourvoyeuse de réactions anaphylactiques sévères en particulier chez l'enfant. L'immunothérapie orale (ITO) permet l'augmentation du seuil réactogène dans le but d'éviter des situations d'urgence. Les protocoles d'ITO sont initiés en hospitalisation et poursuivis à domicile.

Méthode : Etude rétrospective unicentrique de 100 patients (âge moyen : 7 ans) de janvier 2012 à décembre 2016 dans le service d'allergologie de l'hôpital Saint-Vincent de Paul à Lille. Les patients sélectionnés sont allergiques à la noisette confirmés par test de provocation par voie orale (TPO) en double aveugle contre placebo, et un dosage d'IgE spécifique noisette ou recombinant rCor a 1, 8, 9, 14 initial positif. L'ITO est réalisée à domicile après détermination du seuil réactogène lors du TPO initial. Elle est faite à base de noisette sous différentes formes administrée à des doses progressivement croissantes selon un protocole personnalisé. Le suivi clinique se fait par TPO tous les 6 mois en hospitalisation. Un dosage des IgE spécifiques et des allergènes moléculaires est réalisé lors de chaque réévaluation.

Résultats : La Dose Réactogène Initiale (DRI) est de 207 mg de protéine de noisette. Le taux moyen des IgE spécifiques noisette = 16 kUa/L, rCor a 1 = 1 kUa/L, rCor a 8 = 10 kUa/L, rCor a 9 = 4 kUa/L, rCor a 14 = 13 kUa/L. La taille moyenne des prick test est de 11 mm. La durée moyenne du protocole est de 15 mois. 54% des patients ont atteint la Dose Cumulée Maximale (DCM) (1635 mg de protéine de noisette) sous ITO. 80% de ces patients l'atteignent en moins d'un an et demi. La cinétique des IgE et prick-tests est à la baisse. L'évolution vers la Dose Cumulée Finale (DCF) est inversement liée au taux de rCor a 9 ($p=0,037$) et rCor a 14 ($p=0,001$). Les taux moyens de rCor a 8 (11,73 kUa/L) sont liés au grade 1 ($p<0,001$) et ceux de rCor a 9 (8,75 kUa/L) au grade 2+3 ($p<0,001$).

Conclusion : Cette étude montre l'efficacité de l'ITO à la noisette. L'un des facteurs prédictifs mis en évidence, rCor a 14, montre un impact négatif sur la DRI et sur l'évolution de celle-ci s'il est élevé. Ce travail confirme que le profil rCor a 1 est associé à des réactions peu sévères, le profil rCor a 8 est en faveur de réaction modérée à sévère et le profil rCor a 9 et rCor a 14 sont liés aux réactions sévères.

INTRODUCTION

1. L'allergie alimentaire

La fréquence des allergies alimentaires a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies. Elle touche 3,5% de la population en Europe (1, 2). Elles apparaissent souvent précocement. Chez les enfants, les allergies alimentaires posent des problèmes importants de Santé Publique. Comme aux Etats-Unis, cette pathologie est en partie responsable des admissions en urgence en Europe : notamment pour l'arachide et les fruits à coque reliés à 90% des anaphylaxies mortelles (3). Jusqu'à ces dernières années, la seule prise en charge consensuelle de l'allergie alimentaire a été le maintien de l'éviction de l'allergène en cause avec un impact sur la qualité de vie notamment chez les enfants scolarisés. A ce jour, l'immunothérapie alimentaire est proposée aux patients allergiques dans les centres spécialisés.

L'étude que nous présentons est réalisée à partir de données scientifiques d'une population d'enfant ayant bénéficiée d'une immunothérapie à la noisette. Elle en abordera : les mécanismes, les données épidémiologiques disponibles, la stratégie diagnostique et les dispositions thérapeutiques.

2. L'allergie à la noisette

2.1. Généralités

2.1.1. La noisette

La noisette (*Corylus avellana*), est le fruit du noisetier commun ainsi que de diverses espèces voisines du genre *Corylus*. Elle fait partie du règne des *plantae*, de la division des *magnoliophyta*, de l'ordre des *fagales* de la famille des *betulaceae* du genre *corylus*.

2.1.2. Les fruits à coque

Les fruits à coques sont aussi appelés fruits à écale ou oléagineux ou « tree nuts » par les anglo-saxons. Ce sont des fruits disposant d'une coque solide et imperméable.

Taxonomie : Ils comprennent l'amande, noisette, noix, noix de pécan, pistache, noix de cajou, noix de macadamia et noix du Brésil.

Tableau 1 : Classification botanique des fruits à coque

Nom	Nom latin	Famille Botanique
Noisette	<i>Corylus Avellana</i>	Bétulacées
Amande	<i>Amgydalus communis</i>	Rosacées
Pistache	<i>Pistachia vera</i>	Anacardiacees
Noix de Cajou	<i>Anacardium occidentale</i>	Anacardiacees
Noix	<i>Juglans regia et nigra</i>	Juglandacées
Noix de Pécan	<i>Carya illinoensis</i>	Arécacées
Noix du Brésil	<i>Bertholletia excelsia</i>	Lécythidacées
Noix de Macadamia	<i>Macadamia ternifolia</i>	Protéacées

Considérés à tort comme fruits à coque, l'arachide est en fait une légumineuse.

Il existe une forte homologie entre arachide et fruit à coque (4) et ils ont souvent été associés en terme d'éviction, mais aussi en terme de statistiques dans la littérature.

2.2. Epidémiologie

L'allergie alimentaire en Europe peut toucher 4,7% des enfants européens (5) et 3,2% des adultes (6).

L'allergie aux fruits à coque est retrouvée à tous les âges

- 2,7% de 0 à 1 an,
- 4,4% de 1 à 3 ans,
- 10,2% de 3 à 15 ans,
- 15,7% à l'âge adulte.

L'allergie à la noisette prédomine en Europe : elle représente 58% de l'ensemble des allergies aux fruits à coque dans la banque de données du CICBAA (7). L'étude EuroPrevall effectuée dans 12 villes européennes montre que l'allergie à la noisette est la plus courante des allergies alimentaires en Europe tous âges confondus (3). Cette prévalence s'explique par l'allergie croisée au pollen de bouleau, arbre prédominant en Europe du Nord en opposition aux pays américains où l'arachide prédomine. La prédominance américaine de l'arachide est également due à des différences de comportement alimentaire.

En Europe, la noisette se retrouve dans beaucoup de produits industriels : pâte à tartiner, gâteaux, chocolat, sucrerie, céréales, noisettes grillées en apéritif, etc. L'Europe est le premier producteur mondial de noisettes avec plus de 70% des récoltes mondiales. A titre indicatif, le Nutella® est consommé par un foyer français sur deux et trois sur quatre dans les familles avec enfants, faisant de la France le premier pays consommateur (lesechos.fr/20/08/2014).

Comme dans toutes les allergies alimentaires, la présentation clinique d'allergie à la noisette est variable : elle va de la réaction locale à la réaction systémique et sévère.

Dans les anaphylaxies sévères, l'arachide et fruits à coque sont les principaux responsables (8). 25% des anaphylaxies sévères aux fruits à coque sont dues aux noisettes dans la population générale (9,10,11).

Les données du Réseau d'Allergo-Vigilance (RAV®) de 2002 à 2006 indiquent que les deux tiers des cas déclarés aux fruits à coque concernaient des adultes, mais une évolution se dessine vers une augmentation dans la population pédiatrique qui atteint en 2007 48% de l'ensemble des cas.

Les déclarations faites au RAV montrent la prédominance du sexe masculin chez les enfants, celle des femmes chez l'adulte jeune (12,13).

2.3. Evolution

La guérison naturelle de l'allergie aux fruits à coque est particulièrement rare en comparaison avec les autres aliments. Elle est évaluée à 9% des cas (14).

2.4. Diagnostic

2.4.1. Histoire clinique

Une histoire clinique évocatrice d'allergie alimentaire justifie des investigations allergologiques rigoureuses. Elle débute par un interrogatoire minutieux suivi d'une enquête alimentaire précise, portant sur :

- les antécédents atopiques personnels et familiaux
- les allergies déjà explorées.

- l'anamnèse précisant la symptomatologie initiale, la chronologie avec délai d'apparition et durée des symptômes, la composition exacte du repas, avec recueil des étiquetages, et le mode de contact (oral, cutané, aéroporté) (15).

- les signes d'appel comprenant l'urticaire aiguë, la dermatite atopique, l'angio-œdème, le syndrome oral, les nausées, vomissements, les douleurs abdominales, les symptômes respiratoires tels que le bronchospasme, la rhinite et l'œdème laryngé dit de Quincke ainsi que le choc anaphylactique.

1.1.1 Les tests cutanés

Ils consistent à mettre en contact les mastocytes dermiques avec un ou plusieurs allergènes. Les mastocytes porteurs d'IgE spécifiques vont dégranuler et libérer des médiateurs entraînant la classique triade de Lewis : œdème, érythème et prurit. Ils confirment une hypersensibilité IgE médiée. (16)

Les tests cutanés sont réalisés par prick-test (17, 18, 19).

Une goutte d'allergène est déposée sur la peau, puis une piqûre est effectuée à travers la goutte de réactif. Ils sont réalisés le plus souvent au niveau des bras. La lecture du test est effectuée à 15 minutes. (20) L'œdème (ou papule) est seulement pris en considération pour interpréter le test. Elle se compare à la papule du témoin positif à l'histamine.

Les thérapeutiques anti-histaminiques doivent être arrêtées 5 jours avant (21).

L'utilisation d'aliments natifs est utile en cas d'allergie alimentaire (22).

En effet, la spécificité et la VPN (91%) des prick-tests avec les extraits natifs sont excellentes, de sorte que leur négativité pourrait exclure une sensibilisation alimentaire (23).

Le test cutané positif apporte un argument en faveur d'une sensibilisation aux allergènes de noisette, mais pas d'une allergie. D'autant plus pour la noisette compte tenu des allergènes croisés avec le bouleau (ce qui nécessite d'aller plus loin dans les investigations grâce à l'allergologie moléculaire).

Le prick-test natif à la noisette peut être réalisé avec différentes formes de noisette, notamment pour limiter les réactivités croisées avec les pollens : avec de la noisette fraîche (en poudre) ou avec de la noisette cuite (pâte à tartiner).

2.4.3.1. Biologie

Le dosage des IgE spécifiques apporte une confirmation de la sensibilisation IgE dépendante dépistée par les tests cutanés.

Le dosage biologique des protéines recombinantes est aujourd'hui disponible pour la noisette.

Pour la noisette, il est possible d'analyser 4 recombinants : rCor a 1 (PR10), rCor a 8 (LTP), rCor a 9 (Globuline 11S), rCor a 14 (Albumine 2S) (24).

Il est à noter que plus récemment, 3 nouveaux recombinants ont été identifiés : rCor a 12 (oléosine) et rCor a 13 (25) mais non dosable par l'Immucap® actuellement. Ainsi que rCor a 2 (profiline) dont la pertinence clinique est limitée (26).

Des études précédentes ont suggéré que le diagnostic par recombinant pourraient augmenter la sensibilité diagnostique et prédire la sévérité de la réaction allergique à la noisette en fonction des familles moléculaires (27, 28, 29).

2.4.3.1. Pathogenesis Related 10 (PR-10)

rCor a 1 est une protéine de défense Bet v 1-like, elle indique une allergie à la noisette liée au pollen de Bouleau (rBet v 1) (30) et est habituellement associée à des réactions locales de type syndrome oral (31). surtout chez l'adulte (32) Elle est thermosensible donc la noisette grillée peut être tolérée. Dans les zones endémiques au bouleau (33) comme dans le Nord de la France, la prévalence de l'allergie à la noisette est approximativement de 0,2% des enfants (34) et monte à 4,5% des adultes (35).

2.4.3.2. Protéines de transfert lipidique (LTP)

rCor a 8 (36) indique une réactivité croisée avec souvent une sensibilisation primaire à la pêche et a une forte association avec les réactions allergiques sévères. (37, 38). Elle est thermorésistante et insensible aux sucs digestifs.

En Espagne, le profil rCor a 8 est le plus fréquent (39) ainsi que pour le reste du pourtour méditerranéen (40). Dans le nord de la France, elle est peu représentée.

2.4.3.3. Protéines de stockage

rCor a 9 (globuline 11S) et rCor a 14 (Albumine 2S) (41) montrent une allergie primaire à la noisette, sans réactivité croisée pollinique et sont associées à un risque important de réactions systémiques sévères (23,29).

Elles sont stables à la chaleur et à la digestion (41).

La sensibilisation rCor a 9 et 14 est hautement spécifique pour les phénotypes sévères d'allergie à la noisette (42).

Le rCor a 14 est le meilleur prédicteur de réaction sévère dans l'allergie pédiatrique à la noisette (43).

2.5. Test de Provocation par Voie Orale

Le TPO se définit comme un test d'ingestion progressif de l'aliment dans le but de reproduire l'histoire clinique.

Il a deux objectifs possibles :

- Prouver l'allergie dans les situations où le diagnostic est douteux
- Déterminer le seuil de réactivité

Il s'agit d'ingérer de la noisette à des quantités progressivement croissantes jusqu'à un seuil dit réactogène définissant ainsi la réactivité. Une surveillance est assurée par l'équipe médicale et paramédicale avec prise régulière des constantes (Fc, TA, SaO₂, mesure du DEP).

Le TPO se fait au sein d'un service expérimenté dans un centre hospitalier ayant un service de réanimation.

Les réactions sont gradées selon la classification d'Astier et Coll (Annexe 1) et plus récemment selon Sampson (Annexe 2), définissant ainsi la sévérité.

Le test est à réaliser après arrêt des thérapeutiques corticoïdes, anti-histaminiques ou bêta-bloquantes.

Le TPO peut être réalisé en ouvert, en simple aveugle ou en double aveugle contre placebo (TPODA). Le TPODA permet d'éliminer les réactions subjectives liées à l'anxiété (44).

Le TPO en double aveugle est présenté comme le gold standard pour établir le diagnostic d'allergie alimentaire (37).

Dans la littérature, les principales contre-indications à la réalisation d'un TPO sont l'antécédent de choc anaphylactique et l'asthme non contrôlé.

3. Prise en charge de l'allergie à la noisette

3.1. Education du patient et PAI

Les enfants allergiques alimentaires disposent d'un Projet d'Accueil Individualisé (PAI). C'est un document qui organise la vie quotidienne de l'enfant en collectivité : il précise les besoins thérapeutiques avec la Trousse d'Urgence (TU) pour permettre d'assurer sa sécurité et les informations sur les évictions alimentaires.

C'est un document écrit par l'allergologue ou le médecin traitant. Il est élaboré à la demande de la famille ou de la collectivité.

La trousse d'urgence contient des anti-histaminiques anti H1, des bêta 2 mimétiques et de l'adrénaline. Elle peut également contenir des corticoïdes.

Récemment, l'EAACI recommande l'utilisation de l'adrénaline en 1^{ère} intention (45) avant la prise d'anti-histaminique et de corticoïdes (46) devant un tableau d'anaphylaxie associant 2 organes atteints ou d'apparition aiguë avec atteinte de la peau et / ou des muqueuses et une atteinte d'organe.

Cependant l'adrénaline reste sous-utilisée (47) du fait d'une anxiété parentale sur son utilisation (48).

La prise en charge du patient en ETP permet de remédier à ce problème en dédramatisant l'utilisation de la TU et en s'exerçant à son utilisation.

3.2. L'éviction alimentaire

Avant la mise en place des protocoles d'ITO, le régime d'éviction était la seule mesure à suivre pour les patients allergiques.

Mais cette éviction a montré ses limites :

- l'éviction prolongée potentialise la réaction allergique (49) et un accident fatal est possible lors de la réintroduction accidentelle (50).

- le régime d'éviction est anxiogène pour les allergiques et leur entourage, et peut être responsable de néophobie alimentaire (51) et baisse de la qualité de vie (52).

- les statistiques du RAV[®] de 2013 montrent que 27% des patients allergiques récidivent avec le même aliment dans la même année. (53). Ce qui montre que, même bien informé, un patient n'est pas à l'abri d'une consommation accidentelle.

En effet, malgré toutes les précautions parentales et un étiquetage des aliments, le risque de prise accidentelle est possible.

De plus, l'expression clinique de l'allergie alimentaire évolue au cours du temps. En effet, des accidents plus sévères ont été constatés après éviction prolongée alors que le régime avait été prescrit au départ pour des symptômes mineurs (54).

3.3. L'induction de tolérance orale par immunothérapie

Devant les limites du régime d'éviction et le faible taux de guérison naturelle, l'induction de tolérance orale par l'immunothérapie est présentée comme une bonne nouvelle thérapeutique.

..... Population éligible

L'induction de tolérance peut être proposée chez des patients présentant une allergie alimentaire à la noisette IgE dépendante (confirmée par TPO).

L'âge de démarrage de l'ITO à la noisette n'est pas déterminé. Dans l'allergie à l'arachide, l'ITO montre de meilleurs résultats chez les jeunes enfants (< 30 mois) (55).

L'ITO est particulièrement justifiée chez les patients à haut risque anaphylactique (56, 57).

D'autre part, les patients ayant les plus hauts taux d'IgE spécifiques ont moins de chances de voir disparaître spontanément leur allergie (58).

..... Déroulement

En fonction du seuil réactogène défini lors du TPO, un protocole de tolérance est mis en place avec ingestion quotidienne d'allergène à dose précise à domicile.

Il n'y a pas, à ce jour, de consensus sur les doses de protocoles (doses de départ, durée et augmentation des paliers). Chaque équipe détermine ses protocoles en fonction de son expérience. Cependant, la plupart des protocoles se font en 3 phases :

- Phase d'induction
- Phase d'escalade
- Phase de maintien (59)

L'ETP est indispensable pour maîtriser le protocole (prises de noisettes quotidiennes, support alimentaire, éventuels effets secondaires, facteurs favorisants, TU) (60).

L'ITO ne peut être envisagée qu'avec des patients et familles motivés car elle peut durer plusieurs années (60).

Objectifs

L'ITO entraîne une augmentation du seuil réactogène permettant au patient d'être à l'abri d'une réaction accidentelle provoquée par de faibles doses d'allergène (61).

Cependant, il n'est pas possible, à ce jour, de parler de guérison car certains patients redeviennent allergiques en l'absence de consommation régulière de l'aliment (62).

Modifications immunitaires documentées

L'induction de tolérance orale induit des modifications immunitaires (56, 63) représentées par une :

- diminution de la taille des tests cutanés
- diminution des IgE spécifiques et des recombinants
- augmentation des IgG4 spécifiques, des IL10
- diminution des interleukines impliquées dans l'allergie (IL-5, IL-4, IL-13)
- une augmentation des lymphocytes T régulateurs

Contre-indications

Les contre-indications de l'ITO à la noisette sont communes à toutes les ITO :

- Niveau socio-culturel limité ne permettant pas une complète compréhension du protocole et une maîtrise adéquate de la TU
- Asthme non contrôlé et antécédents de choc anaphylactique

Effets indésirables

Des réactions allergiques sont possibles lors des prises de doses, suite à une dose prévue ou à une erreur de dose.

Cependant, la plupart des réactions survenant à domicile sont associées à des facteurs favorisants (infection, asthénie, prise alimentaire riche en histamine, prise médicamenteuse, effort, alcool..).

L'ETP permet aux patients de repérer les facteurs favorisants et de s'adapter (diminution, arrêt et reprise des doses, utilisation de la TU).

3.4. Objectifs de l'étude

Depuis 2006, le service d'Allergologie de l'hôpital de Saint Vincent de Paul à Lille propose une alternative à l'éviction de la noisette grâce à l'immunothérapie orale sur le modèle de l'ITO à l'arachide qui a montré son efficacité (64).

L'augmentation du seuil réactogène à la noisette chez les patients allergiques permettrait de sortir de la zone à risque d'anaphylaxie sévère lors de la consommation accidentelle d'une quantité faible d'allergène.

L'objectif principal est d'étudier l'efficacité clinique de l'ITO à la noisette en suivant l'évolution du seuil de la dose cumulée lors de chaque TPO à 6 mois d'intervalle.

Les objectifs secondaires sont :

- la diminution du taux d'IgE spécifique ainsi que les recombinants
- la diminution de la taille des prick-tests
- comparer les doses réactogènes et les grades de sévérité des TPO en fonction du profil des recombinants (notamment rCor a 1, rCor a 8, rCor a 9, rCor a 14)
- l'évaluation de la tolérance avec recueil des effets indésirables et de l'observance au long cours du protocole.

MATERIELS ET METHODES

1. Population étudiée

La population a été sélectionnée dans le service d'allergologie de l'hôpital Saint-Vincent de Paul du GHICL de janvier 2012 à décembre 2016.

Les critères d'inclusion sont :

- événement clinique évocateur d'allergie après consommation de noisette (validée par le TPO initial positif)
- avec 2 valeurs de dose réactogène évaluées par TPO espacés de 6 mois minimum
- et 2 dosages d'IgE spécifiques noisette et / ou recombinants rCor a 1, 8, 9, 14.

Le refus d'utilisation des données sur mention marquée dans le dossier ou renvoi d'une lettre spécifiant l'opposition du patient est un critère d'exclusion.

2. Recueil de données

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective unicentrique avec recueil de données dans les dossiers.

Les informations recueillies sont :

- date de naissance avec calcul de l'âge au moment du TPO
- sexe
- historique clinique sur réaction initiale suite à l'ingestion de noisette : urticaire, angio-œdème, bronchospasme, anaphylaxie sévère, dermatite atopique, polysensibilisation (allergie première à un autre aliment, exemple : arachide, cajou... puis réaction secondaire à la noisette)
- date des TPO
- dose cumulée finale en mg de noisette
- conversion de la dose en mg de protéine de noisette (ratio de 13,9% (85)).
- grades de sévérité du TPO selon la classification de Sampson
- Résultats biologiques : IgE noisette et recombinants rCor a 1, 8, 9, 14 en kUa/L

- observance du protocole : bonne, mauvaise (au moins 1 oubli ou erreur de dosage), arrêt
- tolérance du protocole : urticaire, angio-œdème, symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominale, vomissements)

3. Méthodologie du TPO

Il est réalisé en hospitalisation de jour dans le service d'allergologie de l'hôpital Saint Vincent de Paul du GHICL.

Le TPO initial se déroule en double aveugle contre placebo. Les TPO suivants sont réalisés en simple aveugle.

Les doses de noisettes non grillées sont préparées et pesées par la pharmacie de l'hôpital avec une balance de précision 10^{-3} .

Il permet de déterminer un seuil réactogène (dose cumulée de noisette ingérée provoquant une réaction clinique).

Ce seuil permet d'établir un protocole d'induction de tolérance orale pour les 6 mois suivants.

Tableau 2 : Déroulement du TPO ; Doses en fonction du temps

Temps (min / heure)	Doses (en mg de noisette)	Doses (en mg de protéine de noisette)	Doses cumulées (en mg de noisette)	Doses cumulées (en mg de protéine de noisette)
T0	1	0,14	1	0,14
T20	5	0,7	6	0,84
T40	10	1,39	16	2,2
T60 / H1	50	6,95	66	9
T80	100	13,9	166	23
T100	200	27,8	366	50
T120 / H2	400	55,6	766	106
T140	600	83,4	1366	189
T160	900	125,1	2266	314
T180 / H3	1500	208,5	3766	523
T200	3000	417	6766	840
T220	5000	695	11766	1635

4. Dosages biologiques

Lors du passage en hospitalisation de jour, un bilan biologique est réalisé permettant de doser les IgE spécifique noisette et les recombinants rCor a 1, 8, 9, 14 avec la technique IMMUNOCAP®. Cette technique est utilisée au sein du laboratoire du GHICL.

Tableau 3 : Interprétation des taux d'Ig E et recombinants

Taux d'Ig E ou recombinants	Interprétation
< 0,10 kUa/L	Concentration en IgE indétectable, considéré comme négatif
0,1 à ≥ 100 kU /L	<ul style="list-style-type: none"> - Présence d'IgE spécifique confirmant une sensibilisation - Plus la concentration est forte, plus le risque d'allergie est élevé.

Les dosages supérieurs ou égaux à 100 kUa/L sont considérés comme étant égaux à 100 kUa/L.

5. Méthodologie de l'ITO

L'ITO consiste à faire consommer au patient allergique des doses quotidiennes de noisette selon un protocole pré-défini.

A l'Hôpital Saint-Vincent de Paul, les protocoles sont personnalisés et suivent les principes suivants :

- PHASE D'INITIATION : La dose initiale est égale à $1/10^{\text{ème}}$ de la dose cumulée réactogène définie lors du TPO. C'est une démarche sécuritaire utile pour l'initiation au domicile. Selon la sévérité du TPO, la marge de sécurité peut être plus importante. Le protocole d'ITO est démarré dans les deux jours suivants le TPO.
- PHASE D'ESCALADE : S'il est bien toléré, les doses quotidiennes sont augmentées tous les mois ou tous les deux mois sans dépasser le seuil réactogène du dernier TPO. La marge de sécurité entre la dose la plus haute de l'ITO et le seuil du dernier TPO est plus ou moins importante et est définie selon la sévérité.
- Un nouveau TPO est fait à 6 mois pour évaluer un nouveau seuil de tolérance et établir un nouveau schéma de progression.

Les produits contenant de la noisette utilisés dans le protocole d'ITO sont choisis pour leur disponibilité et leur régularité. La quantité de noisettes par unité est calculée à partir des informations réglementaires indiquées sur l'étiquetage (dans la liste des ingrédients) conformément au Règlement Européen (UE) N°1169/2011 relatif à l'information des consommateurs.

La Dose Cumulée Maximale (DCM) visée lors des TPO correspond à 11766 mg de noisette (1635 mg de protéines de noisette) qui équivaut à 8-10 noisettes ou 6 cuillères à soupe de Nutella® ou 3 Ferrero® rocher.

Lorsqu'un patient arrive à cette dose sans réaction, il est considéré comme hors de danger, et doit, sous réserve de certaines consignes (respect des doses maximales, facteurs favorisants), avoir une consommation raisonnée de noisette, c'est la phase de MAINTIEN.

Chaque protocole écrit est remis en main propre au patient ou sa famille quand il s'agit d'un enfant. Il est systématiquement accompagné d'une séance d'ETP et d'une TU. L'éducation est importante, notamment sur la nécessité d'observance quotidienne.

6. Aspect médico-légal

L'étude a été validée par le CIER (Comité Interne d'Ethique de la Recherche) en septembre 2016.

Les patients ont été informés par courrier écrit du but de la recherche et de l'utilisation des données de leurs dossiers.

Les refus ont été exclus de l'étude. Les courriers sans réponse ont été considérés comme une non-opposition, conformément aux instructions du courrier d'information.

Le consentement était révocable à tout moment.

L'autorisation de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) a été obtenue.

Il n'y a pas de notion de conflit d'intérêt.

7. Analyse statistique

Il s'agit d'une analyse en mesures répétées qui comporte une partie descriptive des données (statistiques univariées et bivariées) ainsi qu'une modélisation des données longitudinales par le biais des modèles de régression linéaire à effets mixtes.

Nous avons réalisé une analyse descriptive univariée des données au premier TPO. Pour les variables quantitatives, les statistiques suivantes sont présentées : moyenne et médiane pour décrire la tendance et l'étendue de l'écart-type pour décrire la variabilité. Pour les variables qualitatives, nous avons présenté les effectifs de chaque modalité et les proportions associées.

Les analyses bivariées décrivent la corrélation entre la dose réactogène initiale (DRI) et les autres paramètres mesurés lors du 1^{er} TPO (âge, IgE, recombinants, prick, grade). La distribution des variables n'étant pas Gaussienne, nous avons calculé le coefficient de corrélation de Spearman et avons présenté également leur significativité par rapport à l'hypothèse nulle de non-corrélation. Des graphiques (nuages de points) illustrent cette analyse bivariée.

Après l'analyse descriptive de la baseline (les premiers TPO), nous nous sommes intéressés à l'évolution de la dose réactogène. La courbe moyenne de cette évolution est estimée par un modèle de régression linéaire mixte avec comme seul effet fixe le temps (délai par rapport au premier TPO) et effet aléatoire le sujet. La transformation logarithmique de la dose réactogène a été nécessaire pour la validité du modèle. Une courbe (à allure exponentielle) de l'évolution de la dose réactogène moyenne dans la population étudiée a été ainsi obtenue. Une visualisation de la dose réactogène de l'ensemble des données ainsi que de la courbe moyenne sont présentées graphiquement.

L'étape suivante consiste à expliquer cette courbe d'évolution en fonction des autres co-variables : les variables de baseline et celles enregistrées lors du déroulement du protocole. Dans ce but, nous avons aussi ajouté et décrit, à l'aide des statistiques univariées, le nombre de TPO effectués lors du protocole, la durée du protocole et la variation de la dose réactogène entre le premier et le dernier TPO. Un modèle de régression linéaire mixte (après transformation logarithmique de la

dose réactogène) incluant toutes ces co-variables nous a permis d'inférer sur leur importance dans l'évolution de la dose réactogène.

La sous-population de patients ayant atteint la DCM (1635mg de protéine de noisette) à la fin du protocole est comparée avec celle des autres patients sur les caractéristiques de la baseline. Les tests de Wilcoxon et de Chi2 sont utilisés pour étudier la significativité des différences entre ces deux sous-groupes. Une illustration graphique des différences significatives est réalisée.

En objectif secondaire, l'analyse de l'influence du grade sur l'évolution des IgE lors du protocole a été réalisée suivant la même méthodologie (modèles linéaires mixtes).

Pour tous les tests statistiques, nous avons considéré un seuil de significativité de 5% (risque de première espèce).

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R, version 3.3.2 par l'équipe de biostatistique du Département de Recherche Médicale du GHICL.

RESULTATS

1. Analyse de la population incluse

1.1. Analyse descriptive univariée

Nous avons inclus initialement 100 patients.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients

Variable	(Moyenne Médiane) / Fréquence	Ecart-type	[Min, Max]
Age au 1er TPO	Moy = 6,87 Med = 5	6,19	[1 ; 43]
Sexe	F : 37 (37%) H : 63 (63%)	-	-
Dose réactogène Initiale (en mg de protéine de noisette)	Moy = 207,38 Med = 106,47	1602,65	[7,08 ; 940]
Prick-Tests (mm)	Moy = 11,14 Med = 10	4,22	[0 ; 20]
Grade	1: 78 (78%) 2: 21 (21%) 3: 1 (1%)	-	-
<u>Dosages Biologiques :</u>			
Noisette	Moy = 16,16 Med = 5,92	23,96	[0,11 ; 100]
Cor a 1	Moy = 1,011 Med = 0,0	4,26	[0 ; 28,7]
Cor a 8	Moy = 10,08 Med = 0	24,27	[0 ; 100]
Cor a 9	Moy = 3,80 Med = 0,75	9,01	[0 ; 50,5]
Cor a 14	Moy = 12,87 Med = 1,98	23,85	[0;100]

L'âge moyen de la population incluse est de 7 ans au 1^{er} TPO. Il y a 64% de garçons.

La dose réactogène moyenne au 1^{er} TPO est de 207 mg de protéine de noisette avec un écart-type important ce qui se traduit par des doses très différentes selon les individus. La durée moyenne du protocole d'ITO est de 444 jours.

Le taux moyen d'IgE noisette est de 16,16 kUa/L, de rCor a 9 est de 3,80 kUa/L, de rCor a 14 est de 12,87 kUa/L.

La taille moyenne des prick-tests est de 11 mm.

La majorité des réactions, 78%, sont de grade 1 dans la classification de Sampson (n =78). Une seule réaction anaphylactique sévère (grade 3) a eu lieu sur l'ensemble des premiers TPO noisette.

Dans l'historique clinique, 48% des patients (n = 48) sont monosensibilisés à la noisette. 26% des patients polysensibilisés le sont à l'arachide (n = 26).

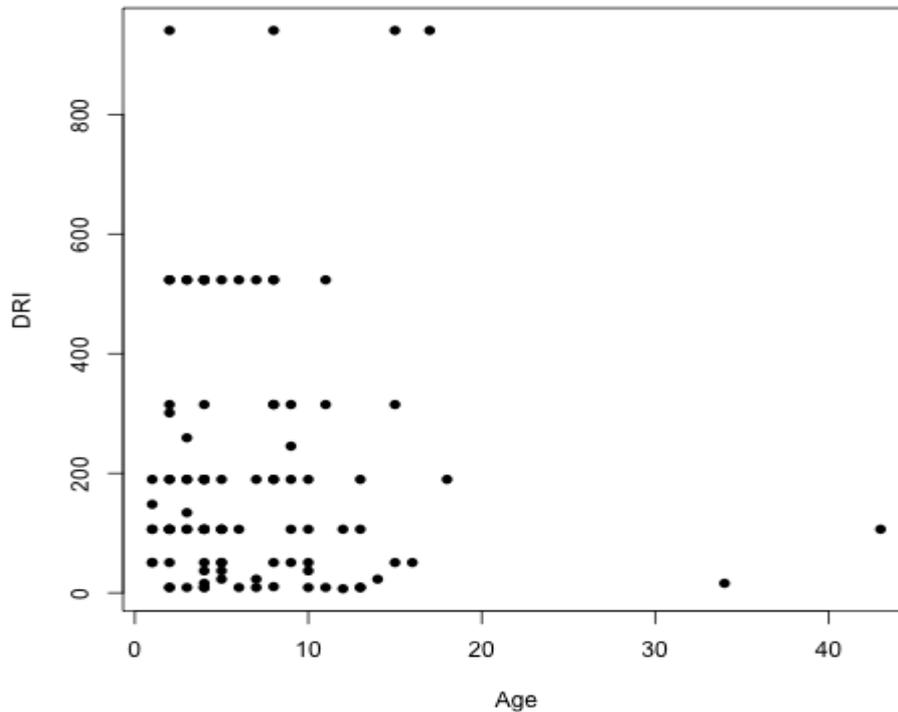
1.2. Analyse comparative bivariée de la DRI

La DRI est croisée avec les autres variables afin de mettre en évidence une corrélation. Pour les variables quantitatives, le coefficient de corrélation de Spearman et sa significativité sont calculés.

Tableau 5 : Corrélation de Spearman de la DRI avec les autres variables

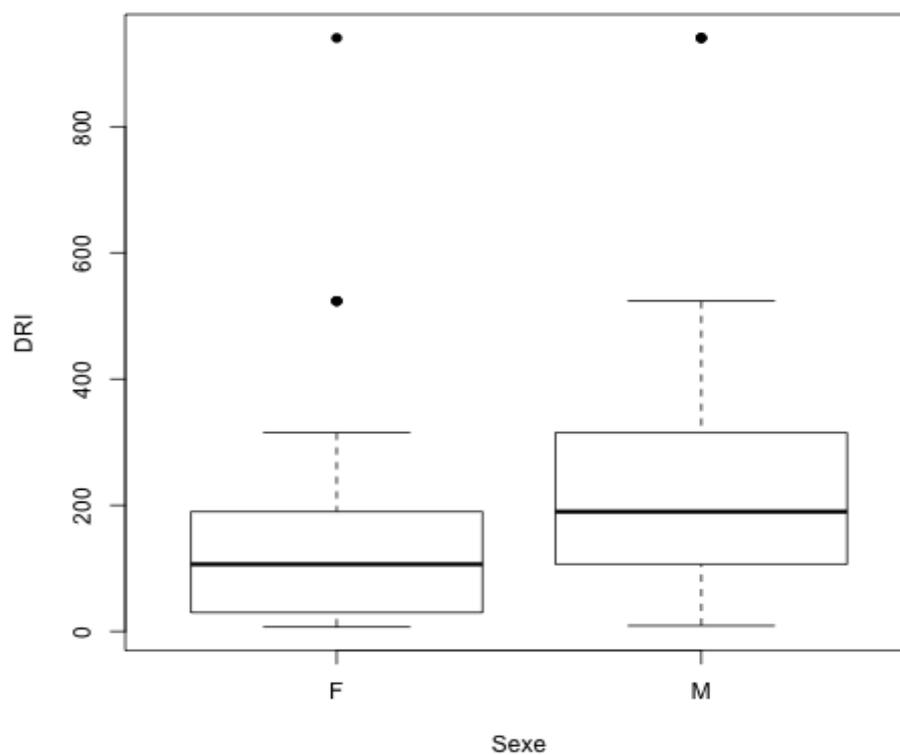
	Age	Sexe	IgE Noisette	Cor a 1	Cor a 8	Cor a 9	Cor a 14	Prick
DRI	-0,075 (p=0,457)	H : 240mg F : 157mg (p=0,016)	-0,283 (p=0,032)	0,153 (p=0,303)	0,089 (p=0,546)	-0,291 (p=0,095)	-0,414 (p=0,013)	-0,394 (p=0,009)

Figure 1 : DRI versus âge



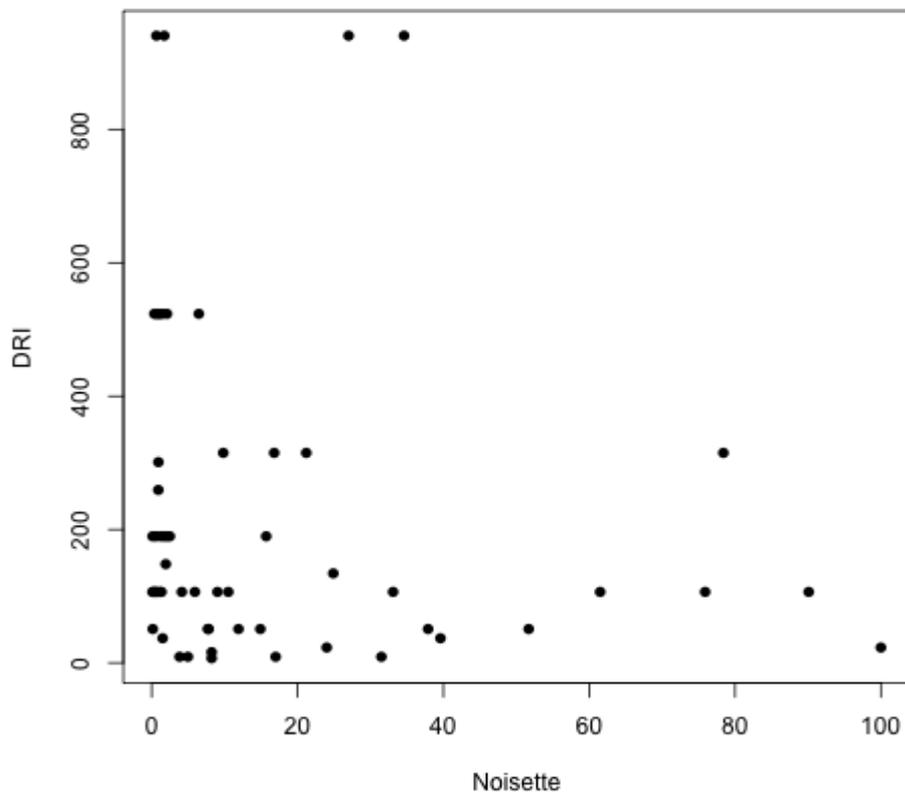
L'âge n'influe pas significativement sur la DRI ($p=0,45$).

Figure 2 : DRI versus sexe



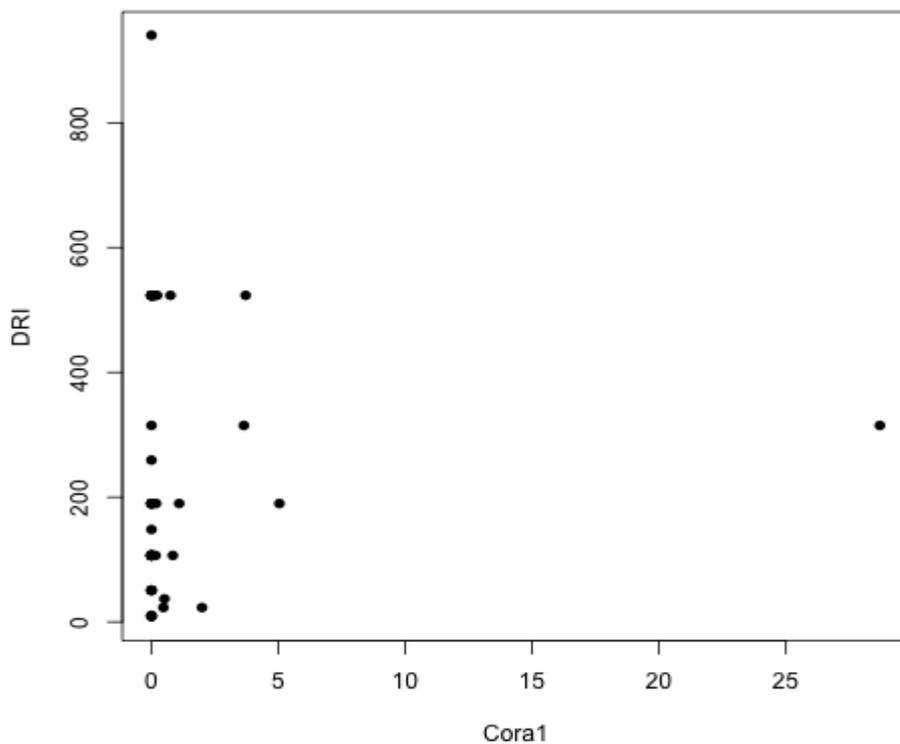
Le sexe influe de manière significative sur la DRI. La DRI est plus élevée chez les hommes (240 mg de protéines versus 157 mg chez les femmes) ($p = 0,016$).

Figure 3 : DRI versus IgE Noisette



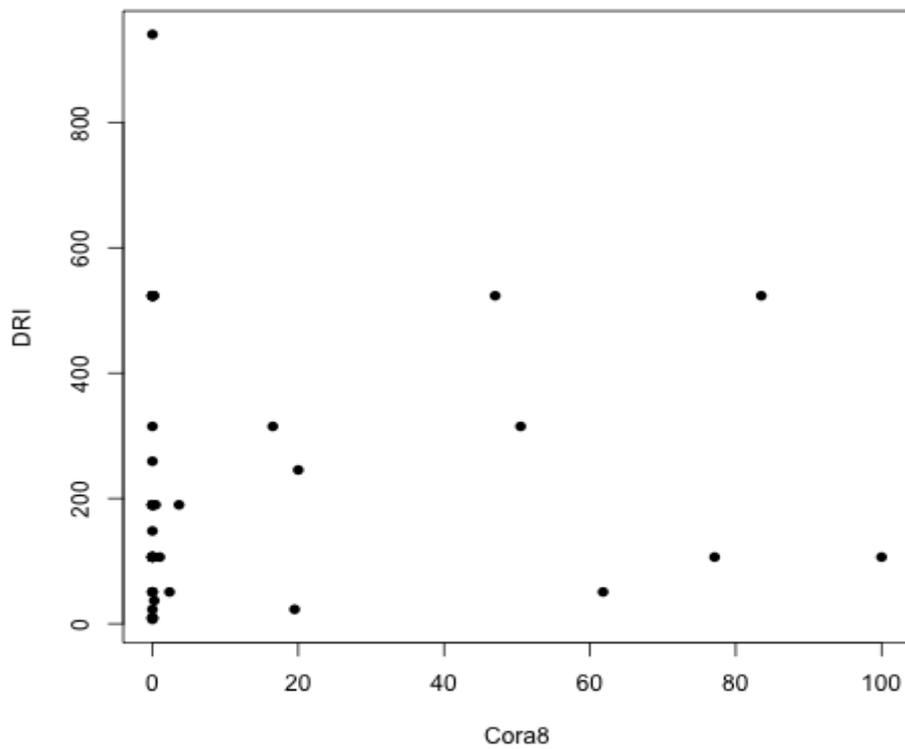
Le taux d'IgE noisette influe significativement sur la DRI. Plus le taux est bas, plus la DRI est élevée ($p = 0,032$).

Figure 4 : DRI versus Cor a 1



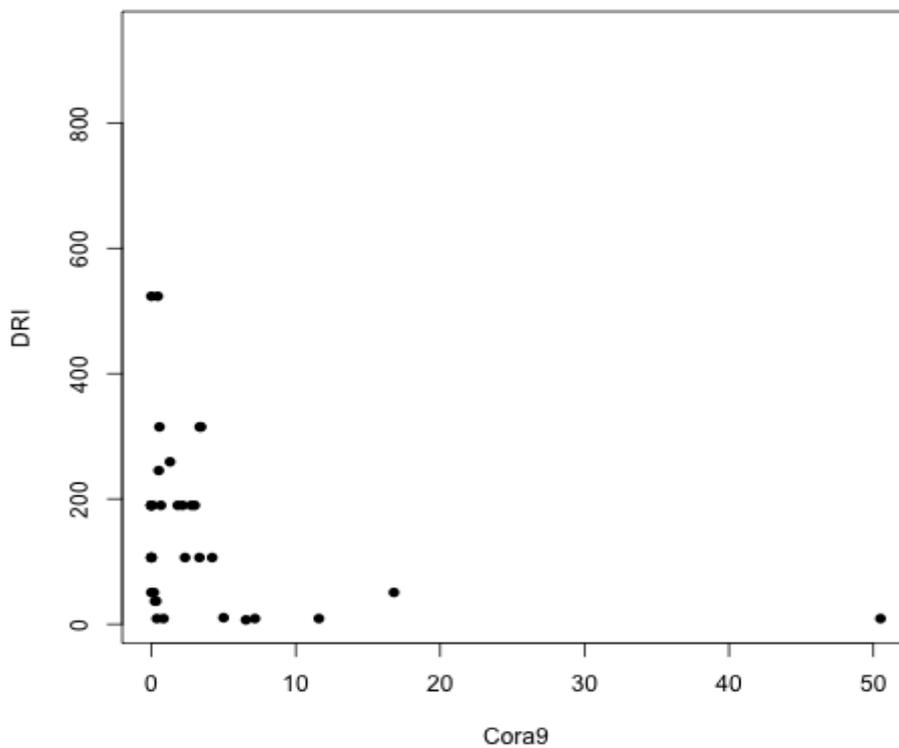
Le taux de rCor a 1 n'influe pas significativement sur la DRI ($p=0,30$).

Figure 5 : DRI versus Cor a 8



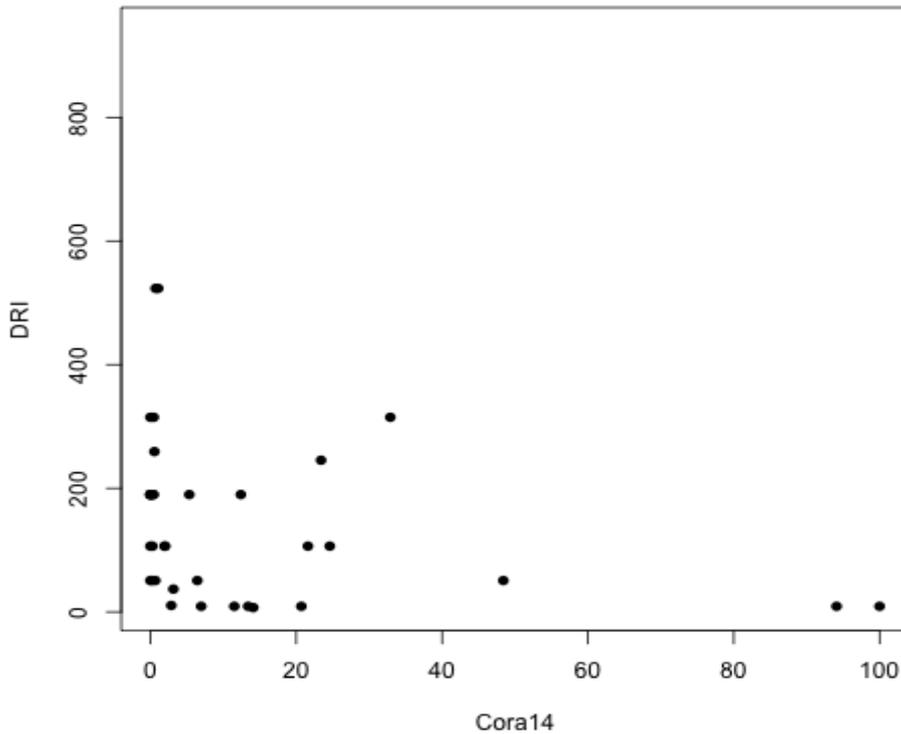
Le taux de rCor a 8 n'influe pas significativement sur la DRI ($p=0,54$).

Figure 6 : DRI versus Cor a 9



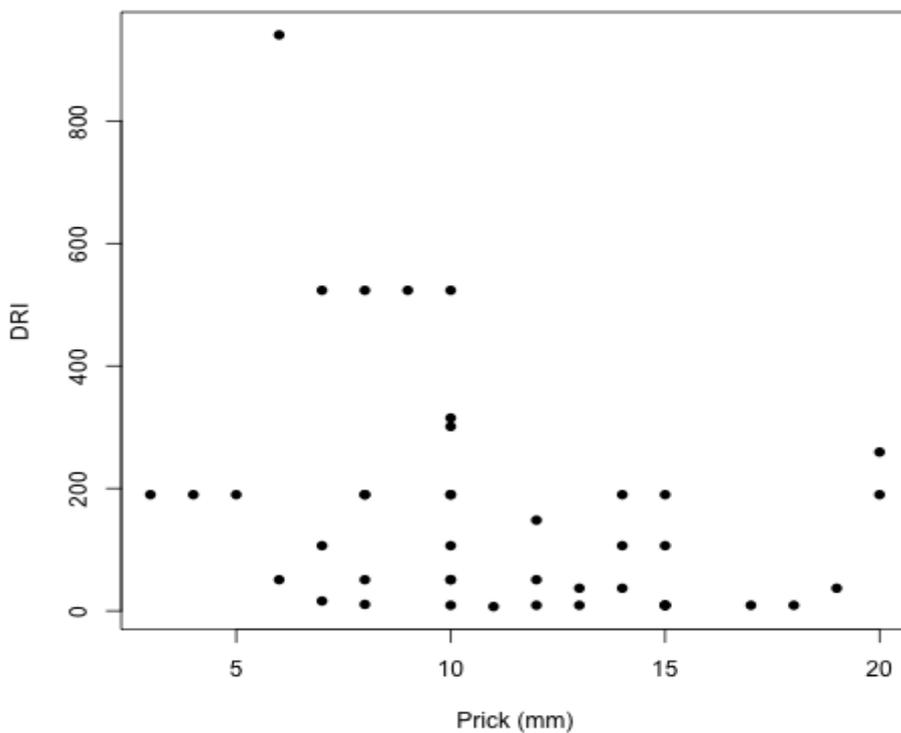
Le taux de rCor a 9 n'influe pas significativement sur la DRI ($p=0,095$).

Figure 7 : DRI versus Cor a 14



Le taux de rCor a 14 influe significativement sur la DRI. Plus le taux est élevée, plus la DRI est basse ($p=0,013$).

Figure 8 : DRI versus Prick-test



La taille des prick-tests influe significativement sur la DRI. Plus la taille du prick-test est petite, plus la DRI est élevée ($p = 0,009$).

Quatre variables influent donc sur la DRI :

- Le sexe : chez les hommes, la DRI est plus élevée que chez les femmes (240 mg de protéines versus 157 mg chez les femmes) ($p = 0,016$).
- Le taux d'IgE spécifique noisette et le taux de rCor a 14 : plus les taux d'IgE spécifiques noisette et de rCor a 14 sont élevés, plus la DRI est basse (respectivement, $p = 0,032$ et $p = 0,013$).
- La taille du prick-test : plus la taille du prick-test est petite, plus la DRI est élevée ($p = 0,009$).

2. Evolution de la dose cumulée

2.1. Analyse de la Dose Cumulée Finale (DCF)

L'analyse est le reflet de la population à un instant t. Certains patients ont continué leur protocole d'ITO après la fin de l'étude. La DCF qui est étudiée est donc la dose cumulée atteinte par chaque patient à l'issue de l'étude.

Tableau 6 : Distribution du nombre de TPO effectués lors du protocole

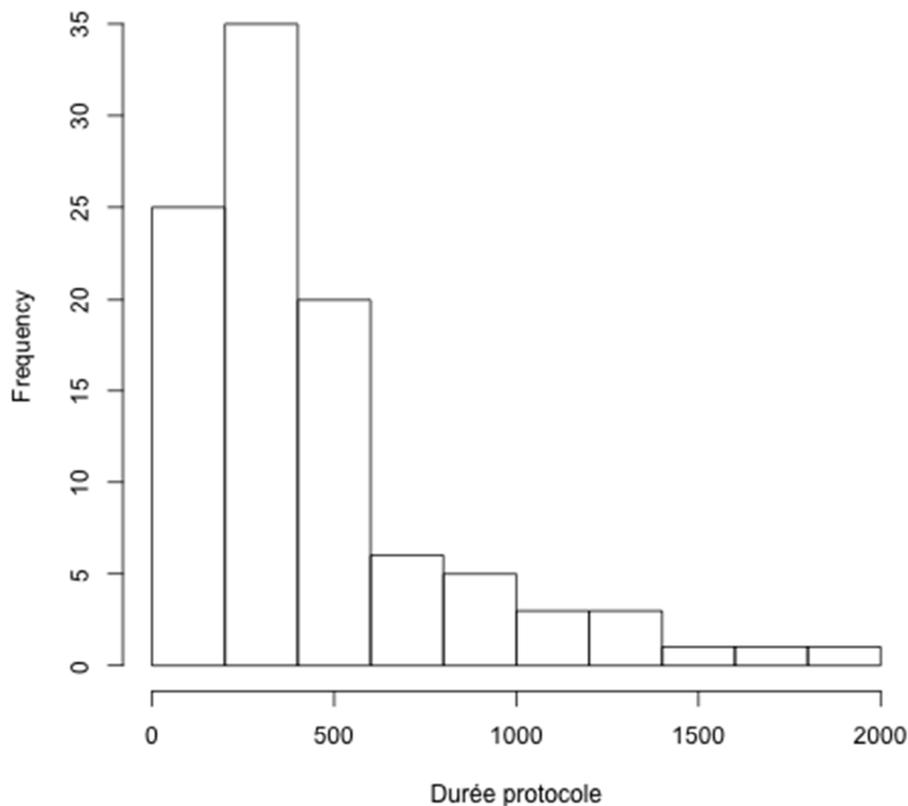
Nb. TPO	2	3	4	5	7
Nb. patients	55	33	8	3	1

La majorité des patients ont bénéficié de 2 à 3 TPO ($n = 88$) pendant l'étude.

Tableau 7 : Distribution de la durée du protocole

Variable	Effectif	Données manquantes	(Moyenne Médiane)	Ecart-type	[Min, Max]
Durée protocole (en jours)	100	0	Moy = 444 Med = 365,5	326,73	[45 ; 1828]

Figure 9 : Distribution de la durée du protocole

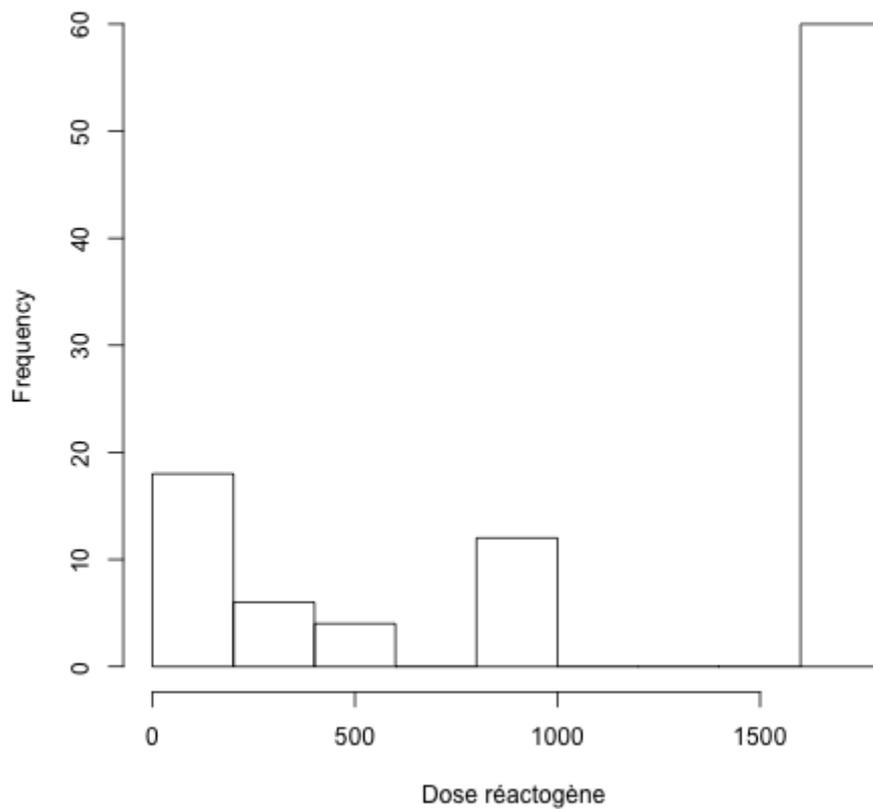


La durée moyenne du protocole est de 444 jours avec un écart-type important indiquant une grande variabilité de temps de suivi. 80% des patients ont une ITO qui dure moins d'un an et demi.

Tableau 8 : Distribution de la DCF

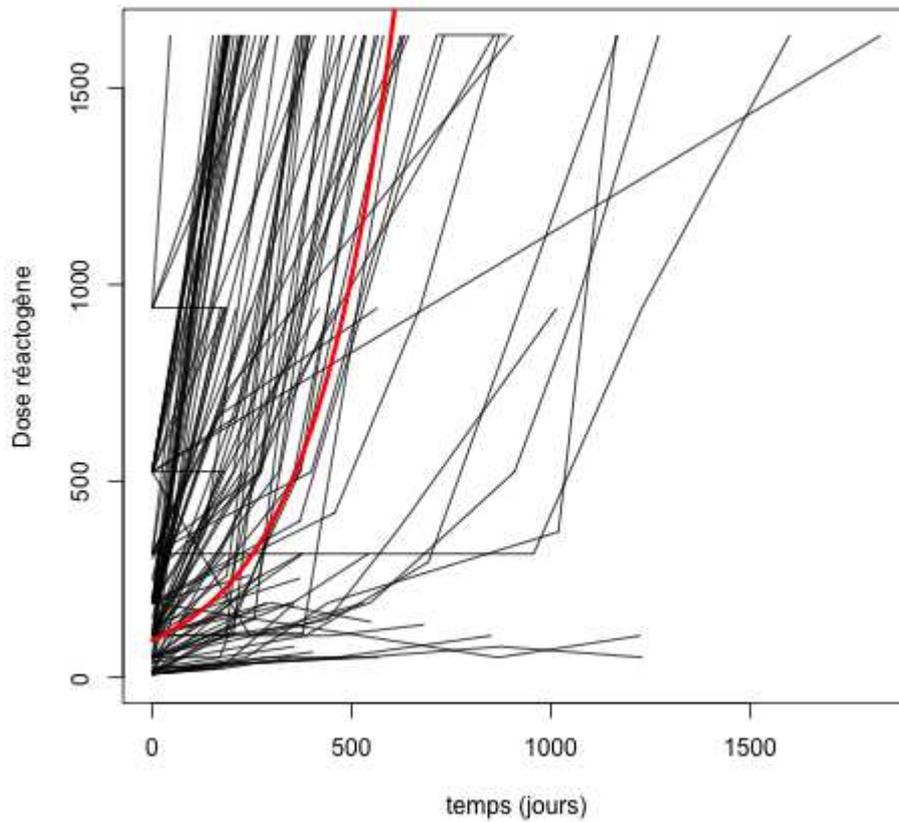
Variable	Effectif	Données manquantes	(Moyenne Médiane) / Fréquence	Ecart-type	[Min, Max]
Dose cumulée en fin de protocole (mg)	100	0	Moy = 1152,4 Med = 1635,4	637,31	[23,07 ; 1635,4]

Figure 10 : Dose cumulée finale (DCF)



La DCF moyenne est de 1152 mg de protéine de noisette pour une DRI à 207 mg et une dose cumulée maximale fixée à 1635 mg.

Figure 11 : Evolution des DCF et estimation de la dynamique de la DCF moyenne dans le temps (courbe en rouge)



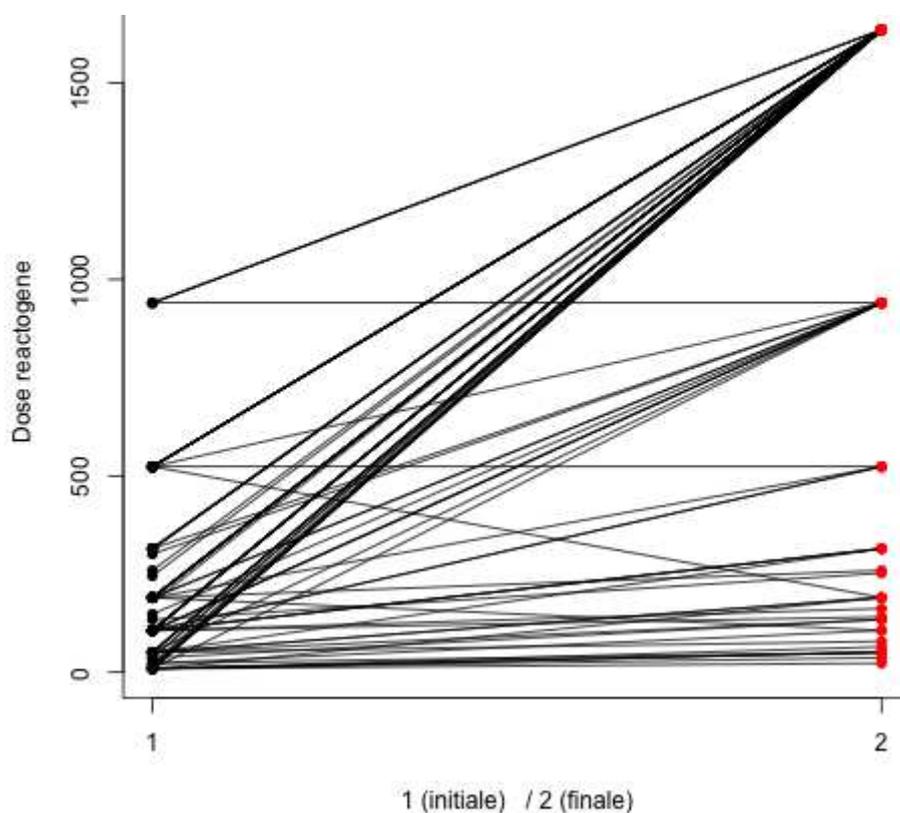
La courbe rouge symbolise la dynamique de la dose cumulée moyenne dans le temps : la DCF peut être atteinte en moyenne au bout de 500 jours de protocole, soit 1 an et demi.

2.2. Analyse du Delta DRI - DCF

Tableau 9 : Delta DCF - DRI

Variable	Effectif	(Moyenne Médiane) / Fréquence	Ecart-type	[Min, Max]
Delta (finale - initiale)	100	Moy = 1112 Med = 944,9	611	[-333,6 ; 1628]

Figure 12 : Evolution de la DRI vers la DCF

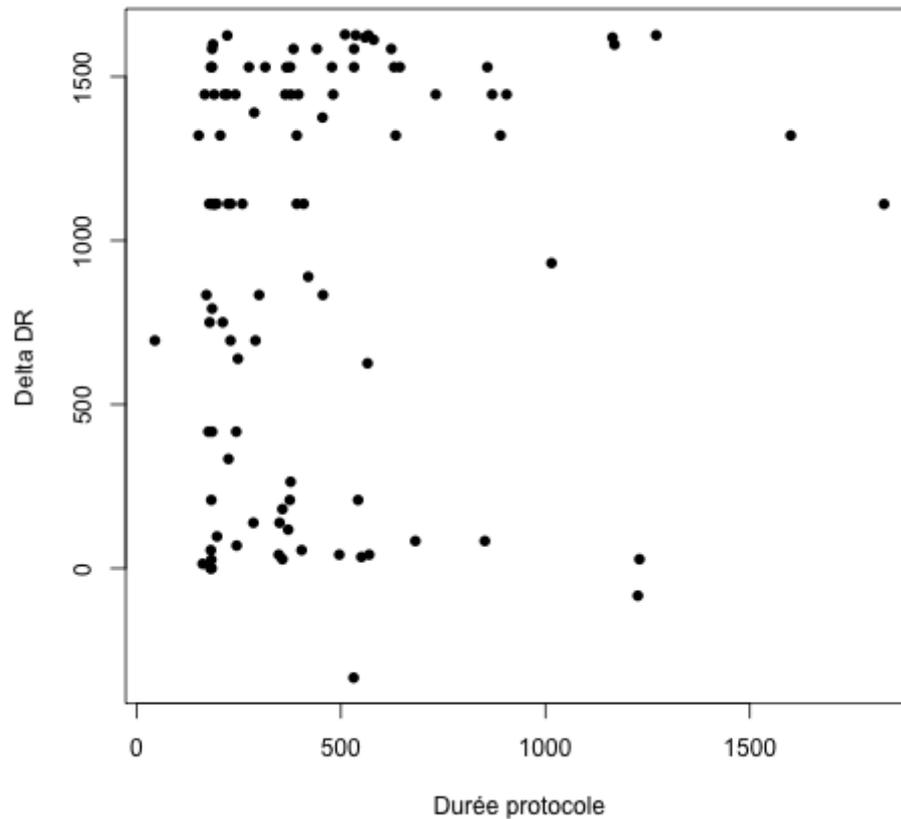


L'amélioration moyenne de la dose cumulée sous protocole d'ITO est de 1112 mg de protéine de noisette. 2 patients ont régressé sous protocole d'ITO, l'un lié à une mauvaise observance, l'autre à un arrêt du protocole pour effet indésirable (symptômes gastro-intestinaux).

2.3. Analyse des variables influençant le gain de dose cumulée

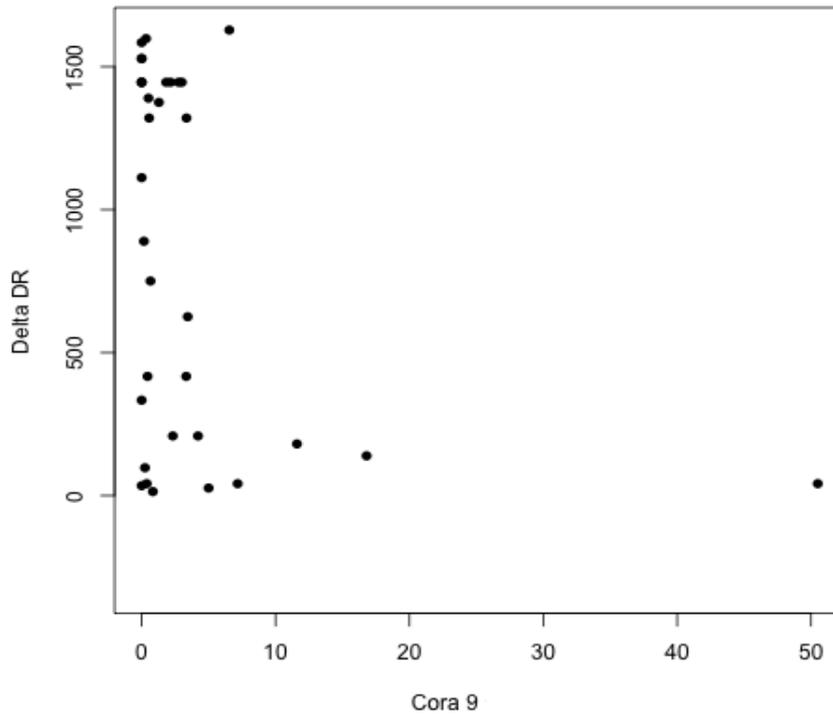
L'impact des variables initiales (DRI, grade, dosages biologiques, taille du prick-tests) et de la durée du protocole sur le gain de dose ont été analysés.

Figure 13 : Delta dose cumulée en fonction de la durée du protocole



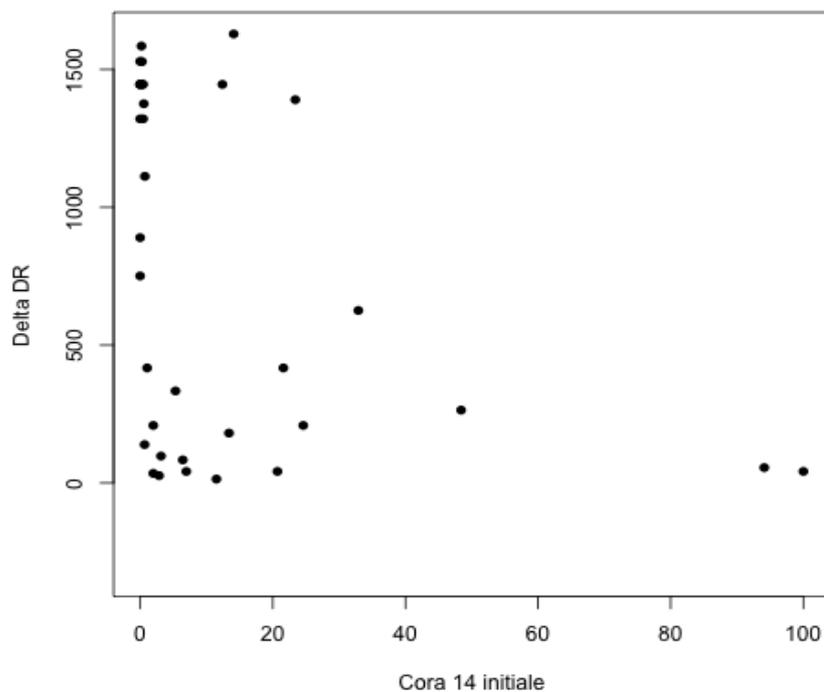
Le gain de dose cumulée est lié significativement à la durée du protocole ($p=0,027$).

Figure 14 : Delta dose cumulée en fonction du taux de rCor a 9



Le gain de dose cumulée est lié significativement au taux de rCor a 9 ($p=0,037$).

Figure 15 : Delta dose cumulée en fonction du taux de rCor a 14



Le gain de dose cumulée est lié significativement au taux de rCor a 14 ($p=0,001$).

Ces statistiques bivariées montrent que le gain de dose cumulée lors du protocole d'ITO est lié significativement à 3 variables :

- la durée du protocole ($p=0,027$) : plus la durée du protocole est longue, plus le gain est important.
- le niveau de rCor a 9 ($p=0.037$) : plus le taux de rCor a 9 est bas, plus le gain est important.
- le niveau de rCor a 14 ($p=0.001$) : plus le taux de rCor a 14 est bas, plus le gain est important.

Ces trois variables sont introduites dans un modèle linéaire mixte (effet aléatoire sujet) pour ajuster l'évolution de la courbe moyenne de dose cumulée.

Ce modèle indique l'influence de ces 3 paramètres sur l'évolution de la dose cumulée moyenne :

- le temps sous ITO augmente significativement le gain de dose cumulée
- un faible taux initial de rCor a 9 et de rCor a 14 augmente également le gain de dose cumulée.

2.4. Comparaison de la population atteignant et n'atteignant pas la DCM

Le groupe ayant atteint la DCM et le groupe ne l'ayant pas atteint ont été comparés afin de mettre en évidence les variables initiales pouvant influencer.

Sur les 100 patients ayant suivi le protocole, 54 (54%) ont atteint la dose cumulée maximale.

Tableau 10 : Comparaison des groupes DCM atteinte vs DCM non atteinte

Variables	Groupe : DCM atteinte			Groupe: DCM non atteinte			Significativité (p-value)
	Moyenne /Fréquence			Moyenne/Fréquence			Wilcoxon / Chi2
Effectifs et pourcentage	54%			46%			
Age (année)	7,18			6,5			0,232
Sexe	F	M		F	M		0,61
	18	36		19	27		
DRI (mg)	248			160			0,017
Grade initial	1	2	3	1	2	3	> 0,70
	43	10	1	35	11	0	
Prick initial	9,56			12,11			0,065
Dosages Biologiques Initiaux (kUa/L)							
Noisette	13,49			19,11			0,415
Cor a 1	1,53			0,30			0,148
Cor a 8	8,22			12,91			0,125
Cor a 9	1,40			5,70			0,115
Cor a 14	4,00			18,11			0,009
Durée protocole (jours)	447,56			439,77			0,418

Deux variables initiales influent significativement sur l'atteinte de la DCM : la DRI et le taux de rCor a 14.

Dans le groupe « DC maximale atteinte » :

- la DRI est plus élevée : 248 mg versus 160 mg (p = 0,017). Soit une différence de 88 mg (+55%).
- le taux de rCor a 14 est plus bas : 4 kUa/L contre 18 kUa/L (p = 0,009).

Ces deux variables significatives sont présentées dans les boxplots suivants :

Figure 16 : Comparaison de la DRI dans le groupe DCM atteinte et non atteinte

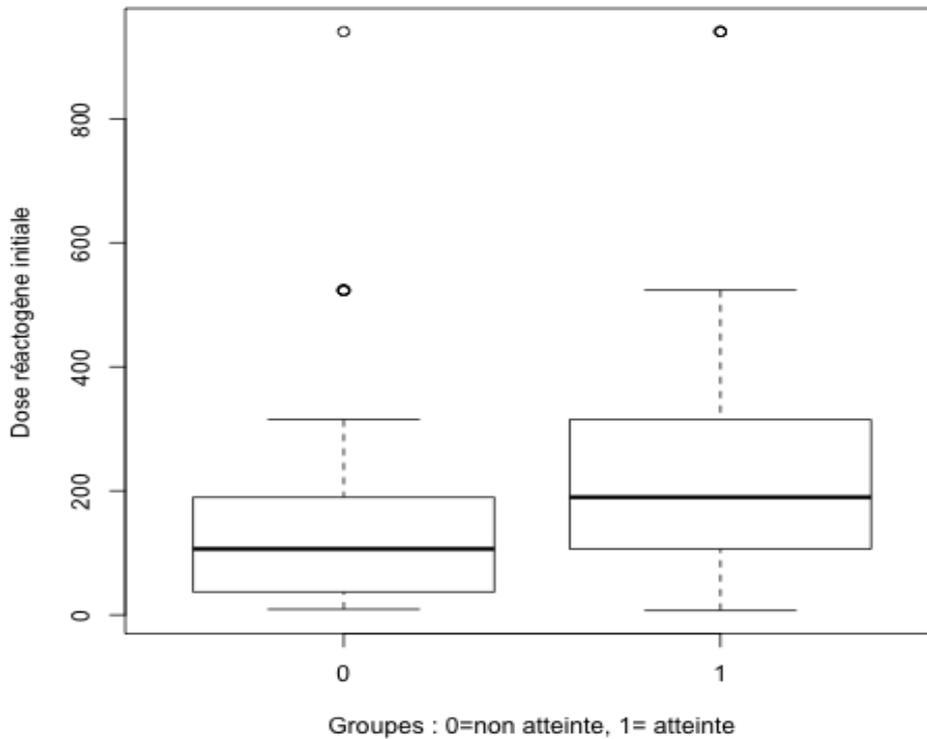
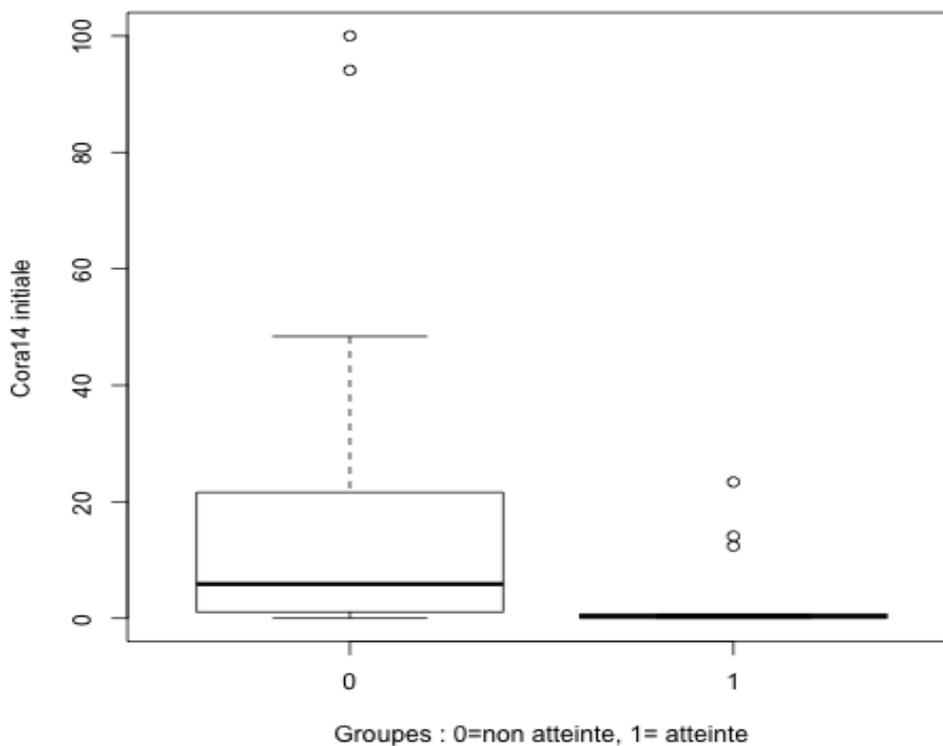


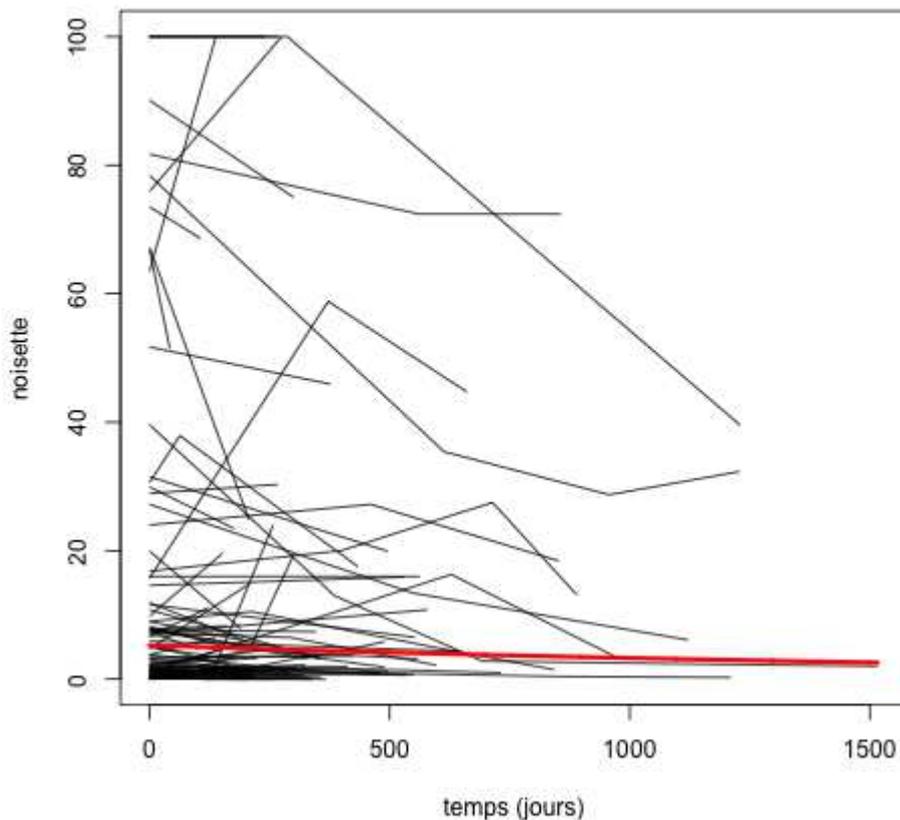
Figure 17 : Comparaison taux rCor a 14 dans le groupe DCM atteinte et non atteinte



3. Étude des critères de jugement secondaires

3.1. Évolution des IgE spécifiques noisette

Figure 18 : Evolution des IgE Noisette



L'évolution moyenne du taux d'IgE tend à une diminution sous ITO.

Par variabilité inter-individuelle, le taux d'IgE peut diminuer de façon importante, d'autant plus que le taux initial est élevé.

3.2. Évolution des dosages de recombinants rCor a 9, 14

Les dosages de rCor a 9 et 14 étant significativement impliqués dans l'évolution de la dose cumulée et l'atteinte de la DCM, leur évolution sous ITO a été étudiée. L'évolution moyenne des recombinants rCor a 9 et 14 tend à une légère diminution également sous protocole d'ITO comme le montre courbe rouge sur les graphiques suivants.

Figure 19 : Evolution de rCor a 9

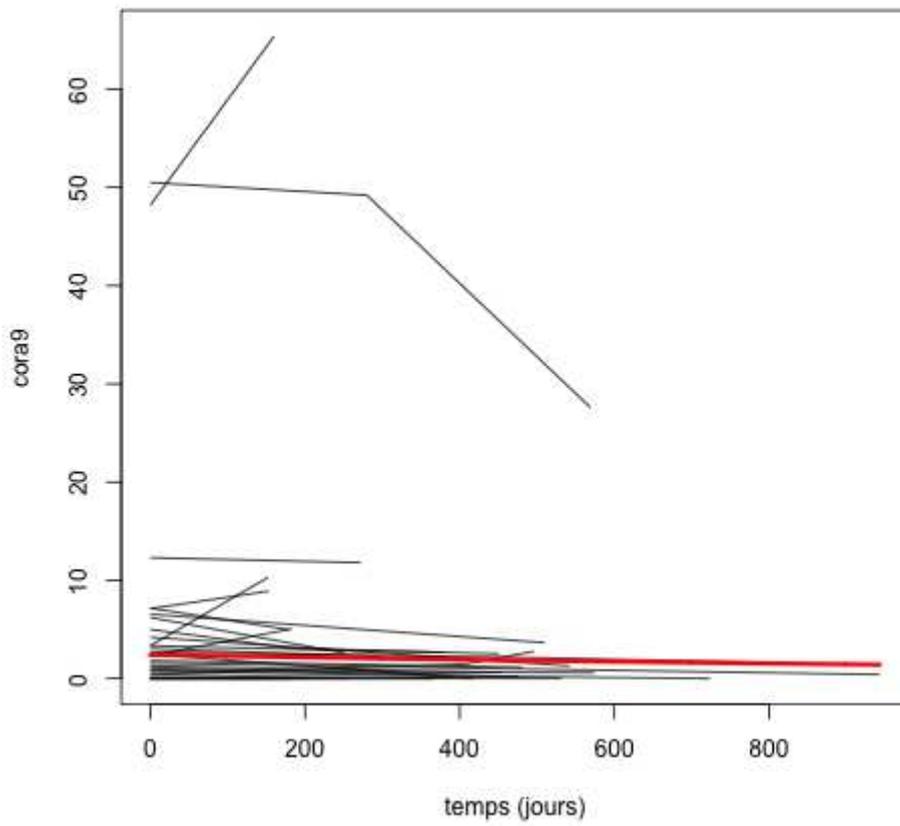
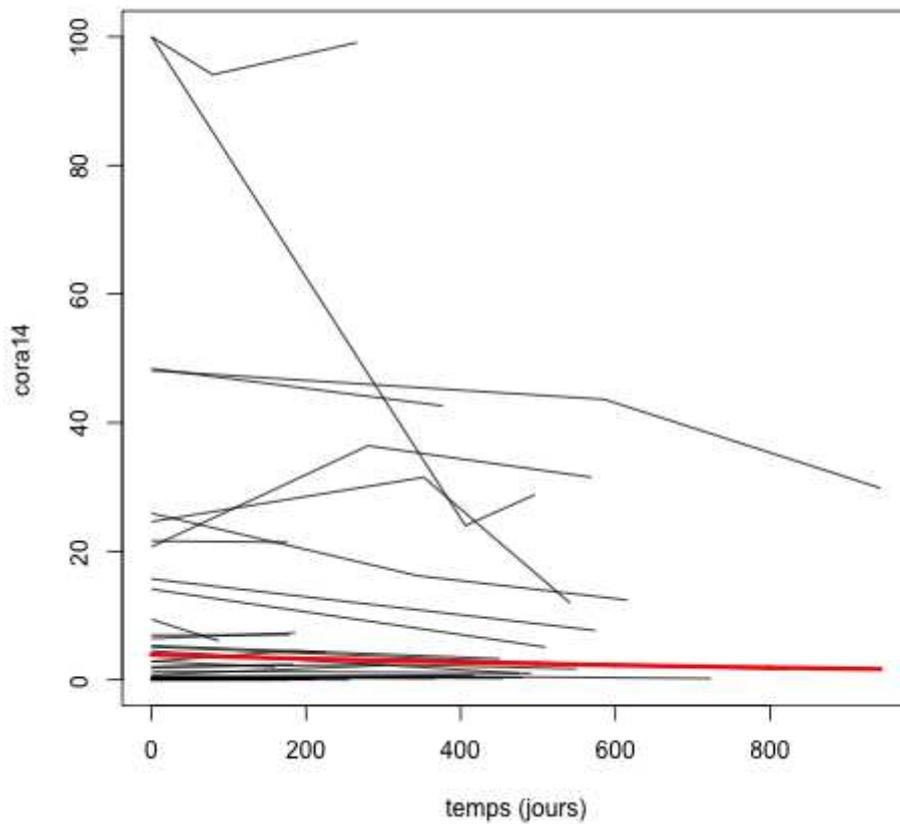


Figure 20 : Evolution de rCor a 14



3.3. Évolution de la taille des Prick-Tests

La dynamique du prick-test tend vers une diminution de la taille sous protocole d'ITO. Elle est montrée sur le graphe suivant :

Figure 21 : Evolution de la taille des prick-tests

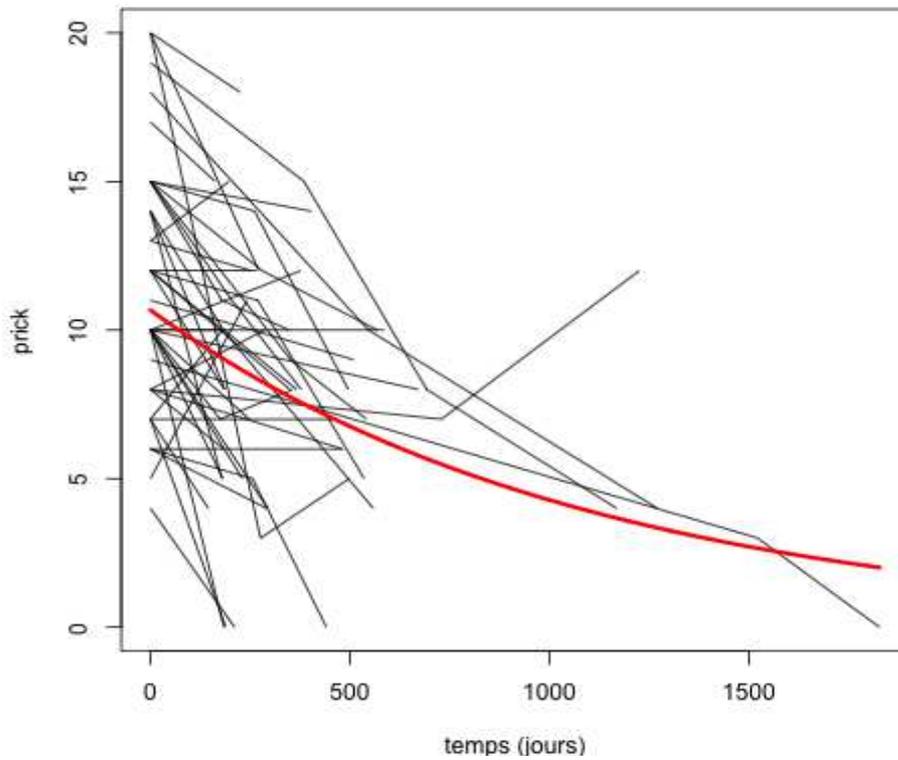
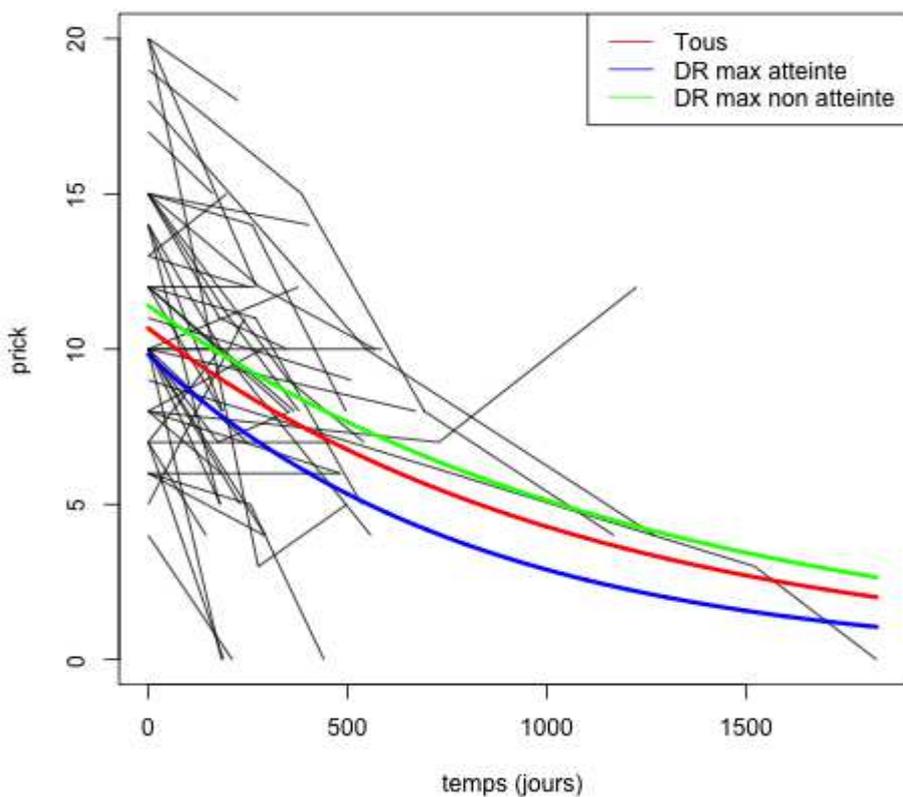


Figure 22 : Evolution de la taille des prick-tests en fonction de la DCM atteinte ou non



En regardant l'évolution des prick-tests chez les patients ayant atteint la DCM lors du protocole ITO (couleur bleue) et chez ceux qui ne l'ont pas atteint (couleur verte), aucune différence significative n'a pu être mise en évidence.

3.4. Facteurs influençant sur le grade de sévérité lors du TPO initial

Les dosages biologiques initiaux ont été comparés en fonction des grades de sévérité du TPO initial afin de mettre en évidence un profil biologique à risque de sévérité.

Pour des raisons statistiques, le grade de sévérité 3 étant très peu présent (n=1), il a été regroupé avec le grade 2.

Tableau 11 : Facteurs influençant sur le grade de sévérité lors du TPO initial

IgE spécifiques	Moyenne et médiane par Grade			Test d'effet du grade sur l'évolution du l'Ig E (p-value)
	0*	1	2+3	
Noisette	13,27 1,84	13,85 6,54	22,03 16,8	0,0665
rCor a 1	9,74 0,06	1,99 0,00	4,56 0,00	<0,001
rCor a 8	3,38 0,00	11,73 0,00	8,51 0,00	<0,001
rCor a 9	4,22 1,06	6,86 0,91	8,75 3,39	<0,001
rCor a 14	4,42 0,54	12,75 5,13	11,94 6,96	0,864

Les taux de rCor a 1, même élevés sont prédictifs de réaction peu sévère (*selon la classification d'Astier et Coll initialement utilisée).

Les taux de rCor a 8 sont plus en faveur de réaction modérée à sévère.

Les dosages de rCor a 9 sont prédictifs de réaction sévère.

Les graphiques suivants présentent les box-plots des IgE par rapport au grade de sévérité présenté lors du premier TPO :

Figure 23 : Taux initial de rCor a 1 versus grade de sévérité ($p < 0,001$)

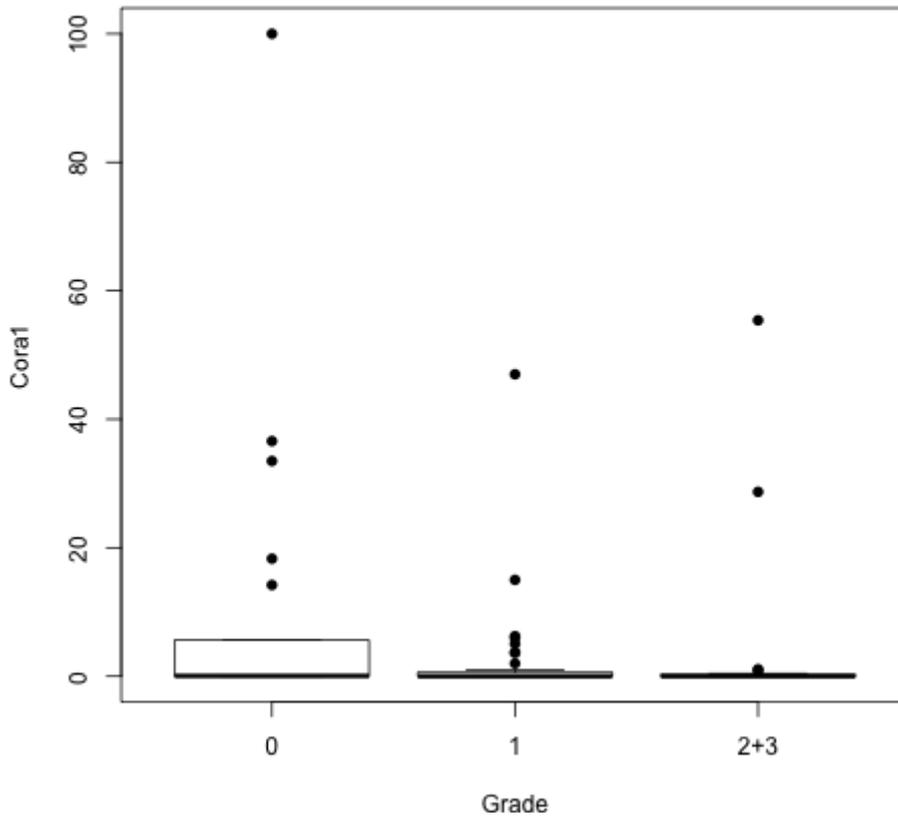


Figure 24 : Taux initial de rCor a 8 versus grade de sévérité ($p < 0,001$)

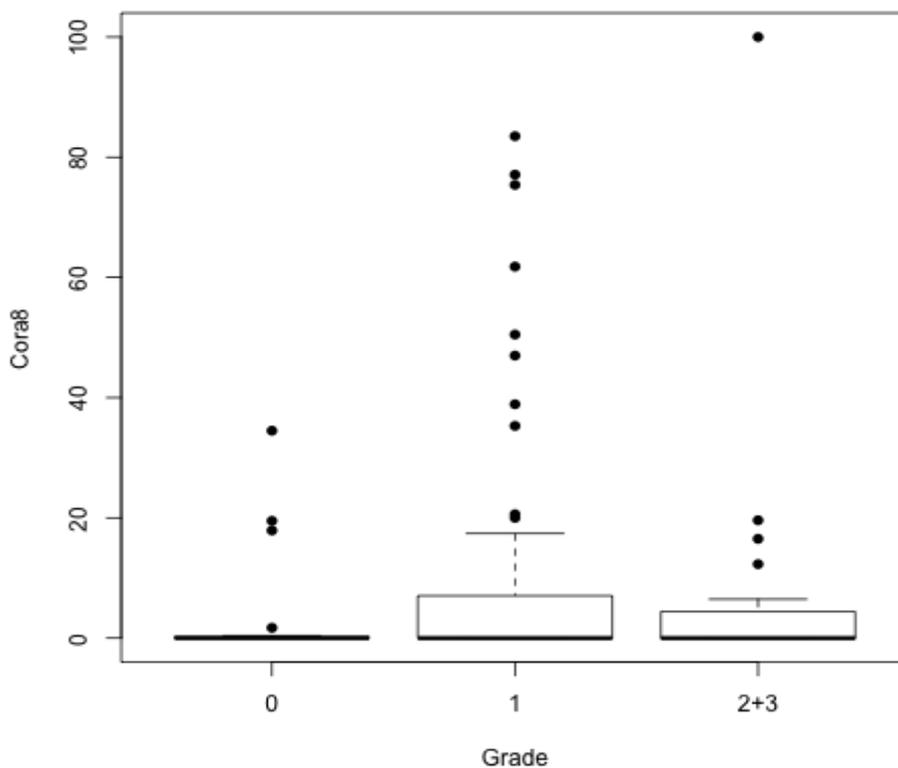
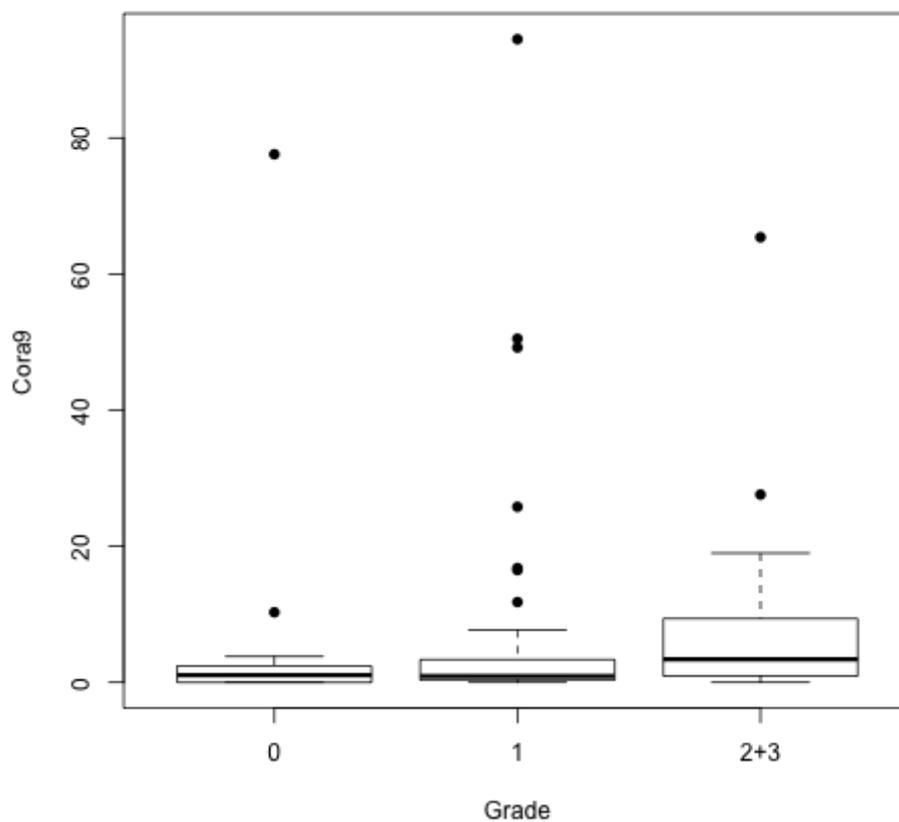


Figure 25 : Taux initial de rCor a 9 versus grade de sévérité ($p < 0,001$)

3.5. Observance et Tolérance

L'observance et la tolérance du protocole ont été recueillies :

- 45 ont eu une observance et une tolérance parfaite
- 18 ont eu au moins un symptôme et ont arrêté le protocole en attendant le rendez-vous d'après ou ne sont pas revenus (dont un angio-œdème endo-buccal sans signe de gravité)
- 8 ont eu au moins un symptôme mais n'ont pas arrêté le protocole
- 5 ont eu une mauvaise observance et n'ont pas suivi le protocole
- 24 n'ont pas répondu à l'enquête

Il n'y a pas d'œsophagite à éosinophile dans cette cohorte.

DISCUSSION

1. Analyse des résultats

1.1. Population analysée

L'âge moyen de la population allergique à la noisette étudiée est de 7 ans. C'est l'âge scolaire où les enfants sont sous la responsabilité parentale. C'est aussi l'âge des premières autonomies pendant lequel l'enfant n'est pas toujours sous surveillance : goûter d'anniversaire, sorties scolaires... mais sans avoir une prise de conscience totale du danger. A cet âge, le PAI est indispensable mais une allergie sévère peut mener à une exclusion de la collectivité avec un fort impact sur la qualité de vie. C'est donc une population à laquelle proposer une ITO.

La DRI moyenne est de 207 mg de protéine de noisette (soit 1489 mg de noisette), ce qui correspond à moins d'une noisette entière, dose à risque de consommation accidentelle. La DRI la plus faible est de 7 mg de protéine (50 mg de noisette) correspondant à un tout petit éclat de noisette. Pour des raisons de sécurité, il est donc intéressant de proposer une ITO à ces patients.

Quatre variables influent sur la DRI :

- Le sexe : chez les femmes, la DRI est plus basse que chez les hommes (157 mg versus 240 mg de protéines chez les hommes) montrant une allergie plus à risque ($p = 0,016$). Dans notre cohorte, le sexe masculin, plus fréquemment allergique, l'est cependant moins gravement. La prédominance masculine a déjà été mise en évidence dans la fréquence des allergies, mais, à notre connaissance, aucune étude n'a montré d'influence du sexe sur les seuils de réaction.
- La taille du prick-test : plus la taille du prick-test est grande, plus la DRI est basse ($p = 0,009$), et l'allergie plus importante.
- Le taux d'IgE spécifique noisette et le taux de rCor a 14 : plus les taux d'IgE spécifiques noisette et de rCor a 14 sont élevés, plus la DRI est basse (respectivement, $p = 0,032$ et $p = 0,013$)

Lors de la mise en place du TPO initial, ces 4 variables doivent faire l'objet d'une attention particulière afin de mieux appréhender les réactions, notamment le taux de rCor a 14 que Grabenhenrich qualifie de meilleur prédicteur de l'allergie pédiatrique à la noisette (43).

Le taux moyen d'IgE noisette est de 16 kUa/L et celui de rCor a 14 est de 13 kUa/L. Ces résultats suggèrent l'utilisation de cette combinaison pour l'évaluation de la DRI ainsi que pour le diagnostic (66).

Concernant la **sévérité** du TPO initial, la majorité des patients (77%) ont présenté une réaction de grade 1 dans la classification de Sampson (67) ce qui met en évidence une progression sécurisée des doses. Des profils biologiques peuvent être mis en évidence selon la sévérité :

- Les taux élevés de rCor a 1 (10 kUa/L) sont prédictifs de réaction peu sévère : ils sont liés au grade 0 du TPO ($p < 0,001$), ce qui a déjà été décrit dans plusieurs études (24, 27, 32). Les patients ayant donc un profil pollinique, c'est-à-dire d'allergie à la noisette croisée aux pollens de bouleau, fréquent dans la région Haut de France, sont moins à risque de réaction sévère (selon la classification d'Astier et Coll initialement utilisée).
- Les taux élevés de rCor a 8 (12 kUa/L) sont plus en faveur de réaction modérée à sévère : ils sont liés au grade 1 ($p < 0,001$) décrit dans le phénotype méditerranéens (37). Il est donc important chez les patients polliniques de connaître leur origine géographique car c'est un profil peu fréquent dans la région Haut de France.
- Les taux élevés de rCor a 9 (8,75 kUa/L) sont prédictifs de réaction sévère : ils sont associés au grade 2+3 ($p < 0,001$), comme décrit dans la littérature (29,42).

1.2. Facteurs d'efficacité de l'ITO

L'ITO à la noisette a montré son **efficacité** : 98 % des patients ont vu leur seuil progresser sous ITO et 54% des patients ont atteint la DCM à la fin de l'étude (ce chiffre est minoré car une partie des patients sont encore en cours de protocole).

La **durée** moyenne du protocole d'induction de tolérance orale pour atteindre la DCM de 1635 mg de protéines de noisette est de 444 jours, soit 1 an et demi. 80% des patients ayant atteint la DCM l'ont fait en moins d'un an et demi. Cette notion de durée est importante à souligner car il est possible d'expliquer aux patients que la pathologie de leur enfant peut être améliorée rapidement. C'est une source d'encouragement, notamment chez les patients en éviction depuis plusieurs années.

Il y a 2 objectifs envisageables lors d'une ITO : sortir de la zone risque puis, ensuite, atteindre la dose maximale.

Sortir de la zone risque

Les patients allergiques sévères souhaitent, en priorité, diminuer le risque d'accident lors d'une ingestion accidentelle ainsi qu'intégrer une vie sociale sans anxiété. L'augmentation du seuil réactogène permet au patient de se sentir plus en sécurité.

La DCF moyenne est de 1152 mg de protéine de noisette (soit plus de 6 noisettes) pour une DRI à 207 mg : les patients ont vu leur seuil multiplier par 5 en moyenne. Cette augmentation permet de sortir d'une zone à risque de consommation accidentelle que nous évaluons en moyenne à 1 noisette, mettant l'enfant en sécurité.

Atteindre la dose maximale

Atteindre la DCM permet de se considérer comme « libéré » pour la noisette, c'est à dire consommer de la noisette sans réaction. Ceci sera accessible pour les patients allergiques moins sévères. L'atteinte de la dose maximale de 1635 mg de protéine de noisette permet l'arrêt du protocole d'ITO et la mise en place d'un protocole d'entretien. Celui-ci sera cependant conseillé à vie.

54% des patients ont atteint cette dose et 80% d'entre eux l'ont fait en moins d'un an et demi.

Deux variables initiales influent significativement sur l'atteinte de la DCM : la DRI et le taux de rCor a 14. Dans le groupe « DC maximale atteinte » :

- la DRI est plus élevée : 248 mg versus 160 mg ($p = 0,017$), soit une différence de 88 mg (+55%). Plus la DRI est élevée, plus les chances d'atteindre la DCM sont importantes.

- le taux de rCor a 14 est plus bas : 4 kUa/L contre 18 kUa/L ($p = 0,009$). Plus le taux de rCor a 14 est bas, plus les chances d'atteindre la DCM sont importantes.

Le **gain de dose** (Delta) est influencé par les taux initiaux de rCor a 9 ($p=0,037$) et de rCor a 14 ($p=0,001$) : plus les taux sont bas, plus le gain de dose sera important.

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des variables initiales influençant significativement la DRI, la sévérité, le Delta, la DCM

Variabiles initiales	DRI	Sévérité du TPO initial	Delta (gain de dose)	Atteinte de la DCM
Âge				
Sexe	x			
DRI				x
Grade de sévérité				
Prick-test	x			
IgE noisette	x			
rCor a 1		x		
rCor a 8		x		
rCor a 9		x	x	
rCor a 14	x		x	x
Durée du protocole			x	

Concernant la **cinétique des IgE et des prick-tests**, une diminution est en moyenne observée, comme décrit dans la littérature (68).

L'étude de la **tolérance** de l'ITO montre qu'il y a eu 18 arrêts du protocole à cause de l'apparition d'effet secondaire (Angio-œdème $n = 1$, Urticaire $n = 5$, Symptômes gastro-intestinaux $n = 12$), 4 ont repris et ont pu atteindre la dose maximale sans réagir. 45 patients ont décrit une bonne tolérance sans effet secondaire. 24 personnes n'ont pas pu répondre au questionnaire. Le reste des patients décrivent l'apparition d'au moins un symptôme allergique durant le protocole

d'ITO sans s'être arrêté cependant. Ces réactions sont considérées comme non sévères.

1.3. L'induction de tolérance orale

Elle est utile selon un faisceau d'arguments : prévalence forte en France et en Europe (3), réaction anaphylactique sévère (9,10), peu de guérison spontanée : 9% (14), altération de la qualité de vie du fait des frustrations du régime mais aussi par crainte d'une réaction létale (69).

Certaines études opposent à l'ITO (70) des réactions potentiellement sévères survenant à domicile. Elles sont plus souvent observées lors de protocole d'ITO avec augmentation rapide des doses. Cependant, d'après Moneret-Vautrin, la prise d'une dose quotidienne à domicile, calculée en fonction d'une dose cumulée réactogène en hospitalisation limite le risque avec des réactions uniquement mineures (symptômes gastro-intestinaux, prurit labial, urticaire) (71). Ce schéma lent et personnalisé est semblable au protocole d'ITO à l'arachide instauré dans le service (64). Ce protocole est aujourd'hui reproduit pour l'ITO à la noisette et confirme son aspect sécuritaire.

Dans le schéma de progression des doses ingérées, il est nécessaire de prendre en compte les craintes familiales sur la survenue d'une manifestation ou d'un dégoût de l'enfant pour l'aliment. Il est bien sûr nécessaire de prévenir les familles des contraintes de ce traitement, car la réticence parentale concernant la survenue possible d'un incident peut entraîner un défaut d'observance et un allongement du protocole. Si l'anxiété est forte, un ralentissement de la progression est envisagé. Le dégoût de l'allergène est l'un des facteurs les plus limitants pour l'observance. Ces éléments sont à prendre en compte au moment de poser l'indication en les expliquant aux parents, afin de prévenir les échecs.

Aboutir à une alimentation normale pour l'aliment responsable des manifestations allergiques sans aucune restriction est notre objectif idéal. Cependant, les patients et leurs parents nous ont appris que leur souhait est essentiellement de diminuer le risque d'accident lors d'une ingestion accidentelle ainsi que d'éviter une gêne dans la vie sociale.

La progression de l'induction de tolérance orale doit être assimilée par la famille (doses, rythme d'administration, adaptation des doses aux effets secondaires éventuels). Il faut donc au préalable une motivation des familles ainsi qu'une bonne ETP pour la gestion des incidents.

2. Limites, intérêt et avenir de l'étude

Les limites de l'étude sont : observationnelle, rétrospective, unicentrique.

Cependant, cette étude présente 2 intérêts majeurs : le nombre de patients et la durée de suivi. Le nombre de patients inclus est important ($n = 100$). La durée de l'étude est longue avec plusieurs suivis de plus de 1000 jours.

Concernant l'avenir : L'ITO est utilisée tous les jours dans le service d'allergologie de Saint-Vincent de Paul du Groupe Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille depuis 2005.

Peu d'études et de publications concernent la noisette ainsi que la nécessité de continuer un protocole d'entretien après la libération vis à vis d'un allergène alimentaire. Notre équipe propose un protocole d'entretien avec prise hebdomadaire de 3 doses de noisette équivalente à 3 g à répartir sur la semaine. Cependant, la dose et la fréquence nécessitent désormais une validation scientifique par une étude prospective.

CONCLUSION

Ce travail de recherche montre l'efficacité de l'ITO à la noisette et met en évidence des facteurs de bonne réponse rapide du protocole. Pour la plupart des patients sous ITO bien conduite, une tolérance et même une libération pour la noisette est possible en moins d'une année et demi.

Sur le plan biologique, le taux d'IgE noisette et de recombinant rCor a 14 ont un impact sur la dose réactogène initiale. Les variations de la dose réactogène sont liées aux taux de rCor a 9 et 14 pour les profils de protéine de stockage.

Cette étude montre de nouveau que le profil rCor a 1 est associé à des réactions peu sévères, que le profil rCor a 8 est plus en faveur de réaction modérée à sévère et que le profil rCor a 9 est prédictif de réaction sévère.

Il est important de préciser qu'une atteinte de dose réactogène maximale ne signifie pas un arrêt de consommation. En effet, en l'absence d'étude sur la conduite à tenir après libération, l'enfant doit continuer à consommer régulièrement de la noisette. Toute interruption prolongée peut entraîner une rupture de tolérance et peut exposer l'enfant à des réactions plus graves à l'exposition suivante. Nous ne parlerons pas ici de guérison, ni de désensibilisation mais plutôt de tolérance induite.

Un protocole d'induction de tolérance orale nécessite une motivation de la famille avec une bonne compréhension et une éducation rigoureuse. Il est donc nécessaire de réaliser des séances d'éducation thérapeutique, de fournir un protocole écrit d'ITO, un PAI et une trousse d'urgence.

L'éducation thérapeutique du patient reste la priorité dans tout protocole d'induction de tolérance orale spécifiquement pour continuer le protocole d'entretien par la suite.

Références bibliographiques

1. G. Kanny, DA. Moneret-Vautrin, J. Flabbe, E. Beaudoin, M. Morisset, F. Thevenin, Population study of food allergy in France / JACI, 2001
2. DA. Moneret-Vautrin , The concept of allergy surveillance : action of the allergy surveillance network / Rev Med Interne, 2006
3. C. Mills ,EUROPREVALL : The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe / CORDIS 2011
4. MP. De Leon, LN. Glaspole, AC. Drew, JM. Rolland, RE. O'Hehir, C. Suphioglu, Immunological analysis of allergenic cross-reactivity between peanuts and tree nuts / Clin Exp Allergy, 2003, 33, 1273-80
5. F. Rance, X. Grandmottet, H. Grandjean, The prevalence of food schoolchildren diagnosed with food allergies in France / Clin Exp Allergy, 2005
6. DA. Moneret-Vautrin, Epidemiology of food allergy / Revue Française d'allergologie et immunologie clinique, Elsevier Masson, 2008
7. F. Rancé, E. Bldat, T. Bourrier, D. Sabouraud, Cashew allergy : observations of 42 children without associate peanut allergy / Allergy , 2003
8. MP. De Leon, LN. Glaspole, AC. Drew, JM. Rolland, RE. O'Hehir, C. Suphioglu, Immunological analysis of allergenic cross-reactivity between peanuts and tree nuts / Clin Exp Allergy, 2003, 33, 1273-80
9. PW. Ewan, Clinical study of peanut and nut allergy in 62 consecutive patients : new features and associations / BMJ, 1996
10. AT. Clark, PW. Ewan , The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages / Pediatr Allergy Immunol, 2005
11. DM. Fleischer, MK. Conover-Walker, EC. Matsui, RA. Wood, The natural history of tree nuts allergy / JACI, 2005
12. J. Morrith, M. Aszkenasy, The anaphylaxis problem in children : community management in a UK. / Natl Health Serv Dist Public Health 2000
13. R. Gupta, A. Sheikh, DP. Strachan, HR. Anderson, Time trends in allergic disorders in the UK / Thorax, 2006
14. DM. Fleischer, MK. Conover-Walker, EC. Matsui, RA. Wood, The natural history of tree nuts allergy / JACI, 2005

15. SS. Comstock, R. Demera, LC. Vega, EJ. Boren, S. Deane, LA. Haapanen, SS. Teuber, Allergenic reactions to peanuts, tree nuts, and seeds aboard commercial airliners / *Allergy asthma immunol*, 2008 ;101 :51-56
16. S. Dreborg , Histamine reactivity of the skin / *Allergy*, 2001 56, 359-64
17. S. Dreborg, T. Foucard, Allergy to apple, carrot and potato in children with birch pollen allergy / *Allergy* 1983
18. C. Ortolani, M. Ispano, E.A. Pastorello, R. Ansaloni, G.C. Magri , Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome / *JACI*, 1989
19. S. Dreborg, Diagnosis of food allergy :tests in vivo and in vitro / *Pediatr Allergy Immunol*, 2001 12 :24-30.
20. J-L. Bourrain, Methodology for rapid readdout tests / Elsevier Masson, 2009
21. F. Rancé, G. Dutau , Explorations allergologiques de l'enfant / *Rev Mal Respir*, 1999, 16, 1105-12
22. F. Rancé, MR. Fardeau, Les allergies alimentaires : Qui tester ? Que tester ? Comment tester ? / *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin*, 2002, 42, 810-03
23. LJ. Masthoff, SG. Pasman, E. Van Hoffen, MJ. Knol, CA. Bruijnzeel-Koomen, AE. Flinterman, P. Kentie, AC. Knulst, Y. Meijer, Valeur diagnostique des tests d'allergie aux noisettes, incluant l'enrichissement en rCor a 1, chez des enfants testés en double aveugle par TPO / *JACI*, April 2012, Vol 67, Issue4, pages 521-527
24. K. Skamstrup Hansen, B. Ballmer-Weber, J. Sastre, J. Lidholm, K. Andersson, H. Oberhofer, M. Lluch-Bernal, J. Ostling, L. Mattsson, F. Schocker, S. Vieths, L. Poulsen, Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in europe / *JACI*, Vol 123, Issue 5, Pages 1134-1141.e3, May 2009
25. JH. Akkerdaas, F. Schocker, S. Vieths, S. Versteeg, L. Zuidmeer, S.L. Hefle, Clonin of oleosin, a putative new hazelnut allergen, using cDNA library / *Mol Nutr Food Res* , 2006
26. A. Santos, Profilins of allergy or relevant allergens ? / *Int Arch Allergy Immunol*, 2011
27. K.J. de knop, M.M Verweij, M. Grimmelikhuijsen, E. Philipse, M.M. Hagendorens, C.H. Bridts , Age-related sensitization profiles for hazelnut (*Corylus avellana*) in a birch-endemic region / *Pediatr Allergy Immunol*, 2011
28. F Schocker, D. Luttkopf, S. Scheurer, A. Petersen, A Cistero-Bahima, E. Enrique, Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut : a new tool for in vitro diagnosis of potentially severe hazelnut allergy / *JACI* 2004

29. K. Beyer, G. Grishina, L. Bardina, A. Grishin, H.A Sampson , Identification of an 11S globulin as a major hazelnut food allergen in hazelnut-induced systemic reactions / JACI 2002
30. D. Luttkopf, U. Muller, P.S. Skov, B.K. Ballmer-Weber, B. Wuthrich, H.K. Skamstrup, Comparison of four variants of a major allergen in hazelnut (*Corylus avellana*) Cor a 1.04 with the major hazel pollen allergen Cor a 1.01 / Mol immunol 2002
31. A. Mari, B.K. Ballmer-Weber, S. Vieths, The oral allergy syndrome : improved diagnostic and treatment methods / Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2005
32. M. Wensing, A.H. Penninks, S.L. Hefle, J.H. Akkerdaas, S.J Koppelman , The range of minimum provoking doses in hazelnut-allergic patients as determined by double-blind, placebo-controlled food challenges / Clin Exp Allergy, 2002
33. C.C Roehr, G. Edenharter, S. Reimann, I. Ehlers, M. Worm, T. Zuberbier , Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents / Clin Exp Allergy, 2004
34. S. Sicherer, A. Munoz-Furlong, J.H. Godbold, H.A. Sampson , US prevalence of self-reported peanut, tree nut and sesame allergy : 11-year follow-up / JACI, 2010
35. M. Osterballe, T.K. Hansen, C. Mortz, C. Bindslev-Jensen, The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults / Pediatr Allergy Immunol, 2005
36. K.S. Hansen, B.K. Ballmer-Weber, D. Luttkopf, P.S. Skov, B. Wuthrich, C. Bindslev-Jensen , Roasted hazelnuts-allergenic activity evaluated by double-blind, placebo-controlled food challenge / Allergy 2003
37. C. Ortolani, K. Aas, C. Bindslev Jensen, B. Bjorksten, D. Moneret Vautrin, Adverse reactions to food. European Academy of allergology and clinical immunology subcommittee / Allergy 1995
38. E.A Pastorello, S. Vieths, V. Pravettoni, L. Farioli, C. Trambaioli, D. Fortunato, Identification of hazelnut major allergens in sensitive patients with positive double-blind, placebo-controlled food challenge results / JACI 2002
39. I. Garcia-Moguel, C De la Cruz, N. de las cuevas, R. Conesa, J. Fernandez Crespo, M. Dieguez, Component-resolved diagnosis in hazelnut allergy, / JACI, Vol 137, Issue 2, Page AB139, February 2016
40. K. Skamstrup Hansen, B. Ballmer-Weber, J. Sastre, J. Lidholm, K. Andersson, H. Oberhofer, M. Lluch-Bernal, J. Ostling, L. Mattsson, F. Schocker, S. Vieths, L. Poulsen, Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in europe / JACI, Vol 123, Issue 5, Pages 1134-1141.e3, May 2009
41. C. Garino, L. Zuidmeer, J. Marsh, A. Lovegrove, M. Morati, S. Versteeg , Isolation, cloning, and characterization of the 2S albumin : a new allergen from hazelnut / Mol Nutr Food Res, 2010

42. L. Masthoff, L. Mattson, L. Zuidmeer-Jongejan, J. Lidholm, K. Andersson, J. Akkerdaas, S. Versteeg, C. Garino, Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults / *JACI*, Vol 132, Issue 2, p393-399 April 2012
43. L. Grabenhenrich, L. Lange, M. Härtl, B. Kalb, M. Ziegert, A. Finger, N. Harandi, R. Schlags, M. Gappa, L. Puzzo, V. Stephan, T. Heigele, S. Büsing, B. Niggemann, K. Beyer, The component-specific to total IgE ratios do not improve peanut and hazelnut allergy diagnoses / *JACI*, Vol 137, Issue 6, Pages 1751-1760.e8, June 2016
44. W.T. Zijlstra, Parental anxiety before and after food challenges in children with suspected peanut and hazelnut allergy / *JACI*, Vol 119, Issue 1, supplement, page S150, January 2007
45. A. Muraro, S. Halken, SH. Arshad, K. Beyer, AE. Dubois, G. Du Toit, PA. Eigenmann, KE. Grimshaw, A. Hoest, G. Lack, L. O'Mahony, NG. Papadopoulos, S. Panesar, S. Prescott, G. Roberts, G. De Silva, C. Venther, V. Verhasselt, AC. Akids, A. Sheikh, Food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy / *EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines group*, 2014, May ;69(5) :590-601
46. KG. Monsieurs, JP. Nolan, LL. Bossaert, R. Greif, IK. Maconochie, NI. Nikolaou, GD. Perkins, J. Soar, A. Truhlai, J. Willie, DA. Zideman, European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015 : Section 1. Executive summary / *ERC Guidelines*, 2015 Oct ;95 :1-80
47. L. Nolmark, J. Wales, G. Du Toit, The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers / *CClin Exp Allergy* 2012 ;42 :284-92
48. DJ. Unsworth, Adrenaline syringes are vastly over prescribed / *Arch Dis Child*, 2001 ;84 :410-1
49. M. Morisset, DA. Moneret-Vautrin, L. Guenard, JM. Cuny, P. Frenzt, R. Hatahet, 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 / *EAACI* 2007 ;39(1) :12-9
50. E. Barbi, T. Gerarduzzi, G. Longo, A. Ventura, Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet / *Allergy*, 2004 ;596 :668-9
51. N. Rigal, F. Reiter, C. Morice, D. de Boissieu, C. Dupont, Impact du régime d'éviction sur la néophobie dans le cadre d'une allergie alimentaire chez l'enfant : étude exploratoire / *Arch Pediatr*, 2005 ;12 :1714-20
52. BM. Flokstra-de Blok, AE. Dubois, BJ. Vlieg-Boerstra, JN. Oude Elberink, H. Raat, A. DunnGalvin, Health-Related quality of life of food allergic patients : comparison with the general population and other diseases / *Allergy*. 2009 ;64(3) :461-8

53. E. Baudouin, Facteurs de risque d'anaphylaxie sévère / Journée d'allergologie en Picardie, 2014 mars 14 Amiens, France
54. E. Barbi, T. Gerarduzzi, G. Longo, A. Ventura , Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet / *Allergy*, 2004 ;596 :668-9
55. Early intervention with oral immunotherapy is a promising strategy for the treatment of peanut allergy. / *JACI*, 2012 ;129(2) :AB27
56. SM. Jones, L. Pons, JL. Roberts, AM. Scurlock, TT. Perry, M. Kulis, Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy / *JACI* 2009 ;124(2) :292-300
57. MH. Ho, WH. Wong, RG. Heine, CS. Hosking, DJ. Hill, KJ. Allen , Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children / *JACI* 2008 ;121(3) :731-6
58. A. Martorell, MC. Garcia, AM. Plaza, J. Bone, S. Nevot, The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of the development of tolerance in cow's milk allergy / *Allergol Immunopathol* 2008 ;36(6) :325-30
59. C. Delebarre Sauvage, A.-C. Vilain / *Revue française d'allergologie* 54 (2014) 188-191
60. C. Feuillet-dassonval, T. Baranes, E. Bidat , Induction de tolérance orale aux aliments chez l'enfant : aspects pratiques / *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2008 ;48 :533-8
61. D. Sabouraud-Leclerc , Immunotherapy for food allergies : the situation in 2013 / *Revue Française d'allergologie* 2013 ;53 18-29
62. C. Rolinck-Werminghaus, U. Staden, A. Mehl, E. Hamelmann, K. Beyer, B. Niggemann , Specific oral tolerance induction with food in children : transient or persistent effect on food allergy ? / *Allergy* 2005 ;60(10) :1320-2
63. BP. Vickery, L. Pons, M. Kulis, P. Steele, SM. Jones, AW. Burks, Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of oral tolerance / *Allergy Asthma Immunol* 2010 ;105(6) :376-81
64. C. Iliescu, C. Sauvage, A. Decoster, C. Preda, MC. Castelain , L'enfant allergique à l'arachide : une approche thérapeutique personnalisée / *Rev Fr Allergol* 2013 ;53 :3-8
65. ANSES / Ciqual French food composition table version (2016)
66. S. Sjolander, B. Mascialino, D. Fountain, K. Cadwell, C. Papageorgakopoulou, M. Berthold, R. Hamilton, Enhancement of assay specificity by allergenic components in the diagnosis of hazelnut allergy in children : a systematic literature review and meta-analysis / *JACI*, February 2017

67. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report- Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7
68. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszcz M, Blaser K, 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
69. RM. King, RC. Knibb, JO. Hourihane, Impact of hazelnut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family / *Allergy*, 2009 ;643 :461-8
70. Greenhawt et al. Allergist-reported trends in the practice of food allergen oral immunotherapy / *JACI*, 2015;3:33-8
71. 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

Tables

Table des tableaux :

Tableau 1 : Classification botanique des fruits à coque	12
Tableau 2 : Déroulement du TPO ; Doses en fonction du temps	22
Tableau 3 : Interprétation des taux d'Ig E et recombinants	23
Tableau 4 : Caractéristiques des patients	27
Tableau 5 : Corrélation de Spearman de la DRI avec les autres variables	28
Tableau 6 : Distribution du nombre de TPO effectués lors du protocole	33
Tableau 7 : Distribution de la durée du protocole	33
Tableau 8 : Distribution de la DCF	34
Tableau 9 : Delta DCF - DRI	37
Tableau 10 : Comparaison des groupes DCM atteinte vs DCM non atteinte	41
Tableau 11 : Facteurs influençant sur le grade de sévérité lors du TPO initial	46
Tableau 12 : Tableau récapitulatif des variables initiales influençant significativement la DRI, la sévérité, le Delta, la DCM	53

Table des figures :

Figure 1 : DRI versus âge	29
Figure 2 : DRI versus sexe	29
Figure 3 : DRI versus IgE Noisette	30
Figure 4 : DRI versus Cor a 1	30
Figure 5 : DRI versus Cor a 8	31
Figure 6 : DRI versus Cor a 9	31
Figure 7 : DRI versus Cor a 14	32
Figure 8 : DRI versus Prick-test	32
Figure 9 : Distribution de la durée du protocole	34
Figure 10 : Dose cumulée finale (DCF)	35
Figure 11 : Evolution des DCF et estimation de la dynamique de la DCF moyenne dans le temps (courbe en rouge)	36
Figure 12 : Evolution de la DRI vers la DCF	37
Figure 13 : Delta dose cumulée en fonction de la durée du protocole	38
Figure 14 : Delta dose cumulée en fonction du taux de rCor a 9	39
Figure 15 : Delta dose cumulée en fonction du taux de rCor a 14	39
Figure 16 : Comparaison de la DRI dans le groupe DCM atteinte et non atteinte	42
Figure 17 : Comparaison taux rCor a 14 dans le groupe DCM atteinte et non atteinte	42
Figure 18 : Evolution des IgE Noisette	43
Figure 19 : Evolution de rCor a 9	44
Figure 20 : Evolution de rCor a 14	44
Figure 21 : Evolution de la taille des prick-tests	45
Figure 22 : Evolution de la taille des prick-tests en fonction de la DCM atteinte ou non	45
Figure 23 : Taux initial de rCor a 1 versus grade de sévérité ($p < 0,001$)	47
Figure 24 : Taux initial de rCor a 8 versus grade de sévérité ($p < 0,001$)	47
Figure 25 : Taux initial de rCor a 14 versus grade de sévérité ($p < 0,001$)	48

Annexes

Annexe 1 : Classification de Astier & Coll

Grade	Symptômes
I	- Douleurs abdominales simples de résolution spontanée - Urticaire < 10 papules - Eczéma - Rhino-conjonctivite
II	1 organe atteint : - douleurs abdominales nécessitant une thérapie médicamenteuse - urticaire généralisée - angio-œdème sans atteinte laryngée - asthme modéré : toux et/ou chute du DEP de 20%
III	2 organes atteints
IV	- 3 organes atteints ou - crise d'asthme nécessitant une thérapie médicamenteuse ou - Oedème laryngé ou - Hypotension artérielle
V	Atteinte cardio-respiratoire nécessitant une admission en soins intensifs

Annexe 2 : Classification de Sampson et al.

Grade	Symptômes
I	Signes cutanés généraux : érythème, urticaire / angio-œdème
II	Au moins 2 organes atteints : signes cutanés, symptômes respiratoires (bronchospasme, toux, dyspnée), symptômes digestifs
III	Hypotension artérielle : collapsus, tachycardie ou bradycardie, arythmie
IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire, décès

AUTEUR : Nom : MORALY

Prénom : Tomas

Date de Soutenance : 25 Septembre 2017

Titre de la Thèse : Efficacité de l'immunothérapie orale à la noisette

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Allergologie

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

Mots-clés : Allergie, Noisette, Immunothérapie par voie orale, Recombinants, Prick-test

Résumé :

Contexte : L'allergie à la noisette est pourvoyeuse de réactions anaphylactiques sévères en particulier chez l'enfant. L'immunothérapie orale (ITO) permet l'augmentation du seuil réactogène dans le but d'éviter des situations d'urgence. Les protocoles d'ITO sont initiés en hospitalisation et poursuivis à domicile.

Méthode : Etude rétrospective unicentrique de 100 patients (âge moyen : 7 ans) de janvier 2012 à décembre 2016 dans le service d'allergologie de l'hôpital Saint-Vincent de Paul à Lille. Les patients sélectionnés sont allergiques à la noisette confirmés par test de provocation par voie orale (TPO) en double aveugle contre placebo, et un dosage d'IgE spécifique noisette ou recombinant rCor a 1, 8, 9, 14 initial positif. L'ITO est réalisée à domicile après détermination du seuil réactogène lors du TPO initial. Elle est faite à base de noisette sous différentes formes administrée à des doses progressivement croissantes selon un protocole personnalisé. Le suivi clinique se fait par TPO tous les 6 mois en hospitalisation. Un dosage des IgE spécifiques et des allergènes moléculaires est réalisé lors de chaque réévaluation.

Résultats : La Dose Réactogène Initiale (DRI) est de 207 mg de protéine de noisette. Le taux moyen des IgE spécifique noisette = 16 kUa/L, rCor a 1 = 1 kUa/L, rCor a 8 = 10 kUa/L, rCor a 9 = 4 kUa/L, rCor a 14 = 13 kUa/L. La taille moyenne des prick test est de 11 mm. La durée moyenne du protocole est de 15 mois. 54% des patients ont atteint la Dose Cumulée Maximale (DCM) (1635 mg de protéine de noisette) sous ITO. 80% de ces patients l'atteignent en moins d'un an et demi. La cinétique des IgE et prick-tests est à la baisse. L'évolution vers la Dose Cumulée Finale (DCF) est inversement liée au taux de rCor a 9 ($p=0,037$) et rCor a 14 ($p=0,001$). Les taux moyens de rCor a 8 (11,73 kUa/L) sont liés au grade 1 ($p<0,001$) et ceux de rCor a 9 (8,75 kUa/L) au grade 2+3 ($p<0,001$).

Conclusion : Cette étude montre l'efficacité de l'ITO à la noisette. L'un des facteurs prédictifs mis en évidence, rCor a 14, montre un impact négatif sur la DRI et sur l'évolution de celle-ci s'il est élevé. Ce travail confirme que le profil rCor a 1 est associé à des réactions peu sévères, le profil rCor a 8 est en faveur de réaction modérée à sévère et le profil rCor a 9 et rCor a 14 sont liés aux réactions sévères.

Composition du Jury :

Président : Professeur Benoit WALLAERT

Assesseurs : Professeur Frédéric GOTTRAND

Docteur Cécile CHENIVESSE

Docteur Christine DELEBARRE-SAUVAGE