

# Que faut-il penser de l'induction de tolérance aux aliments?

**Fabienne Rancé**

Paris, 20 novembre 2010



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

# CFP<sup>2</sup>A

# Allergie alimentaire de l'enfant: *Un problème quotidien*

– US <sup>1</sup>	2009	4.0-5%
– Denmark <sup>2</sup>	1999	2.3% (at 3 years)
– France <sup>3</sup>	2005	4.7% (3-15 years)
– UK, isle of Wight <sup>4</sup>	2004	1.6% at 6 years)
– UK, isle of Wight <sup>5</sup>	2008	5% (at 3 years)
– Hong-Kong <sup>6</sup>	2008	4.6% (2-7 years)

1. Sampson HA. *AAAAI* 2009

2. Rancé F et al. *CEA* 2005;35:167-72

3. Osterballe T et al. *PAI* 2005;16:567-73

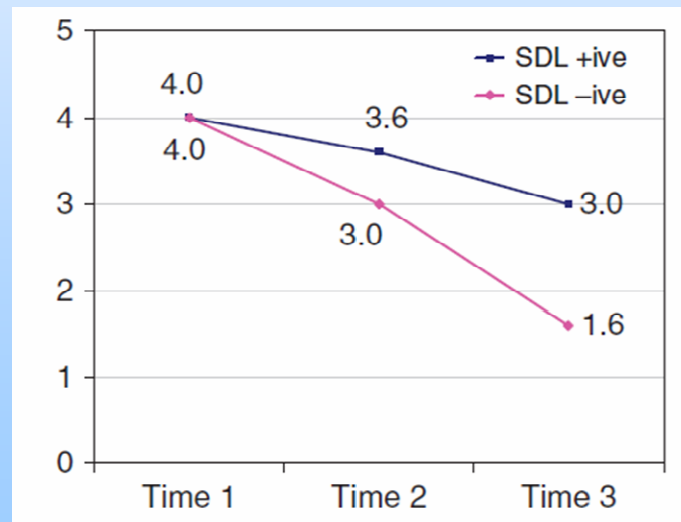
4. Venter C et al. *PAI* 2006;17:356-63

5. Venter C. *Allergy* 2008;63:354-9

6. Leung TF et al. *PAI* 2009;20:339-46

# Les allergies alimentaires altèrent la qualité de vie

- Primeau 2000, 190 peanut allergy vs 111 rheumatologic disease
- Sicherer 2001, 253 FA in children and adolescent
- Avery 2003, 20 peanut allergy vs 20 insulin-dependent diabetes mellitus
- Marklund 2004, 1451 adolescents reactive to food
- Bollinger 2006, 87 food allergic children
- Flokstra-de Blok 2008, Flokstra-de Vlok 2010; 65:1031-8
- Gupta RS et al. PAI 2010; 21-921-37



- **Health total cost:** 29.4 millions € / an (Stadkevicius E et al. J Med Econ 2010;13:119-28)





# Un questionnaire qualité de vie spécifique validé en français!

- Pour enfants et adolescents 7-12 ans
- Pour les parents d'enfants 0-12 ans

En raison de son/ses allergie(s) alimentaire(s), mon enfant se sent.....	Pas du tout <span style="float: right;">→</span> Extrêmement						
	1	2	3	4	5	6	7
1 Anxieux par rapport à la nourriture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Différent des autres enfants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Frustré par les restrictions de son régime alimentaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Effrayé d'essayer des aliments non familiers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Préoccupé(e) que je m'inquiète qu'il/elle fasse une réaction à un aliment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

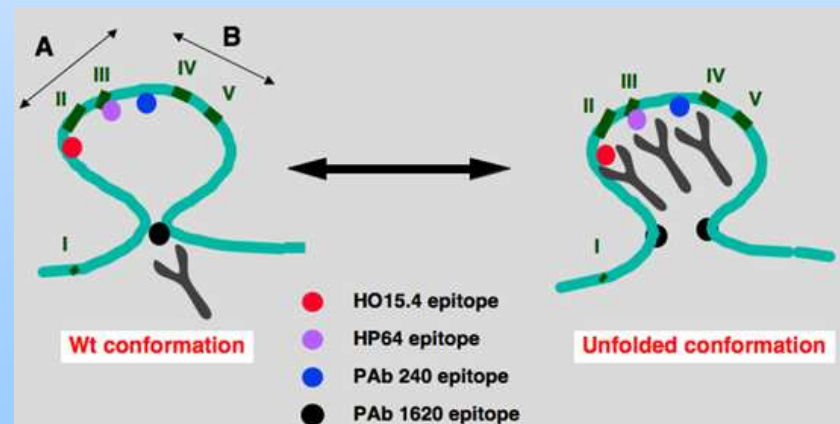
*Les bases*  
*L'induction de tolérance*

# Histoire naturelle de l'allergie alimentaire

Food	Usual Age at Onset	Cross-Reactivity	Usual Age at Resolution
 Hen's egg white Cow's milk	6–24 mo	Other avian eggs	7 yr (75% of cases resolve)* 5 yr (76% of cases resolve)*
 Peanuts Tree nuts Sesame seeds	6–24 mo –7 yr; in adults, onset occurs after cross-reactivity to birch pollen	Other legumes, peas, lentils; coreactivity with tree nuts Other tree nuts; coreactivity with peanuts	Persistent (20% of cases resolve by 5 yr) Persistent (9% of cases resolve after 5 yr) Persistent (20% of cases resolve by 7 yr)
 Fish Shellfish	Late childhood and adulthood Adulthood (in 60% of patients with this allergy)	None known; coreactivity with peanuts and tree nuts Other fish (low cross-reactivity with tuna and swordfish) Other shellfish	Persistent† Persistent
 Wheat‡ Soybeans‡ Kiwi Apples, carrots, and peaches§	6–24 mo 6–24 mo Any age Late childhood and adulthood	Other grains containing gluten Other legumes Banana, avocado, latex Birch pollen, other fruits, nuts	5 yr (80% of cases resolve) 2 yr (67% of cases resolve) Unknown Unknown

# Tenir compte de l'allergénicité des protéines

- Glyco-protéines, 10-70 kd, stable chaleur acide et protéases
- **Préparation des aliments:** grillage, émulsification augm. allergénicité de l'arachide
- Epitopes conformationnels et tolérance aliments cuits



Sicherer and Sampson JACI 2010; 125(2 Suppl 2):S116-25

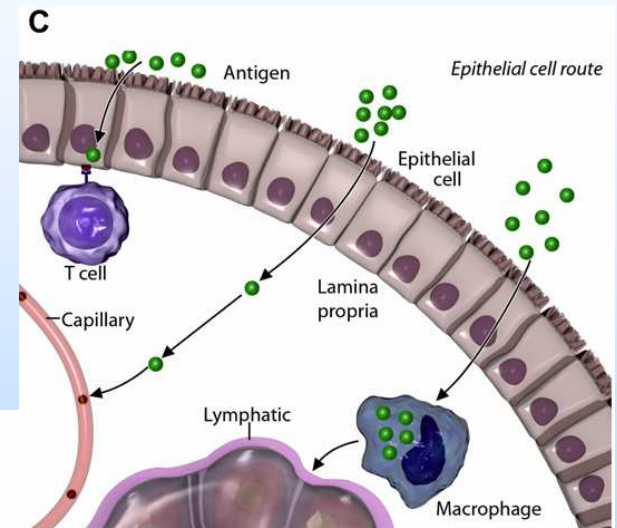
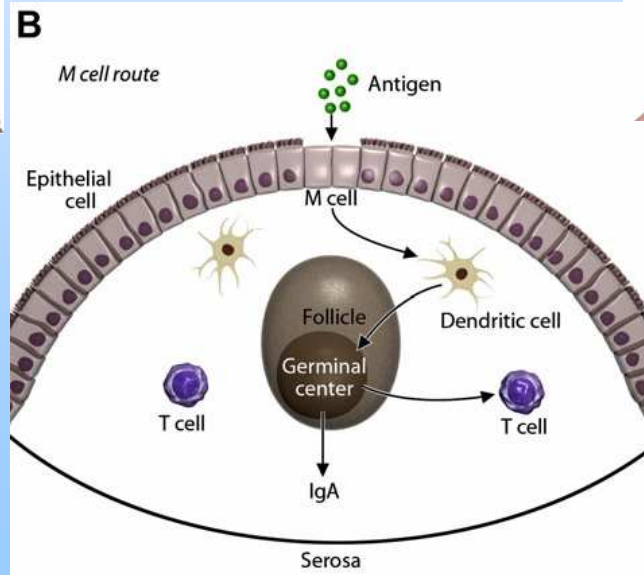
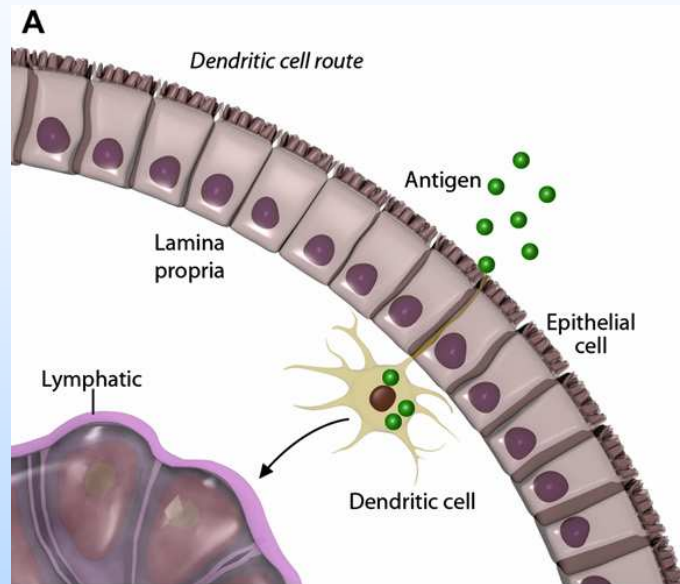
# Le régime d'éviction est difficile : les réactions allergiques par exposition accidentelle sont fréquentes

- 88 APLV âge moyen 32,5 mois
- Questionnaire
  - 35 enfants (40%) ont eu 53 réactions l'année précédente
  - 15% sont sévères (OR 10,2; CI95% 1.13-91.54; si asthme)
  - Aucune R sévère initiale

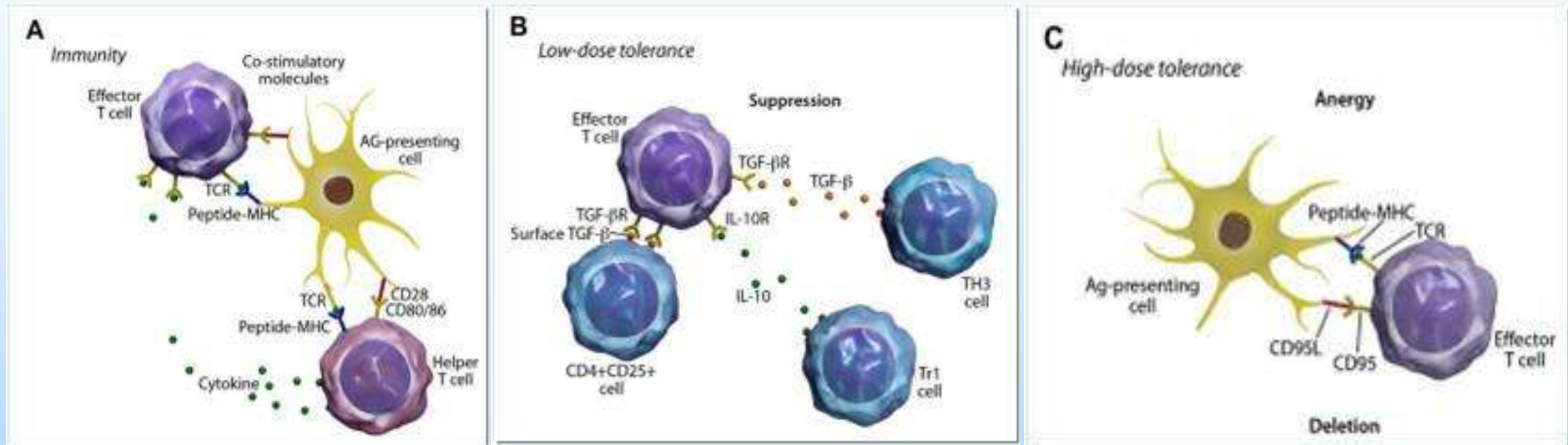


# Mécanisme de la tolérance

## Présentation de l'antigène dans le TD



# Mécanismes de la tolérance orale



T-cell receptor ligation with peptide-MHC complexes

Low doses of Ag favor tolerance

High-dose tolerance (anergy or deletion)



*Les bases*  
*L'induction de tolérance*

# Alternatives thérapeutiques

## IT non spécifique

-  Anti-IgE (Leung NEJM 2003)
-  Herbes chinoises (Li JACI 2005)

## ITS

-  Voie injectable (Oppenheimer JACI 1992, Nelson JACI 1997)
-  Protéines recombinantes (Li JACI 2003)

# Immunothérapie aux aliments

## *Historique*

- **1912** : egg oral immunotherapy<sup>1</sup>
- **1956** : milk oral immunotherapy, 1 case<sup>2</sup>
- **1984** : cases report<sup>3</sup>
- **2004** : 20 children, >6 y, CMA

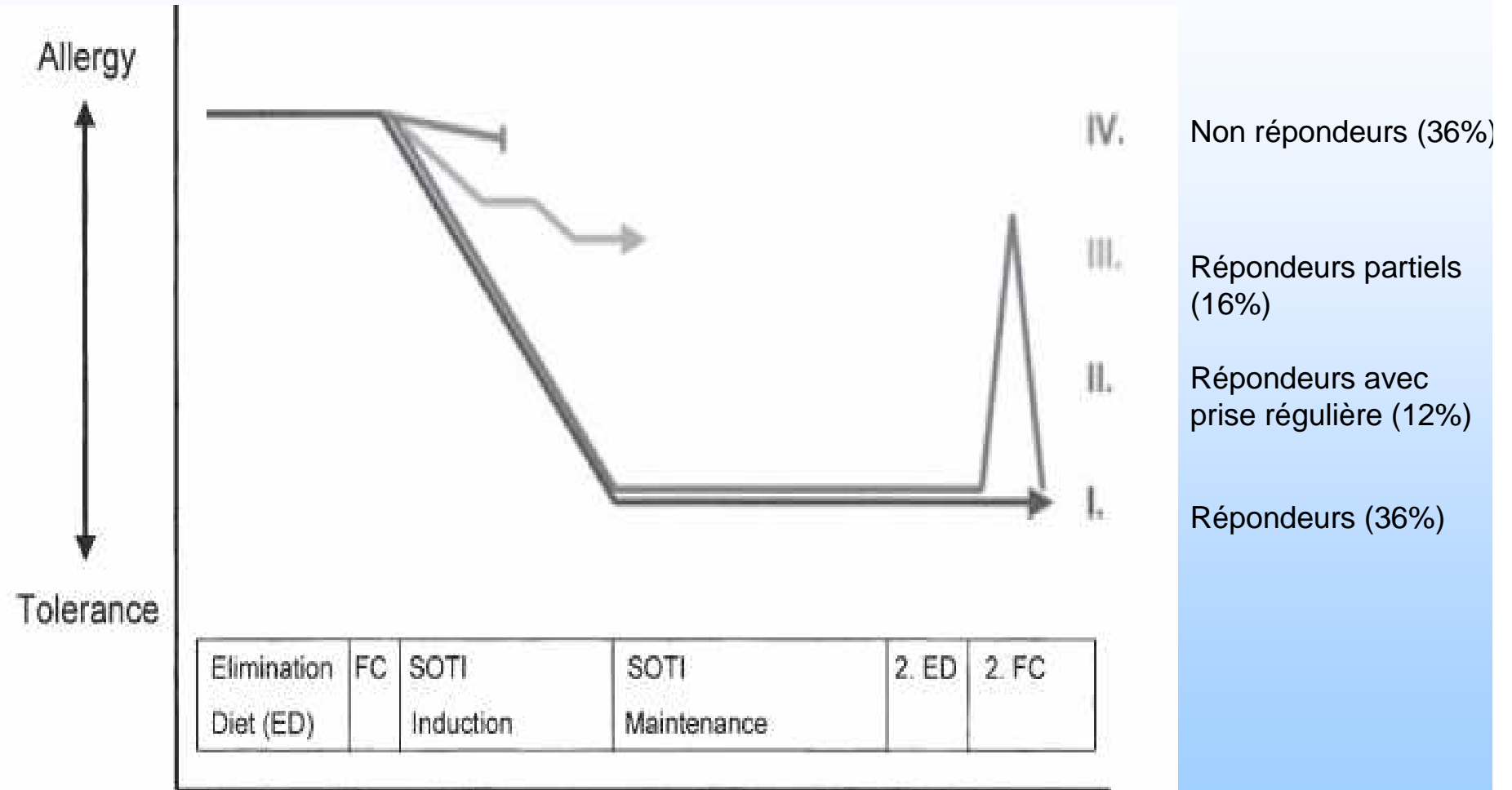
1. Schloss OM. Am J Dis Child 1912;3:341-3
2. Pasteur Vallery Radot, Blamoutier P. Sem Hop Paris 1956;32:2841-3.
3. Patriarca C al. Allergol et Immunopathol 1984;12:275-81.
4. Meglio et al. Allergy 2004 ; 59 : 980-7

# Immunothérapie spécifique

## *Quelle voie?*

- **Voie orale** (Mansfield L. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:266-7; Patriarca G et al. Dig Dis Sci 2006;51:471-3...)
- **Voie subL puis orale** (Patriarca G et al. Dig Dis Sci 2007;52:1662-72) - lait œuf poisson
  - 42 enfants <16 ans vs 10 enfants régimes
  - Succès 85,7% des cas
- **Sublinguale** : lait (de Boissieu Allergy 2006), noisette (Enrique JACI 2005), kiwi (Mempel JACI 2003; Kerzl R et al. JACI 2007)
- **Epicutanée**: lait (Dupont JACI 2010)

# ITO : 4 profils cliniques



# ITO œuf



TABLE II. Subject demographics at enrollment

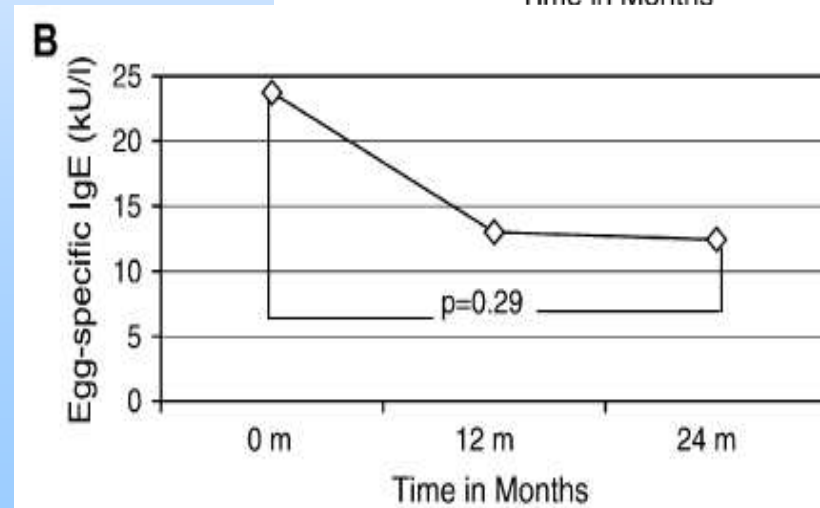
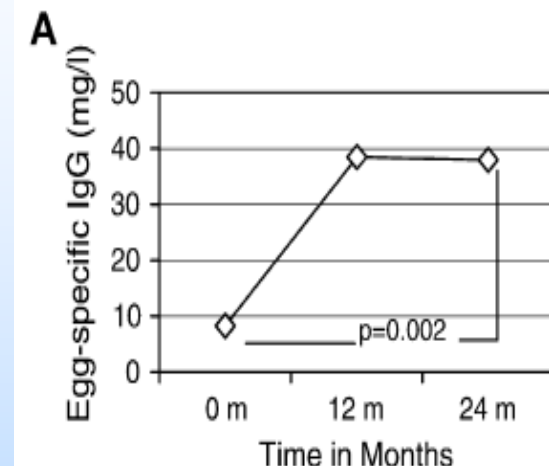
Subject no.	Age	Symptoms with prior egg exposure*	Comorbid conditions	Other food allergies
001	14 mo	Urticarial rash, rhinorrhea	AD	Milk, peanut
002	5 y	Urticarial rash	AD, asthma	Milk, peanut, wheat
003	6 y	Urticarial rash	AD, asthma	Milk
004	4 y	Urticarial rash	AD	Milk, peanut
005	19 mo	Urticarial rash, abdominal pain, emesis	AD	None
006	16 mo	Urticarial rash, abdominal pain	AD	Milk, peanut, wheat
007	7 y	Urticarial rash	AD, asthma	Peanut

7 patients sans atcd de CA  
24 mois  
4 guéris, 3 partiels

# Tolérance orale : œuf



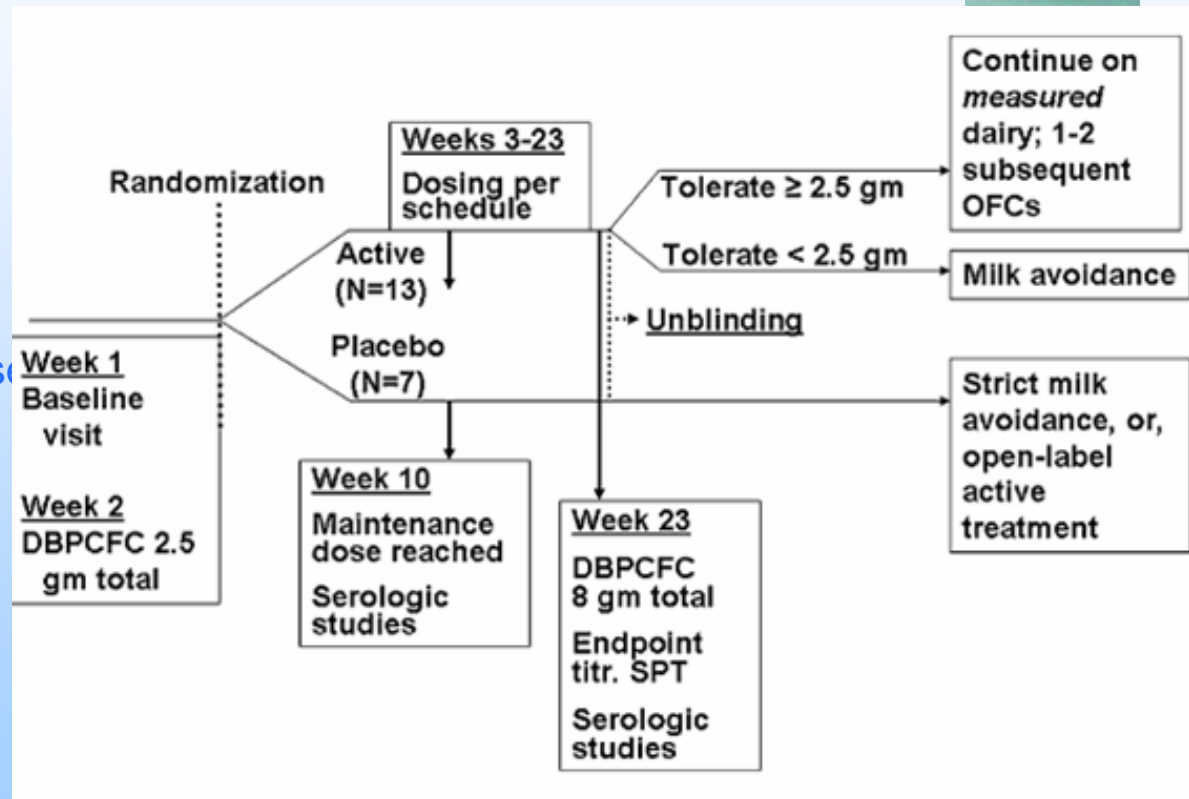
- 21 patients inclus en 2008
- 2 échecs
- Effets secondaires
  - Prurit
  - Urticaire
  - Douleur abdominale



# ITO lait de vache



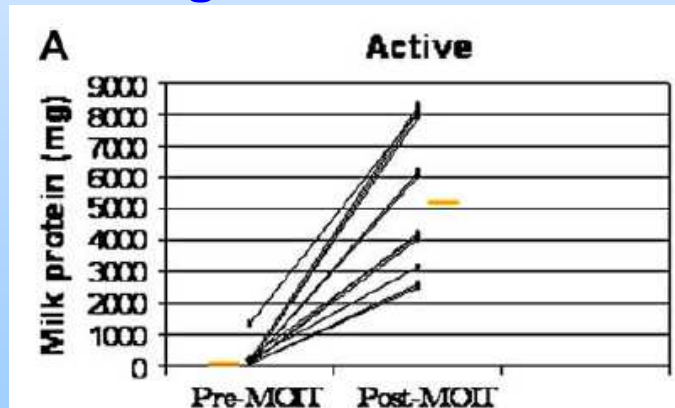
- 20 APLV âgés de 6 à 21 ans
- Randomisation 2/1
- 3 phases
  - Rush
  - Doses/J avec augm des doses par sem. en hospit.
  - Entretien /j à domicile
- TPODA, SPT, s-IgE avant et après



## Données concernant les effets adverses

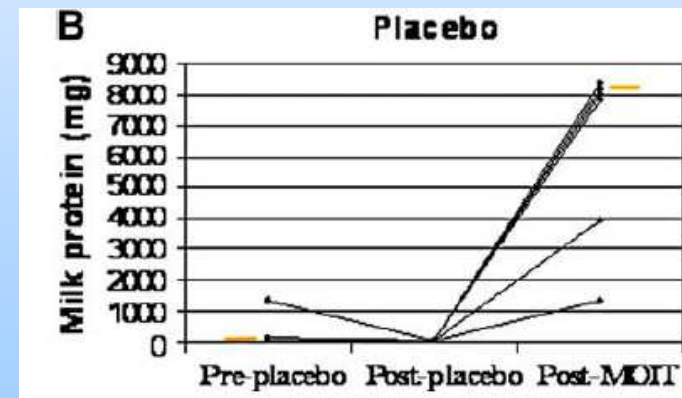
	% of doses with R%treat per child		
	Active	Placebo	p
Total R	35	1	.02
Local symptoms	16	1	.006
Respiratory	1	1	NS
Multiple systems	1	0	.01
Epinephrine	0	0	

### Change in milk dose threshold



$p = .0003$

Median cumulative dose  
40 mg to 5140 mg after OIT  
(range 2540-8140 mg)

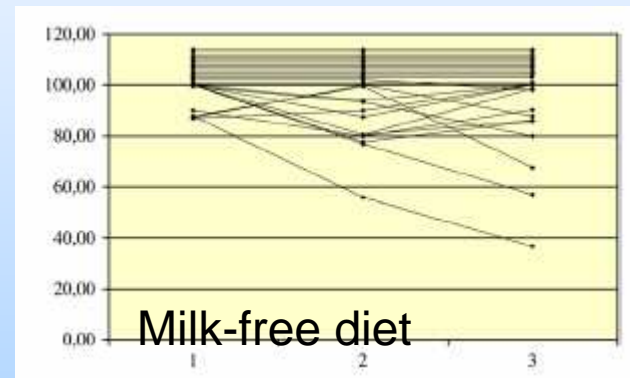
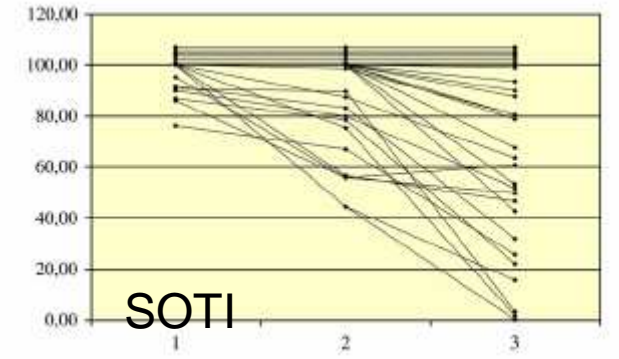


40 mg at the baseline challenge and  
follow-up

Skripak JM et al. JACI 2008; 122:1154-60

# ITO chez des enfants APLV sévère

- 97 enfants âgés de 5 à 17 ans
- IgE-s lait > 85 kUA/L
- TPODA
- Inclus si signes < 0.8 ml de lait



- A 1 an, groupe SOTI
- 36% (11/30) tolérants sans restriction
- 54% (16/30) tolèrent entre 5-150 mL lait/j
- 10% (3) arrêt du protocole pour réactions

Longo G et al. JACI 2008; 121;343-7

# ITO chez des enfants APLV sévère

**Group A** : symptoms and treatment requires at the hospital (10 d) and at home (1 year)

	in-hospital	at-home
Steroids	8/16	17/35
Neb. epineph.	18/22	6/9
IM epineph.	4/4	1/1

**Narisety SD et al JACI 2009;124:610-2**

15 enfants 6-16 ans

Suivi 3 à 17 mois

Effets secondaires constants

Longo G et al. JACI 2008; 121;343-7

# ITO arachide



**■ Clark AT et al. Allergy 2009;64:1218-20**

- 4 enfants, augm. DCR

**■ Hofman AM et al. JACI 2009;124:286-91**

- Augm FoxP3 Tregs

**■ Blumchen K et al. JACI 2010;126:83-91**

- 23 enfants, 7/14 tolèrent 15 g d'arachide

**■ Thyagarajan A et al. JACI 2010;126:31-2**

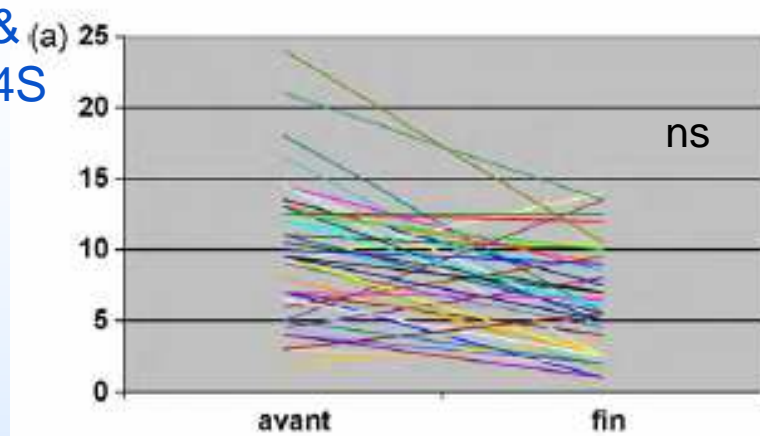
- Prometteur mais manque de recul / risque, dose, sélection patients, efficacité

**■ Moneret-Vautrin DA et al. RFA 2010;50:434-42**

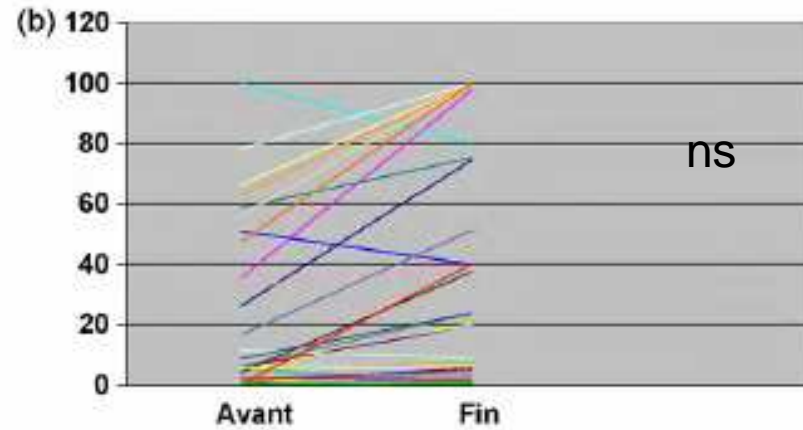
- 48 patients, efficacité 92,1%, réactions sérieuses 16%

17 S  
&  
34S

Prick-test arachide grillée (mm)

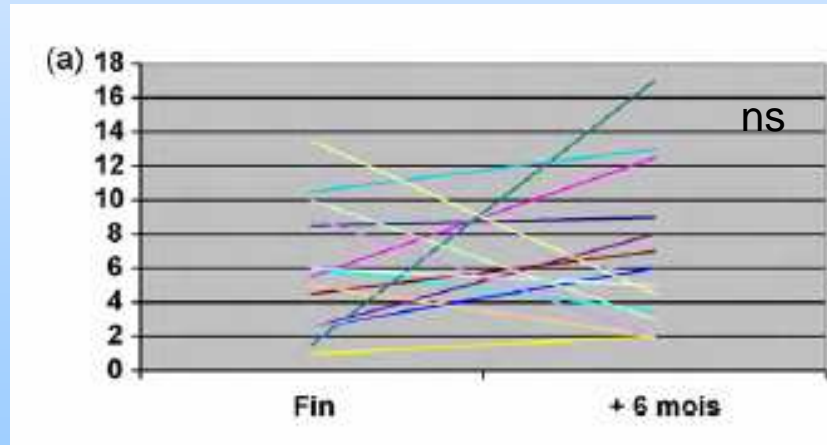


IgE arachide totale (KU/l)

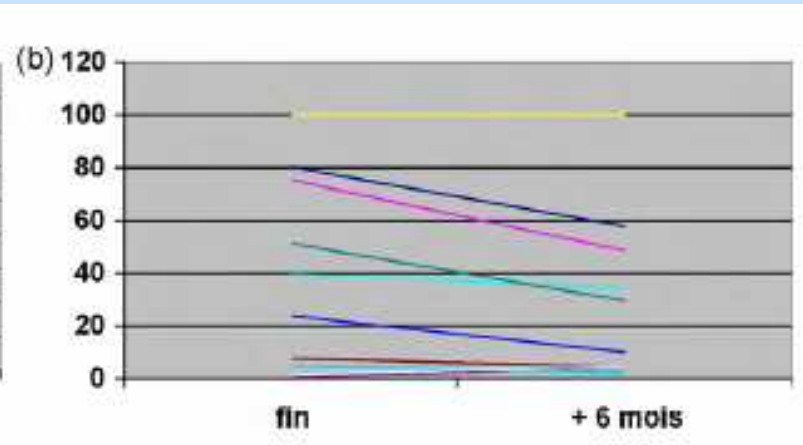


avant IO et en fin d'escalade des doses

Prick-test arachide grillée (mm)



IgE arachide totale (kU/l)



Entre la fin escalade doses et 6 mois de maintenance

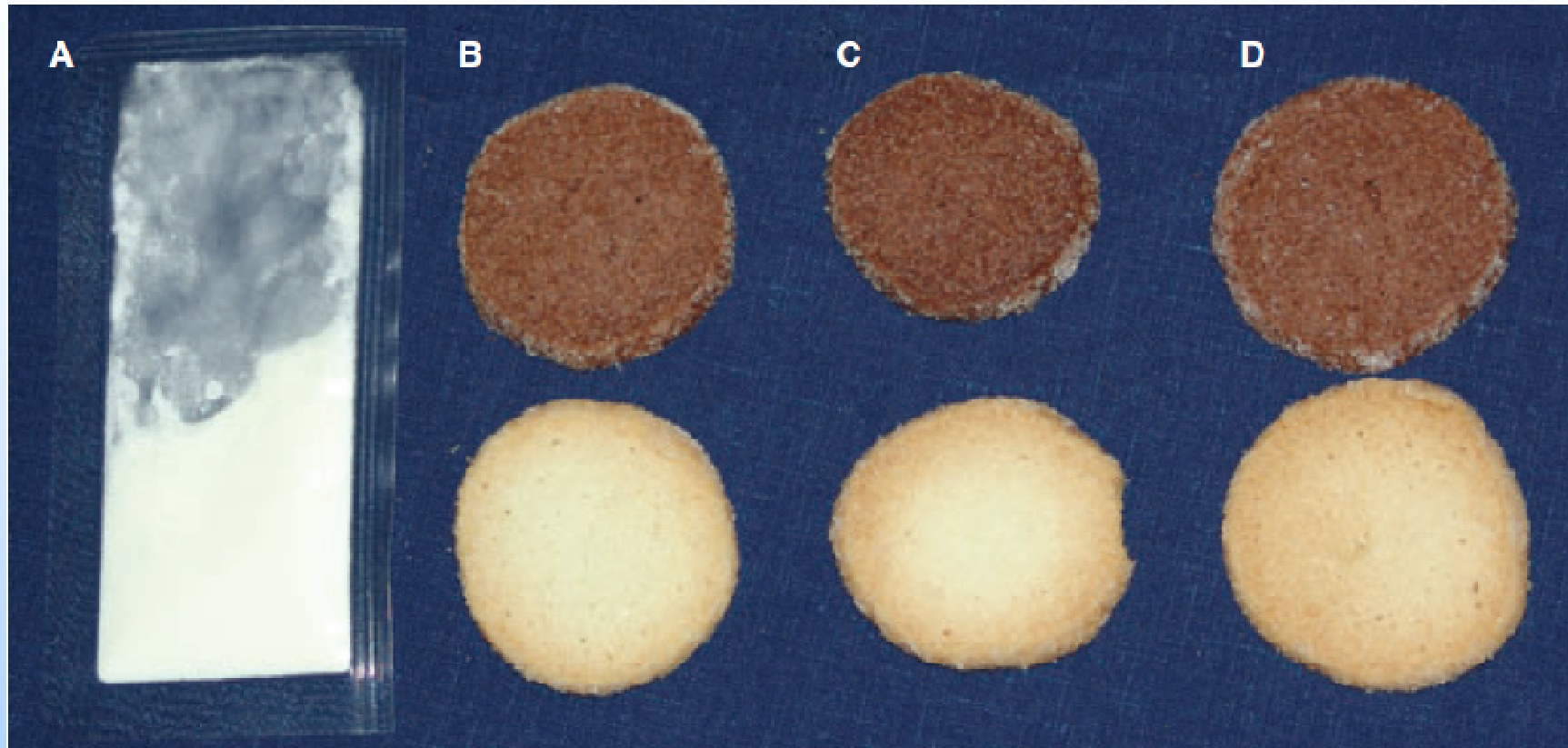
# Facteurs de risque de réactions au cours de l'ITO

- Exercice physique
- Infections virales
- Dose administrée estomac vide
- Menstruations
- Exacerbation de l'asthme

# Résumé des études ITO

Auteurs	aliment	n	efficacité
Buchanan	œuf	7	4/7 (57%)
Morisset	57L,84o	141	89%L,69%o
Longo	Lait	60	11/30 (37%)
Patriarca	8L,8o,2P	19	62% L, 75% O, 100% P
Skripak	lait	20	tous (40 à 5140mg)
Staden	Lait/œuf	14L/11o	9/25 (36%)
Jones	Arachide	n=29	27/35 (77%)

# ITO : quel produit? Exemple de l'œuf



A blanc d'œuf deshydraté

B biscuit cuit avec blanc d'œuf réduit en ovomucoïde

C biscuit contenant du blanc d'œuf cuit


D biscuit sans blanc d'œuf

# Les problèmes pratiques de l'ITO

## Indications variables

-  Allergie persistante, sans CA, IgE-s basses, DCR élevée
-  Demande des parents, qualité de vie altérée

## Objectifs

-  Alimentation normale pour le médecin / Diminuer le risque d'accident pour les parents

## Incidents

-  Digestifs au CA (n=1) / 5 arrêts et 1 perdu de vu

## Conclusion

-  Connaître la gestion d'une réaction allergique
-  Information et éducation de la famille

# ITS sublinguale lait de vache

## Protocole Lactaïde (Paris, Toulouse, Lille, Lyon)

### Etude préliminaire :

De Boissieu D, Dupont C. Allergy 2006 : 61 : 1237-8.

### Objectif :

Evaluer l'efficacité de l'ITSL au lait chez l'enfant > 5 ans avec APLV IgE

### Méthodes :

TPODA

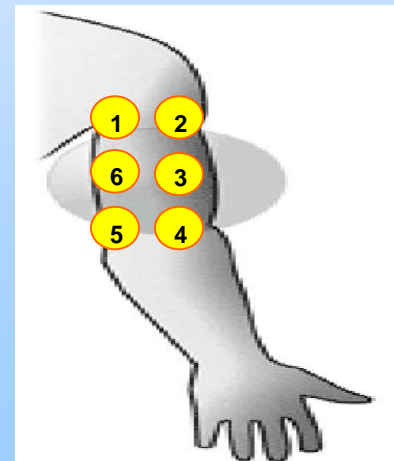
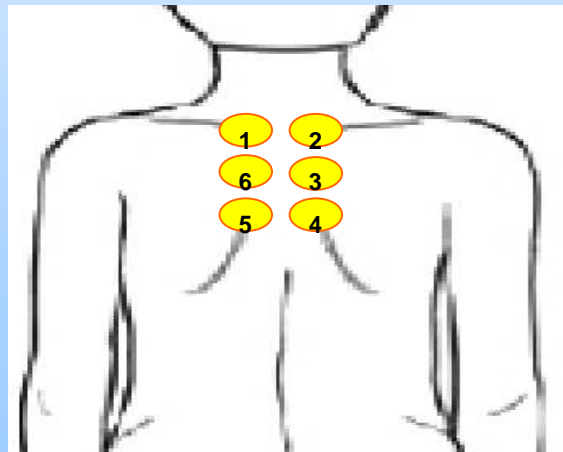
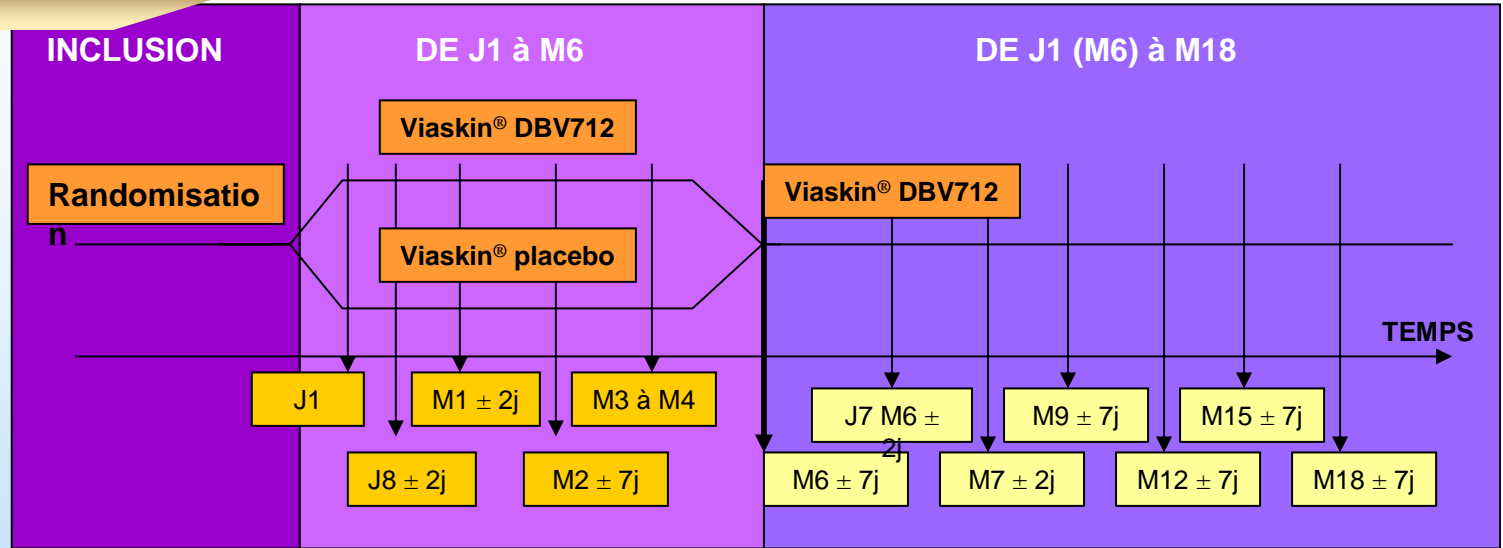
Dose cumulée réactogène < 100 ml, IgE-s +

### Randomisée

<b>TPO à 6 et 12 mois</b>	<b>Histoire naturelle</b>	<b>ITSL</b>	<b>HN+ITSL</b>
Guéris	1/7 (14%)	5/23 (22%)	1/5 (20%)
T partielle	-	13 (56%)	-
Amélioration	2 (28%)	18 (78%)	4/5 (80%)
Pas d'amélioration	4 (57%)	5 (22%)	-

# ARACHOLD

## ITS voie épicutanée



Mondoulet L et al. CEA 2010;40:659-67  
Dupont C et al. JACI 2010;125:1165-7

# Conclusion

- Protocoles thérapeutiques attendus ++
- Peu coûteux, pas d'immunosuppresseurs
- Efficacité variable selon les aliments (36-100%)
- Tenir compte choix familles (DunnGalvin Pediatrics 2009)
- **A pratiquer dans centres spécialisés**
- Recherches attendues / dose d'entretien, durée, efficacité fct âge, maintien tolérance, modifications immunologiques, résultats à long terme