



Université Claude Bernard



Lyon 1

Best Of Allergologie

Allergie Alimentaire

Marine MERVEILLEAU

Interne DES Allergologie

Université Claude Bernard

Lyon 1

Federica SENA

Capacité Allergologie

Université Claude Bernard

Lyon 1

Responsables **Dr BIERME Priscille - Dr HISS Cécile**

Efficacité et sécurité de l'immunothérapie orale chez les enfants âgés de 1 à 3 ans allergiques à l'arachide (essai IMPACT du Réseau d'immunotolérance) : étude randomisée contrôlée par placebo.

• Objectif :

- Evaluer si l'ITO à l'arachide peut induire :
- Chez des **enfants de 1 à 3ans** allergiques à l'arachide
- **Désensibilisation** (= augmentation du seuil de réaction allergique pdt le traitement)
OU
- **Rémission** (= état de non-réponse après l'arrêt de l'ITO)

• Résultats :

CJP: Désensibilisation à S134

- Groupe ITO arachide: **71%** (n=68/96)
- Groupe Placebo: **2%** (n=1/50)
- > **Différence de risque de 69% IC 95% (59-79), p<0,0001.**

CJ 2ndr: Rémission à S160

- Groupe ITO arachide: **21%** (n=20/96)
- Groupe Placebo: **2%** (n=1/50)
- > **Différence de risque de 19% IC 95% (10-28), p=0,0021.**

• Méthode :

- **Randomisé 2:1**, double aveugle, contrôlé par **placebo**
- **N= 146**
 - > Groupe **ITO arachide** : n = 96
 - > Groupe **Placebo** : n = 50
- Durant **134 semaines** ; puis 26 semaines d'éviction
- **CJP** = Désensibilisation à la S134 (fin du TTT à 2,5ans)
- **CJ 2ndr** = Rémission à la S160

• Conclusion :

- **L'initiation d'une ITO à l'arachide avant 4 ans est associé à une augmentation de la désensibilisation et de la rémission.**
- **/!\ Une proportion significative de participants recevant l'ITO à l'arachide qui ont dépassé 5g à la S134 ne pouvaient plus tolérer 5g à la S160 (p<0,001). L'effet de l'ITO diminue fortement en 6 mois.**

Cellules T spécifiques de l'allergène et caractéristiques cliniques de l'allergie alimentaire :

Leçons tirées des cohortes d'immunothérapie CoFAR (Consortium for Food Allergy Research) 6 et 7

- **Contexte** :

- **Cellules de type 2** (LT CD4+ IL4+ IL13+) -> essentielles pour **induire l'allergie alimentaire** IgE médiée
- **Mais**: le rôle des LT au cours de l'allergie alimentaire établie -> **moins clair**

- **Résultats** :

Les **cellules de type 2** spécifiques de l'aliment, avant immunothérapie, sont **informatives** sur:

- le **seuil de réactivité** (dose consommée avec succès, tolérance aux œufs cuits...)
- la **réponse à l'immunothérapie**

- **Objectif** :

- Examiner la réponse des LT spécifiques d'allergènes alimentaires
- Chez les participants de 2 essais d'immunothérapie alimentaire (**CoFAR 6 (arachide) et 7 (œuf)**)
- Pour **évaluer** la **relation** entre : la **réponse des LT** et les **phénotypes cliniques** (dont la réponse à l'immunothérapie)

- **Conclusion** :

=> Une **fréquence élevée** de **cellules de type 2 spécifiques de l'œuf** (avant traitement) **prédit l'échec** du traitement par ITO à l'œuf.

Étude de phase 2, randomisée, sur l'immunothérapie orale multiple avec Omalizumab en vie réelle.

- **Contexte :**

- ITO : fréquemment **interrompue** en raison d'**effets indésirables**
- Omalizumab permet une meilleure tolérance des ITO

- **Méthode :**

- Participants: **âgés de 2 à 25 ans** souffrant d'**allergies à plusieurs aliments**, **N= 60**, tous **prétraités** par **Omalizumab** (150mg, 3 doses, toutes les 4 sem)
- **Randomisés en 1:1** pour recevoir une **multi-ITO** contenant **2 à 5 allergènes** :
 - > Groupe **300mg/j** de protéines
 - > Groupe **1200mg/j** de protéines
- **CJP** = Proportion de sujets présentant une **augmentation** de **≥ 25%** du **rapport IgG4/IgE** pour **au moins 2 allergènes** après 18 semaines de traitement (/!\ Pas clinique).

- **Objectif :**

- **Evaluer la dose quotidienne minimale** pouvant **permettre la désensibilisation** dans l' **ITO multi-aliments**
- Tout en **limitant les effets indésirables**

- **Résultats & Conclusion :**

- **Dans les 2 groupes, 70%** des participants ont **rempli le CJP, sans différence** entre les 2 groupes (OR [IC 95 %] = 1,00 [0,29; 3,49])
- **Pas de différence** non plus entre les **2 groupes** pour les **effets indésirables** (19 % vs 17 % respectivement)

Introduction précoce de très petites quantités d'aliments multiples chez les nourrissons : un essai randomisé

- **Contexte** :

- Allergie à plusieurs aliments à la fois = altération de la qualité de vie +++

- **Méthode** :

- Nourrissons de 3 à 4 mois atteints de dermatite atopique, N=163, randomisés 1:1 :
 - > Groupe « Poudre d'un mélange d'allergènes alimentaires » (oeuf, lait, blé, soja, sarrasin, arachide), N=83
 - > Groupe « Poudre Placebo », N=80
- Intervention durant 12 semaines.
- CJP = Comparaison du nombre d'épisodes d'allergie alimentaire entre les 2 groupes, de la fin de l'intervention à l'âge de 18mois.

- **Objectif** :

Evaluer si les allergies alimentaires multiples peuvent:

- être prévenues,
- de manière sécuritaire,
- en administrant simultanément et progressivement de très petites quantités de plusieurs aliments (via une poudre d'un mélange).

- **Résultats & Conclusion** :

- L'incidence des épisodes d'allergie alimentaire à 18 mois était **significativement différente** entre les 2 groupes : **8,4%** dans le groupe poudre de **mélange**, contre **23,8%** dans le groupe placebo.
- **Diminution** de l'incidence de l'allergie à l'œuf ++

Early Discontinuation of Cow's Milk Protein Ingestion Is Associated with the Development of Cow's Milk Allergy

- **Objective :**

To elucidate the relationship between:

- the timing of cow's milk formula discontinuation
- and cow's milk allergy development
- In infants who received cow's milk formula in the first 3 days of life for breast feeding supplementation.

- **Results :**

Cow's milk allergy incidence was significantly higher in the groups which discontinued cow milk ingestion :

- “before 1 month”,
- during “age 1 to 2 months”
- and during “age 3 to 5 months”;
- than in the “continuous group until 6 months ”.

- **Conclusion :**

- Early discontinuation of cow's milk formula ingestion, particularly in the first month of life, was associated with cow's milk allergy development in infants who received cow's milk formula in the first 3 days of life.
- Cow's milk should be continued if the child received it in the first 3 days of life.

EARLY FOOD INTERVENTION AND SKIN EMOLLIENTS TO PREVENT FOOD ALLERGY IN YOUNG CHILDREN (PREVENTADALL): A FACTORIAL, MULTICENTRE, CLUSTER RANDOMISED TRIAL

Méthodes

*Etude multifactorielle 2*2, randomisée, multicentrique*

2397 nouveaux nés enrôlés et partagés en 4 groupes:

- Aucun traitement (n= 597)
- Emollients cutanés **SKIN GROUP (n= 575)**
- Introduction précoce arachide/œuf/lait/blé **FOOD GROUP (n= 642)**
- Traitements combinés (n= 583)

Protocole

- **FOOD GROUP**: introduction des aliments entre 12 et 16 semaines de vie, au moins 4/sem
- **SKIN GROUP**: bains de 5-10 min avec émollients et crème émolliente appliquée sur le visage au moins 4/sem à partir de 2 semaines de vie et jusqu'à 8 mois
- **Visites de contrôle** à 3, 6, 12,24 et 36 mois

Objectif

- Vérifier si l'introduction précoce de 4 trophallergènes majeurs (**œuf, blé, lait et arachide**) **OU** l'application régulière **d'émollients topiques** peuvent réduire le risque de développer une allergie alimentaire dans la population générale

Resultats

- La prévalence de l'AA est réduite dans le **FOOD GROUP** avec une réduction du **risque de -1.6%**
- **Aucune différence** de risque dans le **SKIN GROUP**

	No skin intervention (n= 1237)	Skin intervention (n=1157)			No food intervention (n=1170)	Food intervention (n=1224)			Intervention interaction (p value)
		n (%)	Risk difference (95% CI)	OR (95% CI)		n (%)	Risk difference (95% CI)	OR (95% CI)	
Food allergy primary analysis									
Intention-to-treat population, best-case imputation	20 (1.6%)	24 (2.1%)	0.4% (-0.6 to 1.5)	1.3 (0.7 to 2.5)	31 (2.6%)	13 (1.1%)	-1.6% (-2.7 to -0.5)	0.4 (0.2 to 0.8)	0.9838

CONCLUSIONS

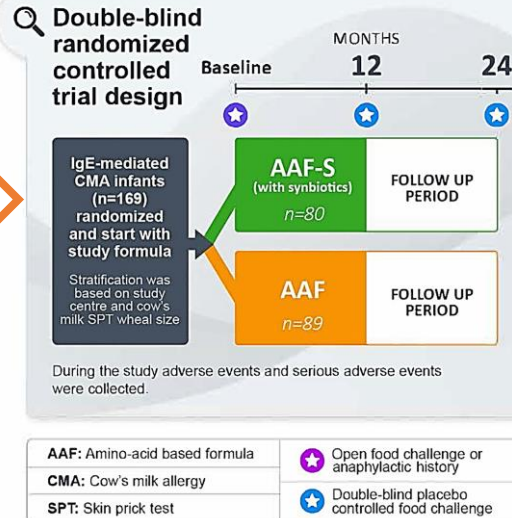
- L'introduction précoce des trophallergènes majeurs à partir de 3 mois réduit le risque de développer une AA à 36 mois

TOLERANCE DEVELOPMENT IN COW'S MILK-ALLERGIC INFANTS RECEIVING AMINO ACID-BASED FORMULA: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Objectif

- Évaluer l'efficacité d'une formule de lait infantile à base d'acides aminés enrichie de symbiotiques (mélange de prébiotiques et probiotiques) vs une formule classique de lait à base d'acides aminés dans le développement de la tolérance aux PLV à 12 et 24 mois chez des enfants avec aPLV IgE médiée

Méthodes



Résultats

- à 12 mois la moitié des enfants ont développé une tolérance aux plv dans les 2 groupes
- Les résultats sont similaires à 24 mois, 13% d'enfants en plus devenus tolérants dans les 2 groupes

	12 MONTHS	24 MONTHS
AAF-S (with synbiotics)	45%	64%
AAF	52%	59%

CONCLUSIONS

- **Aucune différence dans le développement de la tolérance aux plv entre les 2 groupes (45% vs 52%)**
- Après 12 mois d'étude, le nombre d'enfants ayant développé des infections a été significativement inférieur dans le groupe AAF-S (9% vs 20%; p 0.036)
- Effet possible de la formulation AAF-S sur les infections gastro-intestinales et respiratoires via la modification du microbiote intestinal.

TABLE II. Number of subjects with at least 1 adverse events or serious adverse event after 12 months

Characteristic	AAF-S (n = 80), no. (%)	AAF (n = 89), no. (%)	Estimate (95% CI)	P value (Miettinen-Nurminen method)
Any adverse event	70 (88)	75 (84)	3% (-8, 14)	.549
Gastrointestinal disorders*	20 (25)	20 (23)	3% (-10, 16)	.700
Infections and infestations*	65 (81)	68 (76)	5% (-8, 17)	.444
Any serious adverse event†	11 (14)	31 (34)	10% (-22, 2)	.104
Infections and infestations‡	7 (9)	18 (20)	-12% (-22, -1)	.036

*The 2 most frequent reported body systems (of 16 total) are listed.

†All documented as hospitalization.

‡The most frequent reported body system (of 9 total) is shown.

TABLE III. Numbers of subjects with at least 1 serious adverse event related to gastrointestinal, respiratory, ear, or other infection reported in the body-system category "infections and infestations" by country of residence

Country	Gastrointestinal		Respiratory		Ear		Other	
	AAF-S	AAF	AAF-S	AAF	AAF-S	AAF	AAF-S	AAF
Total (N ₁ = 80, N ₂ = 89)	0	5 (6)	5 (6)	14 (16)	1 (1)	0	1 (1)	2 (2)
Germany (N ₁ = 17, N ₂ = 15)	0	1 (7)	2 (12)	1 (7)	0	0	0	0
Italy (N ₁ = 0, N ₂ = 5)	0	0	0	0	0	0	0	0
Singapore (N ₁ = 8, N ₂ = 7)	0	0	1 (13)	2 (29)	0	0	0	0
Thailand (N ₁ = 27, N ₂ = 31)	0	4 (13)	2 (7)	7 (23)	0	0	1 (4)	0
United Kingdom (N ₁ = 22, N ₂ = 19)	0	0	0	2 (10)	1 (5)	0	0	2 (11)
United States (N ₁ = 6, N ₂ = 12)	0	0	0	1 (8)	0	0	0	0

N₁ and N₂ indicate the number of subjects in the amino acid-based formula with synbiotics group (AAF-S) and the amino acid-based formula (AAF) group, respectively.

EFFICACY AND SAFETY OF BAKED MILK ORAL IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN WITH SEVERE MILK ALLERGY: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 2 TRIAL

Le lait cuit est mieux toléré et semble garder les mêmes propriétés immunogènes du lait cru donc **UTILISATION DU LAIT CUIT POUR ITO** aux PLV

Objectif

- Définir l'efficacité et la tolérance du lait cuit pour ITO chez des enfants avec une allergie sévère aux PLV ne tolérant pas les traces

Méthodes

Etude phase 2, randomisée 1:1, monocentrique, double-aveugle, contre placebo

- 30 pts enrôlés (3 -18 ans)
- tolérants au moins 3mg de lait cuit

CRITERES EXCLUSION anaphylaxie, asthme et/ou DA non contrôlé

Protocole

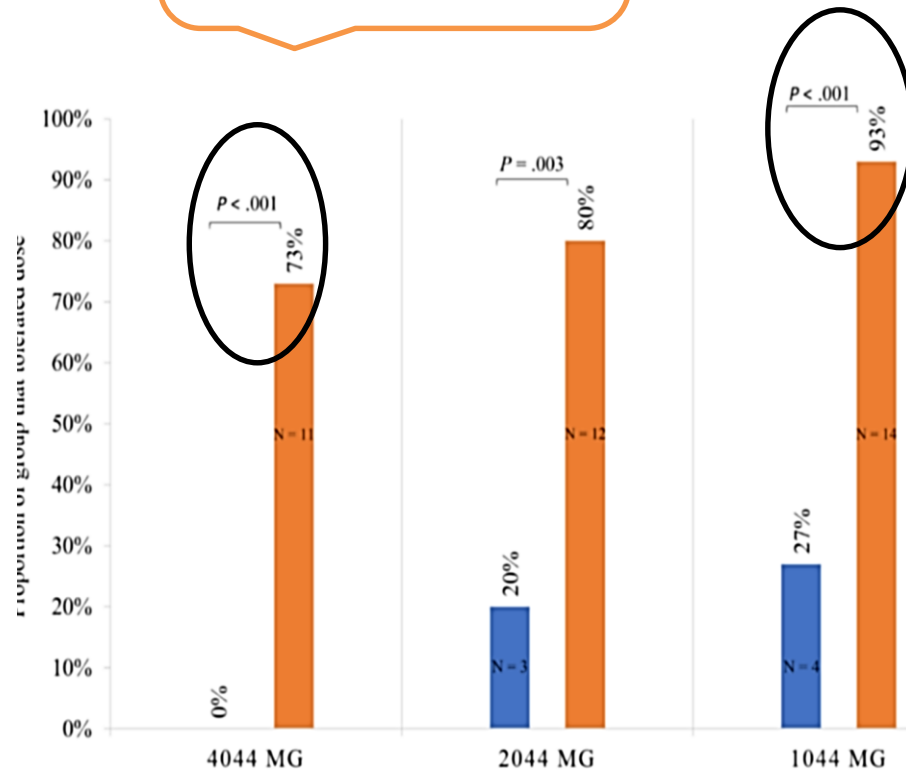
- ITO pendant 12 mois avec doses croissantes de protéines de lait cuit jusqu'à la dose de maintien de 2g
- TPO double aveugle à 12 mois avec 1g, 2g et 4g de protéines de lait cuit

Résultats

- 93% dans le **groupe LAIT CUIT** vs 27% dans le **groupe PLACEBO** ont atteint l'objectif minimal de **tolérer 1g de PLV à 12 mois** ($p < 0.001$)
- 73% dans le **groupe LAIT CUIT** vs 0% dans le **groupe PLACEBO** ont atteint l'objectif de **tolérer 4g de PLV à 12 mois** ($p < 0.001$)
- Les **effets secondaires** étaient **fréquents** dans les 2 groupes **mais** la majorité (>95%) étaient **légers ou modérés**

CONCLUSIONS

L'ITO au lait cuit est efficace et bien tolérée



MAXIMUM DOSE FOOD CHALLENGES REVEAL TRANSIENT SUSTAINED UNRESPONSIVENESS IN PEANUT ORAL IMMUNOTHERAPY (POIMD STUDY)

Actuellement l'ITO à l'arachide vise une tolérance minime de 300mg de protéines soit 1-2 cacahouètes

Objectif

- Effectuer une ITO pour obtenir une tolérance à 4g de protéines d'arachide soit 22 cacahouètes
- Définir la dose maximale tolérée après ITO à l'arachide à haute doses (durée du protocole 3 ans) et arrêt du TTT pendant 1 mois

Méthodes

Etude ouverte, monocentrique de phase 2

- 15 pts enrôlés
- 5-16 ans, AA à l'arachide diagnostiquée

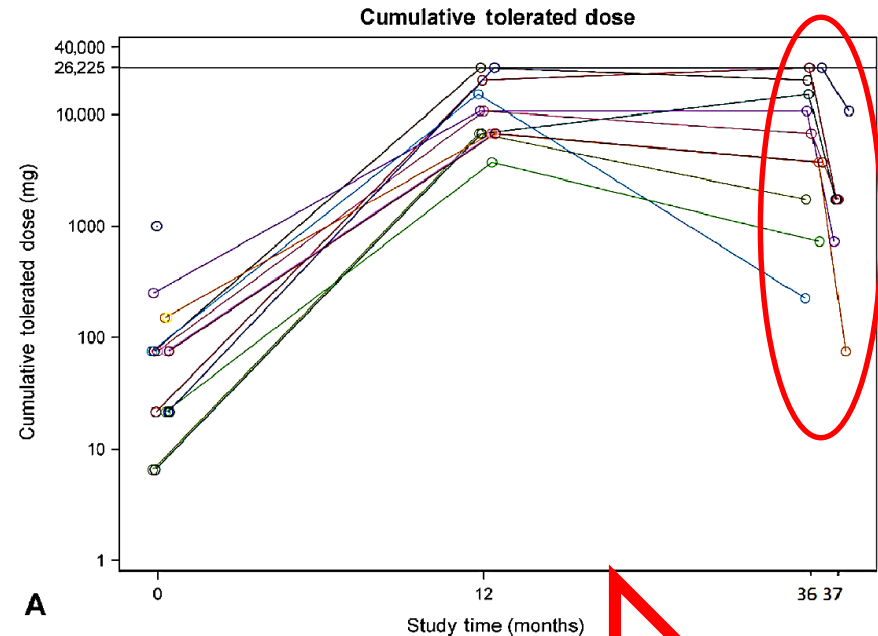
CRITÈRES EXCLUSIONS anaphylaxie sévère, DA non contrôlée, asthme persistant, œsophagite à éosinophiles

Protocole

- 0-12 mois ITO jusqu'à 4g de protéines d'arachide ET dose maximale cumulée de 26g de protéine
- 12-36 mois maintien avec dose quotidienne de 4g
- 36-37 mois fenêtre thérapeutique
- TPO double aveugle jusqu'à 26g de protéines d'arachide à 12, 36 et 37 mois

RÉSULTATS

- A 12 mois la dose moyenne maximale tolérée a ↑ de 12g ($p < 0.001$)
- Uniquement 6/15 pts ont accepté d'effectuer une fenêtre thérapeutique de 1 mois
- **APRÈS ARRÊT du TTT, LA DOSE MOYENNE MAX TOLÉRÉE EST PASSEE DE 14g à 2,8g**



CONCLUSIONS

Après 3 ans de ITO avec dose quotidienne de maintien de 4g **IL SUFFIT D'UN MOIS D'ARRÊT THERAPEUTIQUE POUR PERDRE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT**

SAFETY OF EPICUTANEOUS IMMUNOTHERAPY VP250 IN PEANUT-ALLERGIC CHILDREN: REALISE RANDOMIZED CLINICAL TRIAL RESULTS

OBJECTIVE

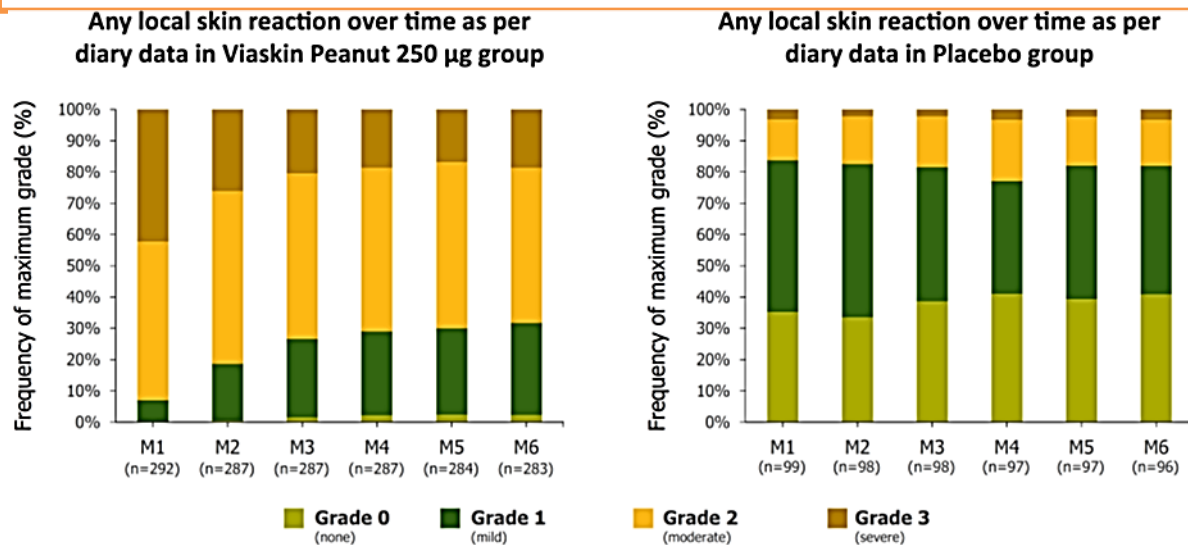
To examine the **SAFETY of a patch containing 250µg peanut protein (Viaskin Peanut 250) in children**, using a study design approximating potential real-world use, **ADVERSE EVENTS (TEAE)** were evaluated according to duration, severity and casual relationship to treatment

METHODS

Phase 3 multicenter study consisting of a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled period. 393 Children (4-11 years) including history of peanut anaphylaxis, randomized 3:1 **Viaskin (VP250 n 254)** or **placebo (n 99)**

RESULTS

- 349/393; 89% of participants experienced **AT LEAST 1 TEAE** with a **higher percentage of VP250-treated participants (90.5%) versus placebo (83.8%)**; most were mild (83%) or moderate (37%)
- According to parent diary, **all participants receiving VP250** and **83.8%** receiving **placebo** reported **at least 1 episode of local skin reaction** with frequency decreasing over time.
- 12 **(4.1%) anaphylactic reactions** were considered **related to VP250**; **none were severe**, epinephrine was administered in 7 children (2.4%)



CONCLUSIONS

Epicutaneous immunotherapy is safe and well tolerated in a population of peanut-allergic children.

Merci pour votre attention !

1. Stacie M Jones et al. **Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1–3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study.** Lancet. 2022 Jan; 399(10322):359-371.
2. M.Cecilia Berin, Charuta Agashe et al. **Allergen-specific T cells and clinical features of food allergy: Lessons from CoFAR immunotherapy cohorts.** J Allergy Clin Immunol. 2022 Apr;149(4):1373-1382.e12
3. Sayantani B.Sindher et al. **Phase 2, randomized multi oral immunotherapy with omalizumab real life study.** Allergy. 2022 Jun; 77(6):1873-1884.
4. Tatsuo Nishimura et al. **Early introduction of very small amounts of multiple foods to infants: A randomized trial.** Allergol Int. 2022 Jul; 71(3):345-353
5. Tetsuhiro Sakihara et al. **Early Discontinuation of Cow's Milk Protein Ingestion Is Associated with the Development of Cow's Milk Allergy.** J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jan; 10(1):172-179.
6. Skjerven HO et al. **Early food intervention and skin emollients to prevent food allergy in young children (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial** Lancet. 2022 Jun 25;399(10344):2398-2411.
7. Chatchate P et al. **Tolerance development in cow's milk-allergic infants receiving amino acid-based formula: A randomized controlled trial.** J Allergy Clin Immunol. 2022 Feb;149(2):650-658
8. Dantzer J et al. **Efficacy and safety of baked milk oral immunotherapy in children with severe milk allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial.** J Allergy Clin Immunol. 2022 Apr;149(4):1383-1391
9. Davis CM et al. **Maximum Dose Food Challenges Reveal Transient Sustained Unresponsiveness in Peanut Oral Immunotherapy (POIMD Study)** J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Feb;10(2):566-576.
10. Pongracic JA et al. **Safety of Epicutaneous Immunotherapy in Peanut-Allergic Children: REALISE Randomized Clinical Trial Results.** J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jul;10(7):1864-1873.