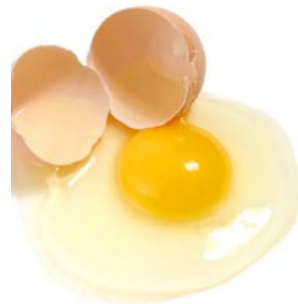
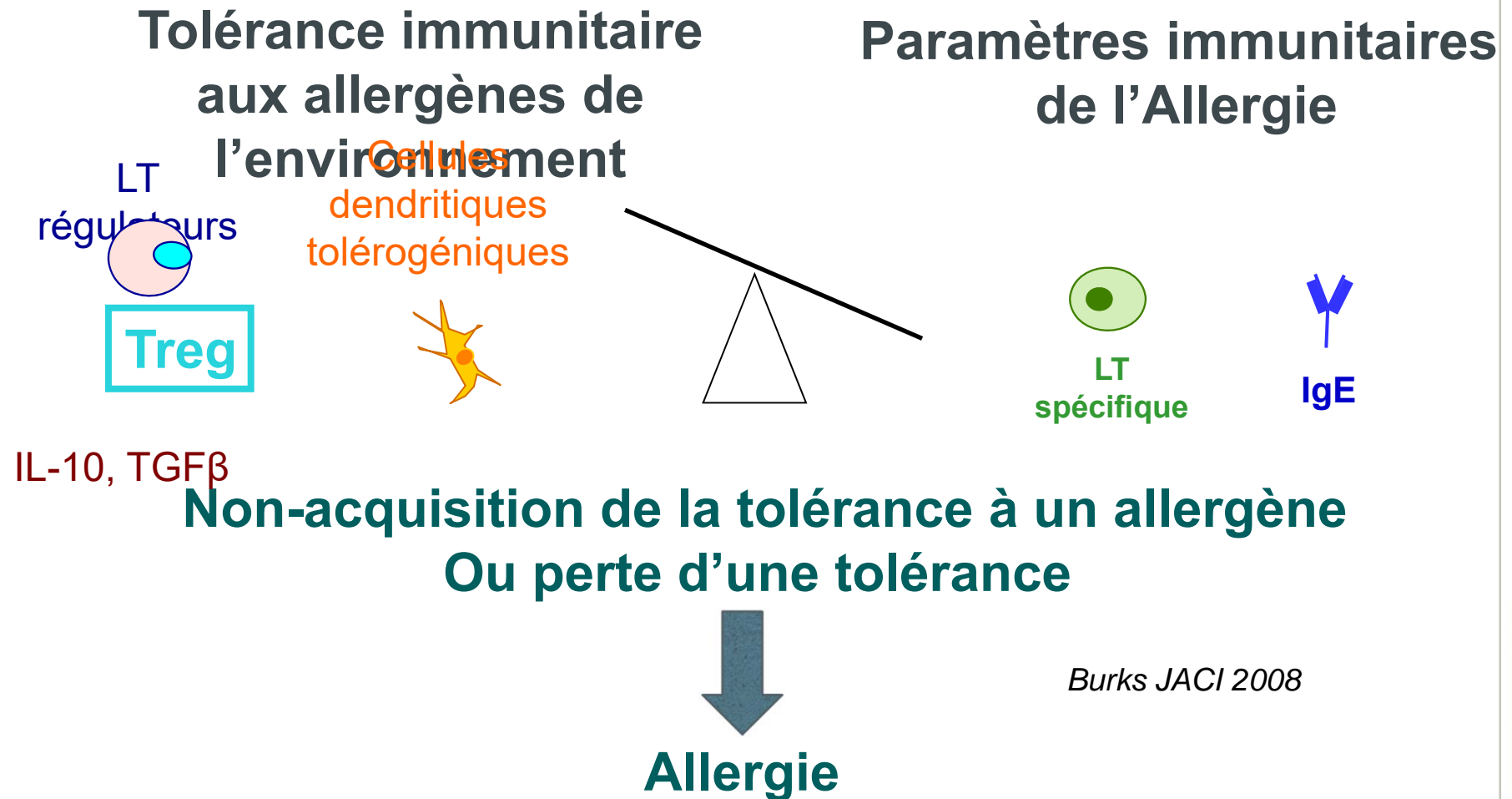


Induction de tolérance aux aliments

Dr V. JUBIN MD, PhD
Cours de DESC 15/05/2019



Tolérance et allergie



Evolution naturelle des allergies alimentaires

Allergies alimentaires	Acquisition de tolérance naturelle
Lait de vache	80-85% à 3-4 ans
Œuf	65-80 % à 5 ans
Arachide	18-22 % à 5 ans
Blé	59% à 4 ans

Juchet A. Rev Française d'allergologie 2003



**Intérêt d'induire une tolérance aux aliments
en absence de guérison naturelle**

Induction de tolérance aux aliments

Induction de tolérance orale: terme français

Préferer le terme Immunothérapie aux aliments

**Prise quotidienne de doses progressivement croissantes
d'allergène >dose max:**

→ désensibilisation:

= accoutumance = augmentation du seuil tolérogène

→ Tolérance:

= Guérison

Induction de tolérance orale (ITO): Pourquoi?

- **Fréquence des allergies alimentaires**
 - 4,7% des enfants
 - 3,2% des adultes
- **Augmentation de la fréquence des anaphylaxies sévères**
 - x2 entre 1990 et 2000 dans les pays anglo-saxons
- **Augmentation de la sensibilisation et de la sévérité des symptômes en cas d'éviction stricte**

D.A Monneret-Vautrin Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007

Intérêts:

- **Augmenter le seuil de réactivité vis à vis de l'aliment**
- **Améliorer la qualité de vie des allergiques alimentaires en élargissant le régime**
- **Faciliter la guérison de l'allergie alimentaire...pour certains**

ITO: Pour qui?

- **Allergie alimentaire persistante pour des allergènes de consommation courante**
 - Lait, œuf, blé
 - Si âge où guérison naturelle encore possible: réintroduction progressive pour élargir le régime et éviter éviction stricte
 - Si allergie persistante: augmenter le seuil de tolérance, permettre acoutumance
- **Patients à haut risque d'allergie sévère et persistante**
 - Arachide, noisette
 - Forte sensibilisation
- **Allergie IgE médiée**
- **Asthme contrôlé**
- **Patients et famille motivés**

ITO: Comment?

**Prise quotidienne de doses progressivement croissantes
d'allergène**

→ désensibilisation:

= accoutumance = augmentation du seuil tolérogène

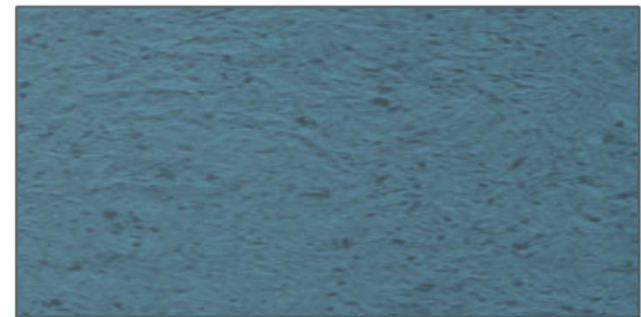
→ Tolérance:

= Guérison

ITO: modalités pratiques

TPODA

TPODA



**Phase
d'induction**

**Phase de
maintenance**

Dose cumulée
réactogène

Dose cumulée tolérée

Seuil de
réactivité

Prise régulière de la
dose maximale tolérée

TPODA: Test de provocation par voie orale en double aveugle

- +/- sous antihistaminiques
- Education à l'accident allergique++

ITO: modalités pratiques

- **Phase d'induction:**
 - début à 1/10^e de la dose seuil
- **Précautions:**
 - Ne pas dépasser la dose maximale tolérée au TPO au domicile
 - Ou augmentation des doses en hospitalisation
 - **Education aux co-facteurs de l'allergie+++:**
 - Eviter les co-facteurs ou diminuer les doses de 1/2 dans ces situations
 - prise à jeun
 - exercice physique 3 h après, stress
 - période d'infection aigue
 - période pollinique en cas de rhinite/asthme (perte de contrôle)
 - AINS
 - Menstruations
 - Alcool
- **En cas de réaction :**
 - Descendre au palier antérieur
 - Ou faire un palier supplémentaire dans la progression

ITO en pratique de ville: De quoi parle t'on?

- Réintroduction progressive d'un aliment pour lequel le patient est allergique à domicile
- Une pratique relativement courante
notamment du fait des difficultés/délais d'accès au TPO
- Essentiellement pour lait et œuf cuit puis progressivement moins suif
- Réintroduction progressive à un âge où guérison naturelle possible pour élargir le régime
- Si réintroduction plus tardive:
 - soit critères cliniques et paracliniques suffisant
 - sinon un TPO initial à l'hôpital est nécessaire
- Dans quelles conditions peut on la proposer en pratique avec un maximum de sécurité et d'efficacité?

ITO au lait de vache/oeuf cuit en pratique de ville:

Indications et contre-indications

▪ Indications:

- **Forme retardée** d'allergie alimentaire **non SEIPA** *Venter C I Clin Transl Allergy 2013*

- **APLV IgE médiée avec réaction légère** pour une quantité notable d'aliment et **diminution significative de la taille des tests cutanés/taux**

▪ **Contre-indications:** d'IgE spécifiques

- ATCD de symptômes d'allergie au lait de vache: **respiratoires** (toux, wheezing, gonflement de gorge, stridor, rauçité de la voix), **digestifs** (vomissement, diarrhées sévères), **hémodynamiques** (malaise, choc)
- Réaction moins sévère avec seulement une **exposition à des traces**
- **Asthme** avec traitement de fond inhalé/ou mauvais contrôle
- **Allergies complexes ou multiples**
- **Absence de diminution significative de la taille des TC/IgE sp depuis le diagnostic**
- **Taux d'IgE élevé** sans histoire d'exposition préalable au lait (exclusivement nourri au sein ou à une formule hypoallergénique avec eczéma sévère)
- **Parents** incapable de comprendre ou adhérer au protocole

Les enfants avec une de ces caractéristiques doivent suivre un TPO supervisé à l'hôpital. Chez ceux ayant un risque élevé de réaction un TPO au lait cuit est préférable.

ITO au lait de vache

De nombreuses études avec protocoles et résultats variés

Auteurs référence	Nombre	Âge (en années)	Type protocole		Efficacité	Effets indésirables (EI)	ADR
			Induction	Maintenance			
Longo et al., 2008 [30]	30A/30E	5 à 17	Rush 10 j (H) → 20 mL	150 mL (5000 mg)	36 % totale : 150 mL 54 % partielle : 5- 150		0
Skripak et al., 2008 [19]	20 12A/7P	6 à 17	Rush 1 j (H) (4,4 à 50 mg) Augm/sem (H) → 500 mg	500 mg (15 mL) 3 à 4 mois	92 % totale 150 mL dans le groupe A versus 12 ml dans groupe P	Légers fréquents à modérés pour la plupart	4
Pajno et al., 2010 [20]	30 13A/15P	4 à 13	Augm chaque semaine (H) 1 goutte → 200 mL de lait (18 semaines)		77 % totale (200 mL) 8 % partielle	Fréquents Modérés à sévères (3 arrêts)	2
Martorell et al., 2011 [61]	60 30A/30E	2 à 3	Rush j1 à j2 : 0,001 mL à 2,5 mL Augm/sem (H) → 200 mL 200 mL 4 mois TPO à 12 mois		90 % groupe A versus 24 % P	80 % (47 % modérés, 33 % légers)	
Salmivesi et al 2013	28 8/10 P	6 à 14	à,006 à 6400 mg (200 ml) 23 semaines		81% groupe LV consomme 200 ml LV/j	100% groupe 70% groupe	
			1000 mg de protéines de lait égale à 30 mL de lait.		22/28 79% à 3 ans		

ITO au lait de vache

Etude Cochrane 2012 sur les ITO au lait de vache

- **157 études randomisées et contrôlées retenues**

5 essais retenus

Etudes de petite taille, qualité méthodologique inconstante, protocoles différents

- 196 patients 106 ITO/90 contrôles (placebo/régime d'éviction)

Age: 2-17 ans

- **66 (62%) du groupe ITO capables de tolérer 200 ml de lait/7 (8%) contrôles**

(RR 6,69, 95% CI 3,5-12,44)

- **27 (25%) du groupe ITO capables de tolérer 10 à 184 ml de lait/0 contrôles**

(RR 9,34, 95% CI 2,72-32,09)

- **Limites: Absence d'évaluation de la tolérance à long terme**

- **Effets indésirables fréquents (97/106):**

symptômes locaux/léger

6 nécessitant Adrénaline

ITO au lait de vache

Etude Cochrane 2012 sur les ITO au lait de vache

- **Efficacité: 36-100% pour 100-200 ml de lait par jour**
- **Effets indésirables:**
 - **1^{er} TPODA, phase initiale**
 - **Forte sensibilisation (IgE lait ≥ 50 KU/L, PT ≥ 9 mm), réaction TPO (grade 2 à 4)**

Vazquez-Ortiz et al CEA 2013

- **Infection concomitante avec fièvre, exercice physique dans les 2 h suivant la prise, prise de la dose à jeun, asthme non contrôlé, saison pollinique, menstruations**

Barbi E, 2012

- **Echec chez les enfants ayant des IgE caséine les plus élevés**

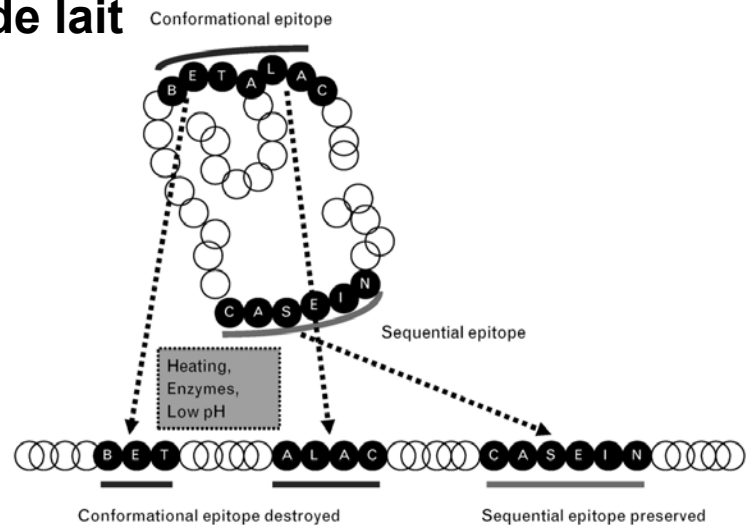
Reche JACI 2011, Sanchez IMAJ 2012

ITO au lait de vache cuit: Pourquoi ?

Effet de la cuisson et de la matrice alimentaire sur l'allergénicité des protéines alimentaires

Anna Nowak-Wegrzyn *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2009

Effet de la cuisson sur les protéines de lait



Effet de la matrice alimentaire sur les protéines de lait

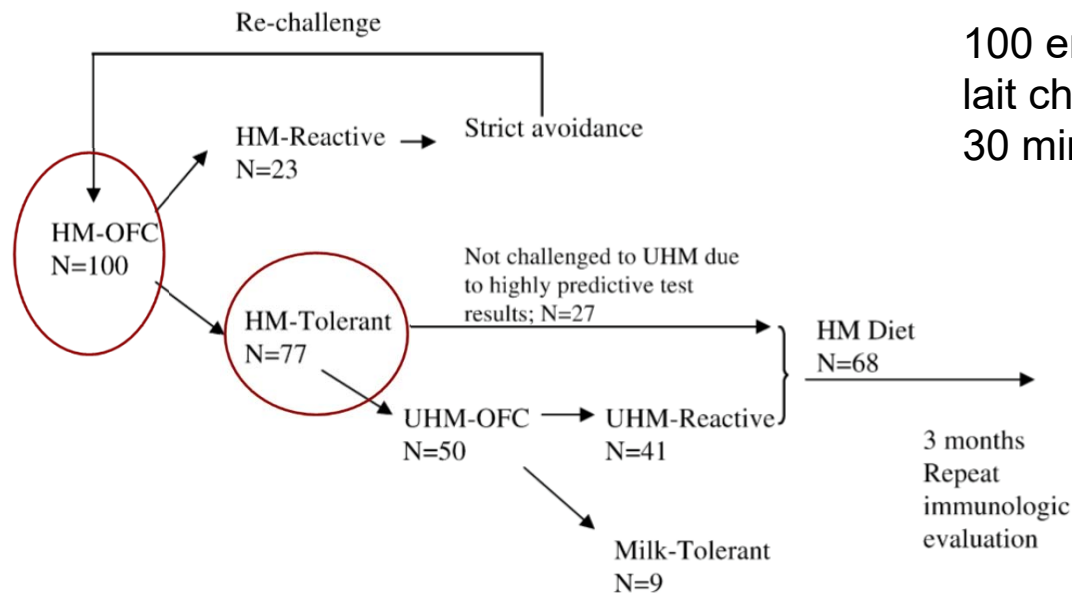
B-lactoglobuline forme des liaisons disulfure avec d'autres prot dans la matrice
↘ de la disponibilité et ↘ de l'allergénicité

La caséine est plus résistante au chauffage que les fractions de protéines de lactosérum

ITO au lait de vache cuit: Pourquoi ?

Nowak-Wegzyn JACI 2008, COACI 2009

Contexte: IgE sp du lait des patients présentant une APLV sont dirigés contre épitopes conformationnels qui sont détruits par la chaleur, matrice alimentaire diminue l'allergénicité des Blacto



100 enfants 7,5 ans (2,1-17,3 ans)
lait chauffé
30 min 180°C Muffins / 200°C gaufres

77% des enfants ayant une APLV tolèrent le lait cuit

ITO au lait de vache cuit: Pourquoi ?

Table 2 Baked milk clinical studies ITO muffin cuit 180°C 20-30

	Type of study	Inclusion criteria	Age of population	Baking method	Rate of tolerance % (fraction of subjects)
Kim et al. [34]	Prospective	Allergic reaction to milk in past 6 months and positive testing (SPT or sIgE), or highly predictive testing (sIgE >5 kU _A /L if <2 years or >15 kU _A /L if >2 years, or SPT wheal 8 mm)	Median 6.6 years	1.3 g of milk protein from nonfat dry milk powder in a muffin baked at 350 °F for 30 min.	75 % (68/91); 80% (70/88) after a median follow-up of 37 months
Bartnikas et al. [35]	Retrospective	Allergist-documented history of allergic reaction to milk and/or positive testing (SPT or sIgE)	Median 8.1 year	1.3 g of milk protein from nonfat dry milk powder in a muffin baked at 350 °F for 30 min.	83 % (29/35)
Caubet et al. [36]	Prospective	Allergic reaction to milk in past 6 months and positive testing (SPT or sIgE), or highly predictive testing (sIgE >5 kU _A /L if <2 years or >15 kU _A /L if >2 years, or SPT wheal 8 mm)	Baked milk reactive: median 8 years; Baked milk tolerant: median 7.5 years	1.3 g of milk protein from nonfat dry milk powder in a muffin baked at 350 °F for 30 min.	69 % (83/121)
Mehr et al. [37]	Prospective	Allergic reaction to milk in past 12 months and positive testing (SPT or sIgE), or SPT wheal >7 mm if >2 years or >5 mm if <2 years	Median 5.3 years	0.5 g of milk protein in a muffin baked at 180 °C for 20 min.	73 % (51/70)

SPT skin prick test, sIgE specific IgE

ITO au lait de vache cuit: Pourquoi ?

Kim JACI 2011

Devenir des enfants ayant incorporés du lait cuit dans leur alimentation: Muffin, fromage cuit puis lait cru. TPO lait crus réguliers

Au bout de 8-75 mois:

Parmi 65 enfants qui toléraient le lait cuit:

60% tolèrent le lait cru, 28% le fromage cuit, 12% évitent le lait

Parmi les 23 enfants qui réagissaient au lait cuit:

9% tolèrent le lait cru, 13% le fromage cuit, 78% évitent le lait

chance de devenir tolérant au lait cru chez ceux tolérant le lait cuit x 28 par rapport à ceux réagissant au lait cuit $p < 0,001$

Chance de devenir tolérant au lait cru après incorporation de lait cuit dans l'alimentation: x 16 par rapport à une éviction stricte $p < 0,001$



Favorise l'acquisition de tolérance au lait cru comparé à une éviction stricte

ITO au lait de vache cuit: **Pourquoi ?**

- Evolution vers un régime alimentaire plus normal moins restrictif
- Diminution du risque de réaction lors d'une exposition accidentelle à un produit contenant du lait
- Réduction de l'anxiété vis à vis du risque de réaction accidentelle
- Réduction de l'isolement social
- Raccourcit le délai d'acquisition de tolérance du lait cru



Améliore la qualité de vie

ITO au lait de vache cuit: Quand?

Facteurs prédictifs de tolérance du lait cuit

	courte durée et tolérance	longue durée et persistance
Clinique		
Type HS	Non IgE médiée	IgE médiée
Age de survenue	tardif > 1 mois	précoce < 1 mois
Symptômes	modérés (cutanés, GI)	sévères (respiratoires)
dose déclenchante	Élevée > 10 ml	Faible < 10 ml
Tolérance du lait cuit	Oui	Non
co morbidité asthme, RA, DA, AA	Absence ou faible	Présence et forte
ATCD familiaux d'atopie	Absent	Présent
Biologie:		
taux d'IgE sp et taille TC lait et fractions au Dg/suivi	Faible	Elevé
Réduction de la taille TC taux IgE sp au cours du temps	oui	Non
IgE spécifiques fractions du lait	Épitopes conformationnels	Epitopes linéaires, grande diversité et forte affinité

ITO au lait de vache cuit: Quand?

Taille des TC LV/IgE sp caséine prédictifs de la tolérance du lait cuit

TABLE I. Predictors of reactivity to baked milk

Study details	Specific IgE (kU/L) NPV	Specific IgE (kU/L) PPV	Suggested cutoff for performing an OFC with extensively heated milk in a baked product	SPT wheal diameter (mm)
Nowak-Wegrzyn et al, ²² 2008, open OFCs (n = 100), prospective, with unheated OFCs unless CM IgE >95% PPV, age 2.1-17.3 y	<ul style="list-style-type: none"> CM IgE <0.35 kU_A/L: 100% NPV (100% sens, poor spec) (n = 6) 	<ul style="list-style-type: none"> CM IgE ≥35 kU_A/L >50% PPV (n = 6 of 7 reacted) 	CM IgE 5.0 kU/L	<ul style="list-style-type: none"> CM <5 mm: 100% NPV (100% sens, poor spec) (n = 9) CM 15 mm: >50% PPV
Caubet et al. ³¹ 2013, open OFCs (n = 225, includes 100 OFCs from Nowak-Wegrzyn et al ²²), prospective, with unheated OFCs unless CM IgE >95% PPV, age 2.1-17.3 y	<ul style="list-style-type: none"> Casein IgE <0.35 kU_A/L: all passed Casein IgE 0.94 kU_A/L: 95% NPV (95% sens, 32% spec) Casein IgE 4.95 kU_A/L: 89% NPV (74% sens, 77% spec) CM IgE 1.21 kU_A/L: 94% NPV (95% sens, 27% spec) CM IgE 9.97 kU_A/L: 86% NPV (62% sens, 85% spec) 	<ul style="list-style-type: none"> Casein IgE 20.2 kU_A/L: 69% PPV (30% sens, 95% spec) CM IgE 24.5 kU_A/L: 69% PPV (30% sens, 95% spec) 	Casein IgE 5 kU _A /L CM IgE 10 kU _A /L	
Bartnikas et al, ⁴¹ 2012, open OFCs (n = 35), retrospective, no unheated OFCs, age 3.1-18.1 y	<ul style="list-style-type: none"> Casein IgE 0.9 kU_A/L: >90% NPV (poor sens/spec) CM IgE 1.0 kU_A/L: >90% NPV (poor sens/spec) 	<ul style="list-style-type: none"> Casein IgE >10.3 kU_A/L: 100% PPV CM IgE >20.6 kU_A/L: 100% PPV 		<ul style="list-style-type: none"> Casein <9 mm: 92% NPV (67% sens, 86% spec) CM <7 mm: 100% NPV CM <13 mm: 91.3% NPV (67% sens, 72% spec) Casein >15 mm: 100% PPV

NPV, Negative predictive value; PPV, positive predictive value; sens, sensitivity; spec, specificity.

Note. Baked milk challenges were performed with the equivalent of 1.3 g of CM protein from nonfat dry milk powder in a muffin or cupcake baked at 350°F for 30 minutes, or in a waffle (<0.625 inches thick) cooked in a waffle maker at 500°F for 3 minutes. Whole extract CM-specific IgE and casein-specific IgE levels were measured with the ImmunoCap system (ThermoFisher Scientific).

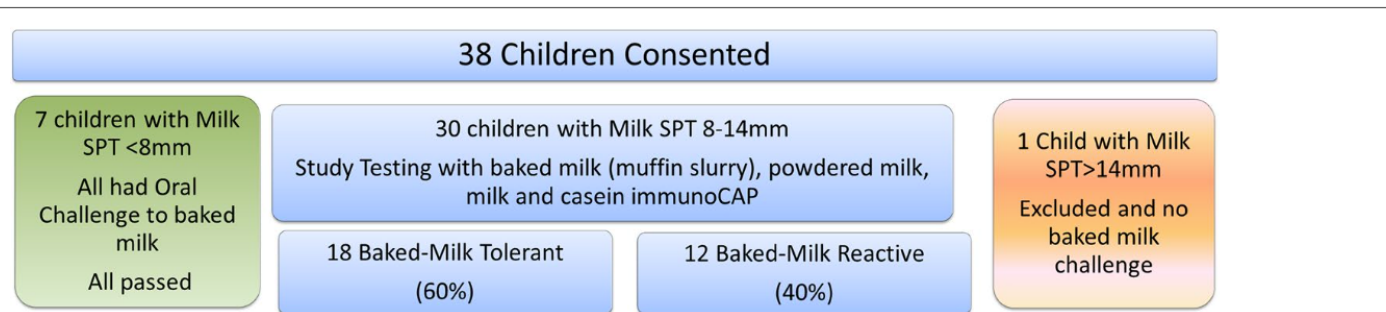
ITO au lait cuit: Quand?

Test cutané à une bouillie de muffin

Prospective evaluation of testing with baked milk to predict safe ingestion of baked milk in unheated milk-allergic children

Kwan et al. Allergy Asthma Clin Immunol

But évaluer la valeur prédictive d'un TC lait cuit sous forme de bouillie de muffin



Résultats:

TC lait cuit - chez 8/30 (27%) associé à absence de réactivité lait cuit (p = 0.01)

Se 1 (0.70–1.00) Sp 0.41 (0.19–0.67).

Optimal cut off pour Se et spécificité TC muffin 4 mm IgE casein 6 kU/L.

Un TC négatif à une bouillie de muffin est prédictif de tolérance du lait cuit

ITO au lait cuit: Comment?

Informations à lire avant de débuter la réintroduction

Contexte:

- La plupart des enfants avec une APLV guérissent dans les 1ères années de vie. Comme l'allergie guérit avec le temps, beaucoup d'enfants tolèreront initialement les produits à base de lait bien cuit puis légèrement cuit et enfin le lait frais cru
 - Il est approprié d'essayer la réintroduction de produits à base de lait cuit à domicile chez le jeune enfant qui a eu une réaction légère au lait (rash cutané, RGO). Les enfants qui ont eu des symptômes plus sévères doivent avoir une réintroduction sous supervision hospitalière
 - Ce protocole informe les parents comment réaliser la réintroduction du lait à domicile
 - Votre médecin vous informera quand il est approprié d'essayer chaque étape de la réintroduction
- Utiliser les informations suivantes comme un guide. Il peut y avoir des variations pour chaque enfant qui vous seront expliquées par votre médecin

Conseils:

- Vous pouvez rester à chaque étape plus longtemps que ce qui est proposé mais il ne faut pas augmenter à la dose suivante plus rapidement.
- Essayer de donner la dose tous les jours. Si vous oubliez quelques jours (id votre enfant refuse) donner une plus petite dose quand vous reprenez et augmenter
- N'augmenter pas la dose si votre enfant refuse
- Si vous commencez à voir des symptômes chez votre enfant, réduisez la dose au seuil qui est toléré
- Les symptômes d'une réaction peuvent survenir jusqu'à 2h après la prise (aggravation de l'eczéma survient habituellement après quelques heures ou le jour suivant)
- N'autoriser pas les autres aliments (échelle du lait) jusqu'à ce qu'un biscuit entier soit toléré ou que vous ayez parlé avec votre médecin
- Ne vous inquiétez pas si votre enfant n'aime pas initialement manger les produits laitiers. Ceci est habituel.

ITO au lait de vache cuit: Comment?

Semaine 1

1. Supprimer la réintroduction si votre enfant est malade.
2. Avoir des antihistaminiques oraux disponibles.
3. Obtenir **un biscuit au lait malté contenant <1 g de poudre ou de protéines de lait de vache cuit au four** (n'utilisez pas de biscuit avec du lait de vache non cuit, par exemple un remplissage de crème).
4. Commencez par **frotter une petite quantité de biscuit sur la partie interne des lèvres de l'enfant.**
5. Attendez 30 minutes et permettez à votre enfant de continuer les activités normales.
6. Respecter les signes d'une réaction allergique. Il peut s'agir de démangeaisons, de rougeurs, de gonflement, d'urticaire (éruption cutanée), de douleurs au ventre, de vomissements ou de respiration sifflante
7. S'il n'y a pas eu de symptômes, donnez à votre enfant **une petite miette de biscuit.**
8. Donner **une petite miette de biscuit une fois par jour pendant une semaine**
9. Suivez la dose augmentée ci-dessous comme toléré.

ITO au lait de vache cuit: Comment?

Semaines suivantes

Semaine 2

- **Grande miette** à manger quotidiennement (2 jours)
- **1/16** de biscuit à manger tous les jours (2 jours)
- **1/8** de biscuit à manger tous les jours (3 jours)

Semaine 3

- **1/4** de biscuit à manger chaque jour

Semaine 4

- **1/2** biscuit à manger chaque jour

Semaine 5

- **1 biscuit entier** à manger quotidiennement

ITO au lait de vache cuit: Comment?

Echelle du lait

Plus dénaturé/faible dose prot
Moins allergisant

Moins dénaturé/forte dose
prot
Plus allergisant

Etape 1	Etape 2	Etape 3	Etape 4
<p>Petite miette d'un biscuit contenant <1 g de prot entières de lait de vache par biscuit. augmenter jusqu'à 1 biscuit pendant 5 semaines si toléré.</p> <p>Biscuits industriels contenant < 1g/biscuit</p> 	<p>Autres produits cuits contenant des prot de lait de vache biscuits, gâteaux, muffins, gaufres, crêpes écossaises.</p>  <p>Beurre. Margarine.</p> <p>Arôme de poudre de froma</p> 	<p>Produits contenant du fromage cuit ou du lait de vache entier chauffé crème anglaise, sauce au fromage, pizza, gâteau de riz.</p> <p>Chocolat. Nappage chocolat.</p> <p>Desserts fe</p> <p>Yaourt.</p> <p>A l'étape 3 selon l'âge: commencer par traces ou TPO lait en vue d'une réintroduction</p> 	<p>Fromage non cuit Desserts lactés non cuit ex: crème glacée ou m</p>  <p>lait de vache lait UHT suivi du lait pasteurisé et du lait non pasteurisé (si cette forme est préférée par la famille)</p> 

ITO au lait de vache cuit: Comment?

Utilisation de l'échelle du lait

REMARQUES:

1. Les enfants et leurs familles sont invités à faire preuve de prudence

La **classification** dans une «échelle de lait» d'aliments contenant du lait d'une allergénité faible à élevée est

imparfaite et peut donc entraîner une augmentation plus importante de l'exposition que prévue.

2. À toutes les étapes **commencez avec une petite quantité et augmentez progressivement.**

3. Chaque produit individuel **à l'étape 3 doit être introduit en traces** d'abord comme ils ont plus de protéines du lait et un degré plus faible de traitement thermique ou de dénaturation des protéines. Il y a aussi une variabilité dans les protéines du lait entre les produits.

4. **Si une réaction se produit, les aliments coupables doivent être arrêtés et la réintroduction doit être continué avec des aliments d'une étape inférieure en plus petites quantités.**

L'«échelle du lait» a considéré des facteurs qui influent sur le potentiel allergique des aliments pour le lait de vache: volume ou quantité, effet de chauffage (durée et degré de chauffage) et l'effet de matrice de blé

Classification:

- **Étape 1:** petite quantité, cuite et matrice.
- **Étape 2:** plus grandes quantités, cuites et matricielles ou traces sans matrice ou avec un minimum de chauffage.
- **Étape 3:** plus grande quantité, moins de chauffage et moins de matrice OU tout avec un certain degré de changement de protéines du fait du chauffage ou de la fabrication.
- **Étape 4:** produits laitiers frais.

Luyt and al Int Arch Allergy Immunol 2016

ITO au lait de vache cuit: Comment?

Echelle du lait adaptée à la consommation française



Bidat 2016

ITO au lait de vache cuit: Comment?

Recette de muffin du Jaffe Food Allergy Institute

Ingrédients:

Pour 6 muffins

(1,3 g de prot de lait par muffin)

1 1/4 tasse de farine

1/2 tasse de sucre

1/4 c. à café de sel

2 c. à café de poudre à pâte

1 tasse de CM

2 c. à soupe d'huile de canola

1 c. à café d'extrait de vanille

1 gros œuf ou 1 1/2 c. à soupe de substitut d'œuf



Instructions:

1. Préchauffer le four à 350 F.
2. Tapisser 6 moules à muffins avec des papiers à muffins.
3. Mélanger les ingrédients secs (farine, sucre, sel, levure). Mettre de côté.
4. Dans un bol mélangeur séparé, utilisez un fouet pour mélanger les ingrédients liquides:
Le lait, l'huile de canola, l'extrait de vanille, le substitut d'œuf ou l'œuf.
5. Additionnez progressivement les ingrédients liquides aux ingrédients secs jusqu'à ce qu'ils soient bien mélangés. Certains petits morceaux peuvent rester. Ne pas dépasser.
6. Divisez la pâte uniformément dans 6 mouchoirs préparés.
Remarque: Selon la taille de vos gobelets à muffins, vous devrez remplir les papiers jusqu'à la partie supérieure. Si vous faites plus de 6 muffins, veuillez noter combien de muffins vous avez fait et apporter au moins 2 muffins avec vous le jour du TPO.
7. Cuire pendant 30-35 min ou jusqu'à ce que ce soit doré et ferme au toucher.

Leonard JACI in Practice
2015

ITO au lait de vache cuit: quel suivi ?

Evaluation de l'observance

- **Tous les 3 mois**
- **En pratique bonne adhésion à l'ITO muffin** *Lee JACI in Pract 2015*

12 mois après un TPO muffin:

72 % (71/98) continuent de manger du muffin

68 % consomment des produits à base de lait cuit 1/sem

10% n'ont pas consommé de produits à base de lait cuit

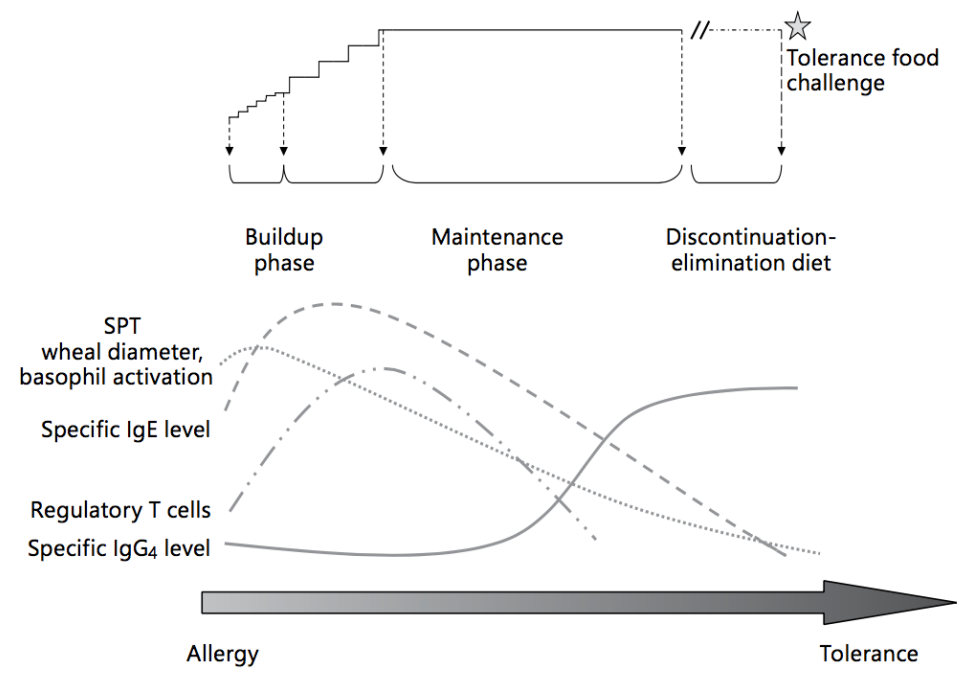
42 % (41/89) rapportent des symptômes

mais la 1/2 continue de consommer la même quantité de Muffin

ITO au lait cuit: quel suivi ?

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance

- **Tous les 3 mois**
- **Efficacité évaluée sur:**
 - Progression des doses +++
 - Diminution TC/IgE sp après une augmentation initiale
- **Tolérance évaluée sur:**
 - Absence de réactions
 - Faible sévérité des réactions



Que faire à la fin de l'ITO au lait cuit ?

- **+/- TPO lait cru**

Evaluation de la tolérance d'un verre de lait

Discuté si tolère plus d'un yaourt par jour



- **TPO lait de chèvre, lait de brebis selon TC/ IgE**

25% des patients guéris d'une APLV gardent une allergie au lait de chèvre/brebis



ITO au lait de vache

Conclusion

- **Tolérance partielle met à l'abri de réactions systémiques à faible dose**
- **Phase d'entretien:**
 - consommation de **150-200 ml** (cible d'entretien habituelle)
 - 1/j ou 2/sem: régime d'entretien équivalent *Pajno PAI 2013*
- **Augmentation de la tolérance au lait cru si tolérance initiale du lait cuit**

Nowak-Wegrzyn et al JACI 2008, Kim J JACI

2011

- **Efficacité démontrée de l'ITO au lait cuit chez les enfants allergiques au lait cuit** *Goldberg JACI 2015*
- **Indications de l'ITO au lait de vache:**
 - Réintroduction progressive de l'aliment cuit puis progressivement cru dans une fenêtre de guérison naturelle pour élargir le régime
 - Protocole ITO classique avec possibilité de débiter initialement avec

Induction de tolérance au lait de vache

Autres voies d'administration

- **Induction de tolérance au lait par voie sublinguale**

- ***De Boissieu et Dupont Allergy 2006***

8 patients 7-17 ans

ITSL augmentation progressive 0,1-1 ml de lait/j

TPO à 6 mois: régime normal 50%, augmentation dose réactogène 25%, arrêt 25%

- ***Keet et al JACI 2011***

30 patients 6 mois-17 ans

Comparaison ITSL/ ITSL+ITO

Efficacité: ITSL + ITO > ITSL seule

Effets indésirables: ITSL + ITO > ITSL seule

Absence de tolérance à long terme

- **Induction de tolérance au lait par voie épicutanée**

- ***Dupont et al JACI 2010***

19 patients (10 LV/9 placebo) APLV sévère (tolérance < 10 ml)

Patch tests avec 1 mg de poudre de lait 1/j pendant 3 mois

TPO à 3 mois: **Dose cumulée tolérée x12 vs +8% chez placebo**

- **Etudes chez la souris prometteuses**

ITO à l'œuf de poule

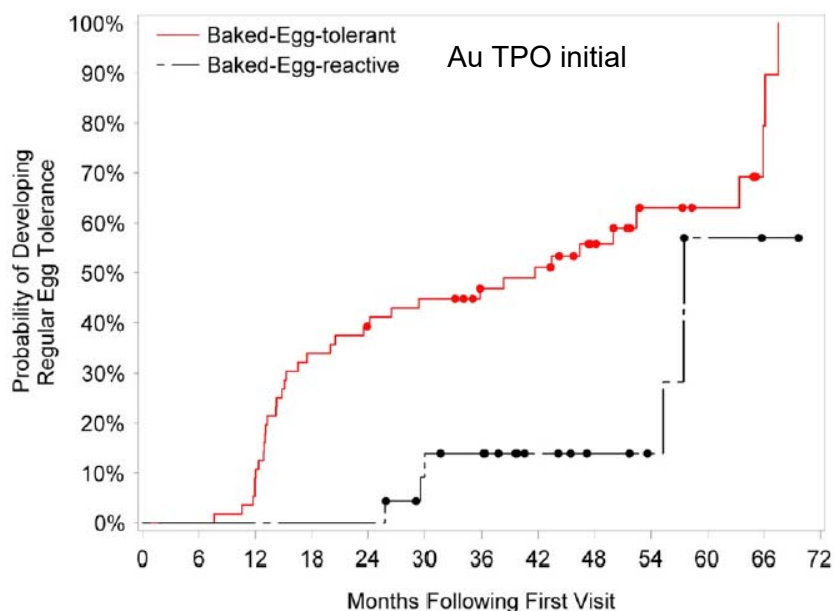
De nombreuses études

Auteurs référence	Nombre	Âge	Aliment utilisé	Type protocole		Efficacité	Effets indésirables (EI)	ADR
				Induction	Maintenance			
Patriarca et al., 2003 [64]	15	3 à 55	Œuf entier cru dilué puis pur	Domicile, DSL puis ITO 1 œuf/j puis 2 à 3 fois par semaine du 4 ^e au 8 ^e mois		11 sur 13 (85 %)	Oui 2 arrêts	0
Garcia Rodriguez et al., 2011 [70]	23	5 à 17	Œuf cru pasteurisé	Rush 5 j (H) 0,001 mL → 1 œuf cuit + 8 mL œuf cru	1 œuf cuit/j 3 mois puis 1/2 3 mois puis 1 j/2 3 mois puis 1 j/3 9 mois	86,9 % tolère œuf cuit	78 % patients au rush	0
Fuentes Aperico et al., 2012 [71]	72 40A/32P	4 à 15	Poudre d'œuf	Rush 2 j → 30 mg puis augm (H)/semaine → 10 g (1 œuf) en 10 semaines (4 à 28)	2 œufs/semaine 6 mois	92,5 % versus 21,8 % (groupe témoin)	52 % patients modérés (25 %) sévéres (75 %) pendant augm des doses (H) 1 cas d'OE	6
Ojeda et al., 2012 [72]	31	5 à 14	Œuf cru pasteurisé	À domicile 1 ^{re} prise à l'hôpital (H) puis augm de 0,15 mg à 6000 mg sur 37 j		80 % totale 13 % partielle	75 % patients 4 % légers 82 % modérés 14 % sévéres	4
Burks et al., 2012	55 40 ITO/15 P	5 à 11 ans	poudre blanc d'œuf	TPO à 10 et 22 mois	arrêt 4-6 semaines TPO 24 mois puis libre TPO 30 et 36 mois	55% à 10 mois 75% à 22 mois 28% à 24 mois et+	légères à modérées	0

1 œuf = 6000 mg de protéines d'œuf

ITO à l'œuf

intérêt de l'œuf cuit



Leonard JACI 2012

- **54% des patients allergiques à l'œuf tolèrent l'œuf cuit**
 - **S'ils continuent l'ingestion (suivi à 32mois)**
 - 64% deviennent tolérant à l'œuf cru
 - 14% tolèrent de l'œuf moins cuit
 - 22% ne tolèrent que l'œuf cuit
 - Ingestion d'œuf cuit (gaufre ou muffins) **accélère le développement de la tolérance à l'œuf cuit comparé au groupe contrôle (éviction de toute forme d'œuf)**
 - Sujet tolérant œuf cuit 89% versus 41%
 - Sujet tolérant œuf cru 53% versus 28%
 - Guérison plus fréquente et plus rapide
- Leonard et Mulé, JACI 2008
Nowak-Wegrzyn, JACI 2011
Leonard (JACI 2012; 130: 473-8)

ITO à l'œuf de poule

Efficacité et tolérance

Efficacité: 36-92,5% selon les études

Effets indésirables: moins sévères et moins important qu'avec le lait

Augmentation de la tolérance à l'œuf cru si tolérance initiale de l'œuf cuit

Nowak-Wegrzyn et al JACI 2011, Jacono PAI

2013

Revue Cochrane 2014 >>> limites de l'ITO à l'œuf

ITO œuf cuit désormais recommandée

ITO à l'œuf cuit en pratique de ville

Facteurs prédictifs biologiques

IgE sp ovomucoïde

>10,8 kU/l VPP 95% absence de tolérance de l'œuf cuit

<1,2 kU/l VPN 95% tolérance de l'œuf cuit

Ig E spécifiques blanc d'œuf

> 7,4 kU/l VPP 95%: absence de tolérance de l'œuf cuit

< 0,6 kU/l VPN 95%: tolérance œuf cuit

Ando JACI 2008

ITO à l'œuf en pratique de ville: Réintroduction de l'œuf cuit dans les gâteaux

Introduire 1 g d'œuf par jour pendant 1 mois.
Puis augmenter d'1 gramme par mois jusqu'à 5 g par jour
(en fonction de la tolérance de l'enfant)

1 gramme d'œuf =

- 1 barquette de Lulu de LU
- 1 coqueline de Lulu de LU
- ⅓ boudoir de Brossard
- ⅓ madeleine St Michel aux œufs frais (petite madeleine en vrac)



2 grammes d'œuf =

- 2 barquettes de Lulu de LU
- 2 coquelines de Lulu de LU
- 1 boudoir de Brossard
- 1 madeleine St Michel aux œufs frais
- ⅓ pain au lait PASQUIER
- ⅓ Mini roulé original aux fraises
- 1/4 madeleine savane marbrée au chocolat de Brossard
- 1/4 madeleine savane Double Barr' de Brossard
- 1/4 madeleine savane Pépit' Chocolat de Brossard



3 à 4 grammes d'œuf =

- 3 barquettes de Lulu de LU
- 3 coquelines de Lulu de LU
- 1/2 madeleine savane marbrée au chocolat de Brossard
- 1/2 madeleine savane Double Barr' de Brossard
- 1/2 madeleine savane Pépit' Chocolat de Brossard
- 1 et demi boudoir de Brossard
- 1 et ⅓ madeleine St Michel



5 à 6 grammes d'œuf (1/10 d'œuf) =

- 5 barquettes de Lulu de LU
- 5 coquelines de Lulu de LU
- 1 madeleine savane marbrée au chocolat de Brossard
- 1 madeleine savane Double Barr' de Brossard
- 1 madeleine savane Pépit' Chocolat de Brossard
- 3 boudoirs
- Faire un gâteau avec 1 œuf et couper 10 parts (ou utiliser 10 petits moules)





A 5 grammes d'œuf tous les jours, rester un mois à cette dose sous forme d'aliments contenant de l'œuf.

Puis suivre ensuite l'augmentation des doses avec le tableau ci-dessous :

	1 ^{er} mois	2 ^{ème} mois	3 ^{ème} mois	4 ^{ème} mois	5 ^{ème} mois	6 ^{ème} mois	7 ^{ème} mois
Tous les jours	5 g d'œuf	10 g d'œuf	Continuer la consommation régulière d'aliments contenant de l'œuf				
1 à 2 fois par semaine			½ d'œuf cuit (15g)	½ d'œuf cuit* (30g)	½ d'œuf cuit* (45g)	1 œuf cuit* (60 g)	Œuf* de moins en moins cuit

*Remarque : quantité de viande ou poisson ou œuf conseillée par âge
 1 à 3 ans = 30 g ou ½ œuf
 3 à 6 ans = 30 à 60 g ou ½ à 1 œuf
 fans à 12 ans = 60 g à 120 ou 1 à 2 œufs

A savoir : un œuf pèse environ 50 à 60 grammes.



Comment introduire les œufs dans les gâteaux ou les préparations salées maison ?

Pour 5 g d'œuf ou 1/10^{ème} d'œuf : Faire un gâteau avec 1 œuf et couper 10 parts(ou utiliser 10 petits moules)

Pour 10 g d'œuf ou 1/5^{ème} d'œuf : Faire un gâteau avec 2 œufs et couper 10 parts(ou utiliser 10 petits moules)

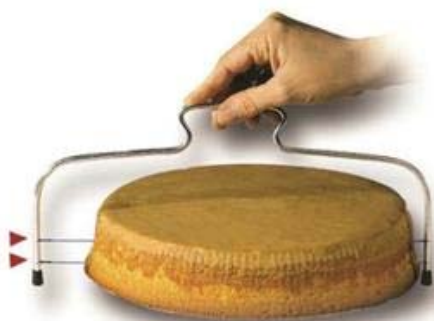
Pour ½ d'œuf : Faire un gâteau avec 1 œuf et couper 4 parts(ou utiliser 4 petits moules) **ou** faire un gâteau avec 2 œufs et couper 8 parts(ou utiliser 8 petits moules)

Pour ¾ œuf : Faire un gâteau avec 2 œufs et couper 4 parts (ou utiliser 4 petits moules) **ou** faire un gâteau avec 4 œufs et couper 8 parts (ou utiliser 8 petits moules)

A partir du moment où l'enfant prend et tolère à chaque prise 1 œuf entier, il peut consommer des produits contenant de l'œuf sans vérifier les quantités :

- ⊙ Produits de la viennoiserie et de la boulangerie dorés à l'œuf : croissant...
- ⊙ Crêpes bien cuites, gaufres bien cuites, blinis bien cuits, beignets bien cuit
- ⊙ Pâtes aux œufs
- ⊙ Quiches
- ⊙ Œuf dur
- ⊙ Omelette bien cuite non baveuse

Œuf cuit



ITO à l'œuf en pratique de ville

Les recettes de gâteaux

Pour 5 g d'œuf ou $1/10^{\text{ème}}$ d'œuf : Faire un gâteau avec 1 œuf et couper 10 parts(ou utiliser 10 petits moules)

Pour 10 g d'œuf ou $1/5^{\text{ème}}$ d'œuf : Faire un gâteau avec 2 œufs et couper 10 parts(ou utiliser 10 petits moules)

Pour $1/4$ d'œuf : Faire un gâteau avec 1 œuf et couper 4 parts(ou utiliser 4 petits moules) **OU** faire un gâteau avec 2 œufs et couper 8 parts(ou utiliser 8 petits moules)

Pour $1/2$ œuf : Faire un gâteau avec 2 œufs et couper 4 parts (ou utiliser 4 petits moules) **OU** faire un gâteau avec 4 œufs et couper 8 parts (ou utiliser 8 petits moules)

ITO à l'œuf en pratique de ville

réintroduction de l'œuf à domicile: des biscuits à l'œuf dur

- **Donner 5 g d' équivalent œuf tous les jours pendant un mois**
- **Puis 10g d'équivalent œuf tous les jours pendant un mois**
- **Puis introduire l'œuf dur : 1 œuf pèse 60 grammes**
 - commencer par 1/4 d'œuf dur 1 à 2 fois par semaine (15 g) mélangé dans la purée pendant 1 mois en continuant les gâteaux
 - puis augmenter d'1/4 d'œuf dur tous les mois, jusqu'à un œuf dur une à deux fois par semaine

ITO à l'œuf en pratique de ville

Réintroduction de l'œuf cru

Attention : toujours commencer avec des petites quantités et augmenter progressivement.

① Diminuer le temps de cuisson de l'œuf :

-diminuer de 1mn la cuisson de l'œuf dur chaque mois
-puis omelette baveuse ou œuf au plat, à la coque, mollet, ou poché
ou Crème pâtissière ou Crème anglaise ou Soufflé.

② Puis introduire l'œuf cru :

Sauce mayonnaise maison, Sauce béarnaise, Mousse au chocolat ou Mousse aux fruits faite avec du blanc d'œuf, œuf à la neige, ou meringue ,blanc d'œuf battu en neige non cuit (exemple : crème pâtissière, mousseuse ou sauce mousseline (mayonnaise avec blanc montés en neige), Tiramisu...



Introduction de l'œuf de moins en moins cuit, puis cru dans environ 6 à 8 mois

Astuce pour introduire l'œuf moins cuit : diminuer progressivement la cuisson de l'œuf dur d'une minute tous les mois.

PUIS

- ⊗ Omelette baveuse
- ⊗ Œuf au plat, à la coque, mollet, ou poché
- ⊗ Crème pâtissière
- ⊗ Crème anglaise
- ⊗ Soufflé

Œuf moins cuit

ET ENFIN

- Sauce mayonnaise maison, Sauce béarnaise
- ⊗ Mousse au chocolat ou Mousse aux fruits faite avec du blanc d'œuf
 - ⊗ Œuf à la neige
 - ⊗ Meringue et pâtisserie avec meringue
 - ⊗ Blanc d'œuf battu en neige non cuit (exemple : crème pâtissière mousseuse ou sauce mousseline (mayonnaise avec blanc montés en neige), tiramisu)

Œuf cru



ITO à l'arachide

Auteurs référence	Nombre	Âge (en années)	Aliment utilisé	Type protocole		Efficacité	Effets indésirables (EI)	ADR
				Induction	Maintenance			
Nash et al., 2008 [83]	13	?	FA	Rush j1 (H) 0,1 → 50 mg prot. ara Augm doses/2 sem (H) 300 mg	300 mg 4 mois	100 % 7,8 g FA (soit 3,9 g prot ara, environ 25 cacahuètes)	2 RSS au rush 8/13 : 0 EI 5/13 : modérés	0
Clark et al., 2009 [45]	4	9 à 13	FA	Progressif 5 à 800 mg Augm doses/2 sem (H) 12 semaines	800 mg 6 semaines	100 % 2,38 g protéines (environ 15 cacahuètes)	Légers à modérés	0
Jones et al., 2009 [31]	39	1 à 9	FA	Rush j1 0,1 à 50 mg prot ara Augm doses/2 sem → 300 mg 11 semaines	300 mg 12 mois puis augm à 1800 mg selon IgEsp 4 à 24 mois	10/39 : arrêt ITO 27/39 (69 %) : 3,9 g prot ara	26/28 à j1 et EI pendant augm doses peu fréquents à domicile 2 fois	2
Blumchen et al., 2010 [41]	23	3 à 14	AG	Rush sur 7 j → 500 mg de cacahuète (ara) si 500 mg non atteint Augm doses/2 à 4 sem (→ 7 mois)	500 mg/j 8 semaines	14/23 (60 %) : 0,25 à 4 g d'ara (soit de 1/2 à 6 cacahuètes)	Rush : fréquents Légers à modérés	0
Moneret-Vautrin et al., 2010 [50]	51	2 à 20	AG	Augmentation progressive à domicile 2 schémas d'augmentation définis selon le profil allergique du patient 17 semaines (groupe 1) 34 semaines (groupe 2) 10 mg à 12 g d'ara	12 g/semaine 12 g/semaine (environ 20 cacahuètes)	92,10 %	Bénignes : 84 % Sévères : 16 % 36,8 % groupe 1 53,1 % groupe 2	1
Varshney et al., 2011 [85]	28 16A/9P	1 à 16	FA	Rush à j1 0,1 à 6 mg prot Augm doses/2 sem (H) → 4000 mg 11 mois	4000 mg 1 mois	100 % 5000 mg A/280 mg P (environ 16 cacahuètes)	Rares, légères à modérées 1,2 % doses	0
Anagnostou et al., 2011 [46]	22	4 à 18	FA	Augm dose/2 sem (H) 0,5 à 800 mg prot 2 à 6 mois	800 mg 7 mois 1/2	19/22 : 6,6 g prot ara (environ 40 cacahuètes)	19/22 (86 %) Légers à modérés	0

ITO à l'arachide

Conclusion Etude Cochrane 2012 sur l'ITO à l'arachide

seule étude retenue *Varshney et al JACI 2011*

28 enfants 1-16 ans

sensibilisation à l'arachide et histoire clinique de réaction à l'arachide dans les 60 mn

Exclusion asthme modéré à sévère, histoire d'anaphylaxie sévère

19 ITO farine d'arachide /19 placebo

TPO à 1 an:

16 patients/19 restant: seuil de tolérance 5000 mg de protéines arachide

19 placebo: seuil de tolérance 280 mg (0-1900 mg) $p < 0,001$

Effets indésirables: TPO initial (12 mg protéine) 47% Antih12 patients

adrénaline

ITO à l'arachide

- **Efficacité: 60-100%**
- **Efficacité**
 - chez des patients ayant un seuil de réactivité < 1 mg
 - chez des patients aux ATCD d'anaphylaxie sévère
- **Augmentation du seuil de tolérance de 10 mg à 25g d'arachide (40 cacahuètes)**
- **Absence d'évaluation de la tolérance à long terme**
- **Intérêt d'une ITO précoce dès le diagnostic d'allergie à l'arachide?**

Vickery JACI 2011

**Assessing the efficacy of oral immunotherapy
for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II):
a phase 2 randomised controlled trial
K Anagnostou Lancet 2014**

- **Patients:**

- Janvier 2010-mars 2013
- NIHR/Wellcome Trust Cambridge Clinical Research Facility (Cambridge, UK)
- Etude monocentrique randomisée en 2 phases
 - Phase I: ITO vs Eviction de l'arachide 26 sem puis TPODA
 - Phase II: ITO 26 sem pour les patients du bras Eviction 26 sem puis TPODA
- Enfants de 7-16 ans
- Allergie à l'arachide HSI+ SPT+DBPCFC positif
- Exclusion: maladie chronique, ttt immunomodulateur, parents allergiques
- Non exclus: reaction anaphylactique sévère, asthme sévère, allergie à la noisette

- **Randomisation** Informatique 1:1 pondération en fonction de cofacteurs

Méthodes

- **Procédures:**

- Poudre d'arachide mélangée à l'alimentation
- Absence d'activité physique dans les 2 h
- Phase d'augmentation sur 2 semaines de 2 mg jusqu'à 800 mg de protéine d'arachide /j (5 cacahuètes)
- Phase d'entretien 800 mg de protéine d'arachide/j

- **Objectifs:**

- **Principal:** proportion de patients désensibilisés après la phase I:

Absence de réaction au TPODA avec une dose cumulée de 1400 mg de protéine d'arachide

- **Secondaires:**

proportion de patients qui tolère 800 mg de protéine d'arachide/j à 26 sem

Proportion de patients du groupe CTL désensibilisé ou tolérant 800 mg après phase II

Augmentation du seuil de réactivité après ITO

Modification de la qualité de vie

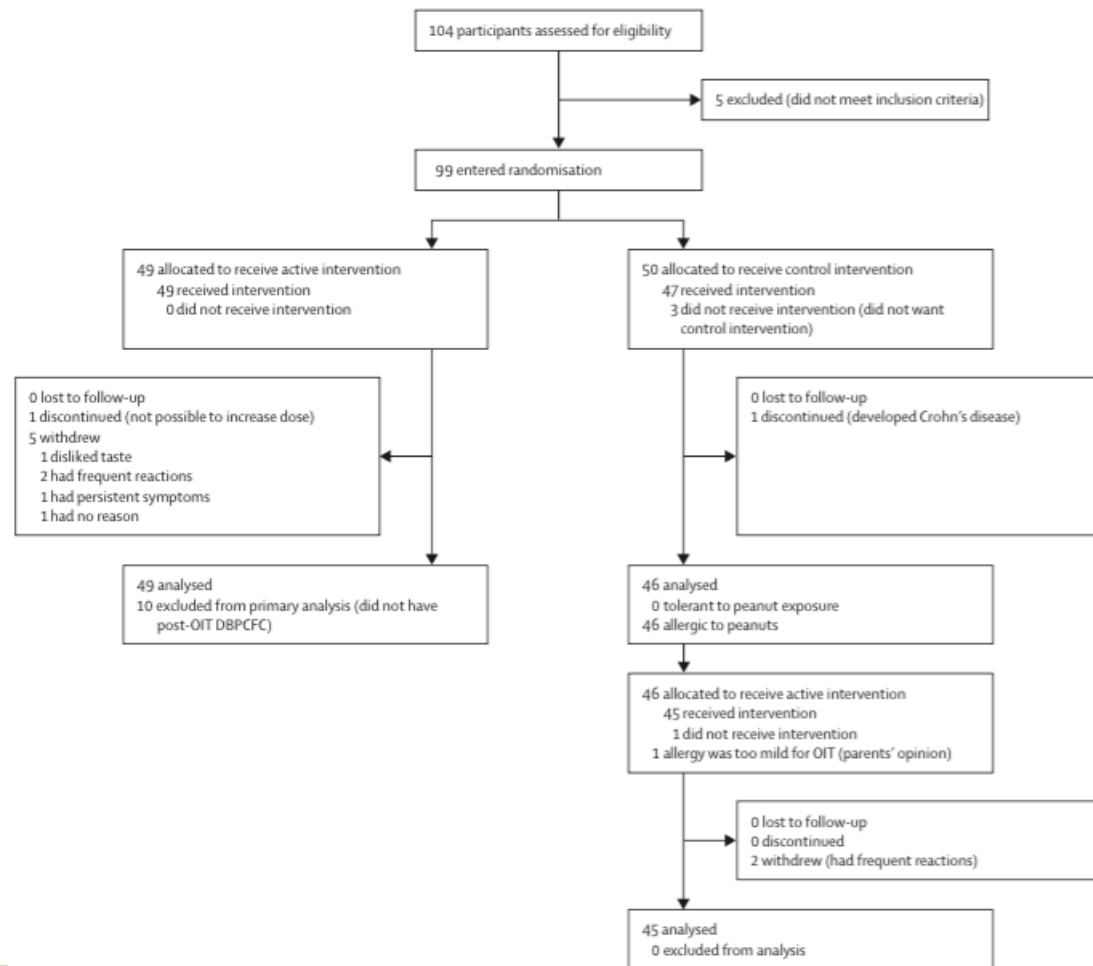
Nombre et types d'effets indésirables

Modifications immunologiques: TAB, IgE sp, IgE totales, taille des SPT

Méthodes

- **TPODA:**
 - 2 phases active/placebo
 - 5, 50, 100, 300, and 1000 mg peanut protein (10 cacahuètes)
- **Food Allergy Quality of Life—Parent Form (FAQLQ-PF)**
Enfants de 7 à 12 ans
- **Analyses statistiques:**
 - Phase I Fisher exact test
 - Phase II:
 - Wilcoxon signed rank tests (absolute and fold change in threshold)
 - Mann-Whitney *U* test (difference between groups in quality-of-life scores, basophil area under curve of CD63% and MFI, peanut-specific IgE, and skin prick test weal diameter)
 - Tobit regression
 - Détermination de la taille de l'échantillon (Fisher exact test): 49 patients/groupe

Résultats



104 enfants de 7-16 ans
(médiane 12,4 ans)

Augmentation significative du nombre de patients désensibilisés et de la dose tolérée après ITO

	Control (n=46)	Active (n=39)	p value
First phase			
Number desensitised	0	24	<0.001*
Number not desensitised	46	15	
Proportion desensitised	0 (0 to 0.091)	0.62 (0.45 to 0.78)	..
Proportion able to tolerate daily ingestion	0	0.84 (0.70 to 0.93)	..
Median absolute change in NOAEL, mg	0 (-95 to 45)	1345 (45 to 1400)	0.002, <0.001†
Median fold change in NOAEL, mg	0.81 (0.05 to 1.82)	25.5 (1.82 to 280)	0.003, <0.001†
Median NOAEL after first phase, mg‡	5 (5 to 400)	1400 (100 to 1400)	<0.001§
Second phase			
Proportion desensitised	0.54 (0.35 to 0.72)
Proportion able to tolerate daily ingestion	0.91 (0.79 to 0.98)
Median change in FAQLQ-PF score from baseline to post-treatment	-1.41 (-4.83 to 1.38)¶	-1.61 (-4.87 to 0.24)	<0.001, <0.001**

Data are proportion (95% CI) or median (range). NOAEL=no observed adverse effect level. FAQLQ-PF=Food Allergy Quality of Life Questionnaire—Parent Form for 5–12 years. *From Fisher's exact test. †From Wilcoxon signed rank tests. ‡Median difference in NOAEL between groups was 1395 mg (95% CI 395 to 1395); p<0.001 (from Mann Whitney U test). §From Mann Whitney U test. ¶n=20. ||n=19. **From Wilcoxon signed rank tests.

Table 1: Clinical endpoints for first and second phases

Augmentation significative de la dose maximale tolérée après ITO

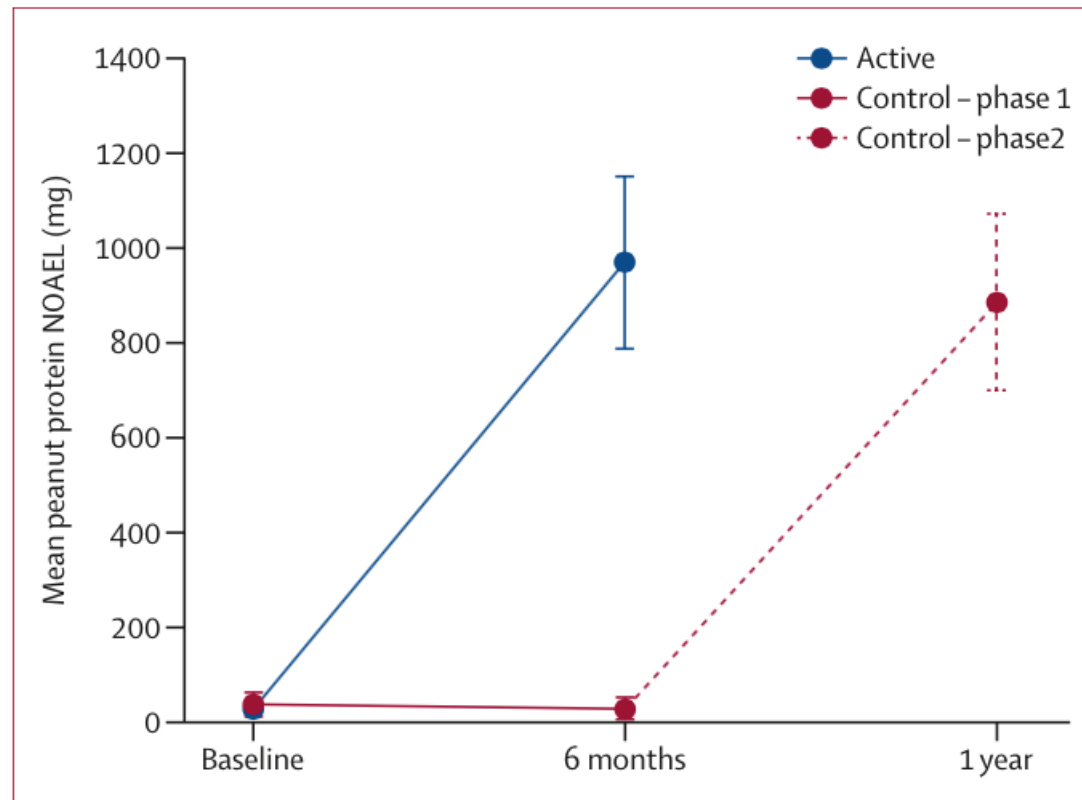


Figure 2: Peanut protein NOAEL by treatment group

Points show the mean and whiskers the 95% CIs. Difference at 6 months $p < 0.001$ (from Mann Whitney *U* test). NOAEL=no observed adverse effect level.

Effets indésirables essentiellement légers

	Participants who experience an adverse event	Adverse events per dose of OIT
Symptoms		
Mouth itch	76 (81%)	1121 (6.30%)
Abdominal pain	54 (57%)	460 (2.59%)
Nausea	31 (33%)	393 (2.21%)
Vomiting	31 (33%)	134 (0.75%)
Diarrhoea	1 (1%)	5 (0.03%)
Urticaria	12 (13%)	29 (0.16%)
Angio-oedema	18 (19%)	71 (0.40%)
Erythema	20 (21%)	41 (0.23%)
Rhinitis	23 (24%)	65 (0.37%)
Wheezing	21 (22%)	73 (0.41%)
Laryngeal oedema	1 (1%)	1 (0.01%)
Cardiovascular collapse or fainting	0	0
Outcome		
Admission to intensive-care unit, serious adverse reaction, or serious unexpected suspected adverse reaction	0	0
Use of inhaled β 2 agonist	18 (19%)	63 (0.35%)
Use of intramuscular adrenaline	1 (1%)	2 (0.01%)
Data are n (%). Total doses were 17 793. OIT=oral immunotherapy.		
Table 3: Adverse events during treatment presented		

ITO à l'arachide conclusion de l'étude

Efficacité démontrée de l'ITO à l'arachide

- Tolérance de 5 à 10 cacahuètes par jour
- Augmentation du seuil de réactivité
- Augmentation du score de qualité de vie

Mais effets indésirables à ne pas méconnaître

Accoutumance

Intérêt d'une étude avec aliment caché?

ITO au blé

- **peu de publications**
- Un premier case report montre l'efficacité et la tolérance d'un protocole d'ITO au blé: a spaghetti a day keeps allergy away
- **Quelques séries de petite taille (max 18 patients) montrant efficacité et tolérance:**
 - Rodriguez del Rio 2014 (6 patients) , Vila L 2015 (3 patients), Khalili A 2016 (10 patients)
- Acquisition de tolérance à 2 ans **61.1% en cas d'ITO vs 9,1%** dans groupe contrôle Sato JACI 2015
- **En pratique protocole réalisé à l'HFME:**
 - TPO initial → dose seuil
 - Augmentation progressive sur 6 mois sous forme de smack/semoule...
 - en partant d'1/10^e de dose seuil en restant en dessous de la dose seuil
 - Personnalisation en fonction EI
 - Tableau d'équivalences proposant différents aliments équivalent en protéine de blé
- TPO à 6 mois → dose seuil

ITO: limites et questionnement

- **Tolérance ou Désensibilisation? Dose d'entretien?**

Lait et œuf

Présent dans la consommation courante et quotidienne

→ Guérison et maintien de la tolérance dans le temps

Burks et al NEJM 2012

Arachide

Blumchen JACI 2010

Risque de récurrence à l'arrêt de l'ITO

→ Nécessité de maintien régulier car aliment absent de l'alimentation courante

→ Dose d'entretien à atteindre?

ITO: limites et questionnement

- **Choix de la technique, du protocole, intérêt des formes cuites**
 - **Voies:**
 - **Sublingale:** efficace. Effet partiel ↗ seuil réactogène mais insuffisant pour obtenir la tolérance à des doses plus importantes (arachide)
 - **Epicutanée:** étude en cours. Efficacité?, passage à l'ITO?
 - **Débuter par des formes cuites**
 - Destruction thermique des allergènes conformationnels
 - 70% des patients tolèrent le lait ou l'œuf sous forme cuite
 - accélère le développement de la tolérance aux formes crues
 - **Protocole optimum:**
 - Augmentation progressive sur plusieurs mois
 - Dose de maintien suffisamment élevée
 - Personnalisation:
 - adaptation de la dose de départ en fonction du seuil de réactivité
 - **Tableau d'équivalences quantité de protéine pour varier aliments**
- +++
- Dose quotidienne à domicile < seuil de réactivité

Huang F. 2012

ITO: limites et questionnement

- **Limiter les effets indésirables**
 - **Fréquents lors des premières études avec lait et arachide**
 - **Fréquentes lors du TPO initial et phase initiale**
 - **Réduite si dose quotidienne à domicile < seuil de réactivité**
 - **Recommandations:**
 - Diminution ou fractionnement des doses
lors des épisodes infectieux
en période d'exposition pollinique chez les allergiques aux pollens
en période menstruelle
 - Nécessité d'un bon contrôle de l'asthme chez les patients
asthmatiques
 - Prises des doses à distance d'un effort physique, d'une exposition au
soleil, possibilité aussi de réaction lors d'un excès de fatigue, d'un
stress
- **Motivation de l'enfant et de sa famille évite arrêt de l'ITO**

- Risque d'attachement à l'écopon

ITO: limites et questionnement

- **A quel âge débiter l'ITO?**
 - **Lait de vache, œuf, blé**
 - Entre 3-6 ans, en absence de guérison naturelle
 - ITO au lait/œuf cuit en attendant guérison naturelle potentiellement plus rapide
 - **Arachide**
 - Enfant plus âgé, motivé, acteur de son traitement
 - Meilleur résultat chez le jeune enfant *Vickery BP JACI 2012*
- **Doit on exclure les enfants à haut risque anaphylactique?**
 - Non
 - Tolérance ou augmentation du seuil de réactivité les mettant à l'abri d'une réaction sévère lors d'une ingestion accidentelle
 - Mais encadrement médical rapproché/éducation à l'accident allergique
 - Place de l'omalizumab débutée avant et maintenue en couverture *Nadeau JACI 2011*
- **Pour quels aliments propose t'on l'ITO?**
 - En théorie tous
 - Surtout aliments à risque de réaction sévère ou présent dans l'alimentation courante
- **Equipes spécialisées**

Evolution vers des ITO préventives pour les enfants à risque

Etude de référence: Etude LEAP ITO préventive à l'arachide chez enfants à risque

Study	Study type	Population	Screen failures attributable to allergy or likely allergy	Intervention group (protein per week)	Control Group	Age at study entry, mo
Learning Early About Peanut (LEAP), United Kingdom	RCT, open label (n = 640)	High risk (infants with moderate-severe eczema and/or egg allergy)	76/834 SPT result ≥ 5 mm	Peanut snack or peanut butter (6 g)	Peanut avoidance until 60 mo	4-11



Age at outcome assessment, mo	Per-protocol adherence rates in intervention/control groups	Primary outcome	Outcome in ITT group (P value)
60	Negative SPT result group: intervention, 96%; control, 93% Positive SPT result group: intervention, 95%; control, 98%	Peanut allergy (OFC)	ARR, 11.8%; 95% CI, 3.4-20.3 (P < .001)

ITO préventive en population général

Study	Study type	Population	Screen failures attributable to allergy or likely allergy	Intervention group (protein per week)	Control Group	Age at study entry, mo
Enquiring About Tolerance (EAT), United Kingdom	RCT, open label (n = 1303)	General population	No exclusions required per protocol	Cooked whole HE, peanut butter, cow's milk (yogurt), fish (white, cooked), sesame (tahini), wheat (wheat based breakfast cereal) (4 g of each allergen)	Exclusive breast-feeding and avoidance of all 6 study foods until 6 mo of age	3

Age at outcome assessment, mo	Per-protocol adherence rates in intervention/control groups	Primary outcome	Outcome in ITT group (P value)
12-36	Intervention, 31.9%; control, 92.9%	HE allergy (OFC)	RR, 0.69; 95% CI, 0.40-1.18 (P = .17)

ITO préventive à l'arachide

Recommandations de la NIAD: National Institute of Allergy and Infectious Disease USA

3 types d'approche:

1-Enfant à haut risque (eczéma, Allergie à l'œuf) :

ITO préventive à partir de 4-6 mois après TC, IgE +/- TPO

2-Enfant à risque léger modéré (eczéma)

Introduction de l'arachide à 4-6 mois

3-Enfant sans risque

Introduction en fonction des préférences parentales

Recommandations australiennes:

Introduction de l'arachide entre 4-6 mois quelque soit le statut atopique

Dose: 2g de protéine/sem (*Fisher et al AAAI 2018*)

ITO préventives à l'œuf chez les enfants à risque

Study	Study type	Population	Screen failures attributable to allergy or likely allergy	Intervention group (protein per week)	Control Group	Age at study entry, mo
Beating Egg Allergy (BEAT), Australia	RCT, blinded (n = 254)	Moderate risk (first-degree relative with allergy)	13/332 SPT result ≥ 2 mm	Pasteurized raw whole HE powder (2.45 g), HE-free diet	Placebo powder (rice) HE-free diet	4-8
Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT), Japan	RCT, blinded (n = 121)	Moderate risk (with atopic dermatitis)	Not required per protocol	Heated HE powder (0.175 g for 3 mo then 0.875 g for 3 mo)	Placebo powder (squash)	4-12

	Age at outcome assessment, mo	Per-protocol adherence rates in intervention/control groups	Primary outcome	Outcome in ITT group (P value)
Beating Egg Allergy (BEAT), Australia	12	Intervention, 81%; control, 89%	HE sensitization (SPT)	OR, 0.46; 95% CI, 0.22-0.95 (P = .03)
Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT), Japan	12	Intervention, 92%; control, 93%	HE allergy (OFC)	RR, 0.222; 95% CI, 0.08-0.61 (P = .0012)

ITO: Conclusion

- **Un grand progrès dans la prise en charge de l'allergie alimentaire**
 - Augmentation du seuil de réactivité vis à vis d'un aliment
 - Met à l'abri de réaction grave avec des doses minimales d'allergène
 - MAIS pas toujours un moyen de guérison mais d'accoutumance
- **Hétérogénéité des protocoles**
 - Intérêt d'un TPO initial déterminant une dose seuil de réactivité
 - Protocole d'augmentation personnalisée en fonction du seuil de réactivité début avec 1/10^e de la dose réactogène
 - Augmentation des doses à domicile < seuil réactogène
 - Adapter des protocoles au patient/allergène
- **Intérêt des formes cuites**
- **Equipes spécialisées**
 - Education thérapeutique du patient/famille
 - Surveillance médicale étroite et régulière