

Best of allergologie

Allergie alimentaire

Marguerite PINTIAUX

Interne DES Pédiatrie – FST maladies allergiques

CHU Saint-Etienne

Mathilde BARRÉ

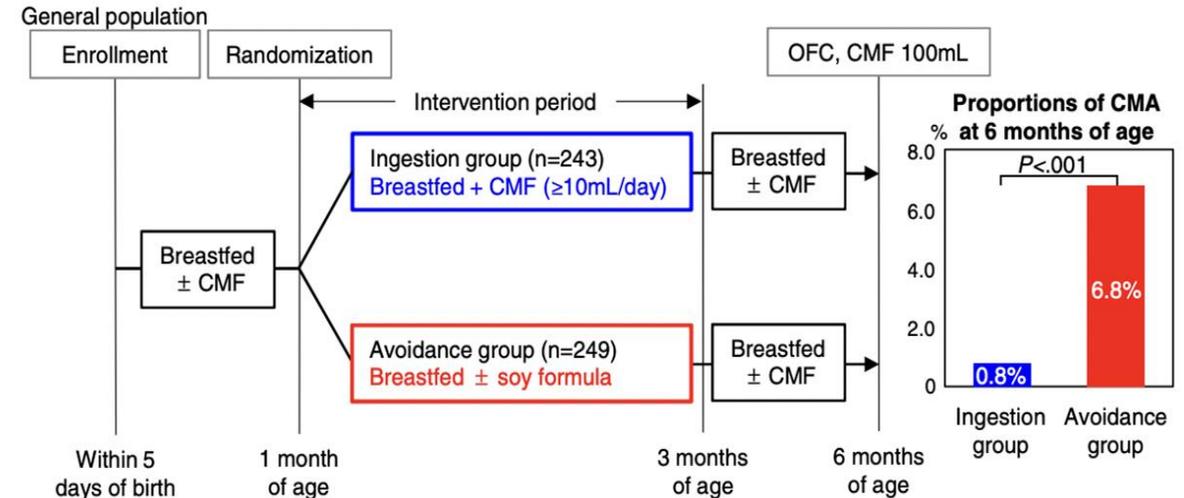
Interne DES Dermatologie

CHU Aix-Marseille

Responsables : Dr BIERME Priscille - Dr HISS Cécile

Essai randomisé d'introduction précoce de lait infantile pour la prévention de l'allergie au lait de vache

- **Objectif:** Déterminer si l'introduction précoce de préparation infantile à base de lait de vache (PLV) permet de prévenir l'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) dans la population générale
- **Méthode:** Essai contrôlé randomisé, multicentrique (4 hôpitaux à Okinawa, Japon)
Randomisation de nouveaux-nés en 2 groupes:
 - Groupe « ingestion »: **Allaitement + PLV quotidien** ($\geq 10\text{mL/ jour}$ (n=242))
 - Groupe « éviction »: **Allaitement + Eviction de PLV** (n=249)
→ **Entre 1 et 3 mois de vie**+ Allaitement jusqu'à 6M dans les 2 groupes
→ Test d'introduction de PLV à 6M de vie
- **Résultat:**
 - **2 cas /242 (0,8%)** d'APLV dans le groupe « ingestion »
 - **17 cas /249 (6,8%)** d'APLV dans le groupe « éviction »
 - **Différence 6%**; IC 95% [2.7 – 9.3], RR = 0.12; IC 95% [0.01 – 0.50]; $p < 0.001$
- **Conclusion:** **Intérêt d'une consommation quotidienne de PLV entre 1 et 3 mois de vie pour la prévention de l'APLV**
→ **Sans compromettre l'allaitement maternel**

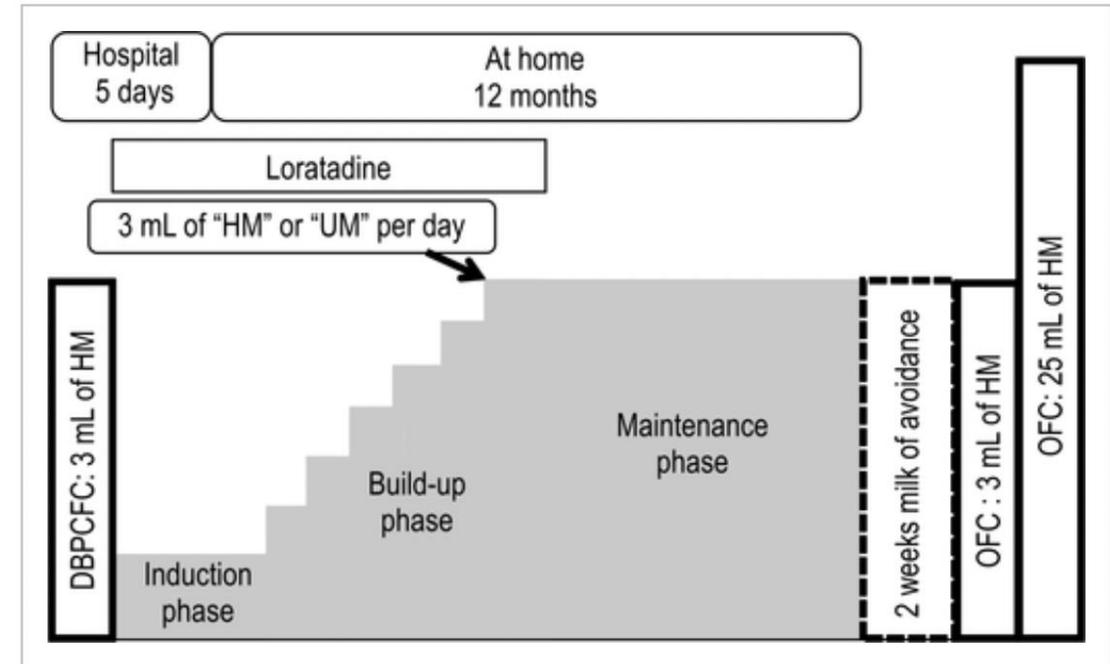


SPADE: Strategy for Prevention of Milk Allergy by Daily Ingestion of Infant Formula in Early Infancy
CMF: Cow's milk formula
OFC: Oral food challenge
CMA: Cow's milk allergy



A randomized trial of oral immunotherapy for pediatric cow's milk-induced anaphylaxis: Heated vs unheated milk

- **Objective:** Investigation of safety and efficacy of low-dose oral immunotherapy (OIT) with heated milk (HM) or unheated milk (UM) in children with cow-milk protein allergy
- **Population:** Children $\geq 5y$ + history of milk anaphylaxis + symptom onset after ingestion of 3mL HM during DBPCFC (33 children)
- **Method:**
 - Monocentric: Sagami National Hospital (Kenagawa, Japan)
 - Randomisation 1/1: **HM** (n = 17) or **UM-based OIT** (n = 16) group
 - 5-days hospitalization with milk consumption to 3mL/day \rightarrow 3mL/day at home



| RESULTS (12M) | Heated milk (HM) | Unheated Milk (UM) |
|---|------------------|--------------------|
| Primary endpoint: Total number of symptoms / total number of ingestions at home | 396/4916 (8,1%) | 419/4383 (9,6%) |
| Secondary outcomes : | | |
| • Moderate or severe symptoms | 0,7% | 1,4% |
| • Respiratory symptoms | 1,2% | 2,6% |
| • Proportion of desensitization to 3mL | 94% | 75% |
| • Proportion of passing the 3 and 25mL | 18% | 31% |

Conclusion:

- HM-based OIT is safer
- HM-based OIT is less efficient

Évolution des IgE et IgG4 spécifiques chez les enfants participant à l'essai LEAP

- **Contexte:** Essai LEAP⁽¹⁾: (Learning Early About Peanut Allergy) → consommation précoce d'arachides chez les enfants à haut risque⁽²⁾ permet de diminuer le taux d'allergie à l'arachide à l'âge de 5 ans
- **Objectif:** Comparer l'évolution de la réponse humorale (des IgE et IgG4 spécifiques) chez des enfants ayant développé une allergie à l'arachide, en comparaison avec ceux n'ayant pas développé d'allergie

- **Méthodes :**

- Analyse sérique (Bead-based epitope assay) de la population de la **cohorte LEAP** = 341 enfants à l'inclusion (4-11 mois) et à l'âge de 1, 2.5 et 5 ans
- **Quantification des IgE et IgG4 spécifiques de 64 épitopes séquentiels de Ara h 1 à Ara h 3**

- **Résultats :**

- Plus fort taux d'IgE spécifiques aux arachides et à Ara h1-3 à l'inclusion chez les enfants allergiques
- **Développement de la majeure partie des IgE spécifiques à partir de 2,5 ans** pour les enfants allergiques
- Fenêtre précoce où l'introduction d'arachide peut prévenir le développement d'une allergie à l'arachide
- Augmentation avec le temps des **IgG4** sp dans tous les groupes mais **plus importante et plus précoce chez les consommateurs**

- **Conclusion:** **Introduction précoce d'arachide**

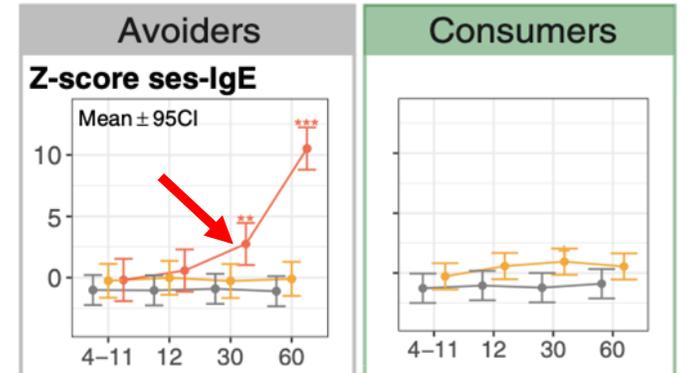
- **semble empêcher l'expansion d'IgE sp et promouvoir l'expansion des IgG4**
- **semble détourner la réponse immunologique vers un effet présumé " protecteur "** »

(1) Du Toit G et al. N Engl J Med 2015;372:803-13

(2) Nourrissons souffrant d'eczéma sévère et/ou d'allergie aux œufs entre l'âge de 4 et 11 mois

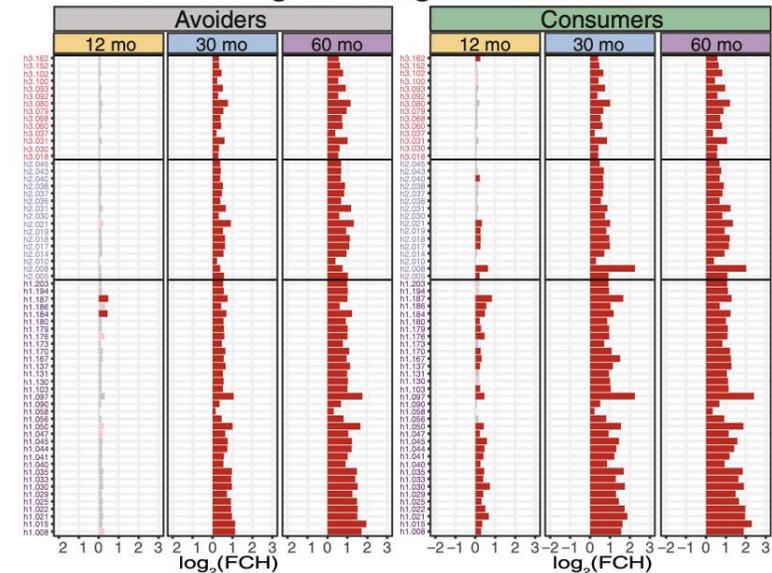
Outcome at 60 mo

— Allergic — Sensitized — Not Allergic



C

ses-IgG4: change from 4-11 mo



Essai randomisé et ouvert d'immunothérapie orale à base d'œuf de poule: Efficacité et réponses immunitaires humorales chez 50 enfants

Objectif : Déterminer l'efficacité de l'immunothérapie orale (ITO) avec de la poudre de blanc d'œuf cru et étudier ses effets sur les réponses humorales chez des enfants présentant une allergie aux œufs

Méthodes:

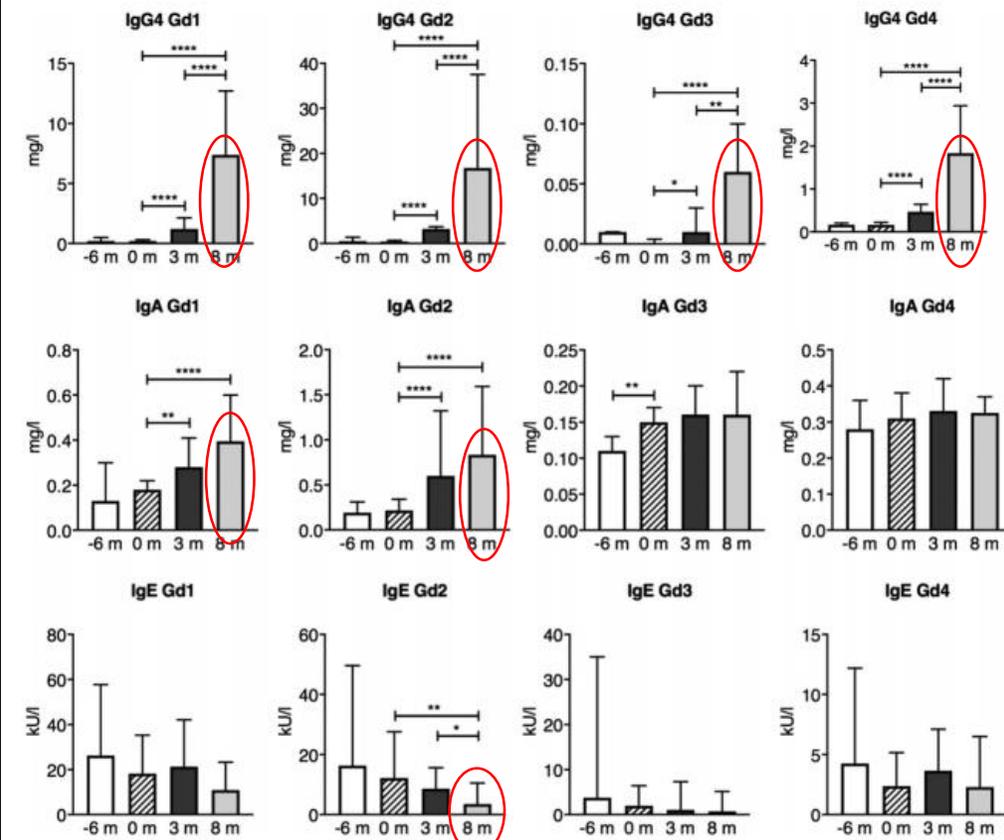
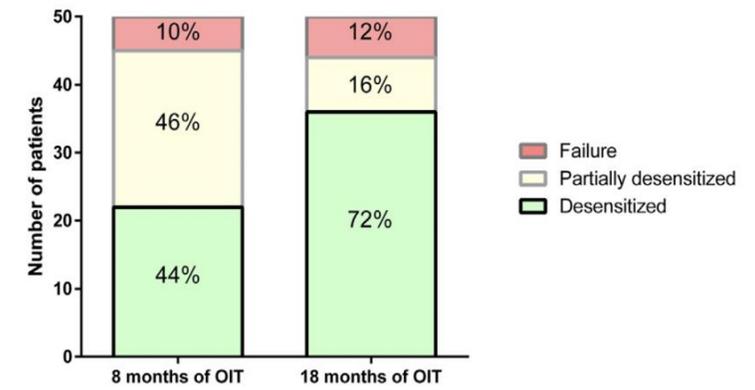
- 50 enfants âgés de 6 à 17 ans présentant une allergie aux œufs
- Randomisation 3:2 pour recevoir
 - **8 mois d'ITO** avec une dose d'entretien de 1 g de protéines de blanc d'œuf
 - **ou 6 mois d'évitement** → puis cross-over pour ITO après 8 mois
- Observation des concentrations d'IgE, d'IgG4 et d'IgA à Gal d 1-4 pendant l'ITO par rapport à l'évitement

Résultats :

- *Après 8 mois* : 22/50 enfants (**44 %**) sous ITO désensibilisés à la dose cible vs 1 des 21 (4,8 %) si évitement
- *Après 18 mois* : 36/50 patients (**72 %**) désensibilisés
- *Après 18 mois*: 44/50 patients (**88 %**) consommaient des œufs
- Avec l'ITO:
 - Augmentation significative des concentrations d'IgG4 Gal d 1-4 et IgA Gal d 1-2
 - Diminution des taux d'IgE Gal d2

Conclusion:

- **OIT à l'œuf cru permet la réintroduction d'œufs dans le régime quotidien de la plupart des enfants**
- **Taux de base élevés d'IgE spécifiques au blanc d'œuf + sensibilisation à plusieurs composants de l'œuf à l'inclusion (polysensibilisation à Gal d 1-4)**
→ augmente le risque d'échec d'ITO à 8 mois



Association d'anticorps monoclonaux anti-IgE et de immunothérapie orale pour le traitement de l'allergie alimentaire

Limites

- **Eviction alimentaire seule:** impact qualité de vie + risque de réintroduction accidentelle
- **ITO:** Effets indésirables gastrointestinaux/oraux
+ Non recommandé en cas d'allergie sévère

Omalizumab en monothérapie

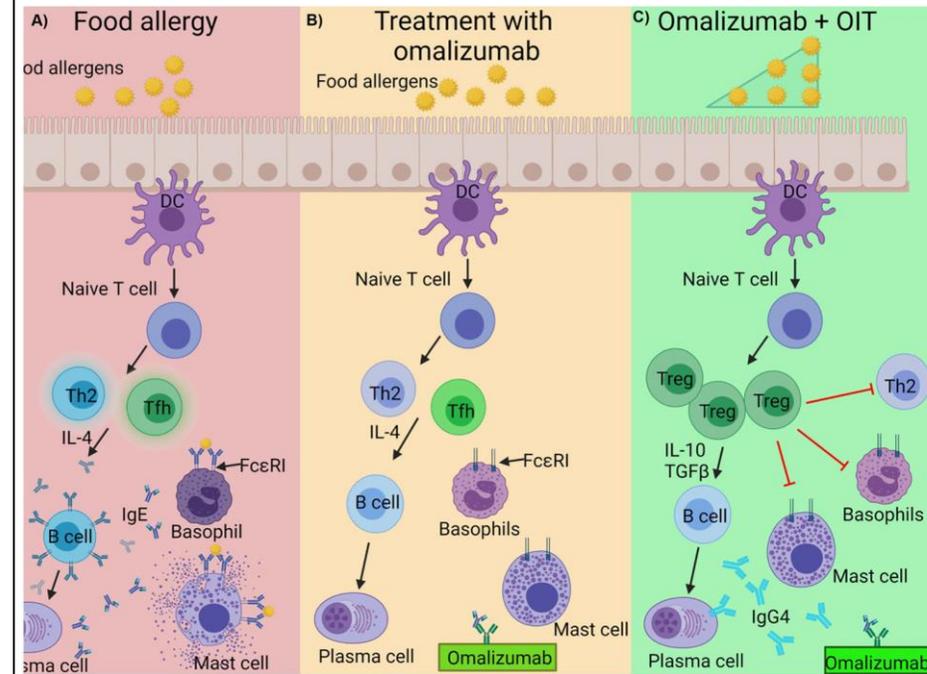
- réduction des symptômes en cas d'exposition accidentelle
- non étudiée de manière approfondie mais semble prometteur ⁽¹⁾

ITO + pré traitement par Omalizumab: 9 ⁽²⁾ à 12 semaines ⁽³⁾ selon les études

- Permet une **ITO plus sécuritaire**, moins d'effet indésirable ^(2, 3)
- Atteinte **plus rapide** de la dose d'entretien d'ITO ^(4,5)
- Amélioration de la **qualité de vie** que avec ITO seule ⁽⁶⁾

Conclusion:

- **Effets bénéfiques de l'omalizumab, en particulier en association avec l'ITO**
- **Chez les patients souffrant d'allergies alimentaires à haut risque de réactions sévères**
- **Intérêt de biomarqueurs prédictifs**
 - Pour identifier quels patients profiteraient d'avantage d'un traitement par anti IgE
 - Association ITO + omalizumab plus efficace
- en cas d'IgE spécifique d'allergènes > 15 kU/L au départ
- en cas d'allergies alimentaires multiples ⁽⁷⁾



- (1) Sampson HA et al. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127:1309–10
- (2) Nadeau KC et al. Immunol Allergy Clin North Am. 2012; 32:111–33
- (3) Wood RA. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137:1103–1110
- (4) Schneider LC et al. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132:1368–74
- (5) MacGinnitie AJ et al. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139:873– 881
- (6) Otani IM. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014; 10:25
- (7) Andorf S et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018; 3:85–94

Effacité et tolérance d'une ITO prolongée à l'arachide en pédiatrie

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de la poursuite d'une ITO à l'arachide pendant 6 à 12 mois suite à l'étude PALISADE (ITO pendant 1 an)

Méthode:

- 142 patients [4-17 ans] ayant toléré 300mg PTAH (ou placebo) en fin d'étude
- Poursuite ITO pendant 6 (A ; n=110) ou 12 mois (B ; n=32)

Résultats:

=> efficacité : doses + grandes tolérées au TPO de fin d'étude

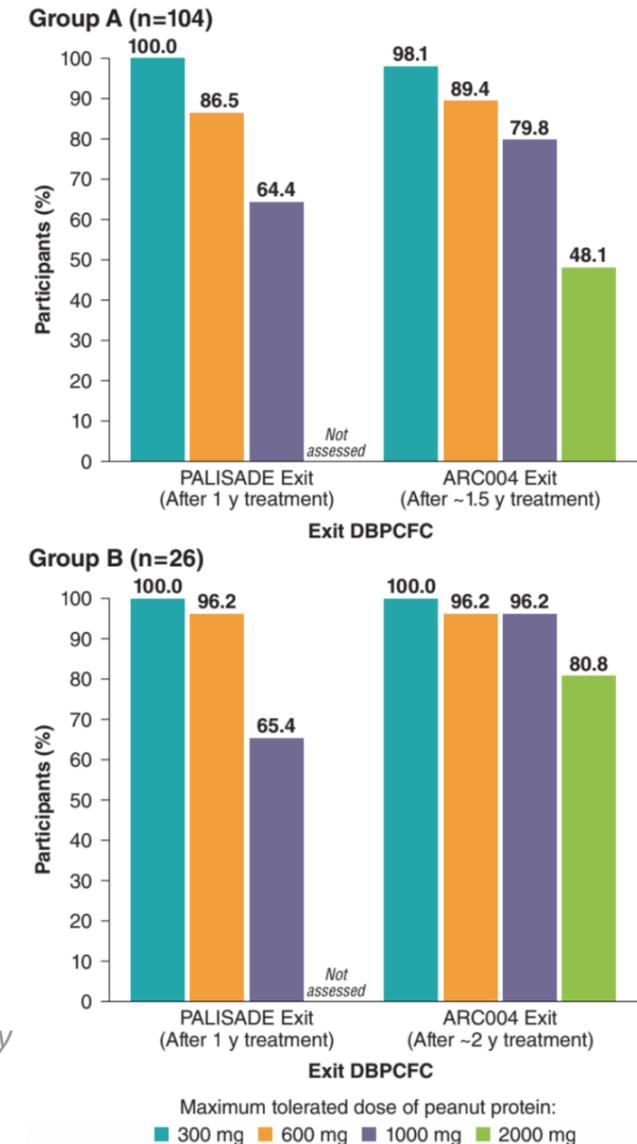
=> tolérance : réduction des EI avec la durée d'exposition

=> sécurité : moins d'adrénaline au TPO de fin d'étude

Conclusion :

=> **Meilleure efficacité et tolérance de la prolongation de l'ITO à l'arachide**

FERNANDEZ-RIVAS M. et al. Open-label follow-on study evaluating the efficacy, safety and quality of life with extended daily oral immunotherapy in children with peanut allergy. Allergy. 2021;00:1–13



Association of frequent moisturizer use in early infancy with the development of food allergy

Background : Assess the relationship between early moisturization and the development of food allergy.

Population : EAT study population : 1303 breastfed 3 month infants in general population

Methods :

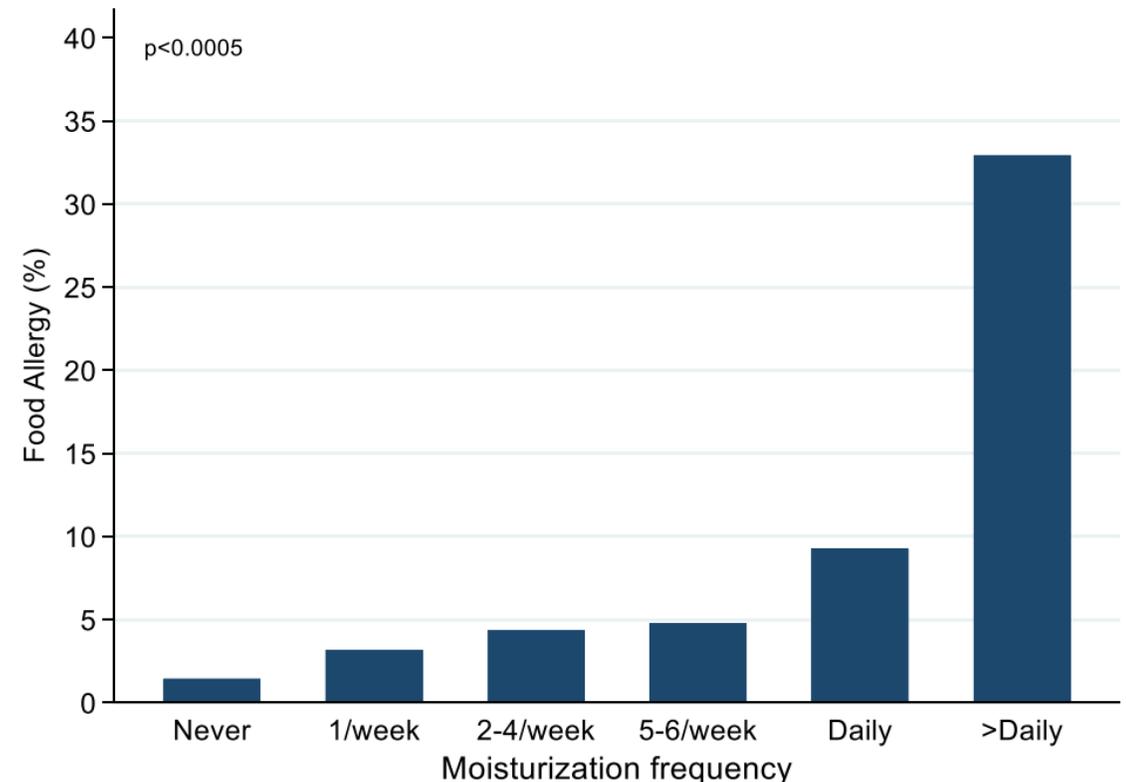
- enrollment survey, entry about current moisturization frequency
- evaluation at 1 and 3 y : physical examination, survey about food reactions, systematic skin tests +/- food challenge if skin test +

Main result :

From daily application of moisturizers, significant dose-response relationship was observed between moisturization frequency and the development of food allergy (infants w/without eczema)

To conclude

=> link suggested between moisturization frequency (daily or more) and the development of food allergy



FOOD ALLERGY BY THREE YEARS

Impact négatif de l'allergie arachide sur QoL et santé mentale

Objectif : évaluer l'impact psycho social de l'allergie à l'arachide chez les personnes vivants avec cette allergie, et leur soignant/accompagnant

Méthode : étude internationale ; population française N = 230 (allergiques et accompagnants ; adultes et enfants) ; questionnaire en ligne, réponse de 1 à 5

Résultats: en vie quotidienne :

=> Stress modéré chez 80% des sondés

=> Restrictions et inquiétude : 30 à 83% selon activité chez patient/aidant

Conclusion => impact psycho social négatif de l'allergie à l'arachide, pour les patients et accompagnants

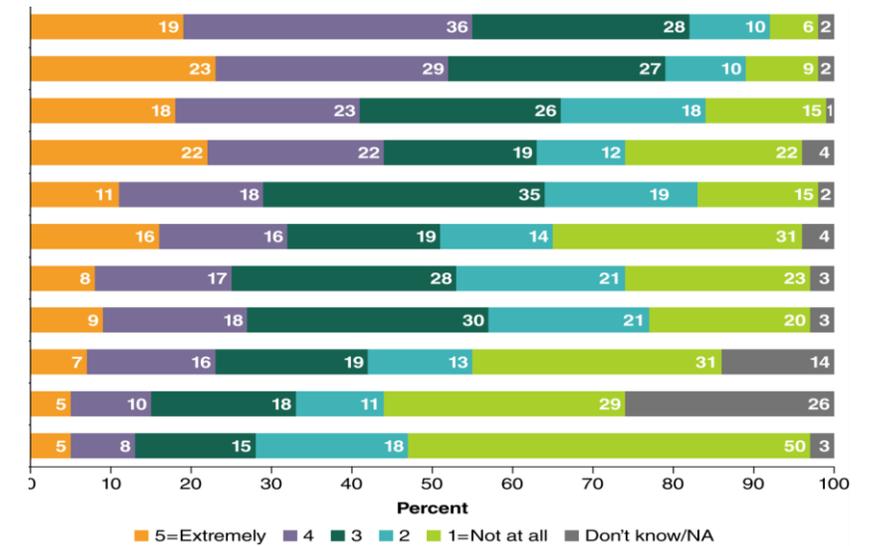


Fig. 1 Restrictions on choice in different situations.

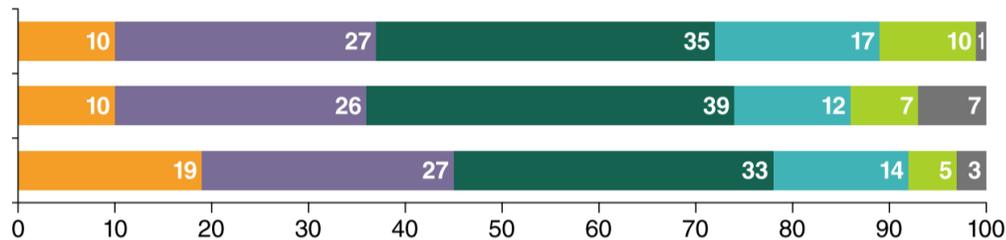


Fig. 2 Levels of frustration, uncertainty and stress of living with PA.



Fig. 3 Level of worry in different situations.

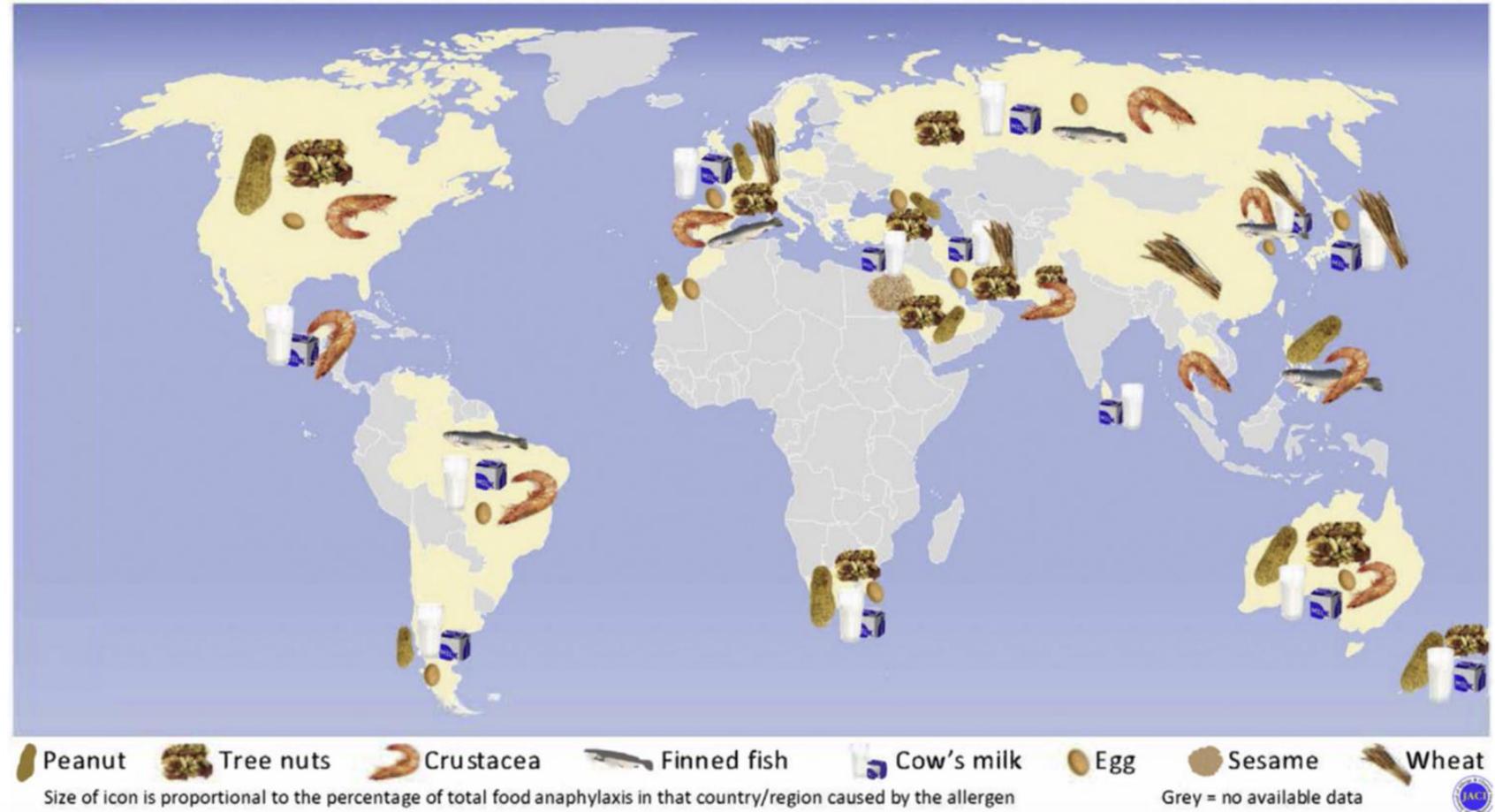
Inégalité de répartition des allergies alimentaires

Objectif : identifier et observer la répartition des aliments responsables des réactions anaphylactiques à travers le monde

Méthode : revue systématique articles rapportant des réactions anaphylactiques [2010-2020] ; 65 articles, dans 41 pays, 5 continents

Résultats :
Certains aliments ubiquitaires, mais répartis inégalement. Ex : crustacés : <1% Suède 30% France, >50% Taïwan et Thaïlande
Certains aliments + limités : sésame, soja
Lait : anaphylaxie à tout âge
Blé : 37% des anaphylaxie en Chine

Conclusion => inégalité de répartition des trophallergènes responsables d'anaphylaxie



Test d'activation des basophiles pour réduire les tests de provocation orale noix/graines

Objectif: évaluer la capacité du TAB à prédire le statut allergique vis-à-vis d'un allergène des enfants allergiques à au moins 1 noix ou graine

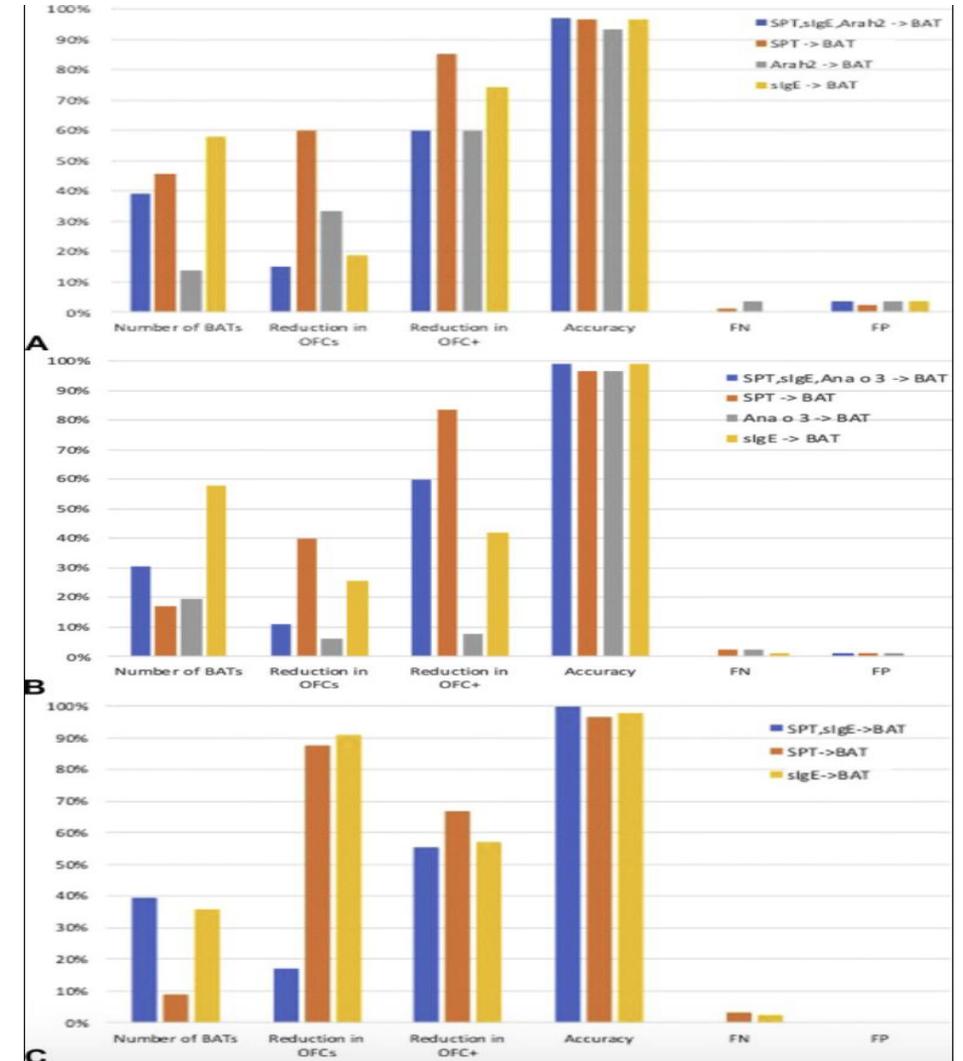
Méthodes:

- 90 enfants avec au moins 1 allergie prouvée à noix/graine (PRONUTS study - Londres et Genève)
- TAB systématique pour noisette, cajou (B), sésame (C), amande, arachide (A) (extrait et Ara h1, Ara h2, Ara h6)
- Standardisation des TAB pour chaque allergène

Résultats:

- Spécificité et VPP du TAB = 100% pour noisette, cajou, sésame, amande
- si clinique, prick et IgE équivoques :
- => **TAB permet de réduire [5-15%] de TPO et réduire [50-75%] TPO positif**

Conclusion : TAB réduit le nombre de TPO (surtout positifs) aux noix/graines chez patients déjà allergiques en population pédiatrique.



Merci de votre attention!

1. Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, Hamada K, Sugiura S, Ito K. **Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy.** J Allergy Clin Immunol. 2021 Jan;147(1):224-232.e8.
2. Nagakura K-I, Sato S, Miura Y, Nishino M, Takahashi K, Asaumi T, et al. **A randomized trial of oral immunotherapy for pediatric cow's milk-induced anaphylaxis: Heated vs unheated milk.** Pediatr Allergy Immunol. 2021 Jan;32(1):161–9.
3. Suarez-Farinas M, Suprun M, Bahnson HT, Raghunathan R, Getts R, duToit G, et al. **Evolution of epitope-specific IgE and IgG4 antibodies in children enrolled in the LEAP trial.** J Allergy Clin Immunol. 2021 Sep;148(3):835–42.
4. Palosuo K, Karisola P, Savinko T, Fyhrquist N, Alenius H, Mäkelä MJ. **A Randomized, Open-Label Trial of Hen's Egg Oral Immunotherapy: Efficacy and Humoral Immune Responses in 50 Children.** J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 May;9(5):1892-1901.e1.
5. Guilleminault L, Michelet M, Reber LL. **Combining Anti-IgE Monoclonal Antibodies and Oral Immunotherapy for the Treatment of Food Allergy.** Clin Rev Allergy Immunol. 2021 Sep 22; doi: 10.1007/s12016-021-08902-0
6. Fernandez-Rivas M, Vereda A, Vickery BP, Sharma V, Nilsson C, Muraro A, et al. **Open-label follow-on study evaluating the efficacy, safety, and quality of life with extended daily oral immunotherapy in children with peanut allergy.** Allergy. 2021 Jul 28;
7. Perkin MR, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Craven J, Boyle RJ, et al. **Association of frequent moisturizer use in early infancy with the development of food allergy.** J Allergy Clin Immunol. 2021 Mar;147(3):967-976.e1.
8. Couratier P, Montagne R, Acaster S, Gallop K, Patel R, Vereda A, et al. **Allergy to Peanuts imPacting Emotions And Life (APPEAL): the impact of peanut allergy on children, adolescents, adults and caregivers in France.** Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol. 2020;16:86.
9. Baseggio Conrado A, Patel N, Turner PJ. **Global patterns in anaphylaxis due to specific foods: A systematic review.** J Allergy Clin Immunol. 2021 Dec;148(6):1515-1525.e3.
10. Santos AF, Bergmann M, Brough HA, Couto-Francisco N, Kwok M, Panetta V, et al. **Basophil Activation Test Reduces Oral Food Challenges to Nuts and Sesame.** J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 May;9(5):2016-2027.e6.