

ITO – IMMUNOTHÉRAPIE ORALE

Karine CORREARD

PH – Service de Pneumologie et d'Allergologie pédiatrique

HFME - Bron

Masterclass en Allergologie pédiatrique

anne-karine.correard@chu-lyon.fr



PLAN

○ ITO

- Définition /principes
- Objectifs /pourquoi
- Est-ce efficace ? Méta-analyse
- Mécanisme immunologique
- Variétés des protocoles
- Recommandations EAACI
- Indications
- Contre indications
- ITO lait et oeuf
- ITO fruits PR10 et LTP
- ITO allergies sévères (légumineuses, FAC...)
- J0
- Montée de doses
- Éducation aux cofacteurs et suivi des effets indésirables
- Maintenance
- TPO dose pleine
- TPO guérison après arrêt de consommation



L'IMMUNOTHÉRAPIE ORALE - DÉFINITIONS

Allergie
alimentaire

Définition : Administration orale de faibles doses d'allergène d'augmentation progressive jusqu'à une dose de maintenance prédéfinie

Afin d'augmenter le seuil de réaction pendant le traitement (*désensibilisation*)

Voire arriver à une efficacité après l'arrêt (*SU/tolérance/rémission*)

• Quel est notre objectif vis-à-vis du patient ?

Désensibilisation partielle, complète, SU, rémission, tolérance

Améliorer la qualité de vie

Protéger des accidents graves
Moins de réactions
Moins de symptômes

Manger à la cantine, au restaurant?
Arrêter la trousse d'urgence et le pai ?
Moins d'anxiété des réactions

→ A qui proposer : âge, profil, facteurs de réussite ?
→ Quels protocoles ?

DEFINITIONS



- **Desensitization / Désensibilisation**
 - =Augmentation de la **dose-seuil réactive (DR)** chez un patient qui consomme régulièrement l'aliment
 - Augmentation partielle de la DR (ex : tolère 300mg de protéines)
 - = Objectif atteint pour la plupart des enfants
 - Augmentation totale de la DR (ex : tolère 4,4g de protéines)
 - = objectif atteint pour une partie des enfants
- **Sustained unresponsiveness /Tolérance soutenue/Rémission :**
 - = Maintien d'une **DR élevée après arrêt de l'ITO** pendant plusieurs semaines ou mois
 - → reconsommer un aliment à distance de l'arrêt d'une ITO
 - Acquis pour un *faible nombre d'enfants*
- **Permanent tolerance cure / Guérison**
 - **Tolérance définitive, même après un arrêt prolongé de l'IT**
 - Ex allergie lait et œuf du petit enfant



EST-CE EFFICACE ? META-ANALYSE

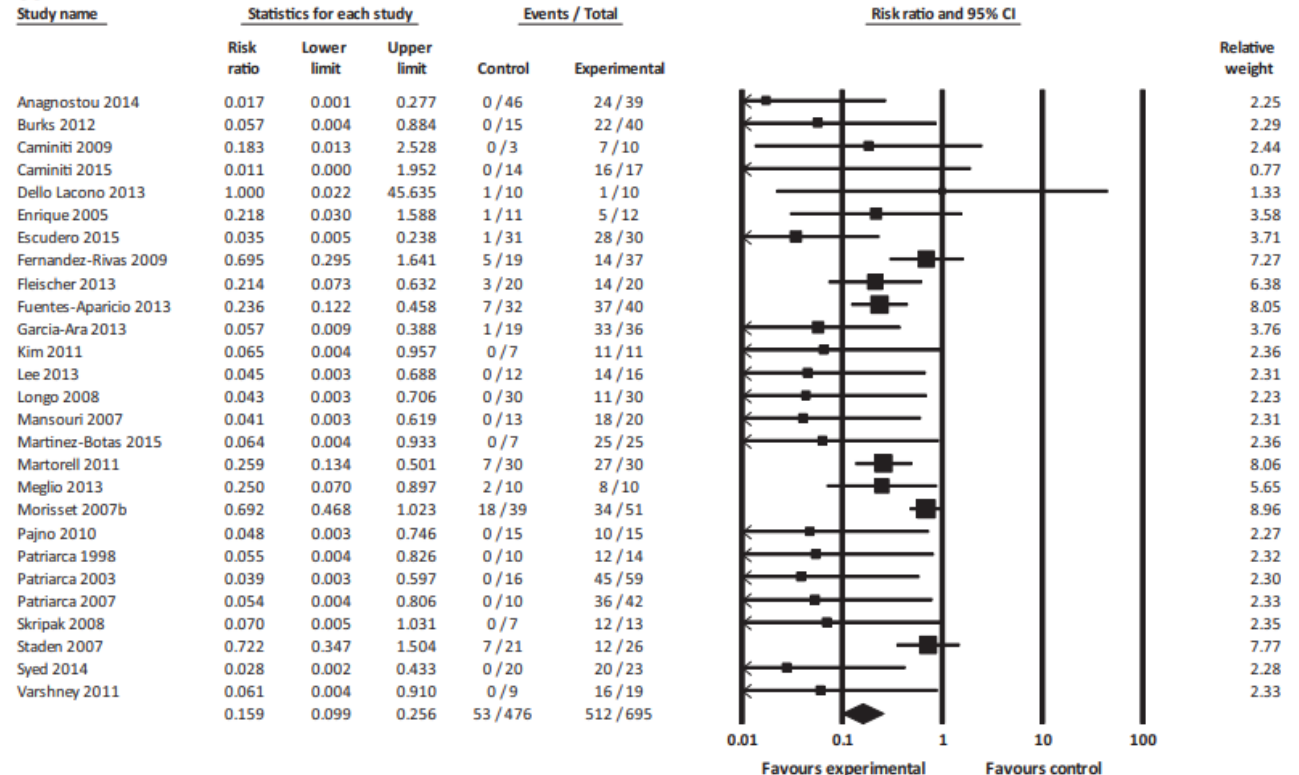
- 2017
- 25 ITO, 1 EPIT, 5 SLIT
- 16 lait, 11 œuf, 7 cacahuète, 1 noisette, 2 pêche, 3 pommes, 3 poissons
- Meta-analyse possible sur 27 essais avec un total de 1171 subjects
- Desensibilisation bénéfique avec relative risk (RR) = 0.16, 95% CI 0.10, 0.26;

REVIEW ARTICLE

Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis

U. Nurmatov¹, S. Dhimi², S. Arasi^{3,4}, G. B. Pajno³, M. Fernandez-Rivas⁵, A. Muraro⁶, G. Roberts^{7,8}, C. Akdis⁹, M. Alvaro-Lozano¹⁰, K. Beyer^{11,12}, C. Bindslev-Jensen¹³, W. Burks¹⁴, G. du Toit¹⁵, M. Ebisawa¹⁶, P. Eigenmann¹⁷, E. Knol¹⁸, M. Makela¹⁹, K. C. Nadeau²⁰, L. O'Mahony²¹, N. Papadopoulos²², L. K. Poulsen²³, C. Sackesen²⁴, H. Sampson²⁵, A. F. Santos²⁶, R. van Ree²⁷, F. Timmermans²⁸ & A. Sheikh²⁹

A

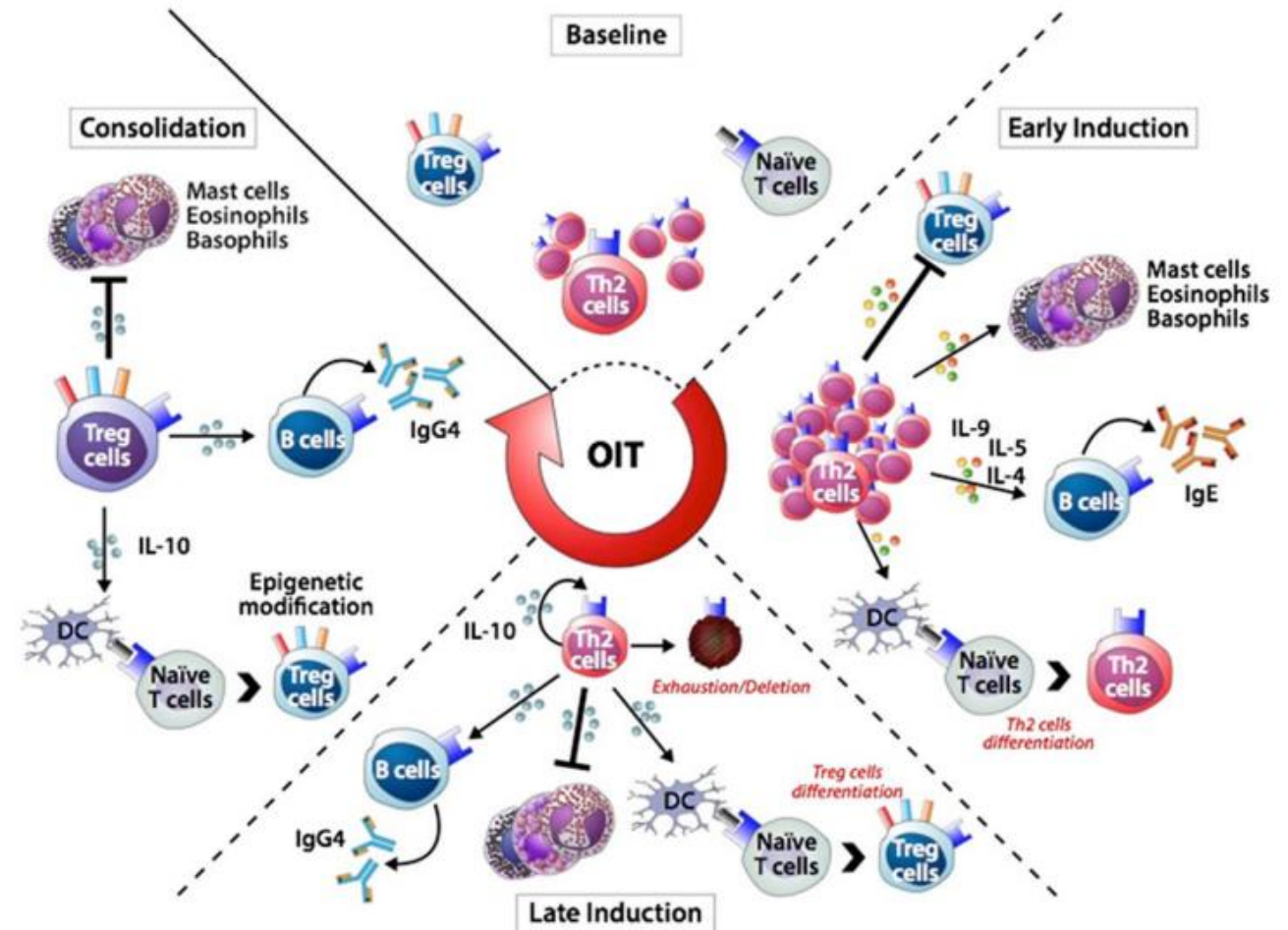


Immune Mechanisms of Oral Immunotherapy

Michael D. Kulis, PhD^{1,*}, Sarita U. Patil, MD^{2,*}, Erik Wambre, PhD^{3,*}, Brian P. Vickery, MD¹

MECANISME IMMUNOLOGIQUE

- Au départ :
 - cellules TH2 pro-allergiques (TH2A) dominantes
- Début d'ITO :
 - réponses effectrices des TH2 -> augmentation des cellules pro-inflammatoires + activités pathogènes des lymphocytes B,
 - milieu inhibiteur empêchant l'établissement de cellules Treg.
 - Puis stimulation chronique TH2 avec des doses croissantes d'ITO -> réponse immunitaire contre-régulatrice -> prévention des réponses effectrices excessives.
- ITO établie = désensibilisation
 - diminution de l'activité des TH2
 - production d'IL-10
 - Augmentation du rapport IgE/IgG4
 - -> risque de baisse du bénéfice clinique en cas d'arrêt de l'ITO



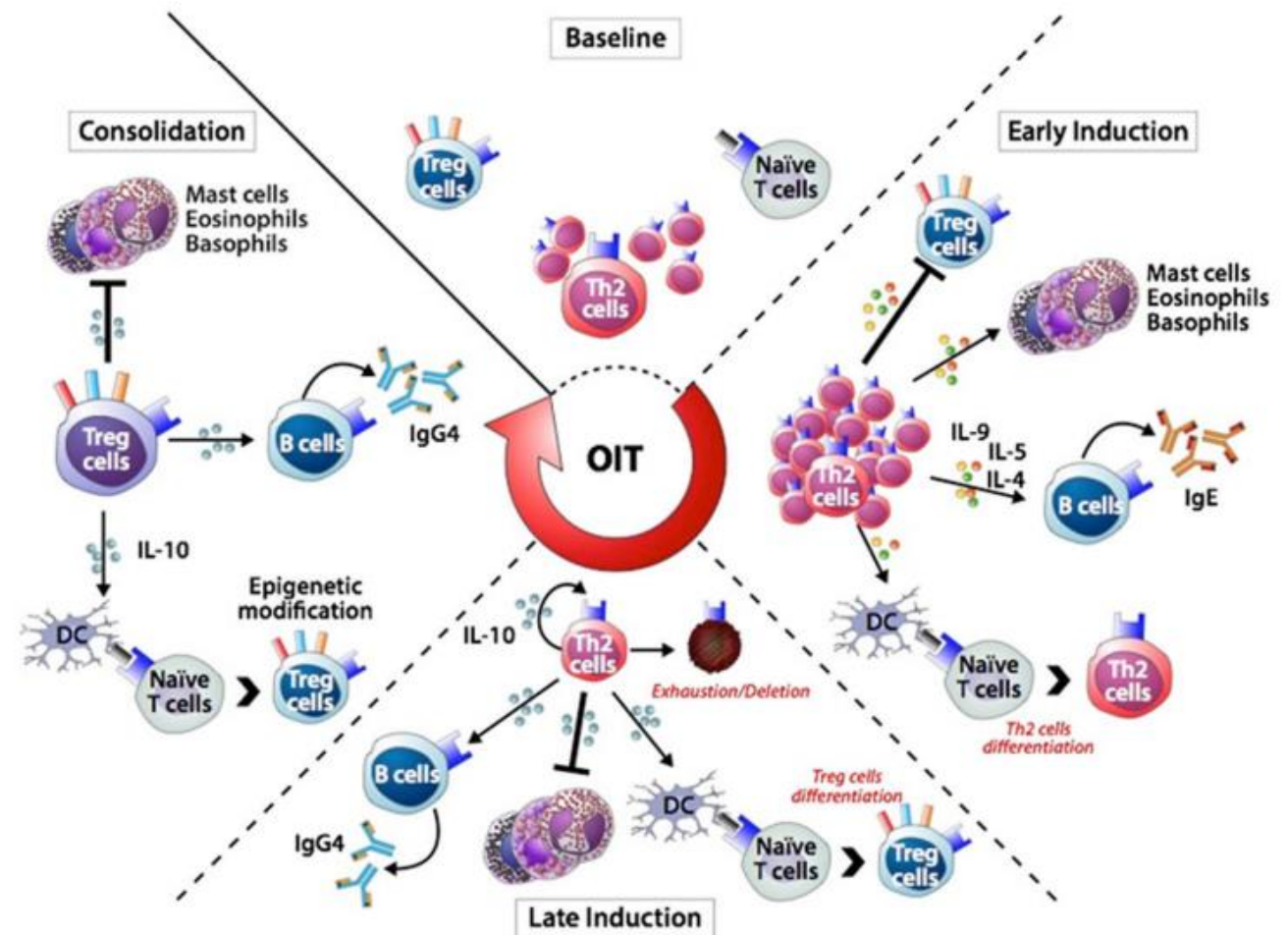
Sequential immune mechanisms of OIT.

Immune Mechanisms of Oral Immunotherapy

Michael D. Kulis, PhD^{1,*}, Sarita U. Patil, MD^{2,*}, Erik Wambre, PhD^{3,*}, Brian P. Vickery, MD¹

MECANISME IMMUNOLOGIQUE

- Consolidation = une fois qu'un seuil spécifique d'activation est atteint.
 - atteint et déclenche l'épuisement/la suppression sélectifs des lymphocytes T -> ce qui détourne les réponses effectrices de la réponse TH2 pro-allergique.
 - modifications épigénétiques au locus Foxp3 pendant les mécanismes de différenciation des Treg.



Sequential immune mechanisms of OIT.

MECANISME IMMUNOLOGUE

- Au départ,
 - IgE spécifiques sur les mastocytes et les basophiles (sur FcεRI)
 - Exposition : molécules d'IgE réticulées, dégranulation et symptômes allergiques
- Début d'ITO :
 - endocytose IgE
 - réarrangement de l'actine
 - Mastocytes et basophiles hyposensible aux allergènes.
- Consolidation :
 - production d'IgG spécifiques
 - Neutralisation de l'allergène par les IgG circulantes spécifiques et IgE non réticulés
 - IgG se lient aux FcγRIIb, signalisation inhibitrice avec réticulation IgE et IgG, empêchant la dégranulation.

Immune Mechanisms of Oral Immunotherapy

Michael D. Kulis, PhD^{1,*}, Sarita U. Patil, MD^{2,*}, Erik Wambre, PhD^{3,*}, Brian P. Vickery, MD¹

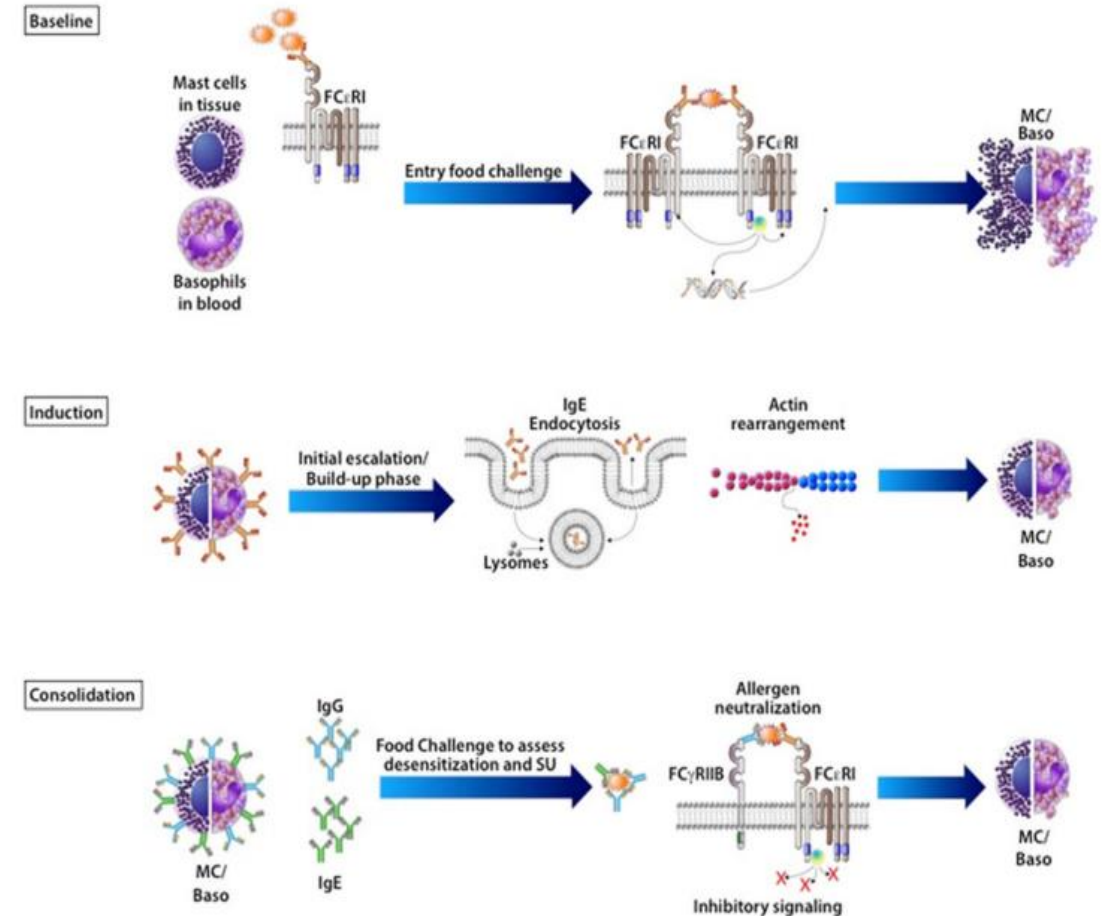


Figure 1: Modulation of mast cells and basophils during OIT.

MECANISME IMMUNOLOGIQUE

- Pool diversifié d'IgE spécifiques = marqueur d'allergies
- En cas de réexposition antigénique : B mémoire réactivées -> hypermutation somatique et maturation d'affinité.
- Phase d'induction : -> augmentation des réponses IgG et IgA fonctionnelles
 - Th2 -> réactivation par exposition -> B mémoire avec sIgG activent les cellules productrices d'IgE, -> augmentation transitoire de sIgE
- Consolidation :
 - les Tfh (T Helper) et B régulatrices -> entraîner des réponses des cellules B mémoire.
 - Augmentation IgG et IgA -> suppression persistante de cellules effectrices et efficacité durable de l'OIT.

Immune Mechanisms of Oral Immunotherapy

Michael D. Kulis, PhD^{1,*}, Sarita U. Patil, MD^{2,*}, Erik Wambre, PhD^{3,*}, Brian P. Vickery, MD¹

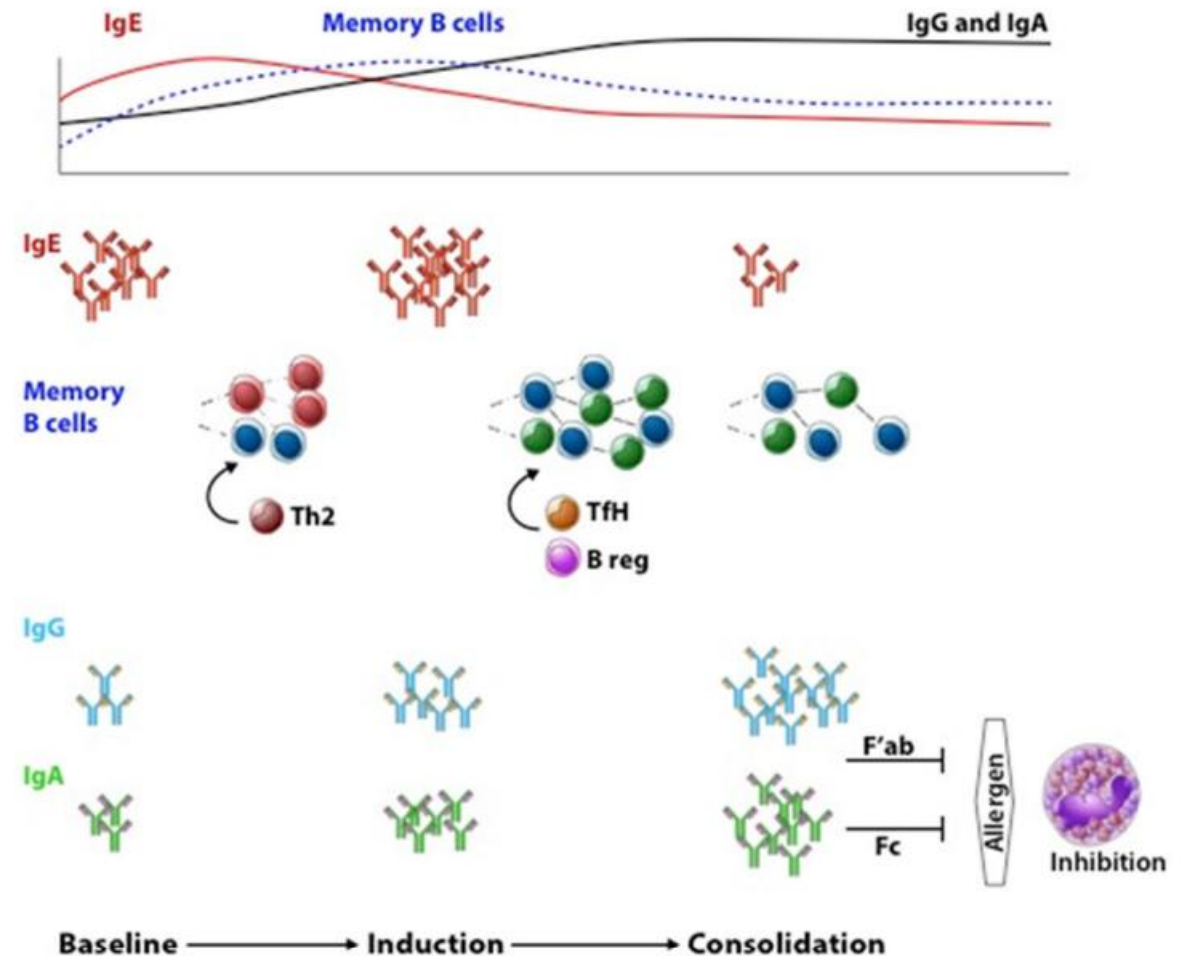



Figure 3. Humoral mechanisms of OIT.

INDICATIONS – CONTRE-INDICATIONS (RECO EAACI 2017)

- « *L'ITO pourrait être réalisé dans les centres de recherche et les cliniques spécialisées* »
- Indications :
 - Allergie IgE médiée prouvée par histoire clinique + tests cutanés/biologiques ou TPO
 - Éviction inefficace, non désirée ou causant une altération importante de la qualité de vie

Allergy EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY



POSITION PAPER |  [Free Access](#)

EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy

G. B. Pajno, M. Fernandez-Rivas, S. Arasi, G. Roberts, C. A. Akdis, M. Alvaro-Lozano, K. Beyer, C. Bindslev-Jensen, W. Burks, M. Ebisawa, P. Eigenmann, E. Knol ... [See all authors](#) ▾

First published: 27 September 2017 | <https://doi.org/10.1111/all.13319> | Citations: 249



INDICATIONS – CONTRE-INDICATIONS (RECO EAACI)

- **CONTRE-INDICATIONS absolues**
 - faible observance au traitement (patient et famille),
 - asthme non contrôlé ou sévère,
 - néoplasie active,
 - pathologie auto-immune active,
 - œsophagite à éosinophiles active,
 - début du traitement pendant la grossesse.
- **CONTRE-INDICATIONS relatives**
 - pathologies sévères systémiques,
 - pathologies auto-immunes en régression,
 - dermatite atopique active non contrôlée,
 - urticaire chronique,
 - prise de bêtabloquants et IEC,
 - mastocytose

EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy

G. B. Pajno, M. Fernandez-Rivas, S. Arasi, G. Roberts, C. A. Akdis, M. Alvaro-Lozano, K. Beyer, C. Bindslev-Jensen, W. Burks, M. Ebisawa, P. Eigenmann, E. Knol ... [See all authors](#) ▾

First published: 27 September 2017 | <https://doi.org/10.1111/all.13319> | Citations: 249



INDICATIONS – CONTRE-INDICATIONS (CSACI 2020)

Allergy, Asthma &
Clinical Immunology



[Allergy Asthma Clin Immunol](#). 2020; 16: 20.

PMCID: PMC7079444

Published online 2020 Mar 18. doi: [10.1186/s13223-020-0413-7](https://doi.org/10.1186/s13223-020-0413-7)

PMID: [32206067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32206067/)

Un antécédent d'anaphylaxie et la présence d'AA multiples ne représentent pas une contre-indication à l'ITO !

CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy

[P. Bégin](#),^{1,2,3} [E. S. Chan](#),⁴ [H. Kim](#),^{5,6} [M. Wagner](#),⁷ [M. S. Cellier](#),³ [C. Favron-Godbout](#),⁸ [E. M. Abrams](#),⁹ [M. Ben-Shoshan](#),¹⁰ [S. B. Cameron](#),^{4,11} [S. Carr](#),¹² [D. Fischer](#),⁵ [A. Haynes](#),¹³ [S. Kapur](#),¹⁴ [M. N. Primeau](#),¹⁵ [J. Upton](#),¹⁶ [T. K. Vander Leek](#),¹² and [M. M. Goetghebeur](#)⁷

Indiqué chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent

A considérer chez l'adulte (balance bénéfique/risque)



A QUI PROPOSER UNE ITO ? FACTEURS PRONOSTIQUES ?

POSITION PAPER | [Free Access](#)

EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy

G. B. Pajno, M. Fernandez-Rivas, S. Arasi, G. Roberts, C. A. Akdis, M. Alvaro-Lozano, K. Beyer, C. Bindslev-Jensen, W. Burks, M. Ebisawa, P. Eigenmann, E. Knol ... [See all authors](#) ▾

First published: 27 September 2017 | <https://doi.org/10.1111/all.13319> | Citations: 276

G. B. Pajno and M. Fernandez-Rivas contributed equally

Allergy, Asthma & Clinical Immunology

[Home](#) [About](#) [Articles](#) [Submission Guidelines](#)

Review | [Open Access](#) | Published: 18 March 2020

CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy

[P. Bégin](#), [E. S. Chan](#), [H. Kim](#), [M. Wagner](#), [M. S. Cellier](#), [C. Favron-Godbout](#), [E. M. Abrams](#), [M. Ben-Shoshan](#), [S. B. Cameron](#), [S. Carr](#), [D. Fischer](#), [A. Haynes](#), [S. Kapur](#), [M. N. Primeau](#), [J. Upton](#), [T. K. Vander Leek](#) & [M. M. Goetghebeur](#)

REVIEW ARTICLE | VOLUME 15, ISSUE 9, 100687, SEPTEMBER 01, 2022

Managing food allergy: GA²LEN guideline 2022

[Antonella Muraro, MD](#) ¹ [✉](#) • [Debra de Silva, PhD](#) • [Susanne Halken, DM DMSc](#) ¹ • ...
[Torsten Zuberbier, MD](#) • [Graham Roberts, DM](#) ¹ [✉](#) • on behalf of GA²LEN Food Allergy Guideline Group •
[Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

[Open Access](#) • Published: September 07, 2022 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100687> •

	Pour qui ?	Pour quel aliment ?
EAACI 2018 (Pajno)	Enfant >4-5 ans (mais pas SU)	Lait/oeuf/ cacahuète
CSACI 2020 (Begin)	Tous les enfants Eventuellement les adultes	Tous
GA ² LEN 2022 (Muraro)	Enfant ≥4 ans	Lait/oeuf/ cacahuète

Et les plus jeunes ???

LES DIFFÉRENTES ITO

- ITO lait et œuf du nourrisson
 - appliquer le principe sans calcul des doses
- ITO fruit PR10 et LTP
 - selon sévérité des réactions
- ITO allergies sévères
 - protocole bien défini



ITO LAIT ET ŒUF DU NOURRISSON : FORMES CUITES ?

- Études : tolérance meilleure avec les formes cuites mais moindre efficacité !
- LAIT TPO 25ml à 12 mois après 2 semaines d'arrêt : 3/16 contre 5/12
- ŒUF TPO à 2 ans : 4/28 contre 18/24 groupe ITO
- ŒUF SU à 2 ans 3/28 groupe œuf cuit contre 10/24 groupe ITO









Received: 13 April 2020 | Revised: 25 July 2020 | Accepted: 14 August 2020

DOI: 10.1111/pai.13352

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

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

Ken-ichi Nagakura^{1,2}  | Sakura Sato^{3,4}  | Yoko Miura¹  | Makoto Nishino^{1,4}  | Kyohei Takahashi^{1,4}  | Tomoyuki Asaumi¹  | Kiyotake Ogura^{1,4} | Motohiro Ebisawa^{2,3}  | Noriyuki Yanagida¹ 

Food allergy and gastrointestinal disease

Induction of sustained unresponsiveness after egg oral immunotherapy compared to baked egg therapy in children with egg allergy

 Check for updates

Edwin H. Kim, MD, MS,^a Tamara T. Perry, MD,^b Robert A. Wood, MD,^c Donald Y. M. Leung, MD, PhD,^d M. Cecilia Berin, PhD,^e A. Wesley Burks, MD,^a Christine B. Cho, MD,^d Stacie M. Jones, MD,^b Amy Scurlock, MD,^b Scott H. Sicherer, MD,^e Alice K. Henning, MS,^f Peter Dawson, PhD,^f Robert W. Lindblad, MD,^f Marshall Plaut, MD,^g and Hugh A. Sampson, MD,^g for the Consortium for Food Allergy Research (CoFAR) *Chapel Hill, NC; Little Rock, Ark; Baltimore, Rockville, and Bethesda, Md; and Denver, Colo*



ECHELLE DU LAIT

Immunothérapie orale

(Issu et adapté de the Map guideline - IFAN.ie)

1mL de lait = 32mg de PL = 0.032g

1- Véritable petit beurre de Lu (1,31ml = 0.042g PL)

1/2 biscuit

1 biscuit (alternative Madeleine Saint Michel nature 1 puis 2)

2- Pain au lait Pasquier (3,5ml de lait = 0,11gPL)

1/4 pain

1 pain

3- Muffin au lait ou gâteau au miel (25mL = 0.8gPL)

1/2 muffin

1 muffin

4- Crêpes (4,32ml de lait = 0,14g PL mais moins cuit)

1/2 crêpe Ex : crêpe fourrée de Whaou ou crêpe maison

1 crêpe

5- Quiche lorraine Marie ou Tarte aux poireaux gratinée à l'emmental Marie (3g PL)

50g (ou fait maison avec 50ml de crème et 40g d'emmental = 4 parts)

100g

6- Lasagne (4,3g PL)

100g

200g

Food Allergy Fun



7- Pizza

(Ex mini pizza jambon fromage de Buitoni ou pizza maison avec 15g de fromage dessus soit 4g de PL)

1/2 mini pizza ou 35g

1 mini pizza ou 70g

8 Chocolat au lait

2 carrés

6 carrés

9- Yaourt (140ml de lait)

125ml

10- Fromage (200 à 300ml de lait ; de moins en moins chauffé)

20g de gruyère/comté/emmental puis 30g de camembert puis 1 carré frais de Gervais

11- Lait stérilisé UHT ou formule infantile en tétra pack - 100ml- puis 200ml

12- Lait pasteurisé ou formule infantile en poudre - 100ml –puis 200ml



ECHELLE DE LAIT – E BIDAT

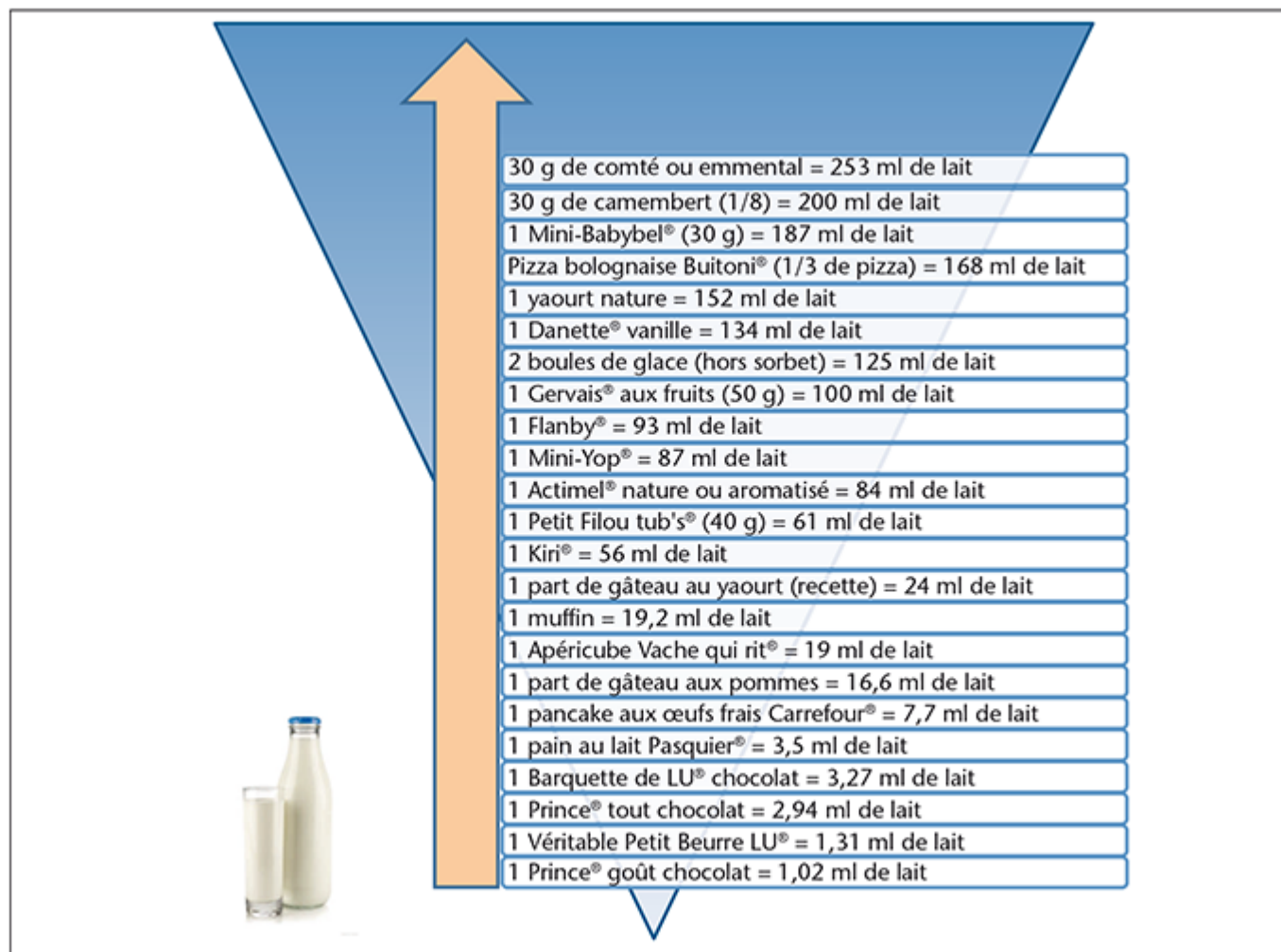
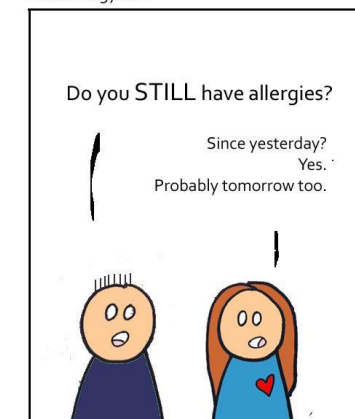


Figure. Échelle d'introduction des protéines de lait de vache.

Food Allergy Fun



www.foodallergyfun.com

TGF 2012

Attention à
l'apéricube en
cas de caséine
élevée

Ne tient pas
compte de la
cuisson

BIDAT E, DESCHILDRE A, LEMOINE A et al. Allergie aux protéines du lait de vache : guide pratique de la réintroduction des protéines du lait de vache : quand, comment réintroduire. Rev Fr Allergol, 2020

ECHELLE DE L'ŒUF

Immunothérapie orale

(Issu et adapté de the [Map guideline](#) - IFAN.ie)

BIEN CUIT

- 1- Gâteaux ou madeleines contenant de l'œuf
- 2- Boudoir
- 3- Gaufre
- 4- Pâtes sèches à l'œuf
- 5- Crêpes (1/2 puis 1)

MOYENNEMENT CUIT

- 6- Pâtes fraîches à l'œuf
- 7- Viande ou poisson pané à l'œuf
- 8- Quiche lorraine ou Tarte avec un flan (1/2 part puis 1)
- 9- Œuf cuit dur (½ puis 1)
- 10- Pain perdu
- 11- Omelette

PEU CUIT A CRU

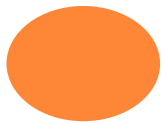
- 12- Œuf brouillés
- 13- Crème caramel ou crème brûlé
- 14- Meringue ou crème glacé à l'œuf
- 15- Mayonnaise
- 16- Mousse au chocolat ou gâteau type bavarois (avec œuf)
- 17- Gâteau avec un glaçage
- 18- Sauce Tarare ou Hollandaise
- 19- Barre chocolatée type Milky-Way, Mars, Snickers...
- 20- Pâte à gâteau crue

Food Allergy Fun



ITO LAIT ET OEUF DU NOURRISSON

- Démarrer **dès le diagnostic** évite de faire des examens complémentaires
- En cas d'éviction de l'allergène > 6 mois, des SPT/biologie seront nécessaires avant de commencer afin de vérifier que les SPT lait cuits sont négatifs et/ou IgE caséines ne sont pas trop élevés
- Pas de nécessité de renouveler les examens complémentaires sauf en cas de difficultés dans le déroulement du protocole
- Une bonne proportion de ces allergies guérissent spontanément et il n'y a donc pas lieu de faire des protocoles très contraignants
- 2 objectifs conjoints :
 - Obtenir la tolérance des produits cuits puis cru (la consommation de cuit améliore la tolérance du cru)
 - Augmenter progressivement la quantité d'allergène consommée
- Nombreux protocoles



ITO LAIT ET ŒUF DU NOURRISSON

CONSEILS AUX PARENTS :

- Commencer si enfant non malade (pas de fièvre) et sans poussée d'eczéma
- Commencer à l'étape 1 en cas d'éviction ou à l'étape déjà tolérée
- **environ 2 semaines** sur chaque étape (adapter selon tolérance/sévérité de l'allergie)
- Quantités à adapter selon âge et sévérité
- Une fois l'étape validé, la maintenir dans l'alimentation
- Plus on monte dans l'échelle, plus les quantités de lait augmentent et/ou moins l'allergène est cuit.
- En cas de réaction, retourner à l'étape précédente une semaine de plus. Ne pas arrêter les étapes déjà validées



ITO – FRUITS/LEGUMES PR10, PROFILINE, LTP

Immunothérapie à la pomme

- ITO à domicile pour tous les syndromes peu sévère
- Chez l'enfant, à initier au cabinet en cas de réaction de grade 2
- Chez l'adulte en HDJ si réaction de grade 2 ou plus
- Sévérité LTP > PR10/profiline
- On peut couvrir par antihistaminiques la première semaine

Débuter à la dose que l'enfant tolère

Prendre une pomme avec peau (=100g) et la mixer dans une compote (=100g)

Changer d'étape chaque semaine (à adapter selon tolérance)

Etape 1 : $\frac{1}{2}$ cac de la préparation chaque jour soit 1 g de pomme crue

Etape 2 : 1 cac (2g)

Etape 3 : 2cac (4g)

Etape 4 : 4cac (8g)

Etape 5 : 1/8eme de pomme de 100g (12,5g)

Etape 6 : $\frac{1}{4}$ (25g)

Etape 7 : $\frac{1}{2}$ (50g)

Etape 8 : $\frac{3}{4}$ (75g)

Etape 9 : 1 pomme (100g)

Puis continuer chaque jour

Food Allergy Fun



www.foodallergyfun.com TGF 2011



ITO - FRUIT PR10, PROFILINE, LTP

- **L'ITS pourrait améliorer les symptômes du syndrome pollen aliment**

Bolhaar : étude italienne de 49 patients : amélioration clinique du syndrome pollen aliment (provocation orale «ouverte» à la pomme) dans 84% des cas après ITS au pollen de bouleau

Bucher : étude hollandaise, 13 patients ont reçu une ITS pendant 1 année, 10 patients un traitement symptomatique (groupe contrôle). DBPCFC après 1 an a montré une diminution significative du syndrome pollen aliment chez 9 patients sur 13 du groupe ITS (avec disparition des symptômes chez 3). Dans le groupe contrôle, aucune diminution significative n'a été observée.

- Reco : ITS pollinique recommandée pour le syndrome pollen aliment que si le patient présente également des symptômes respiratoires lors de l'exposition aux pollens.

Bolhaar S. et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. Clin. Exp. Allergy 2004, 34:761-769.

Bucher X., Pichler W.J., Dahinden C.A. and Helbling A. Effect of tree pollen specific, subcutaneous immunotherapy on the oral allergy syndrome to apple and hazelnut. Allergy 2004, 59:1272-1276.



ITO - FRUIT PR10, PROFILINE, LTP

- L'ITO pomme aurait une certaine efficacité sur la tolérance des autres fruits du syndrome
- Gonzalez Perez : étude Espagnole, Pru p3 SLIT pour 18 patients, efficace sur la pêche et les autres fruits sauf 2 cas de persistance de réactions au kiwi

Food Allergy Fun



González Pérez et al. *Clin Transl Allergy* (2020) 10:20
<https://doi.org/10.1186/s13601-020-00325-y>

Clinical and
Translational Allergy

RESEARCH LETTER

Open Access



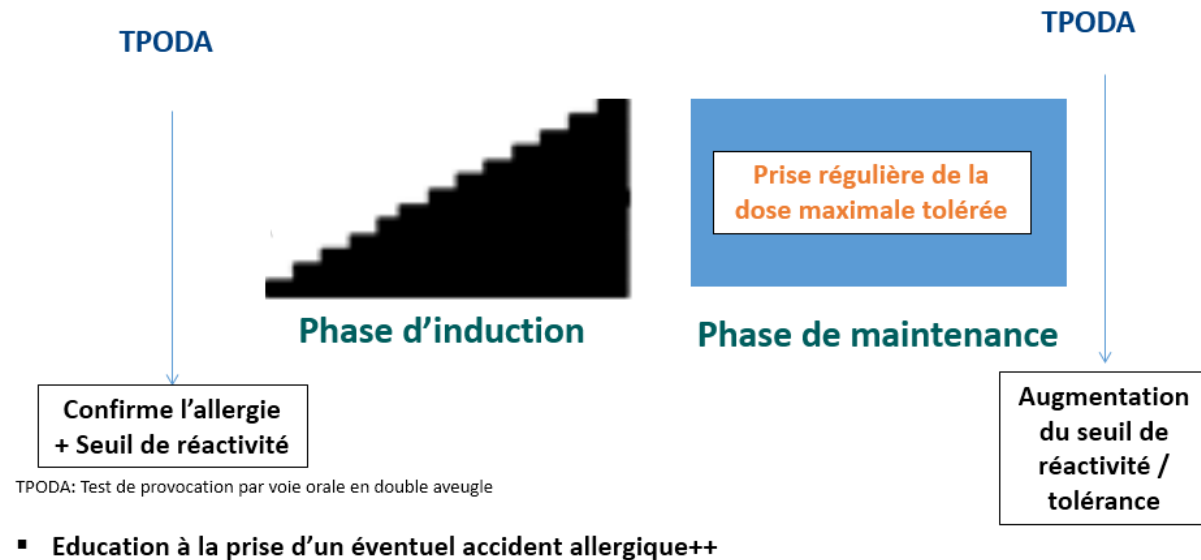
Pru p 3 oral immunotherapy efficacy, induced immunological changes and quality of life improvement in patients with LTP syndrome

Alejandra González Pérez, Antonio Carbonell Martínez, Ana Isabel Escudero Pastor^{*}, Cristina Navarro Garrido and Juan Carlos Miralles López



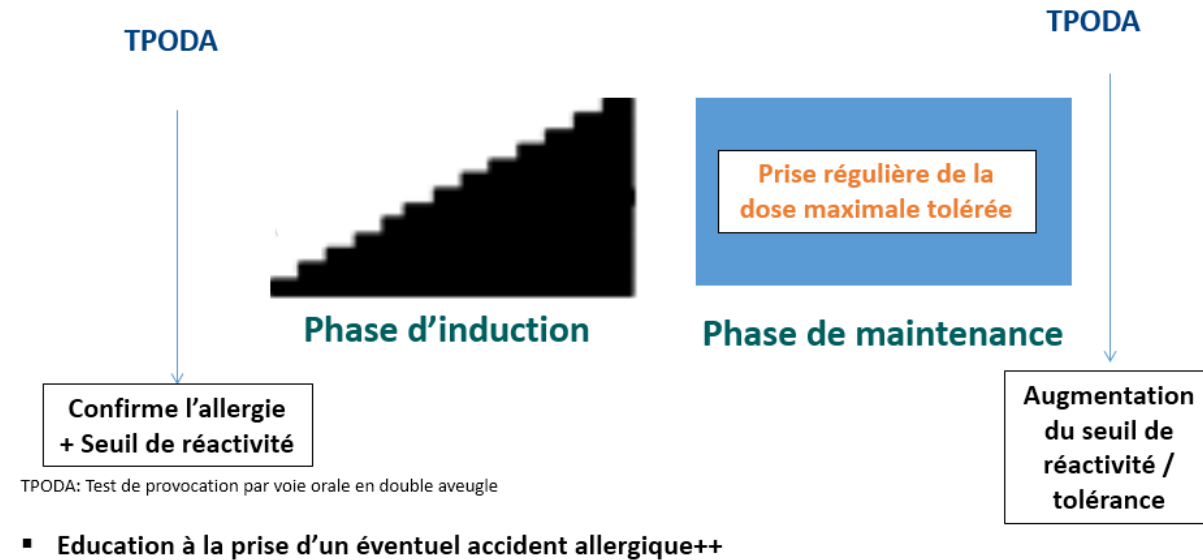
ITO – ALLERGIES SÉVÈRES

- Lorsque l'allergie est sûre et a peu de chance de guérir spontanément
- Protocole bien encadré en lien avec des centres experts
- Nombreux protocoles selon les hôpitaux : aucun recommandé
- Principes toujours identiques
- Recommandé à partir de 5 ans mais peut être réalisé à partir de 18 mois
- Meilleure efficacité chez l'enfant avant l'adolescence



ITO – ALLERGIES SÉVÈRES

- J0 : rush
 - En HDJ, plusieurs petites doses
- Phase d'escalade:
 - Augmentation **progressive** des doses par voie orale **quotidienne**
 - D'un aliment ***pour lequel une allergie est prouvée***
 - Toutes les **1 à 4 semaines**
 - Augmentation des doses à domicile ou à l'hôpital sous surveillance
 - Selon une progression fixe ou déterminée de façon individuelle
 - **Ajustée** selon la **tolérance** et les éventuelles réactions allergiques
 - Nécessite un recours téléphonique/mail des parents au médecin
 - **Jusqu'à atteindre une dose de maintenance:**
- Phase d'entretien = maintenance :
 - Dose prédéfinie d'aliment bien tolérée quotidienne
 - Pendant plusieurs années, **voire pour toute la vie**
 - **= médicament, avec précautions à expliquer à l'enfant et sa famille**
 - Eviction alimentaire à poursuivre en // (PAI + trousse urgence)
 - Son AA n'est pas guérie





PRISE DE DECISION

Oral immunotherapy for peanut allergy: The pro argument

R. Sharon Chinthrajah^{a,b,c*}, Shu Cao^{a,b}, Theresa Dunham^d, Vanitha Sampath^{a,b}, Sharad Chandra^a, Meng Chen^{a,b}, Sayantani Sindher^{a,b,c} and Kari Nadeau^{a,b,c}

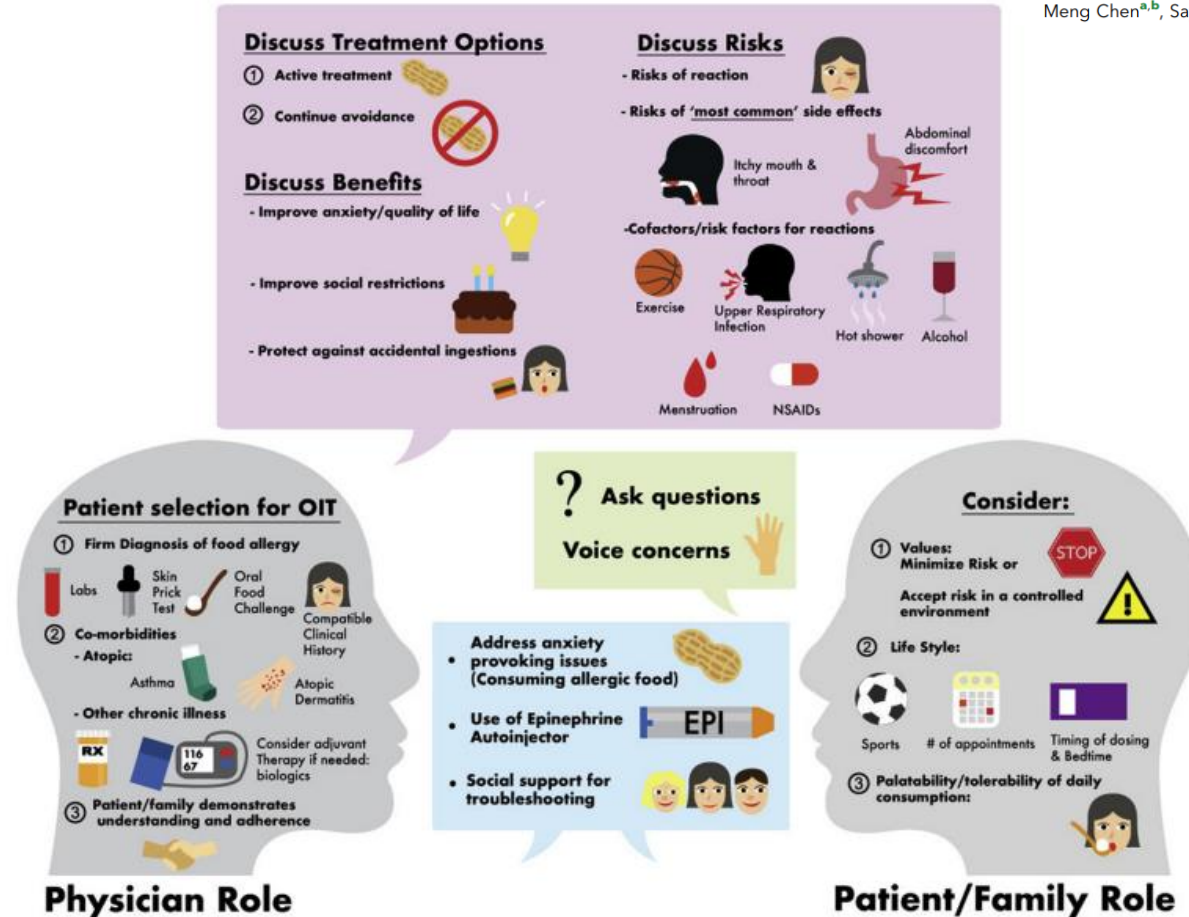
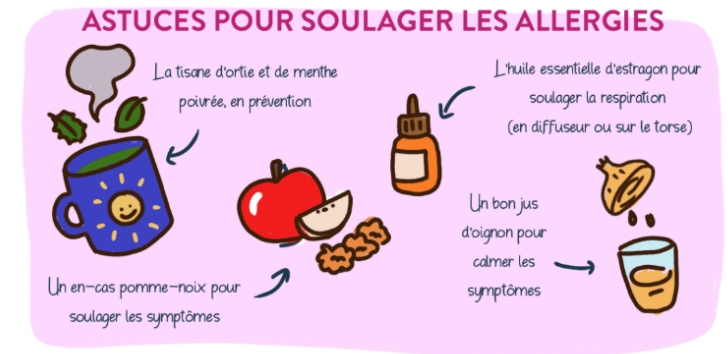


Fig. 1 Legend: Key components of shared-decision making to empower patients and their families to make an informed choice regarding OIT.



ITO - POURQUOI?



○ Alternative historique : le tout éviction !

- Mesures de **prévention**: éviction alimentaire rigoureuse / lecture étiquetage obligatoire des allergènes
- Traitement des réactions allergiques accidentelles / port trousse d'urgence avec stylo auto injectable
- Malgré cette prise en charge: **risque de réactions allergiques accidentelles, parfois sévères (létales)**
- **Aggravation d'une partie des allergies avec réactions aux très petites quantités**
- **Peu de guérison spontanées (15% pour allergie arachide <5 ans)**
- => **altération de la qualité de vie** (phobie alimentaire, anxiété...).



ITO - POURQUOI?

- **Immunothérapie orale (ITO)**
 - depuis 20 ans pour lait et œuf,
 - depuis 10 ans environ pour d'autres allergènes
- → **L'approche la + prometteuse** dans la prise en charge des allergies alimentaires
- Recommandé par l'EAACI (Europe) à partir de 5 ans dans les centres experts, dès 12-18 mois selon CSACI (Canada)
- **A présent** largement pratiquée par les allergologues à l'Hôpital ou même en ville

Pajno GB, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy, 2018



FACTEURS PRONOSTIQUES



Immunité plus modifiable



Sévérité des allergies augmentée

Nourrisson

Petit enfant

Adolescent

Adulte

Meilleur taux de désensibilisation < 4ans



Plus d'événements indésirables sévères



QUEL OBJECTIF PROPOSER AUX PATIENTS?



Prévention:
Introduction
précoce des
aliments

ITO : objectif
de rémission

Arrêt ITO à
envisager

ITO : objectif de
désensibilisation
totale

Pas d'arrêt de l'ITO
possible

ITO : objectif de désensibilisation
partielle : protection des accidents

Nourrisson

Jeune enfant

Adolescent

Adulte

Fenêtre de
tolérance
4-6 mois

Fenêtre
d'opportunité
avant 36 mois

Idéalement avant
l'adolescence ?

Tout âge, avec biothérapie ?

ITO ARACHIDE AVEC PALFORZIA

- Palforzia disponible aux USA depuis 2020
- Devait arriver en France fin 2022 – annulé...
- Protocole Aimmune issu des études PALISADE
- Montée de dose en consultation tous les 15 jours
- Maintenance à 300mg de protéines en 6 mois



PALISADE Group of Clinical Investigators, Vickery BP, et al. N Engl J Med, 2018



Maintenance dose

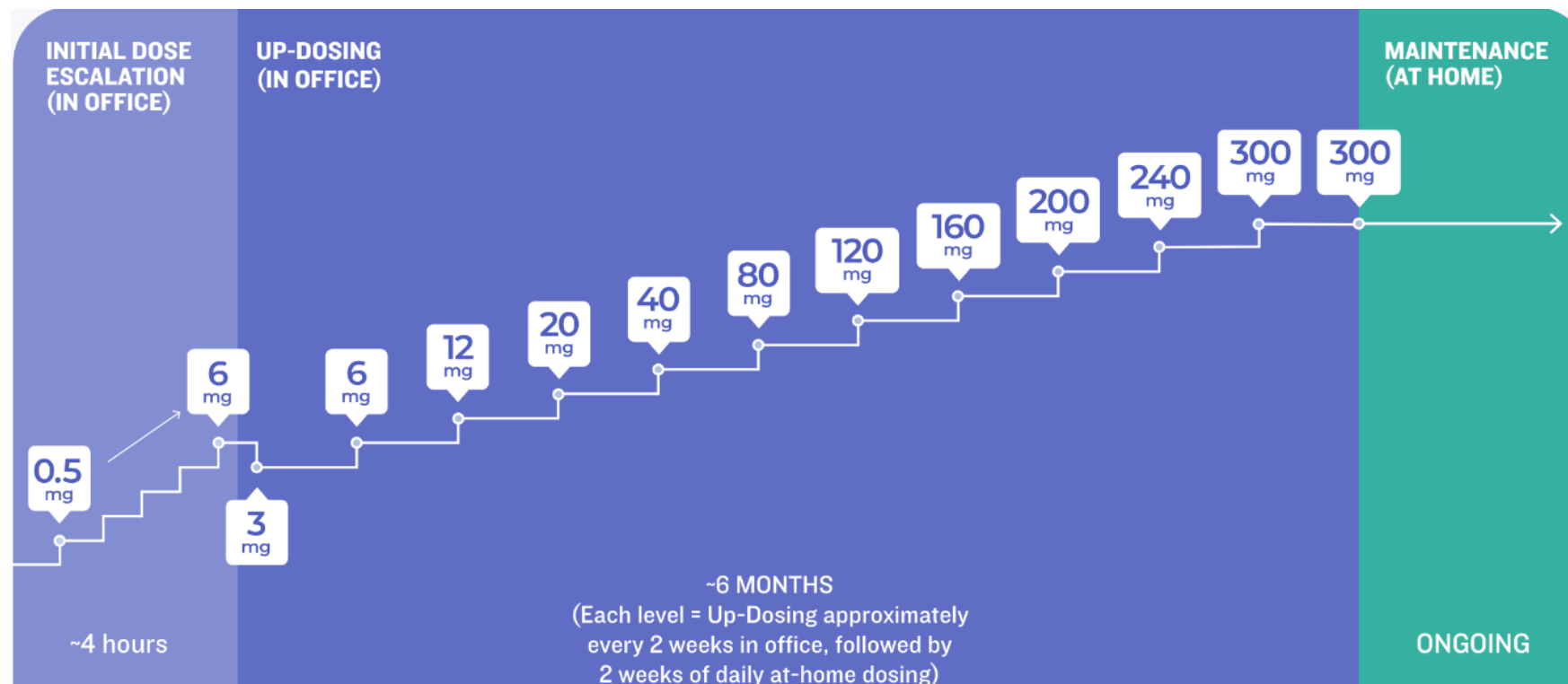


ITO ARACHIDE AVEC PALFORZIA

Oral immunotherapy for peanut allergy: The pro argument

R. Sharon Chinthrajah^{a,b,c,*}, Shu Cao^{a,b}, Theresa Dunham^d, Vanitha Sampath^{a,b}, Sharad Chandra^a, Meng Chen^{a,b}, Sayantani Sindher^{a,b,c} and Kari Nadeau^{a,b,c}

- Montée de dose en consultation tous les 15 jours
- Maintenance à 300mg de protéines en 6 mois

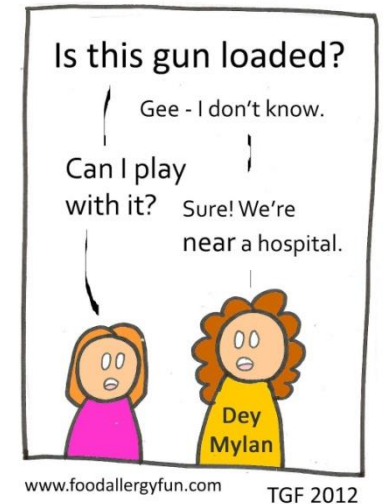


ITO – PROTOCOLE HFME – J0

- Protocole adapté des études Aimmune
- J0 + augmentation 15j à l'hôpital
- Maintenance après 6 mois

- Histoire des adaptations pendant le confinement lors de la pandémie

Food Allergy Fun



PALISADE Group of Clinical Investigators, Vickery BP, et al. N Engl J Med, 2018



ITO – PROTOCOLE HFME – J0

- Protocole adapté des études Aimmune
- J0 RUSH : 5 doses à 20min d'intervalle
- Si réaction, on refait un autre jour le protocole dilué 10-1

ITO J0 profil sévère : Noix de Cajou

Boisson à la noix de cajou – BJORG à 4%

Immunothérapie orale J0 : Arachide

NOM : PRENOM : DDN : AGE :

DATE DE DEMANDE :

DATE PROGRAMMATION :

Allergie pollinique/ :
Médecin Allergologue :

NOM :

PRENOM :

AGE :

DATE DE DEMANDE :

DATE PROGRAMMATION :

Allergie pollinique/ :

Médecin Allergologue :

Avant la réalisation du test,
EFR oui non
tests cutanés extrait et natifs arachide +
- bilan sanguin avec IgE spécifiques arachide + recombinants + IgG4

Avant la réalisation du test, faire systématiquement des tests cutanés extrait et natifs cajou, boisson ca
+ témoin positif= histaminique + codéine.
- bilan sanguin avec IgE spécifiques noix de cajou + recombinants

	Doses	TA	Pouls	DEP	Clinique	Traitement
T0	2 mg 0,5 mg PP					
T20min	4mg 1mg PP					
T40min	6 mg 1,5 mg PP					
T1h	12 mg 3 mg PP					
T1h20	24 mg 6 mg PP					

	Doses	TA	Pouls	DEP	Clinique	Traitement
T0	0,7ml x 10-2 ml 0,05 mg PC					
T20min	1,4 x 10-2ml 0,11mg PC					
T40min	2 x10-2ml 0,15 mg PC					
T1h	4 x10-2 ml 0,3 mg PC					
T1h20	8 x 10-2ml 0,6 mg PC					

ITO: PROTOCOLE HFME – MONTÉE DES DOSES

Arachide

- Augmentation à domicile chaque semaine
- Éducation du patient et la famille
- Maintien de la trousse d'urgence et PAI

Planning du traitement¶

¶

Etapec	Doses-cibles¶ (en-mg-de-protéines)¶	Doses-cibles-de-noisette- (en-mg)¶	Boisson-à-la-noisette-Bjorg- à-7%¶
S1¶	0,3mg¶	2mg¶	0,3ml-de-A¶
S2¶	0,45mg¶	3mg¶	0,4ml-de-A¶
S3¶	0,6mg¶	4mg¶	0,6ml-de-A¶
S4¶	0,9mg¶	5mg¶	0,9ml-de-A¶
S5¶	1,2mg¶	8mg¶	1,2ml-de-A¶
S6¶	1,6mg¶	11mg¶	1,6ml-de-A¶
S7¶	2mg¶	13mg¶	2ml-de-A¶
S8¶	3mg¶	20mg¶	0,3ml¶
S9¶	4,5mg¶	30mg¶	0,4ml¶
S10¶	6mg¶	40mg¶	0,6ml¶
S11¶	9mg¶	50mg¶	0,9ml¶
S12¶	12mg¶	80mg¶	1,2ml¶
S13¶	16mg¶	107mg¶	1,6ml¶
S14¶	20mg¶	133mg¶	2ml¶
S15¶	30mg¶	200mg¶	3ml¶
S16¶	40mg¶	267mg¶	4ml¶
S17¶	60mg¶	400mg¶	6ml¶
S18¶	80mg¶	533mg¶	8ml¶
S19¶	100mg¶	667mg¶	10ml¶
S20¶	120mg¶	800mg¶	12ml¶
S21¶	140mg¶	933mg¶	14ml¶
S22¶	160mg¶	1067mg¶	16ml¶
S23¶	180mg¶	1200mg¶	18ml¶
S24¶	200mg¶	1330mg¶	20ml¶
S25¶	220mg¶	1467mg¶	22ml¶
S26¶	240mg¶	1600mg¶	24ml¶
S27¶	260mg¶	1733mg¶	27ml¶
S28¶	300mg¶	2000mg¶	30ml¶

Noisette

Suivi en visio à 1 mois
Disponibilité par mail et téléphone
Puis cs à 6 mois

¶	Dose-cible-en-mg-de-protéine-d'arachide¶	Dose-cible-en-mg-de-cacahuète¶	Dose-de- <u>curly</u> ¶
J0-en-HDJ¶	0,5mg---1mg--- 1,5mg---3mg---6mg¶	¶	¶
S1¶	3mg¶	12mg¶	1/16- <u>curly</u> -(1/2-dose-d'1/8- <u>curly</u> -mélangé-dans-la-compote)¶
S2¶	4,5mg¶	18mg¶	1/8- <u>curly</u> ¶
S3¶	6mg¶	24mg¶	1/8- <u>curly</u> +1/16- <u>curly</u> ¶
S4=-1-mois¶	9mg¶	36mg¶	¼- <u>curly</u> ¶
S5¶	12mg¶	48mg¶	¼- <u>curly</u> +1/8- <u>curly</u> ¶
S6¶	16mg¶	64mg¶	½- <u>curly</u> ¶
S7¶	20mg¶	80mg¶	½- <u>curly</u> +1/8- <u>curly</u> ¶
S8=-2-mois¶	30mg¶	120mg¶	¾- <u>curly</u> +¼- <u>curly</u> ¶
S9¶	40mg¶	160mg¶	1- <u>curly</u> ¶
S10¶	60mg¶	240mg¶	1,5- <u>curly</u> ¶
S11¶	80mg¶	320mg¶	2- <u>curly</u> ¶
S12=-3-mois¶	100mg¶	400mg¶	2,5- <u>curly</u> ¶
S13¶	120mg¶	480mg¶	3- <u>curly</u> ¶
S14¶	140mg¶	560mg¶	3,5- <u>curly</u> ¶
S15¶	160mg¶	640mg¶	4- <u>curly</u> ¶
S16=-4-mois¶	180mg¶	740mg¶	4,5- <u>curly</u> ¶
S17¶	200mg¶	820mg¶	5- <u>curly</u> ¶
S18¶	220mg¶	900mg¶	5,5- <u>curly</u> ¶
S19¶	240mg¶	980mg¶	6- <u>curly</u> ¶
S20=-5-mois¶	260mg¶	1060mg¶	7- <u>curly</u> ¶
S21¶	300mg¶	1200mg¶	8- <u>curly</u> ¶
S22¶	300mg¶	1200mg¶	2MMS¶

¶

ITO: PROTOCOLE HFME – MONTÉE DES DOSES

○ Précautions:

Connaître les
cofacteurs

- Le soir, au calme
- Eviter la prise à jeun
- Eviter exercice physique et émotions 1h30 après
- Éviter sport intense 1h avant et 3h après
- Peut aller dormir 1h après
- Ne pas augmenter les doses en période d'infection
- Attention en période pollinique
- Eviter AINS, alcool....

○ En cas de réaction :

- En cas de prurit, prendre une compote ou autre aliment en même temps et continuer
- Si œdème, douleur abdominale, descendre au palier précédent
- Suivi régulier avec l'équipe pour adapter le protocole

- Pris sous forme d'aliment de consommation courante
- **Prise en charge multidisciplinaire souhaitable ++ (diététicienne, psychologue)**
- **Toutes les informations sont récapitulées sur fiche d'information**
- **Adhésion enfant + parents (signature du consentement)**

!! Savoir tt une
réaction allergique



ITO: EFFETS SECONDAIRES

- Fréquence élevée des **réactions allergiques lors d'une ITO (80 %)**

- +++ **phase d'augmentation des doses**
- Mais aussi phase de maintenance: **!! cofacteurs**
- Signes digestifs (douleurs abdo) et cutanéomuqueux

- ...+ fréquentes que si éviction alimentaire...

- **Réactions anaphylactiques =25 %** des patients

- 15 % d'entre eux utilisent l'adrénaline pour traiter une réaction allergique

CHU DK, WOOD RA, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. Lancet, 2019

- **Dégoût et lassitude → arrêts fréquents**

- **OE en lien avec l'ITO = 0,5-5 %** des cas: suivi sur le long terme

PETRONI D Eosinophilic esophagitis and symptoms possibly related to eosinophilic esophagitis in oral immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018

- En cas d'échec d'augmentation des doses (**ES ++: réactions anaphylactiques avec des seuils réactogènes bas**)

- → **Traitements additionnels (omalizumab) à envisager, au cas par cas, dans les centres experts**



ITO : PROTOCOLE HFME – EFFETS INDÉSIRABLES

- Environ 75 enfants arachide, 50 FAC
- 25 % d'arrêt (au début : trop compliqué, plus tard : dégoût)
- 2 anaphylaxies avec cofacteur ambroisie / cofacteur infection
- 1 enfant ayant eu plusieurs anaphylaxie mais a continué à augmenter le protocole sans nous informer des effets indésirables pendant 5 semaines



ITO : PROTOCOLE HFME - MAINTENANCE

- Une fois arrivé à 300mg de protéines**
- 2MMS**
- 2g de noisette ou 1 cookie granola noisette ou 30ml de boisson**
- 1,7g de noix cajou ou 42ml de boisson**

- Maintien du PAI en précisant qu'il peut consommer 50% des 300mg de protéines sans surveillance**
- Poursuivi au moins 6 mois ou plus si biologie élevée**
- Suivi par 6 mois avec SPT et IgE spécifiques, IgG4**
- TPO pleine dose à 6 mois ou plus tard si profil sévère**



ITO : PROTOCOLE HFME – TPO PLEINTE DOSE ET SUIVI ULTÉRIEUR

- Après 6 mois de maintenance et IgE < 25kU/L
- **Si réaction**, poursuite consommation quotidienne identique et suivi /6 mois
- **Si aucune réaction**, maintien du PAI quelques mois supplémentaires puis arrêt
- Poursuite consommation 300mg P 3 fois par semaine
- Cs /6 mois SPT, IgE, IgG4
- **Suivi ultérieur et IgE très faibles < 5kU/L**, on peut proposer un arrêt de consommation de 3 mois puis nouveau TPO plainte dose
- Si aucune réaction ni modification des IgE, théoriquement on pourrait arrêter la consommation régulière mais il manque des données probantes

TPO Pistache après maintenance

NOM: PRENOM: AGE:

DATE DE DEMANDE :
DATE PROGRAMMATION:

Médecin Allergologue :

Arrêt des anti-histaminiques depuis 10 jours oui non

Autorisation de soins oui non

EFR oui non

Avant la réalisation du test, faire :

- tests cutanés extrait et natifs pistache, cajou
- bilan sanguin avec IgE spécifiques pistache et noix de cajou + IgG4 pistache et cajou

Doses		TA	Pouls	DEP	Clinique	Traitement
T0	1,25g 250mg PP					
20min	2,5g 500mg PP					
1h	3,75g 750mg PP					
1h40	7,5g 1,5g PP					
2h20	7,5g 1,5gPP					
Total	23g de pistache soit 4,5g de <u>protéines</u> de pistache					



ITO ADULTE

- Moindre efficacité et effets indésirables plus nombreux
- Bien discuter la balance bénéfice-risque
- Protocole profil sévère directement plus souvent
- Indication plus large de biothérapie associée

- Les biothérapies :
 - Omalizumab si asthme sévère associé (anti-IgE)
 - Dupilumab si DA (anti-IL-4/IL-13Ralpha)
 - Ligelizumab : non commercialisé, à l'étude sans ITO associée



ITO ET AVENIR?



○ Questions non encore résolues :

- **Phénotype et endotype des patients “bons répondeurs” ou “à risque”**
- **Age de début** selon les aliments ?
- **Dose optimale de l’aliment en entretien ?**
- **Fréquence et durée optimales d’administration?**

○ Objectif:

- **Détermination de phénotypes des patients (biomarqueurs)**
- **Cibler ceux qui répondront le mieux à l’ITO et proposer une médecine personnalisée**
- **Biothérapies : omalizumab, dupilumab...**

Pour quels enfants (mieux déterminer le phénotype) ? À quel âge ? Pour quels aliments ?
Impact des cofacteurs ?
Existe-t-il des marqueurs prédictifs de succès ou d’échec ?
Recherche de protocoles d’immunothérapie optima ?
Place relative des différentes voies d’immunothérapie potentielle (sublinguale, épicutanée, orale) ?
Impact en vie réelle (sur le seuil, la fréquence des réactions allergiques, la qualité de vie, à long terme...)?
Impact médico-économique ?
Place des stratégies pour réduire les effets secondaires et optimiser l’immunothérapie dans une médecine personnalisée (biothérapies...)?

Tableau II: Questions non résolues sur la pratique de l’immunothérapie pour les allergies alimentaires.



TPO EN PRATIQUE A LYON: ADAPTATION DU PROTOCOLE AIMMUNE

Arachide: 1 er TPO en HDJ

Augmentation à domicile

HOPITAL FEMME MERE ENFANT Service allergologie Pr REIX et Pr

LACHAUX

Immunothérapie orale JO : Arachide

NOM : → → → → PRENOM : → → → → DDN : → → → → AGE :

DATE DE DEMANDE :

DATE PROGRAMMATION :

Allergie pollinique :

Médecin Allergologue → :

Avant la réalisation du test :

→ EFR :oui.....non

→ tests cutanés - extrait et natifs arachide +

→ bilan sanguin avec IgE spécifiques arachide + recombinants + IgG4

élécs a
1 mois et
3 mois
puis cs à 6
mois

□	Doses	TA	Pouls	DEP	Clinique	Traitement
T0	2 mg 0,5 mg PP	□	□	□	□	□
T20min	4 mg 1 mg PP	□	□	□	□	□
T40min	6 mg 1,5 mg PP	□	□	□	□	□
T1h	12 mg 3 mg PP	□	□	□	□	□
T1h20	24 mg 6 mg PP	□	□	□	□	□
T1h40 Si profil non sévère IgE < 25kUI/L	48 mg 12 mg PP	□	□	□	□	□

Validé par le Docteur :le :Signature :

□	Dose cible en mg de protéine d'arachide	Dose cible en mg de cacahuète	Dose de curly
J0 en HDJ	0,5mg → 1mg → 1,5mg → 3mg → 6mg	□	□
S1	3mg	12mg	1/16 curly (1/2 dose d'1/8 curly mélangé dans la compote)
S2	4,5mg	18mg	1/8 curly
S3	6mg	24mg	1/8 curly + 1/16 curly
S4 = 1 mois	9mg	36mg	¼ curly
S5	12mg	48mg	¼ curly + 1/8 curly
S6	16mg	64mg	½ curly
S7	20mg	80mg	½ curly + 1/8 curly
S8 = 2 mois	30mg	120mg	½ curly + ¼ curly
S9	40mg	160mg	1 curly
S10	60mg	240mg	1,5 curly
S11	80mg	320mg	2 curly
S12 = 3 mois	100mg	400mg	2,5 curly
S13	120mg	480mg	3 curly
S14	140mg	560mg	3,5 curly
S15	160mg	640mg	4 curly
S16 = 4 mois	180mg	740mg	4,5 curly
S17	200mg	820mg	5 curly
S18	220mg	900mg	5,5 curly
S19	240mg	980mg	6 curly
S20 = 5 mois	260mg	1060mg	7 curly
S21	300mg	1200mg	8 curly
S22	300mg	1200mg	2MMS



ITO EN PRATIQUE A LYON: ADAPTATION DU PROTOCOLE

AIMMUNE

o FAC:

- Noisette
- Noix de cajou
- Pis



HOPITAL FEMME MERE ENFANT Service allergologie Pr REIX et Pr LACHAUX

Induction de tolérance JO

Poudre de noisette ou Boisson à la noisette Bjorg 7%

NOM: → → → → PRENOM: → → → → DATE DE NAISSANCE: ¶

DATE DE DEMANDE: ¶

DATE PROGRAMMATION: ¶

Allergie pollinique: ¶

Médecin Allergologue → :

Boisson Bjorg: 7% soit 1% ¶

Noisette: 15% ¶

Avant la réalisation du test, faire: ¶

--tests cutanés: extrait et natifs noisette +

--bilan sanguin avec IgE spécifiques noisette + recombinants + IgG4 ¶

--EFRouinon ¶

	Doses	TA	Pouls	DEP	Clinique	Traitement
T0	3,3mg de poudre ou 0,05ml de boisson ¶ 0,5 mg PN					
T20min	6,7mg de poudre ou 0,1ml de boisson ¶ 1mg PN					
T40min	10mg de poudre ou 0,15ml de boisson ¶ 1,5 mg PN					
T1h	20mg de poudre ou 0,3 ml de boisson ¶ 3 mg PN					
T1h20	40mg de poudre ou 0,6ml de boisson ¶ 6 mg PN					

Télé cs à 1 mois et 3 mois puis cs à 6 mois

Planning du traitement ¶

stage	Doses-cibles ¶ (en-mg-de-protéines) ¶	Doses-cibles-de-noisette- (en-mg) ¶	Boisson-à-la-noisette- Bjorg-à- 6.5% ¶	Kellos- trésor- 0.5% (5mg) ¶	Kellos- trésor- 1% (10mg) ¶	Tartiné- Belyia- (80mg) ¶	Résille-or- de-lu- (212mg) ¶	Croissant-de- lune-de- Bablsen- (840mg) ¶	Kinder- bueno- white-lu ¶ 975mg	Cookies- chocolat- noisette- Granolax
S1	3mg	20mg	0,3ml	4	2					
S2	4,5mg	30mg	0,4ml	6	3					
S3	6mg	40mg	0,6ml	8	4					
S4	9mg	50mg	0,9ml	10	5					
S5	12mg	80mg	1,2ml	16	8	1				
S6	16mg	107mg	1,6ml	20	10	1+1/4- (100mg) ¶				
S7	20mg	133mg	2ml	26	13	1+3/4 ¶ (140mg) ¶				
S8	30mg	200mg	3ml	40	20	2+1/2- (200mg) ¶	1- (212mg) ¶	¼ ¶ (210mg) ¶		
S9	40mg	267mg	4ml				1+1/3 ¶ (283mg) ¶	1/3		
S10	60mg	400mg	6ml				2 ¶ (424mg) ¶	1/2		
S11	80mg	533mg	8ml				2+1/2 ¶ (530mg) ¶	2/3 (ou ¼ +1/2-résille-or) ¶		
S12	100mg	667mg	10ml				3- ¶ (636mg) ¶	4/5 (ou ¼ +1- résille-or) ¶		
S13	120mg	800mg	12ml					1 ¶ (840mg) ¶		
S14	140mg	933mg	14ml					1+1/6	<1 ¶ (975mg) ¶	
S15	160mg	1067mg	16ml					1+1/4	¼ +1- croissant- (1083mg) ¶	
S16	180mg	1200mg	18ml					1+1/2	1+1/4- croissant ¶ (1218mg) ¶	
S17	200mg	1330mg	20ml					1+2/3	½ +1- croissant- (1327mg) ¶	
S18	220mg	1467mg	22ml					1+3/4	1+1/2- croissant ¶ (1463mg) ¶	
S19	240mg	1600mg	24ml					2	¾ +1- croissant ¶ (1571mg) ¶	
S20	260mg	1733mg	27ml					2+1/4	1+3/4- croissant	
S21	300mg	2000mg	30ml					2+1/2		1- (2070g) ¶

Validé par le Docteurle: Signature: ¶

ITO EN PRATIQUE A LYON: ADAPTATION DU PROTOCOLE

AIMMUNE

o FAC:

- Noisette
- Noix de cajou
- Pistache



Induction de tolérance ITO: Boisson à la noisette Bjorg 7% protocole profil sévère

NOM: → → → → → PRENOM: → → → → → DATE-DE-NAISSANCE: / /

DATE DE DEMANDE: / /

DATE PROGRAMMATION: / /

Allergie pollinique:

Médecin: Allergologue → :

Boisson Bjorg: 7% soit 1%

Noisette: 15%

Avant la réalisation du test, faire:

-tests cutanés: extrait et natifs noisette +

-bilan sanguin avec IgE spécifiques noisette + recombinants + IgG4

-EFR oui non

□	Doses □	TA □	Pouls □	DEP □	Clinique □	Traitement □
T0 □	0,5ml de boisson 10-2 0,05 mg PN □	□	□	□	□	□
T20min □	1ml de boisson 10-2 0,1mg PN □	□	□	□	□	□
T40min □	1,5ml de boisson 10-2 0,15 mg PN □	□	□	□	□	□
T1h □	3 ml de boisson 10-2 0,3 mg PN □	□	□	□	□	□
T1h20 □	6ml de boisson 10-2 0,6 mg PN □	□	□	□	□	□

Validé par le Docteur: le: Signature:

L'enfant repart avec le protocole «2 ITO Noisette profil sévère programme des 6 premiers mois»

Profil très sévère

1 élé cs à 1 mois et 3 mois puis cs à 6 mois

Planning du traitement

Etapes	Doses cibles (en mg de protéines)	Doses cibles de noisette (en mg)	Boisson à la noisette Bjorg à 7%
S1	0,3mg	2mg	0,3ml de A
S2	0,45mg	3mg	0,4ml de A
S3	0,6mg	4mg	0,6ml de A
S4	0,9mg	5mg	0,9ml de A
S5	1,2mg	8mg	1,2ml de A
S6	1,6mg	11mg	1,6ml de A
S7	2mg	13mg	2ml de A
S8	3mg	20mg	0,3ml
S9	4,5mg	30mg	0,4ml
S10	6mg	40mg	0,6ml
S11	9mg	50mg	0,9ml
S12	12mg	80mg	1,2ml
S13	16mg	107mg	1,6ml
S14	20mg	133mg	2ml
S15	30mg	200mg	3ml
S16	40mg	267mg	4ml
S17	60mg	400mg	6ml
S18	80mg	533mg	8ml
S19	100mg	667mg	10ml
S20	120mg	800mg	12ml
S21	140mg	933mg	14ml
S22	160mg	1067mg	16ml
S23	180mg	1200mg	18ml
S24	200mg	1330mg	20ml
S25	220mg	1467mg	22ml
S26	240mg	1600mg	24ml
S27	260mg	1733mg	27ml
S28	300mg	2000mg	30ml



ITO EN PRATIQUE A LYON: ADAPTATION DU PROTOCOLE AIMMUNE

Préparation des doses diluées A : Mélanger 1ml de boisson de noix de cajou avec 9ml d'eau

Planning-du-traitement¶

Etape¶	¶	Doses-en-mg-de-protéines-de-noix-de-cajou¶	Dose-de-Boisson-à-la-noix-de-cajou-Bjorg-à-4%¶	Dose-de-Boisson-à-la-noix-de-cajou-Auchan-à-3%¶	¶
1¶	J0¶	0,5mg-1mg-1,5mg-3mg-6mg-¶	0,07ml-0,14ml-0,2ml-0,4ml-0,8ml¶	0.08-ml-0.16-ml-0.25-ml-0.5-ml-1-ml¶	¶
¶	S1¶	3mg¶	0,4ml¶	0.5ml¶	¶
¶	S2¶	4,5mg¶	0,6ml¶	0.7ml¶	¶
2¶	S3¶	6mg¶	0,8ml¶	1ml¶	¶
¶	S4¶	9mg¶	1,2ml¶	1.3ml¶	¶
3¶	S5¶	12mg¶	1,6ml¶	2.2ml¶	¶
¶	S6¶	16mg¶	2,2ml¶	2.5ml¶	¶
4¶	S7¶	20mg¶	2,8ml¶	3.2¶	¶
¶	S8¶	30mg¶	4ml¶	4.6ml¶	¶
5¶	S9¶	40mg¶	5,5ml¶	6ml¶	¶
¶	S10¶	60mg¶	8ml¶	9ml¶	¶
6¶	S11¶	80mg¶	11ml¶	12ml¶	¶
¶	S12¶	100mg¶	14ml¶	16ml¶	¶
7¶	S13¶	120mg¶	17ml¶	19ml¶	¶
¶	S14¶	140mg¶	20ml¶	23ml¶	¶
8¶	S15¶	160mg¶	22ml¶	25ml¶	¶
¶	S16¶	180mg¶	25ml¶	28ml¶	¶
9¶	S17¶	200mg¶	28ml¶	32ml¶	¶
¶	S18¶	220mg¶	32ml¶	36ml¶	¶
10¶	S19¶	240mg¶	35ml¶	40ml¶	¶
¶	S20¶	270mg¶	39ml¶	44ml¶	¶
11¶	S21¶	300mg¶	42ml¶	48ml¶	¶
12¶	6-mois-de-phase-de-maintenance¶	300mg¶	42ml¶	48ml¶	¶



Profil très sévère: NC diluée

Planning-du-traitement¶

Etape¶	Doses-en-mg-de-protéines-de-noix-de-cajou¶	Dose-de-Boisson-à-la-noix-de-cajou-Bjorg-à-4%¶	¶
J0¶	0,05mg-0,1mg-0,15mg-0,3mg-0,6mg¶	Dilué-à-10-2¶ 0,7ml-1,4ml-2ml-4ml-8ml¶	¶
S1¶	0,3mg¶	0,4ml-de-A¶	¶
S2¶	0,45mg¶	0,6ml-de-A¶	¶
S3¶	0,6mg¶	0,8ml-de-A¶	¶
S4¶	0,9mg¶	1,2ml-de-A¶	¶
S5¶	1,2mg¶	1,6ml-de-A¶	¶
S6¶	1,6mg¶	2,2ml-de-A¶	¶
S7¶	2mg¶	2,8ml-de-A¶	¶
S8¶	3mg¶	0,4ml¶	¶
S9¶	4,5mg¶	0,6ml¶	¶
S10¶	6mg¶	0,8ml¶	¶
S11¶	9mg¶	1,2ml¶	¶
S12¶	12mg¶	1,6ml¶	¶
S13¶	16mg¶	2,2ml¶	¶
S14¶	20mg¶	2,8ml¶	¶
S15¶	30mg¶	4ml¶	¶
S16¶	40mg¶	5,5ml¶	¶
S17¶	60mg¶	8ml¶	¶
S18¶	80mg¶	11ml¶	¶
S19¶	100mg¶	14ml¶	¶
S20¶	120mg¶	17ml¶	¶
S21¶	140mg¶	20ml¶	¶
S22¶	160mg¶	22ml¶	¶
S23¶	180mg¶	25ml¶	¶
S24¶	200mg¶	28ml¶	¶
S25¶	220mg¶	32ml¶	¶
S26¶	240mg¶	35ml¶	¶
S20¶	270mg¶	39ml¶	¶
S21¶	300mg¶	42ml¶	¶

CAS CLINIQUES

○ Justine né le 19/08/2013: allergie arachide

○ Antécédents personnels :

- Asthme du nourrisson
- Allergie arachide

○ Histoire de la maladie :

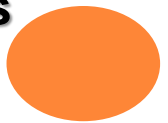
- Accidents de grade 4 en 2012 avec bronchospasme
- Accidents après contact ou inhalation 2017 : dysphonie

○ Bilan Novembre 2018 :

- SPT : cacahuète 8mm,
- Biologie = IgEs arachide >100kU/L , arah1,2,6>100kU/L, ara h3 10,40KU/L; ara h8 et 9<0kU/L



- → sept 2019 : Initiation d'une ITO arachide selon protocole AIMMUNE adapté
- Tests cutanés:
 - témoin positif 3 mm,
 - arachide (extrait) 5 mm, arachide (natif) 13 mm
- IgE spécifiques :
 - Arachide >100 kU/L, rAra h1,2,6 >100, rAra h3 12kU/L, rAra h6 82,5kU/L, rAra h8 et 9<0,10
 - IGG4 0,55 mg/l
- TPO J0: **DCT 48mg de cacahuètes soit 12mg de protéines d'arachide**
- Suivi:
 - **Aucun effet indésirable pendant la montée des doses**
 - **6 mois: Dose de maintenance: 2MMS**
 - Biologie : IgEs Arachide : 1509kU/L, IgG4 1,19 mg/l
 - **12 mois : IgEs Arachide : 436kU/L, IgG4 2,19 mg/l**
 - **18 mois : IgEs arachide : 428kU/L, IgG4 3,46 mg/l**
 - **24 mois : IgEs Arachide : 173kU/L, IgG4 7,73 mg/l ; TPO tolérance de 1g de protéines d'arachide (>6 cacahuètes)**



CAS CLINIQUES

○ Noémie né le 20/01/2017 : allergie noix de cajou

○ Antécédents personnels :

- Légère dermatite atopique
- Allergie noix de cajou et pistache

○ Histoire de la maladie :

- Accidents de grade 2 en 2017 après la consommation d'un mélange apéritif : urticaire, œdème, douleur abdominale

○ Bilan 09/2019 :

- SPT : T+5mm, noix de cajou 5mm, arachide/autre FAC 0mm
- Biologie = IgEs cajou 89,8kU/L, Ana o3 >100, pistache 45,7kU/L
- IgE spécifique noisette 2kU/L, arachide et autres FAC <1kU/L



- → mai 2020 : Initiation d'une ITO cajou selon protocole AIMMUNE adapté
- Tests cutanés:
 - T+ 11 mm
 - Cajou ext 5mm, cajou natif 8mm, pistache 8mm
- IgE spécifiques :
 - Cajou 28,40kU/L, ana o3 23,70kU/L, IgG4 0,80mg/L
 - Pistache 12,80kU/L
- TPO J0: **DCT 1,61ml soit 12mg de protéines de noix de cajou**
- Suivi:
 - **Aucun effet indésirable pendant la montée des doses, n'aime pas le gout**
 - **6 mois: Dose de maintenance: 42ml**
 - SPT : T+6mm, cajou 3mm, pistache 2mm
 - Biologie : IgE spécifique cajou 20,20kU/L, ana o3 18,9kU/L, IgG4 4,26mg/L
 - Pistache 8,11kU/L
 - **18 mois TPO pleine dose : tolérance de 26g de noix de cajou soit 4,5g de protéines de cajou : passage à 2 cajou 3 fois par semaine**
 - SPT : T+5mm, cajou 5mm, pistache 12mm
 - Biologie : IgE spécifique cajou 17,4kU/L, ana o3 17,4kU/L, IgG4 8,99mg/L
 - Pistache 9,01kU/L , IgG4 1,89mg/L



CAS CLINIQUES

○ Rita née le 13/01/2015 : allergie noisette, cajou/pistache, noix

○ Antécédents personnels :

- RCA chat
- Asthme viro-induit guéri
- Allergie multiple fruits à coque

○ Histoire de la maladie :

- Accidents de grade 2 en 2016 après la consommation de chocolat aux noisettes ; de noix
- Accident de grade 2 en 2019 après ¼ de noix de cajou : vomissements, prurit pharyngé
- accident de grade 1 en 2020 après saucisson à la pistache : prurit buccal
- consommation des amandes

○ Bilan 01/2020 :

- SPT : T+4mm, noix de cajou 7mm (natif 9mm), pistache 4mm, noisette 5mm (natif 5mm), arachide/autre FAC 0mm
- Biologie = IgEs cajou 21,7kU/L, Ana o3 18,70kU/L, pistache 23,40kU/L
- IgE spécifique noix 54,5kU/L, noisette 25,10kU/L, cor a1 et cor a8 <0,10kU/L, cor a14 : 41,30kU/L, cor a9 : 5,17kU/L



• → décembre 2020 : ITO noisette

- Tolérance : prurit buccal au début
- Maintenance à partir de fin juin
- TPO pleine dose novembre 2021 :
 - SPT6mm, IgE 10,10kU/L, IgG4 7,32mg/L
 - Réaction DCT 6,5g soit 940mg de protéines de noisette

• → mars 2021 : ITO cajou

- Douleur abdominale à la dose 1,2ml et à la dose 5,5ml : baisse de dose x1 semaine puis poursuit du protocole
- Maintenance à partir de septembre
- Persistance de douleur abdominale en cas d'asthénie, régressant spontanément

• → mai 2021 : ITO noix

- Bien toléré
- Protocole réalisé plus lentement du fait des 3 ITO, actuellement environ 1200mg de noix

CAS CLINIQUES

○ Matthieu né le 22/01/2017: allergie arachide

○ Antécédents personnels :

- Asthme allergique chat
- Allergie à l'arachide IgE médiée

○ Antécédents familiaux d'atopie : allergie aux acariens chez le papa. Allergie respiratoires aux pollens, chats, chiens et eczéma chez la maman

○ Histoire de la maladie :

- Accidents de grade 1 à l'arachide à l'âge de 18 mois : après ½ curlys, urticaire
- 2 ans : après 1-2 curlys, conjonctivite, urticaire.

○ Mai 2020 retrouvait :

- SPT : T+5mm, cacahuète 10mm, soja, pistache, cajou, noix 0mm
- Biologie = IgEs arachide **52,7kUI/L**, rArah1 **1,38** ; rArah2 **30 kUI/L** ; rArah6 **35,2** ; rArah3/rArah8/rArah9= **0**
- IgE spécifique sésame, soja, cajou, pistache, noix : 0



- → fév 2021: Initiation d'une ITO arachide selon protocole AIMMUNE adaptée
- Tests cutanés:
 - témoin positif 8 mm, témoin négatif 3 mm
 - arachide (extrait) 8 mm, arachide (natif) 15 mm
- IgE spécifiques :
 - Arachide 44.40 kU/L, rAra h1 1.76 kU/L rAra h2 27.80 kU/L o rAra h6 32.00 kU/L, rAra h3 0.15 kU/L, rAra h8 et 9<0,10
 - IGG4 0,55 mg/l
- TPO N°1: **DCT 97 mg soit 24mg de protéines d'arachide**
- Suivi:
 - **6 semaines:**
 - ½ curly par jour (65 mg arachide = 16m de Prot)
 - **ES: urticaire si efforts (éducation revue)**
 - **4 mois:**
 - 5 curly par jour (700mg environ = 175 mg prot)
 - Bonne tolérance
 - **6 mois:**
 - **Dose de maintenance: 2MMS: 1200 mg (bonne tolérance)**
 - SPT : T+5mm, **arachide extrait 2mm, arachide natif 0mm**
 - Biologie : **IgE spécifique Arachide : 73,80kU/L Ara h1 : 13,70kU/L Ara h2 : 40,30kU/L Ara h3 : 0,76kU/L Ara h6 : 43,40kU/L**
 - **IGG4 6 mg/l**
 - TPO pleine dose 17/01/2022



CAS CLINIQUES

○ Nina née le 18/09/2015: allergie sévère NC

- Antécédents personnels :
 - Surdité bilatérale congénitale (infection CMv durant la grossesse), appareillage auditif
 - RGO important jusqu'à 6 mois de vie
 - Pas de DA, pas de RCA, pas d'asthme. Pas de sensibilisation aux pneumallergènes
 - Eviction FAC, arachide, sésame. Consomme autres légumineuses
- Antécédents d'atopie familiaux : Pas d'atopie au 1^{er} degré
- Histoire de l'allergie :
 - Février 2021 : **accident anaphylactique de grade 3 (vomissement, asthénie, asthme,, urticaire généralisée) après avoir mangé 1 petit morceaux de noix de cajou: EPIPEN 0,15 IM**
 - Consultation Dr GOMEZ mars 2021:
 - TC: T+   7mm, arachide natif 6 mm, **noix de cajou 10mm**, pistache 10mm, noix 10mm, noisette 10 mm, noix de pécan 20 mm, amande 7 mm, noix du brésil 0mm, noix de muscade 0mm, sésame 2mm, pignon de pin 0mm
 - Bilan biologique (mars 2021) :
 - **noix de cajou globale : 100 kUI/l, n ano3 : 97,10 kUI/l**
 - pistache > 100 kUI/l
 - noix > 100 kUI/l avec jug r1 > 100 kUI/l, r jug r 3 : 0,12 kUI/l
 - noisette : 30,40 kUI/l, r cor a14 : 30,50 kUI/l, r cor a 9 : 24 kUI/l, r cor a 1 : 0,15 kUI/l
 - noix de pécan : 24,20 kUI/l

- → Initiation d'une ITO noix de cajou selon protocole AIMMUNE adapté puis pour les autres FAC secondairement
- 26 Juin 2021:
 - TC: NC 10 mm
 - **IgE spécifiques Noix de Cajou : 77 kU/L ; rAna o3 : 0.71kU/L**
- TPO n 1 selon le protocole « NC sévère » :
 - Bonne tolérance d'une **dose totale cumulée : 16.1mL d'une solution diluée à 10⁻² de lait bjorg 4% à la noix de cajou soit environ 1.21mg de protéine de noix de cajou.**
- **Suivi:**
 - 1 mois : 0.6ml de lait dilué 10⁻¹. Très bonne tolérance. (palier de 2 semaines car anxiété initiale)
 - Augmentation par palier de 7 jours
 - 3 mois: **0.8 ml de lait noix de cajou pure (6mg de protéines)**, Très bonne tolérance
 - Fin novembre (5 mois): 5,5 ml par jour bien toléré: **passage à 8ml le 01/12: 60mg de protéines de NC**
 - Bonne tolérance: quelques épisodes de rougeur p ribuccal lors des phases d'augmentation spontanément résolutifs
 - => **objectif dose de maintenance dans 11 semaines**

CAS CLINIQUES



- Alexis né le 28/01/2011, allergies NC + FAC + arachide
- Antécédents personnels :
 - Allergie ancienne à l'œuf cru
 - Allergies alimentaires : légumineuses, kiwi, fruits à coques
 - ITO noisette en cours depuis 2017 : en dose de maintenance depuis fin 2020: TPO pleine dose janvier 2021: DCR 20g de noisette
 - ITO arachide depuis 2017 : en dose de maintenance depuis 2018: TPO pleine dose décembre 2020; bonne tolérance 20g d'arachide
 - TPO lentilles: réintroduction lentilles
 - Dermatite atopique
 - Asthme sévère bien contrôlé sous SERETIDE 125 2-0-2 et SINGULAIR
 - Rhinite obstructive saisonnière dans un contexte d'allergie aux pollens de bouleau + phanères de chat
- Noix de cajou:
 - 2017: Consommation chocolat à la Noix de Cajou: urticaire + douleurs abdominales
 - En 2019 : Consommation de pesto : Angioedeme et douleurs abdominales : Injection d'adrénaline IM
 - Fin 2020 : Consommation de pâtes fourrées au pesto : Douleur abdo prolongée
 - IgE noix cajou : 4.13 kUI/L, Ana O3 : 3.6 kUI/L

- Juillet 2021: Initiation d'une ITO noix de cajou selon le protocole Aimmune adapté
- Tests cutanés:
 - témoin positif 4 mm, témoin négatif 0 mm
Cajou Natif : 8 mm / Cajou Extrait : 7 mm
- IgE spécifiques :
 - **Noix de Cajou : 5.71 kU/L ; rAna o3 : 5.76 kU/L**
 - IgG4 Noix de Cajou : 0.67 mg/L
- TPO sous surveillance: Dose totale cumulée : **environ 1.61 mL de Cajou soit 12 mg de protéine de cajou.**
- Suivi:
 - 1 mois: **bonne tolérance de 2,2 ml de lait NC Bjorg: 16m g de protéines**
 - 4 mois: **1,2 g de noisette (200-220 mg de protéines)**
 - Prurit pharyngé lors des phases d'augmentation sans ttt
 - **Dose de maintenance à atteindre en janvier 2022**

CAS CLINIQUES

○ Mahé né le 28/10/2012: allergies sévères FAC + arachide

○ Antécédents personnels :

- Asthme allergique sous SERETIDE 50 2-0-2 + RC allergique aux graminées
- Dermatite atopique
- Allergies alimentaires multiples: noix de cajou, pistache, noisette: réactions cliniques sévères à pistache et cajou initialement
- Allergies arachide avec ara h 2 élevée à 66 kUI/L en novembre 2020.



○ Noisette :

- Prurit buccal et douleurs abdominales importantes après consommation d'une papillote à la noisette: régression sous ADRENALINE IM.
- 11/20: Noisette 73,6kU/L, rCor a1 16kU/L, rCor a8 1,05kU/L, rCor a9 41,70kU/L, rCor a14 48,50kU/L

- Mars 2021: Initiation d'une ITO noisette selon le protocole Aimmune adapté
- Tests cutanés: Prick-tests : témoin positif 4 mm, témoin négatif 0 mm, **noisette (extrait) 5 mm, noisette (natif) 5mm**
- IgE spécifiques :
 - Noisette >100 kU/L rCor a1 36.60 kU/L rCor a8 0.61 kU/L **rCor a14 43.60 kU/L rCor a9 70.70 kU/L**
- TPO n°1 sous surveillance:
 - Dose totale cumulée tolérée: 1.2 ml de boisson à la noisette 7% soit **12mg de protéines** de noisettes
- Suivi:
 - *Douleurs abdo en augmentant de 6 à 8 céréales (6 mg prot) mais efforts le soir, donc allongements des paliers sur 2 semaines et augmentation + progressive*
 - 5 mois:
 - 200mg de noisette (30mg protéines)
 - Noisette > 100 kUI/L, cor a 8 4.45 kUI/L, cor a 9 35.2 kUI/L, cora 14 66.4 kUI/L, cor a 1 26.8 kUI/L
 - **8 mois:**
 - **900mg de noisette (140 mg de protéines)= ½ dose maintenance**
 - Bonne tolérance

CONCLUSION

- ITO selon le protocole AIMMUNE adapté =
 - Efficace, rapide (<1 an pour atteindre dose de maintenance)
 - - de lassitude
 - - de perdu de vue avec suivi télécs régulier
 - Dose de maintenance atteinte + rapidement qu'avec le protocole TPO/6 mois
 - Bien tolérée
 - Pour l'arachide
 - Mais aussi FAC et légumineuses
- **1^{er} TPO en HDJ avec DCT faible**
- **Poursuite augmentation chaque semaine à domicile**
- Adaptation en fonction des ES au cas par cas
- Objectif: atteindre la dose de maintenance à 300mg de protéines
- Début avant 5 ans si possible car meilleur tolérance
- ITO à plusieurs aliments de manière conjointe pour élargir le régime avant l'adolescence
- Nécessité de **pouvoir caractériser au mieux les « bons répondeurs » et les « + à risque »**
 - Quels patients à l'hôpital?
 - Quels patients à domicile?

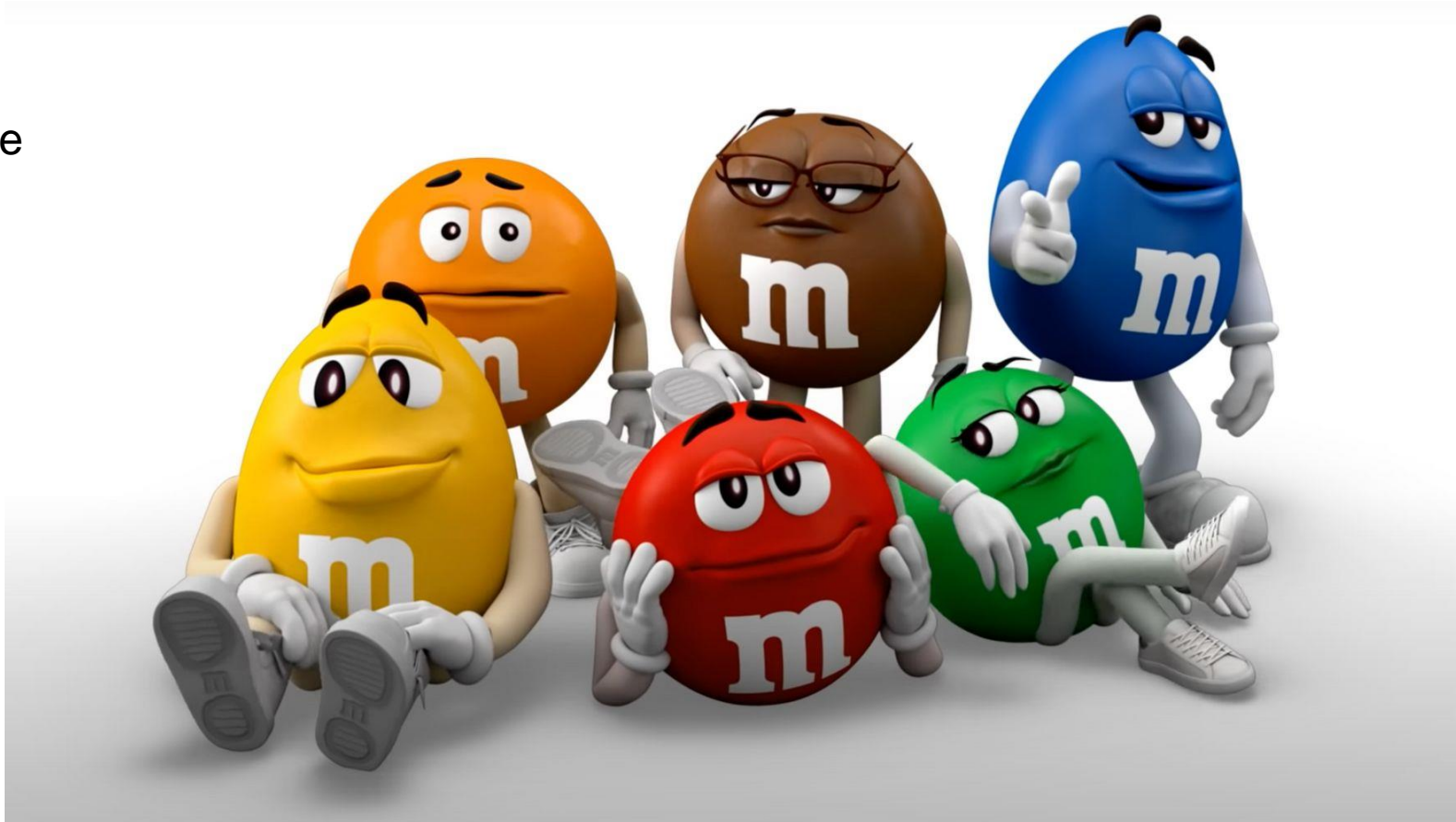
- Nécessité d'études prospectives
- Harmonisation des pratiques en France = 1 des objectifs du GTAAA



Florence

Marie

Mathilde



Camille

Priscille

Karine

L'équipe des allergologues de l'HFME vous remercie pour votre attention et vous accueille en stage quand vous voulez ! ;-)

